

## **BAB II**

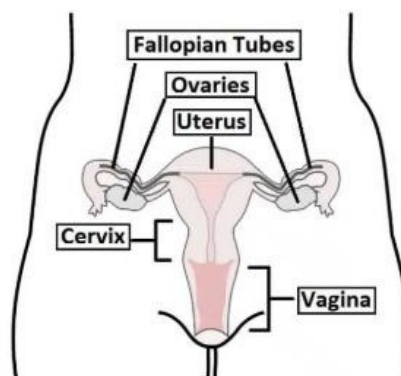
### **LANDASAN TEORI**

#### **2.1 Tinjauan Pustaka**

##### **2.1.1 Pengertian Kanker Serviks**

Kanker leher rahim atau kanker serviks adalah sebuah keganasan sel tumor pada lapisan permukaan (epitel) dari leher rahim. Sel-sel tersebut yang akan mengalami peradangan akibat adanya infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) yang menyebabkan perubahan sifat tidak seperti sel normal yang lainnya. Serviks adalah bagian yang terendah dari rahim atau uterus yang menonjol ke bagian atas, bagian leher rahim terpisah dengan rahim yang berbentuk silinder, yang memiliki panjang sekitar 2,5-3 cm mengarah ke bawah dan belakang (Cendraiwati, 2021)

##### **2.1.2 Anatomi Serviks**



Gambar 2 1 Anatomi Serviks

Sumber: Thompson, 2020

Serviks merupakan bagian 1/3 bawah dari uterus, berbentuk silindris, menonjol ke arah vagina depan atas dan berhubungan dengan vagina melalui ostium, uteri eksternal. Kanker dapat timbul dari permukaan vagina (parsio) atau kanalis servikalis. Aliran limfe dari serviks pre dan post ureteral dan ligamentum sakrouterina ke arah kelenjar stasiun pertama yaitu parametrium, iliaka interna, iliaka eksterna, presakral dan iliaka komunis. Kelenjar paraaorta merupakan stasiun kedua (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021)

### **2.1.3 Epidemiologi**

Kanker serviks adalah kanker paling umum keempat pada wanita di seluruh dunia dengan sekitar 660.000 kasus baru dan sekitar 350.000 kematian pada tahun 2022 (WHO, 2024). Sementara kondisi di Indonesia menunjukkan bahwa angka kejadian penyakit kanker pada perempuan yang tertinggi adalah kanker payudara yaitu 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk yang diikuti kanker leher rahim (serviks) sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk, hal ini menggambarkan bahwa setiap tahun terdapat 50 perempuan di Indonesia meninggal akibat kanker leher rahim (Kumala, dkk, 2024).

### **2.1.4 Etiologi**

Kanker berawal dari tumbuhnya sel yang normal menjadi abnormal akibat dari adanya mutasi genetik. Pada sel yang sehat akan tumbuh dengan kecepatan yang normal dan teratur sedangkan pada sel

kanker tumbuh dengan kecepatan yang tidak normal dan tidak terkontrol yang dapat membentuk semua masa disebut tumor. Hal itu dapat terjadi pada saat wanita itu melakukan hubungan seksual dan tertular virus HPV. (Cendraiswati, 2021)

Tipe HPV genital terdapat 40 jenis, 15 tipe diantaranya bersifat onkogenik. Lebih dari 70% kanker serviks didominasi oleh HPV subtype 16 dan 18. Pada kondisi awal, infeksi HPV bersifat sementara, dimana virus tidak menyebabkan neoplasia serviks. Namun bilamana infeksi HPV nya terjadi secara persisten, maka infeksi dapat berkembang menjadi CIN bahkan kanker serviks, dimana proses ini dapat terjadi dalam waktu sekitar 15 tahun, walaupun Sebagian kasus melaporkan dapat terjadi lebih cepat (HOGI, 2018)

### **2.1.5 Tipe Kanker Serviks**

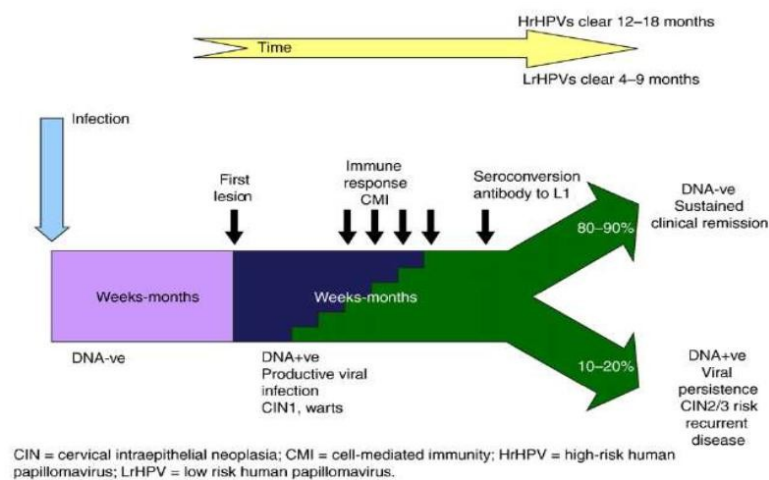
Tipe utama kanker serviks berdasarkan pengamatan di mikroskop adalah karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Berikut tipe kanker serviks:

- a. Karsinoma sel skuamosa (sekitar 80-85% kasus)
- b. Adenokarsinoma
- c. Karsinoma Adenoskuamosa
- d. *Small cell carcinoma*
- e. *Neuroendocrine tumor glassy cell carcinoma*
- f. *Villoglandular carcinoma*
- g. *Undifferentiated carcinoma*

(Deverakonda & Gupta, 2016) (RAMA, 2016)

### 2.1.6 Patofisiologi Kanker Serviks

Kanker serviks didahului oleh lesi prekanker yang disebut neoplasia intraepitel serviks / NIS (*Cervical Intraepithelial Neoplasia* /CIN) yaitu awal perubahan menjadi karsinoma serviks invasif. Pada lesi prekanker terjadi perubahan dari struktur sel menjadi sel yang abnormal. Sel tersebut berubah bentuk dan ukuran nucleus membesar, dan sitoplasma sel menyusut. Peran infeksi HPV pada kanker serviks ditunjukkan oleh ditemukannya infeksi HPV pada CIN (semua grade) dan *adenocarcinoma in situ* (AIS). Infeksi *high-risk* HPV merupakan faktor yang besar untuk perkembangan carcinoma pada cerviks.(Novalia, 2023).



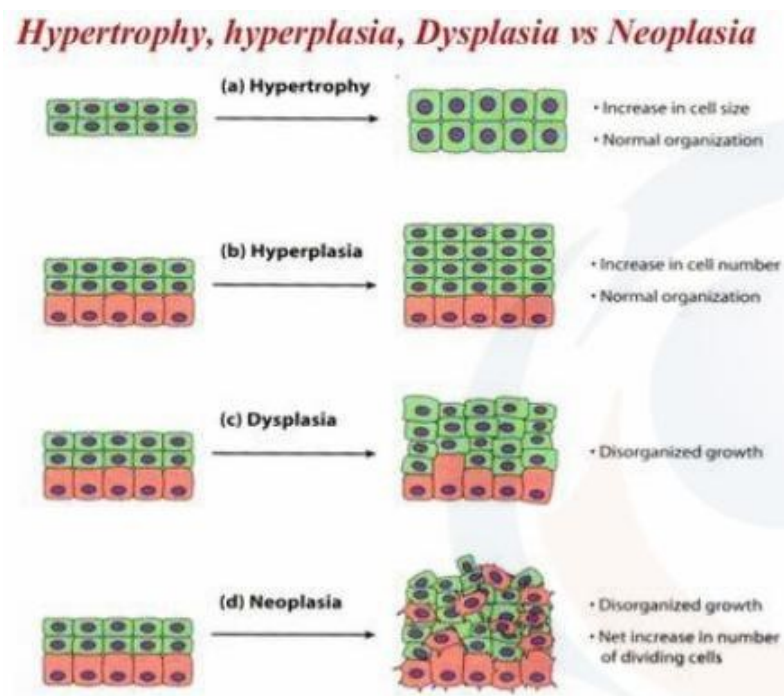
Gambar 2 2 Proses infeksi HPV pada kanker serviks

Sumber. Novalia, 2023

Sel kanker memiliki karakteristik sebagai berikut:

1. Sel kanker mampu mencukupi kebutuhan sinyal pertumbuhannya sendiri. Sinyal pertumbuhan diperlukan agar sel dapat terus membelah. Berbeda dari sel normal, sel kanker dapat tetap dan terus tumbuh.
2. Tidak sensitif terhadap sinyal anti pertumbuhan. Sel kanker tidak merespon adanya sinyal yang dapat menghentikan terjadinya pertumbuhan dan pembelahan sel. Dengan demikian, sel kanker dapat terus membelah.
3. Sel kanker mampu menghindari dari mekanisme apoptosis. Apoptosis merupakan program bunuh diri sel ketika sel tersebut mengalami kerusakan, baik struktural maupun fungsional, yang tidak dapat ditolerir lagi. Namun sel kanker dapat menghindari dari kematian dengan mengeblok jalur terjadinya apoptosis dalam sel.
4. Sel kanker memiliki potensi tak terbatas untuk mengadakan replikasi
5. Sel kanker mampu menginduksi angiogenesis untuk mencakup kebutuhannya akan oksigen dan nutrisi. Pada tahap perkembangan tumor yang hiperproliferatif, sel-sel tumor akan mengekspresikan protein proangiogenic sehingga akan terbentuk cabang baru pada pembuluh darah yang menuju ke kanker yang kemudian akan mensuplai kebutuhan nutrisi dan oksigen dari sel kanker.
6. Sel kanker mampu menginvasi jaringan di sekitarnya dan membentuk anak sebar. (Novianti et al., 2020)

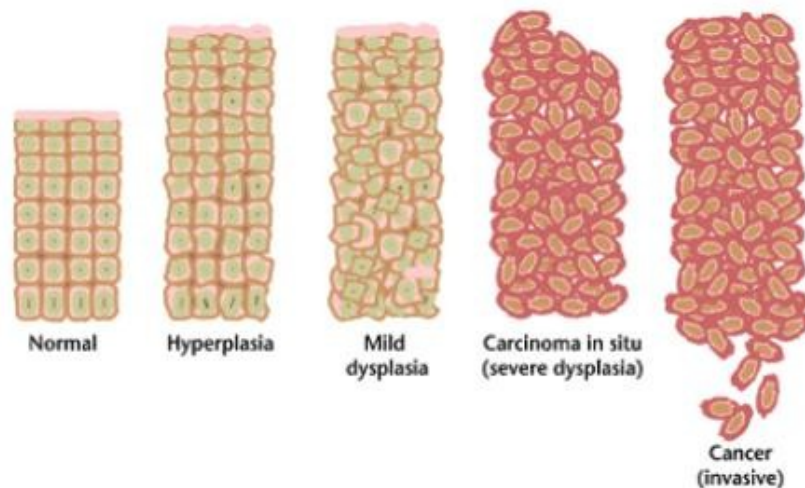
Kondisi-kondisi yang dapat menyebabkan perubahan sel normal menjadi sel kanker adalah hiperplasia, displasia, dan neoplasia. Hiperplasia adalah keadaan saat sel normal dalam jaringan bertumbuh dalam jumlah berlebihan. Displasia merupakan kondisi Ketika sel berkembang tidak normal dan pada umumnya terlihat adanya perubahan pada nukleusnya. Pada tahapan ini ukuran nucleus bervariasi, aktivitas mitosis meningkat, dan tidak ada ciri khas sitoplasma yang berhubungan dengan diferensiasi sel pada jaringan. Neoplasia merupakan kondisi sel pada jaringan yang sudah berproliferasi secara tidak normal dan memiliki sifat invasif (Novianti et al., 2020).



Gambar 2 3 Tahapan pada pertumbuhan sel kanker

Sumber : Novianti et.al, 2020

Berikut ini adalah gambaran perkembangan sel normal dan akhirnya menjadi sel kanker:



**Gambar 2. 1 Perkembangan sel normal menjadi sel kanker**

**Gambar 2 4 Perkembangan sel normal menjadi sel kanker**

**Sumber : Wikipedia, 2025**

Penjelasan secara lengkap menurut sebagai berikut:

1. CIN 1 : Hiperplasia atipikal ringan yaitu 1/3 sel di bagian bawah epitel skuamosa serviks susunannya menjadi kacau, polaritasnya lenyap, dismorfosis inti, hyperkeratosis, ukuran dan morfologi inti tidak beraturan, kromatin bertambah, kasar, rasio nukleositoplasma kacau, tampak mitosis atipikal.
2. CIN 2 : Hiperplasia atipikal sedang 2/3 bagian epitel skuamosa serviks mengalami hiperplasia atipikal, heteropia sel jelas, mitosis banyak.
3. CIN 3 : Hiperplasia atipikal berat dan karsinoma in situ : Hiperplasia atipikal berat menunjukkan hiperplasia atipikal mengenai 2/3 lebih lapisan epitel, hanya 1-2 lapis sel permukaan masih normal, mitosis

tampak di seluruh lapisan epitel, karsinoma in situ menunjukkan sel hiperplasia atipikal menempati seluruh lapisan epitel skuamosa serviks, tapi membrane basal masih intact, tanpa infiltrasi interstitial. Hiperplasia atipikal dan karsinoma in situ seringkali mengenai glandula tubular uteri.

Manifestasi Kanker Serviks menurut Setiawati, 2014 gejala klinis pada kanker serviks yang biasanya timbul antara lain :

- a. Perdarahan pada vagina saat berhubungan seksual, pasca menopause, atau diluar haid. Akan adanya vagina dischare yang berwarna keputihan, seperti nanah dan berbau disertai nyeri pada pinggang.
- b. Kulit kelamin berubah warna menjadi merah muda, lunak dan bentuk bervariasi mulai dari yang datar hingga tinggi dan juga berbentuk seperti kembang kol.
- c. Terdapat lesi pada bagian belakang mulut vagina yang akan menyebar ke vulva menyebabkan rasa tidak nyaman.
- d. Lesi yang disebabkan oleh HPV, seperti kulit biasanya dapat didiagnosa secara kasat mata dengan anamnesa dan pemeriksaan penunjang

(Cendraiswati, 2021)



Sistim penetapan Stadium Klinik Kanker Serviks berdasarkan FIGO 2009.

**Tabel 2. 1 Stadium klinis kanker serviks**

Stadium	Kriteria
I	Kanker terbatas pada serviks, penyebaran ke korpus uteri tidak dinilai secara khusus
IA	Mikroskopik karsinoma 14nvasive, kedalaman invasi stroma < 5 mm dan lebar <= 7
IA1	Invasi stroma kedalaman <= 3 mm dan lebar <= 7 mm
IA2	Invasi stroma kedalaman 3 – mm dan lebar <= 7mm
IB	Secara klinis lesi tampak terbatas pada cervix uteri atau lesi mikroskopis yang lebih dari stadium !A
IB1	Ukuran tumor <= 4 cm
IB2	Ukuran tumor > 4 cm
II	Kanker invasi uterus tetapi tidak mencapai 1/3 vagina distal dan tidak mencapai dinding panggul
IIA	Kanker invasi keluar uterus tetapi tidak mencapai 1/3 vagina distal dan tanpa keterlibatab parametrium
IIA1	Ukuran tumor <= 4cm
IIA2	Ukuran tumor > 4cm
IIB	Kanker invasi ke parametrium tetapi belum mencapai dinding panggul
III	Kanker invasi ke dinding dan atau mencapai 1/3 distal vagina
IIIA	Kanker invasi ke 1/3 distal vagina
IIIB	Kanker invasi ke dinding lateral panggul, atau menyebabkan hidronefrosis/ gangguan ginjal
IV	Kanker invasi ke luar pelvis mayor dan atau invasi ke mukosa
IVA	Kanker invasi ke kandung kemih dan/ atau mukosa rektum
IVB	Kanker menyebar ke organ jauh

(HOGI, 2018)

Semua kanker harus diverifikasi secara mikroskopis, kasus kanker diklasifikasikan sebagai kanker serviks bila pertumbuhan primernya berasal dari serviks (Pemeriksaan imunohistokimia dapat dilakukan untuk memastikan asal kanker). Klasifikasi berdasarkan histopatologi terbagi :

- a. *Squamous cell carcinoma* (SCC) (99%)
- b. *Adenocarcinoma* (20-25%)
- c. *Adenosquamous carcinoma* atau *mixed carcinoma*
- d. *Neuroendocrine carcinoma* (0,5-6%)

(Mahrus, 2023)

#### **2.1.7 Faktor Risiko Kanker Serviks**

Sebagian besar faktor risiko kanker serviks akibat dari peningkatan risiko terjangkitnya HPV atau penurunan respon imun terhadap infeksi HPV (HOGI, 2018), seperti melakukan hubungan seksual usia muda, berganti-ganti pasangan (multipartner), riwayat penyakit menular seksual, penyakit immunosupresi (HIV, penggunaan obat immunosupresi), tingkat sosial ekonomi rendah, dan kebiasaan merokok (HOGI, 2018).

#### **2.1.8 Usia**

Bertambahnya usia seseorang dapat menyebabkan terjadinya penurunan kemampuan system imun tubuh untuk melaksanakan tugasnya, akibatnya system imun yang sudah menurun ini dapat memberikan dampak yang besar pada penyakit kanker. Kelompok usia

40 – 60 merupakan kelompok usia dimana kanker serviks sering didiagnosa dan biasanya pada kelompok usia ini pasien memiliki karakteristik adanya erosi pada epitel serviks (Mahrus, 2023)

#### **2.1.9 Paritas**

Paritas merupakan keadaan dimana seorang Wanita pernah melahirkan bayi yang dapat hidup atau viable. Paritas tinggi juga berkaitan dengan peningkatan risiko kanker serviks. Terdapat hubungan langsung antara jumlah kehamilan cukup bulan dan peningkatan risiko keganasan serviks. Wanita dengan kehamilan berusia tujuh bulan atau lebih memiliki risiko tiga hingga enam kali lipat jika dibandingkan dengan wanita multipara yang juga terinfeksi dengan HPV risiko tinggi. Hipotesisnya adalah bahwa peningkatan ektopik yang ditemukan pada wanita para memfasilitasi perkembangan keganasan akibat HPV. Paritas tidak mempengaruhi risiko awal infeksi HPV atau durasi infeksi HPV. Paritas yang berbahaya adalah dengan memiliki jumlah anak lebih dari 2 orang atau jarak persalinan terlalu dekat, karena dapat menyebabkan timbulnya perubahan sel-sel abnormal pada mulut rahim. Jika jumlah anak yang dilahirkan melalui jalan normal dapat menyebabkan terjadinya perubahan sel abnormal dari epitel pada sel serviks dan dapat berkembang menjadi keganasan (Fahriani et al., 2023)

#### **2.1.10 Penggunaan Kontrasepsi Oral**

Pengkonsumsian pil KB lebih dari lima tahun secara rutin ternyata memberi efek buruk pada rahim. Infeksi pada rahim akibat

konsumsi pil KB secara rutin dan lama, memungkinkan seorang wanita menderita kanker rahim (Mustikarani, 2020)

Kontrasepsi oral (pil) dapat meningkatkan risiko kanker serviks namun dilaporkan dapat menurun setelah pemakaian kontrasepsi tersebut dihentikan. Kontrasepsi oral terbukti dapat mempengaruhi keadaan hormonal dalam tubuh. Menurut penelitian yang dilakukan Anastasiou et al (2023) menyebutkan bahwa penggunaan kontrasepsi mengandung progestin dapat meningkatkan risiko kanker serviks hal ini disebabkan karena dysplasia pada serviks sehingga meningkatkan risiko kanker serviks. (Fahmi et al., 2024)

#### **2.1.11 Keluhan Vagina dan Kondisi Ginekologi**

##### **a. Keputihan**

Keputihan menjadi salah satu faktor predisposisi terjadinya infeksi *Candida albicans*. Infeksi ini biasanya disertai dengan rasa gatal di area vagina baik dari dalam vagina dan disekitar bibir vagina bagian luar. Keputihan juga merupakan salah satu gejala yang timbul pada saat pra menstruasi karena terjadi peningkatan kadar dan aktivitas hormon estrogen yang disebabkan akibat tidak adanya hormon progesterone secara maksimal. Pada proses reproduksi, ovarium menghasilkan hormon estrogen yang mengakibatkan pengeluaran sekret yang berbentuk seperti benang, tipis dan elastis, sedangkan hormon progesterone menyebabkan pengeluaran sekret yang lebih kental seperti jeli (keputihan). Infeksi *Candida albicans*

pada saluran reproduksi wanita dikenal juga sebagai kandidiasis, Kandidiasis yang terjadi di sekitar vagina dapat bersifat akut atau subakut karena disebabkan oleh perkembangan yang tidak terkendali dari jamur *Candida albicans* (Ida Ayu et al., 2023)

b. Kondisi Ginekologi (Portio)

Portio yang merupakan ujung dari serviks yang terletak pada bagian paling bawah dari rahim terdiri dari kolagen, elastin, dan preteoglikan dengan sedikit otot polos. Portio yang sehat memiliki fungsi menghalangi bakteri agar tidak masuk ke rahim dan system reproduksi interna lainnya, namun jika kondisi portio mengalami erosi, radang atau gangguan akan berubah menjadi tempat berkembangnya bakteri dan menyebar ke dalam rahim dan organ reproduksi di sekitarnya. Portio yang mengalami erosi dan peradangan berwarna merah disertai dengan timbulnya mucus yang purulent. Erosi yang dibiarkan akan menyebabkan berbagai gangguan kesehatan reproduksi wanita, menyebabkan ketidaknyamanan, gangguan pada hubungan suami istri, dan akibat paling berat dari erosi yang tidak tertangani dengan baik yaitu munculnya kanker serviks (Lestari, 2021)

### **2.1.12 Diagnosis Kanker Serviks**

Diagnosis kanker serviks ditegakkan atas dasar anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan klinik berdasarkan Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks:

a. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Lesi pra kanker pada umumnya tidak menimbulkan gejala. Gejala akan timbul bila telah menjadi kanker invasive, berupa perdarahan saat berhubungan intim (contact bleeding) dan keputihan. Pada stadium lanjut, gejala dapat berupa nyeri pinggang atau perut bagian bawah karena desakan tumor di daerah pelvic ke arah lateral sampai obstruksi ureter, bahkan sampai oligo atau anuria. Gejala lanjutan sesuai infiltrasi tumor ke organ yang terkena, dapat berupa fistula vesicovaginal, fistula rectovaginal, edema tungkai (Kemenkes, 2018).

b. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang dapat berupa kolposkopi, biopsi serviks, sistoskopi, rektoskopi, USG, BNO-IVP, foto thoraks, bone scan, CT scan atau MRI, PET scan. Bila terdapat kecurigaan metastasis ke kandung kemih atau rectum harus dikonfirmasi dengan biopsi dan histologik. Khusus pemeriksaan sistoskopi dan rektoskopi dilakukan hanya pada kasus dengan stadium IB2 atau lebih. Penentuan stadium kanker serviks didasarkan atas pemeriksaan klinik, dimana stadium klinik sebagai landasan dalam menentukan jenis pengobatan dan prognosis (Kemenkes, 2018).

### 2.1.13 Human Papilloma Virus (HPV)

*Human Papilloma Virus* (HPV) merupakan virus *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) yang dapat menhinfeksi epitel mukosa dan epitel kulit. Virus HPV termasuk *Papoviridae* yang memiliki rantai ganda

yang mempunyai sifat *host* spesifik, dengan karakteristik struktur kapsid *ikosahedral, nonenveloped*, ukuran 52-55 nm, tipe dan struktur asam nukleatnya sirkuler. (Wilvestra et.al, 2019).

*Human Papilloma Virus* terdiri 6 protein penyandi gen saat awal (*Early* = E) yaitu protein regulator yang terdiri atas protein E1, E2, E4, dan protein onkogen yang terdiri atas protein E5, E6, E7 yang berfungsi dalam proses replikasi DNA, control transkripsi, dan transformasi seluler yang terekspresi sebelum protein penyandi gen akhir (*Late*) dan tidak ikut serta dalam partikel infeksius virus. Partikel virus disebut *virion*. *Virion* berbentuk *spheris* dan membungkus DNA virus (Wilvestra et.al, 2019).

#### **2.1.14 Test HPV DNA**

Test HPV DNA merupakan salah satu tes pemeriksaan kanker serviks dengan menguji keberadaan DNA serta tipe dari *Human Papilloma Virus* (HPV) (Sudarwini, 2023)

Menurut Kementrian Kesehatan RI (2019) syarat dilakukan deteksi dini kanker serviks antara lain:

- a. Waktu pengambilan dimulai minimal dua minggu setelah dan sebelum menstruasi berikutnya.
- b. Pasien memberikan informasi mengenai aktivitas seksualnya
- c. Dalam waktu 24 jam sebelum pengambilan bahan pemeriksaan, hindari berhubungan seksual, pembilasan vagina dengan

bermacam-macam cairan kimia, dan pemakaian obat-obatan yang tidak menunjang pemeriksaan.

(Sudarwini, 2023)

Direkomendasikan setiap wanita untuk melakukan deteksi dini kanker serviks tiga tahun setelah aktif melakukan hubungan seksual atau pada umur 21 tahun. Pemeriksaan deteksi dini kanker serviks dianjurkan minimal 5 tahun sekali, dan apabila memungkinkan 3 tahun sekali. Deteksi dini diberhentikan pada wanita berumur  $\geq 70$  tahun yang hasil deteksi dininya selama 10 tahun sebelumnya berturut-turut tidak menunjukkan gejala abnormal (Sudarwini, 2023).

Prosedur pemeriksaan HPV DNA menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan:

1. Prinsip: DNA dari sampel pasien diamplifikasi secara eksponensial dengan sekuens nukleotida secara invitro menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Amplifikasi PCR terdiri dari 3 tahapan, yaitu denaturasi, annealing, dan elongasi (polimerisasi). Hasil amplifikasi menentukan jumlah viral load dalam sampel pasien.
2. Gen target yang digunakan:

**Tabel 2. 2 Gen target**

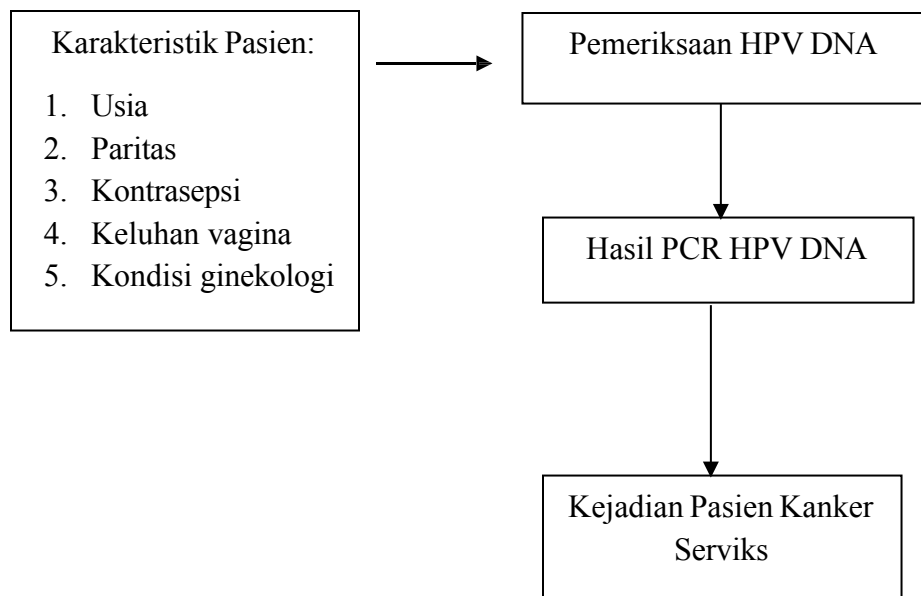
Channel	Gen Target HPV (tipe)
HEX	16
Texas Red	18
Cy5	52
FAM	21, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 68
Cy5.5	Internal Control



3. Lakukan ekstraksi DNA
4. Lakukan pengujian PCR
5. Baca hasilnya, pastikan kontrol positif terbaca positif di semua channel pembacaan.

(Bio Rad, 2022)

## 2.2 Kerangka Pemikiran



## 2.3 Hipotesis

- a. H<sub>0</sub> : Tidak ada hubungan karakteristik pasien (usia, paritas, kontrasepsi, keluhan vagina, kondisi ginekologi) dengan hasil PCR HPV DNA di Laboratorium Medis Cito Semarang
- b. H<sub>1</sub> : Ada hubungan karakteristik pasien (usia, paritas, kontrasepsi, keluhan vagina, kondisi ginekologi) dengan hasil PCR HPV DNA di Laboratorium Medis Cito Semarang.