

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. KONTRASEPSI

Kontrasepsi berasal dari kata kontra berarti mencegah atau melawan, sedangkan konsepsi adalah pertemuan antara sel telur (sel wanita) yang matang dan sel sperma (sel pria) yang mengakibatkan kehamilan. Maksud dari kontrasepsi adalah menghindari atau mencegah terjadinya kehamilan sebagai akibat pertemuan antara sel telur yang matang dengan sel sperma tersebut (Alkon, 2007).

Ada bermacam alasan pribadi dalam penggunaan kontrasepsi. Antara lain untuk mengatur jumlah dan jarak anak yang diinginkan, mencegah kehamilan di luar nikah atau mengurangi resiko terjangkit penyakit hubungan seksual. Secara internasional, kontrasepsi dibutuhkan untuk membatasi jumlah penduduk dunia dan menjamin ketersediaan sumber daya alam sehingga menjaga kualitas hidup manusia (Anonim, 2007).

Macam-macam jenis kontrasepsi :

1. Kontrasepsi Sterilisasi

Pencegahan kehamilan dengan mengikat sel indung telur pada wanita (tubektomi) atau testis pada pria (vasektomi). Merupakan pencegahan kehamilan secara permanen.

2. Kontrasepsi Teknik

- a. *Coitus interruptus* (senggama terputus) : ejakulasi dilakukan di luar vagina.
- b. Sistem kalender (pantang berkala) : tidak melakukan senggama pada masa subur.
- c. *Prolonged lactation* atau menyusui, selama 3 bulan setelah melahirkan saat bayi hanya minum ASI dan menstruasi belum terjadi, otomatis wanita tidak akan hamil. Tapi begitu hanya menyusui < 6 jam / hari, kemungkinan terjadi kehamilan cukup besar.

3. Kontrasepsi Mekanik

- a. Kondom: terbuat dari *latex*, berfungsi sebagai pemblokir / *barrier* sperma.
- b. Spermatisida: bahan kimia aktif untuk 'membunuh' sperma, berbentuk cairan, krim atau tisu vagina yang harus dimasukkan ke dalam vagina 5 menit sebelum senggama.
- c. *Vaginal diaphragm*: lingkaran cincin dilapisi karet fleksibel yang akan menutup mulut rahim bila dipasang dalam liang vagina 6 jam sebelum senggama.
- d. IUD (*Intra Uterine Device*) atau spiral: terbuat dari bahan *polyethylene* yang diberi lilitan logam, umumnya tembaga (Cu) dan dipasang di mulut rahim.

4. Kontrasepsi Hormonal

Fungsi utama untuk mencegah kehamilan (karena menghambat ovulasi), dapat juga digunakan untuk mengatasi ketidakseimbangan hormon estrogen dan progesteron dalam tubuh.

a. Pil Kontrasepsi Kombinasi (OC / *Oral Contraception*)

Kombinasi dosis rendah estrogen dan progesteron. Merupakan metode KB paling efektif karena bekerja dengan beberapa cara sekaligus yaitu:

- 1) Mencegah ovulasi (pematangan dan pelepasan sel telur)
- 2) Meningkatkan kekentalan lendir leher rahim sehingga menghalangi masuknya sperma
- 3) Membuat dinding rongga rahim tidak siap menerima hasil pembuahan

b. Suntik

Tersedia suntik 1 bulan (estrogen + progesteron) dan 3 bulan (depot progesteron, tidak terjadi haid).

c. Susuk KB (*Implant*)

Depot progesteron, pemasangan dan pencabutan harus dengan operasi kecil (Alkon, 2008).

Estrogen menstimulasi pertumbuhan dan perkembangan uterus pada saat pubertas, menyebabkan endometrium (lapisan dalam dari uterus) menebal selama awal siklus menstruasi dan mempengaruhi jaringan payudara selama hidup, terutama saat pubertas sampai menopause. Sementara progesteron, yang diproduksi selama waktu akhir dari siklus menstruasi menyiapkan endometrium untuk menerima sel telur. Jika sel telur telah dibuahi, sekresi progesteron akan terus berlangsung, mencegah pelepasan sel telur tambahan dari ovarium, sehingga progesteron disebut juga sebagai *pregnancy-supporting hormone* (Cancer.gov, 2006).

Di negara berkembang, wanita yang berusia di atas 50 tahun dan tidak pernah menggunakan pil kontrasepsi beresiko terkena kanker serviks 3,8 per 1.000 wanita. Angka ini lalu meningkat menjadi 4 per 1.000 wanita jika dibandingkan dengan mereka yang mengonsumsi pil setidaknya selama lima tahun dan semakin meningkat menjadi 4.5 per 1.000 wanita untuk mereka yang menggunakannya selama 10 tahun (Jurnal Nasional, 2007). Sedangkan di negara-negara maju seperti Amerika, kanker serviks invasif jarang terjadi karena di negara-negara tersebut program skrining melalui pap smear dalam rangka deteksi dini kanker serviks telah terlaksana dengan efektif (Crandall, 2008).

Para peneliti menyakini bahwa beberapa kanker tergantung secara alami pada hormon untuk pertumbuhan dan perkembangannya, maka penelitian dilakukan untuk mengetahui kemungkinan hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dengan resiko kanker. Penelitian difokuskan pada penggunaan kontrasepsi oral pada wanita yang berusia di atas 40 tahun. Hasil dari penelitian ini adalah banyaknya data yang menyatakan tentang penggunaan kontrasepsi oral dan perkembangan dari kanker jenis tertentu, meskipun hasil penelitian ini tidak selalu konsisten. Resiko kanker endometrium dan kanker ovarium berkurang dengan penggunaan kontrasepsi oral, akan tetapi resiko untuk terkena kanker payudara dan kanker serviks meningkat (Cancer.gov, 2006).

Hubungan antara penggunaan kontrasepsi oral dan peningkatan resiko kanker serviks belum diketahui secara jelas. Salah satu alasan mengapa hubungan ini tidak jelas adalah bahwa ada dua faktor utama penyebab kanker serviks, yaitu hubungan seksual pertama pada usia muda dan riwayat sering berganti pasangan

seksual. Dua faktor resiko ini yang mungkin berbeda-beda pada tiap wanita, baik wanita yang menggunakan kontrasepsi oral maupun yang tidak menggunakannya, maka peneliti merasa kesulitan untuk mengetahui keterlibatan khusus dari penggunaan kontrasepsi oral dengan pengaruhnya terhadap perkembangan sel-sel leher rahim yang abnormal (Cancer.gov, 2002).

Selain dua faktor resiko utama tersebut yang mempengaruhi perkembangan sel-sel leher rahim ke arah keganasan, infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) di serviks juga sangat berpengaruh. Dari 100 tipe HPV, lebih dari 30 tipe dapat ditularkan melalui hubungan seksual. HPV adalah salah satu virus penyebab penyakit menular seksual. Dibandingkan pada wanita yang tidak menggunakan kontrasepsi oral, maka pada wanita yang sudah menggunakan kontrasepsi oral cenderung tidak menggunakan kontrasepsi metode *barrier*, seperti kondom. Sejak kondom dapat mencegah penularan HPV, maka wanita yang menggunakan kontrasepsi oral tetapi tidak memakai kondom ketika berhubungan seksual memiliki peningkatan resiko tertular HPV. Peningkatan resiko kanker serviks hasil temuan penelitian pada wanita pemakai kontrasepsi oral jangka panjang mungkin sebenarnya adalah hasil dari infeksi HPV. Ada bukti yang menyebutkan bahwa pemakai pil kontrasepsi yang tidak pernah menggunakan kondom atau yang memiliki riwayat infeksi alat kelamin, memiliki resiko tinggi mengalami kanker serviks. Hubungan ini mendukung teori bahwa kontrasepsi oral mungkin beraksi bersamaan dengan agen penularan penyakit seksual, seperti HPV, pada perkembangan sel-sel leher rahim ke arah keganasan (Cancer.gov, 2002).

Peneliti menemukan bahwa pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral, resiko terkena kanker serviks meningkat sesuai lama pemakaian. Wanita yang menggunakan kontrasepsi oral selama 5 tahun atau lebih, memiliki resiko kira-kira dua kali dibanding wanita yang tidak menggunakan. Namun resiko ini dapat hilang dengan penghentian kontrasepsi (Nelson, 2007).

Penggunaan kontrasepsi oral selama 10 tahun pada wanita yang berusia antara 20 sampai 30 tahun, mencapai insidensi kumulatif dari kanker serviks pada umur 50 tahun dari 3.8 sampai 4.5 per 1000 wanita di negara maju dan 7.3 sampai 8.3 per 1000 wanita di negara berkembang (Nelson, 2007).

Bukti menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral lebih dari 5 tahun berhubungan dengan peningkatan resiko kanker serviks. Meskipun kontrasepsi oral dapat meningkatkan resiko ini, *Human Papillomavirus* (HPV) tetap diyakini sebagai penyebab utama dari perubahan sel-sel pada leher rahim yang nantinya dapat berkembang menjadi sel kanker. Kira-kira ada 14 tipe HPV yang sudah berhasil diidentifikasi mempunyai potensi sebagai penyebab kanker dan memang HPV ditemukan pada 99 persen spesimen hasil biopsi kanker serviks (Cancer.gov, 2007). Dan penggunaan pil kontrasepsi jangka panjang dapat meningkatkan resiko terkena kanker serviks pada wanita yang positif terinfeksi HPV, tapi tidak berpengaruh pada wanita yang tidak terinfeksi HPV (Petitti, 2003).

B. PAP SMEAR

Tes pap smear merupakan salah satu metode untuk skrining kanker serviks. Tes ini memungkinkan kita untuk mengetahui adanya perkembangan abnormal

pada sel-sel leher rahim. Perkembangan dari sel-sel leher rahim ini dapat diklasifikasikan menjadi 5 kelas atau stadium, yang berguna sebagai kriteria penentuan derajat keparahan kanker leher rahim atau kanker serviks (Sirovich, 2008).

Teknik skrining kanker serviks berkembang dari dahulu hingga saat ini. Pada tahun 1925, Hans Hanselman pertama kali memperkenalkan *colonoscope* sebagai teknik skrining kanker serviks. Selanjutnya pada tahun 1926, Aureli Babes memperkenalkan *cytologic screening* walaupun dalam skala kecil. Dilanjutkan pada tahun 1928, papanicolaou diadakan sebagai *cytologic screening*, tetapi baru dipublikasikan secara luas oleh Papanicolaou yang nantinya dijadikan sebagai nama tes ini. Dan sampai saat ini *papanicolaou smear* (pap smear) menjadi prosedur standar untuk skrining di banyak negara di dunia. Selanjutnya pada tahun 1955 Scheffey memperkenalkan *colonoscopy* di Amerika Serikat (Mayeaux, 2005).

Ada banyak cara untuk mendeteksi perubahan pada sel-sel leher rahim. Cara yang sudah lama dikenal adalah *pap smear test*. Selain itu, ada juga pemeriksaan sitologi dan tes HPV.

1. Sitologi (*ThinPrep, SurePrep*)

Pemeriksaan ini dilakukan agar dapat mendukung keakuratan dari tes pap smear. Bagaimanapun, penelitian yang pernah dilakukan untuk membandingkan antara pap smear dan sitologi, tidak dapat membuktikan bahwa salah satu tes tersebut lebih akurat dibanding lainnya. Pada pemeriksaan sitologi, sikat atau spatula dimasukkan ke dalam botol berisi

cairan pengawet. Kemudian botol tersebut dikirim ke laboratorium untuk diperiksa (Sirovich, 2008).

2. Tes HPV

Pemeriksaan ini dilakukan dengan mencari adanya DNA *oncogenic* yang terdapat dari HPV. Pada penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya dikatakan tes DNA HPV lebih sensitif terhadap timbulnya intraepithelial neoplasia dari pada pap smear (Mayrand, 2007). Prosedur tes HPV hampir sama dengan tes sitologi. Jika tes HPV sudah dilakukan, maka dapat dilakukan pap smear pada saat bersamaan atau beberapa waktu kemudian, menggunakan cairan dari tes sitologi (Sirovich, 2008).

3. Tes Pap smear

Metode untuk pemeriksaan sel pada leher rahim. Untuk melakukan tes ini, pemeriksa menggunakan spekulum untuk melihat serviks, yang berlokasi di bagian bawah akhir dari uterus. Pemeriksa mengusap permukaan serviks dan bagian dalam serviks (*endocervical canal*) menggunakan spatula kecil dan sikat lembut untuk mengambil sel serviks. Cara ini tidak menyakitkan, meski beberapa wanita merasa tidak nyaman. Sikat atau spatula dioleskan pada *object glass*, disemprot dengan *fixative* kemudian dikirim ke laboratorium untuk diperiksa (Sirovich, 2008).

Pada penelitian kali ini hanya dilakukan tes pap smear. Karena tes ini lebih murah, aman dan memiliki nilai sensitivitas cukup baik. Tes ini pertama kali ditemukan oleh Dr. George Papanicolaou, sehingga dinamakan *Papanicolaou Test*

(*Pap smear Test*). Dengan pap smear, perubahan sel-sel rahim yang terdeteksi secara dini akan memungkinkan beberapa tindakan pengobatan diambil sebelum sel-sel tersebut berkembang menjadi sel kanker (Crandall, 2008).

Pemeriksaan pap smear normalnya harus dilakukan 3 tahun setelah pertama kali berhubungan seksual dan juga umurnya lebih dari 21 tahun. Hal ini dikarenakan kemungkinan untuk mendapatkan lesi baik yang kecil ataupun sudah membesar lebih mudah, karena HPV biasanya membutuhkan waktu 3 sampai 5 tahun. Sehingga pap smear lebih efektif dilakukan setelah 3 tahun sejak pertama kali berhubungan seksual. Hal itu dibuktikan dengan penelitian bahwa lesi pada intraepithelial skuamosa (SIL) yang timbul sebelum umur 19 tahun yaitu antara 10 sampai 19 tahun hanya 3,77%. Namun jika diperiksa dengan pap smear sebelum 3 tahun akan menimbulkan overdiagnosis lesi dari serviks yang akan memungkinkan diberikan pengobatan berlebihan dan tidak efisien ataupun efektif sehingga akhirnya lebih banyak menimbulkan kerugian daripada keuntungannya (Saslow *et al.*, 2008).

Bagi wanita yang sudah melakukan pap smear dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan kembali setelah 2-3 tahun. Hal ini hanya berlaku bagi wanita yang mendapatkan hasil negatif pada pemeriksaan sebelumnya. Sedangkan bagi yang tidak, pemeriksaan dilakukan kurang dari 2 tahun. (Saslow *et al.*, 2008).

Tes pap smear sebaiknya hanya dilakukan sampai wanita berumur 70 tahun, dengan ketentuan wanita tersebut pernah diperiksa minimum 3 kali sebelumnya dan menunjukkan hasil negatif. Berdasarkan bukti bahwa jarang sekali kanker serviks timbul setelah umur 50 tahun atau lebih jika wanita itu sudah pernah

dilakukan pemeriksaan pap smear sebelumnya. Selain itu, sangat sulit untuk mendapatkan hasil yang memuaskan pada wanita yang umurnya lebih dari 70 tahun. Sulit karena kemungkinan sudah terjadi atrofi ataupun stenosis dari organ genitalianya. Selain itu juga tidak dianjurkan bahkan sebaiknya dihindari karena dapat menyebabkan anxietas dan juga perasaan nyeri atau kram perut karena pemeriksaan ini. Hal itu ditambah lagi karena kemungkinan negatif palsu pada wanita umur lebih dari 70 tahun cukup besar (Saslow *et al.*, 2008).

Pemeriksaan pap smear sebagai skrining awal dari kanker serviks sangatlah mengagumkan, karena pada pemeriksaan ini memiliki sensitifitas pada *high-grade cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) mencapai 70-80%. Adapun faktor-faktor yang membuat terbatasnya sensitifitas antara lain meliputi: lesi yang masih terlalu kecil, letak lesi yang sulit digapai untuk diambil sampelnya, pada sampel yang didapat hanya terdapat sedikit sel yang abnormal, ukuran yang terlalu kecil dari sel yang abnormal yang diteliti dan adanya darah atau sel inflamasi yang mengakibatkan sampel sulit untuk diteliti (Saslow *et al.*, 2008).

Pada kebanyakan kasus, pap smear tidak dapat mengidentifikasi adanya abnormalitas sel yang bersifat minor sebelum sel itu memiliki kemungkinan menjadi keganasan dan pada saat kondisi ini lebih mudah untuk disembuhkan dari pada sudah timbunya metastasis. Pap smear tidak diperuntukan untuk mendeteksi kanker di organ lain meskipun masih merupakan organ genitalia seperti ovarium dan uterus (Anonim, 2004).

Bagi wanita yang sudah pernah dilakukan total histerektomi (serviksnya juga ikut dipotong) tidak perlu dilakukan pap smear, sedangkan bagi wanita yang

melakukan histerektomi tetapi masih menyisakan serviks atau dengan nama lain subtotal histerektomi, masih perlu melakukan pap smear (Anonim, 2004).

Pada pemeriksaan pap smear digunakan sebuah standar untuk menilai hasil pemeriksaan yang disebut *Bethesda System 2001*. Dalam sistem ini yang harus diperhatikan antara lain:

1. Spesimen yang adekuat

- a. Evaluasi yang memuaskan (dijelaskan ada atau tidaknya endocervical atau zona transformasi dan indikator lainnya, contohnya: *partially obscuring blood*, tanda inflamasi dan lain-lain)
- b. Evaluasi yang tidak memuaskan
 - 1) Spesimen ditolak atau tidak diproses
 - 2) Spesimen diproses dan diteliti, tetapi evalusinya tidak memuaskan dari adanya epitel yang abnormal.

2. Kategori umum

- a. Hasil yang negatif dari lesi intraepithelial atau *malignancy* (keganasan)
- b. Adanya sel epithelial yang abnormal
- c. Lainnya

3. Intepretasi atau Hasil

Negatif dari lesi intraepithelial atau *malignancy* (keganasan)

Dikatakan demikian bila tidak ada bukti terdapatnya sel-sel yang mengarah timbulnya neoplasia. Hal ini tergantung dari hasil intepretasi yang didapatkan, bukan pada ada atau tidaknya organisme-organisme yang disebutkan di bawah ini dan temuan *non-neoplastic* lainnya.

a. Organisme :

- 1) *Trichomonas vaginalis*
- 2) Fungal, contohnya *Candida sp*
- 3) Bakteri penyebab vaginosis
- 4) Bakteri yang lainnya, contohnya *Actinomyces sp.*
- 5) Perubahan seluler *Herpes Simplex virus*

b. Temuan *non-neoplastic* lainnya:

- 1) Perubahan morfologi seluler yang ada hubungannya dengan inflamasi, radiasi, *intrauterine contraceptive device (IUD)*
- 2) Sel glandular karena *post hysterectomy*
- 3) Atropi

4. Lainnya

Sel Endometrial (pada wanita lebih dari 40 tahun) spesifik jika negatif terhadap timbulnya lesi intraepithelial skuamosa.

5. Abnormalitas sel epitel

a. Sel squamous

1) *Atypical squamous cells*

a) *Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)*

Biasanya ditandai dengan perubahan sel yang berhubungan dengan infeksi HPV dan akan kembali normal jika infeksi HPV sudah menghilang.

b) *Atypical squamous cells cannot axlude a high grade squamous intaepithelial lesions* (ASC-H). Timbulnya (ASC-H) memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk menjadi kanker dari pada ASC-US

2) *Low grade squamous intraepithelial lesion* (LSIL) merupakan lesi abnormal yang ringan dan biasanya dikarenakan oleh infeksi HPV meliputi : HPV, displasia ringan atau CIN 1

3) *High grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL) merupakan lesi abnormal yang lebih berat dan kemungkinan dapat berubah menjadi kanker yang invasif meliputi : displasia sedang dan berat, CIS/CIN 2 dan CIN 3, dengan adanya dugaan infasi

4) *Squamous cell carcinoma*

b. *Glandular Cell*

1) *Atypical*

a) Sel endocervical

b) Sel endometrial

c) Sel glandular

2) *Atypical*

a) Sel endocervical, tanda neoplastik

b) Sel glandular, tanda neoplastik

3) *Endocervical adenocarcinoma in situ*

4) *Adenocarcinoma*

a) Endocervical

b) Endometrial

c) Ekstrauterine

d) *Not otherwise specified* (NOS)

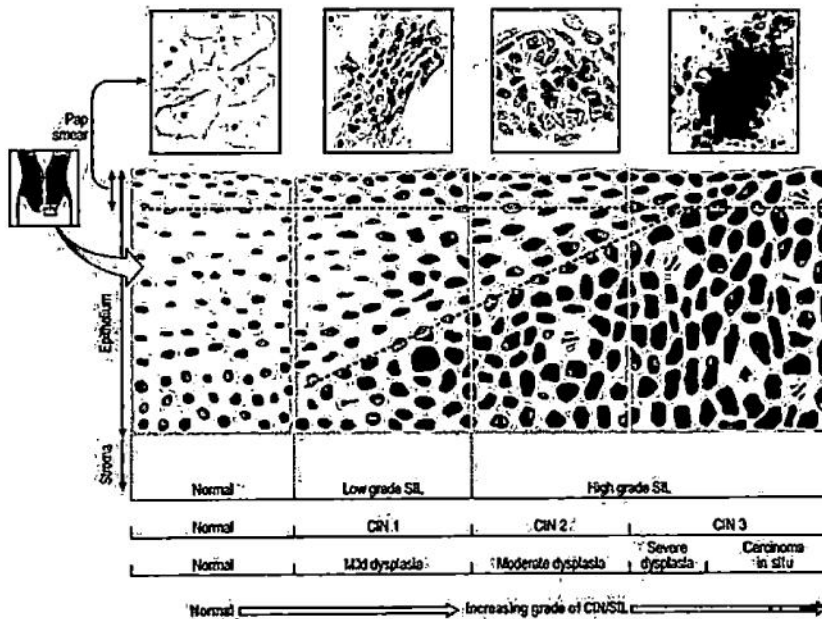
Beberapa jenis obat yang dapat mempengaruhi perkembangan sel leher rahim sehingga memberikan gambaran hasil pap smear abnormal, antara lain :

1. *Colchicines*
2. Estrogen
3. Progestin
4. *Podophylin*
5. *Silver nitrate*
6. Campuran bahan-bahan di rokok (Medline, 2006).

Tabel 1. Pembagian Kelas Pap smear berdasar *Bethesda System* 2001 (Mayeaux, 2005).

Pap Classes	Description	Bethesda 2001
I	Normal	Normal and variants
II	Reactive Changes	Reactive Changes
	Atypia	ASC, ASG
	Koilocytosis	Low Grade SIL
III CIN I	Mild dysplasia	Low Grade SIL
III CIN II	Moderate dysplasia	High Grade SIL
III CIN III	Severe dysplasia	High Grade SIL
IV	Ca in situ, suspicious	High Grade SIL
V	Invasive	Microinvasion (<3mm)
		Frankly invasive (>3mm)
<i>CIN = cervical intraepithelial neoplasia, SIL = squamous intraepithelial lesion</i>		

Pada table 1 dijelaskan bahwa pembagian kelas dari hasil pap smear terdiri dari kelas I sampai kelas V. Hal ini dibedakan dari gambaran yang didapat. Kelas I menunjukkan gambaran yang normal tanpa ada perubahan. Kelas II menunjukkan adanya perubahan yang dimungkinkan karena inflamasi. Kelas III sudah menunjukkan adanya displasia baik ringan, sedang maupun berat yang biasanya dikarenakan adanya lesi intra epitelial. Kelas IV menunjukkan adanya karsinoma in situ atau gangguan perkembangan yang mengenai hampir seluruh ketebalan epitel. Kelas V menunjukkan perubahan yang sudah invasif, biasanya jika ditemukan pada kelas ini kanker sudah bermetastasis (Mayeaux, 2005).



Gambar 1. Tingkat Perubahan Sel (Mayeaux, 2005).

C. HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)

Human Papillomavirus (HPV) adalah virus *double stranded DNA circular* yang termasuk dalam golongan *Papillomaviridae*. Dengan mikroskop elektron,

virus ini berbentuk ikosahedral dengan ukuran 55 nm, memiliki 72 kapsomer dan 2 protein kapsid yaitu L1 dan L2. Virus DNA ini dapat bersifat mutagen. Infeksi virus HPV telah dibuktikan menjadi penyebab lesi pra kanker, kondiloma akuminatum, dan kanker. (Anonim, 2007).

HPV ditularkan melalui kontak langsung, hubungan seksual, *oral sex*, *anal sex*, maupun semua jenis kontak yang melibatkan daerah sekitar organ kelamin (Sirovich, 2008).

Infeksi pada serviks oleh HPV tipe tertentu merupakan faktor resiko paling besar sebagai penyebab terjadinya perubahan abnormal dan kanker pada sel-sel leher rahim. Lebih dari 100 tipe HPV sudah diidentifikasi, meskipun tidak semua tipe dapat menginfeksi serviks atau menyebabkan kanker. Peneliti telah memberi kode pada HPV yang memiliki resiko kuat maupun lemah untuk terjadinya kanker serviks. HPV-6 dan 11 dapat menyebabkan kutil dan hanya beresiko rendah untuk menyebabkan kanker. Sedangkan tipe 16 dan 18 diyakini sebagai penyebab utama terjadinya kanker serviks pada sebagian wanita (Sirovich, 2008).

Sebagian besar orang yang terinfeksi HPV tidak mengalami tanda atau gejala yang khas. Banyak dari kasus infeksi HPV hanya bersifat sementara dan menghilang setelah dua tahun. Jika HPV menetap (pada 10 sampai 20 persen kasus), ada kemungkinan besar terjadi perkembangan abnormal pada sel-sel leher rahim. Bagaimanapun juga, perlu waktu yang lama bagi infeksi HPV untuk dapat menyebabkan kanker serviks. Sementara itu, akan terjadi tahapan perubahan sel leher rahim terlebih dahulu (Sirovich, 2008).

Tipe HPV-6, 11, 16 dan 18 sering terdapat dalam kelainan epitel vulva, vagina dan serviks. HPV-6 dan 11 disebut tipe non-onkogen, karena dijumpai terutama pada kondiloma dan dalam derajat rendah displasia. Tipe onkogen HPV-16 dan 18 dijumpai pada derajat lebih tinggi displasia dan karsinoma serviks. DNA viral dari virus onkogen ini dapat diintegrasikan ke dalam genom sel. Ekspresi protein viral di dalam sel yang terinfeksi oleh virus yang disebut HPV "high risk" (HPV 16 dan 18) ini menyebabkan instabilitas kromosomal, terjadinya mutasi dalam DNA dan gangguan regulasi pertumbuhan. Protein viral mengadakan interferensi dengan fungsi gen supresor tumor yaitu satu dari dua macam sistem genetik yang diketahui memegang peran dalam terjadinya tumor. Perubahan genetik yang berperan dalam terjadinya kanker yang dikenal adalah aktivasi gen yang menstimulasi pertumbuhan (onkogen) (Velde *et.al.*, 1996).

Pada karsinogenesis, perubahan genetik yang menyebabkan kehilangan atau inaktivasi gen yang menghambat pertumbuhan diduga mempunyai peran penting, yaitu gen supresor tumor. Produk-produk protein virus E6 dan E7 dari HPV-16 dan 18 dapat mengikatkan diri pada dua protein yang dikode oleh gen supresor tumor, yaitu berturut-turut pada protein p53 dan protein Rb. Protein p53 dan Rb berperan pada regulasi siklus sel, maka dapat diterima bahwa protein p53 dan protein Rb membentuk kompleks dengan E6 dan E8 fungsional diinaktivasikan (*Wild type p53*). Dengan ini hilanglah efek regulasi protein-protein terhadap pertumbuhan sel dan diferensiasi. Sama dengan pada bentuk lain kanker dibutuhkan beberapa perubahan genetik sebelum sel normal menjadi suatu sel kanker (Velde *et.al.*, 1996).

Jadi disamping HPV-16 atau HPV-18, perubahan genetik lain ikut berperan pada perkembangan karsinoma serviks. Karena itu timbul pertanyaan apakah CIN yang di dalamnya dapat ditunjukkan adanya HPV-16 memberi kemungkinan lebih besar terjadinya karsinoma serviks dibandingkan dengan kasus yang di dalamnya tidak dapat ditunjukkan HPV-6 atau HPV-11 atau tidak adanya HPV. Tipe HPV individual dapat ditunjukkan dengan penggunaan reaksi berantai polimerase (PCR) dalam material histologik atau sitologik (Velde *et.al.*, 1996).

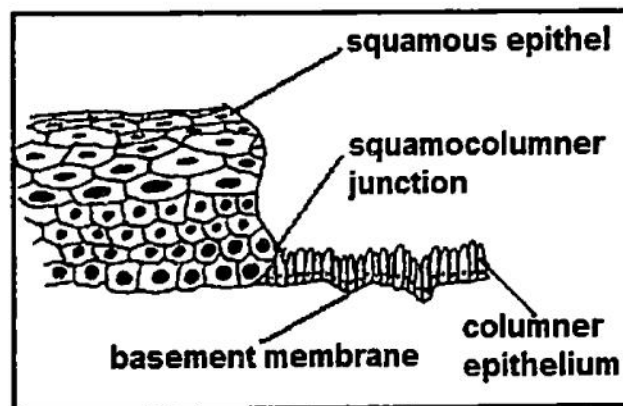
D. KANKER SERVIKS

Serviks adalah bagian uterus terbawah yang berbentuk silindris. Bagian ini berbeda struktur histologisnya dari bagian uterus lainnya. Pelapisnya terdiri atas epitel selapis silindris penghasil mukus. Serviks memiliki sedikit serat otot polos dan banyak jaringan ikat padat (85%). Bagian luar serviks yang menonjol ke dalam lumen vagina ditutupi oleh epitel berlapis gepeng (Junqueira *et al.*, 1998).

Mukosa serviks mengandung kelenjar serviks mukosa, yang bercabang banyak. Mukosa ini tidak mengelupas selama menstruasi, meskipun kelenjarnya mengalami sedikit perubahan struktur selama siklus menstruasi. Bila saluran kelenjar ini tersumbat, sekret yang tertahan berakibat pelebaran yang membentuk kista nabothi. Selama kehamilan, kelenjar mukosa serviks berproliferasi dan mengeluarkan banyak mukus yang lebih kental. Sekret serviks berperan penting dalam pembuahan ovum. Pada saat ovulasi, sekret mukosa bersifat cair dan memungkinkan masuknya spermatozoa ke dalam uterus. Pada fase luteal atau kehamilan, kadar progesteron mengubah sekret mukosa sehingga menjadi lebih

kental dan mencegah mikroorganisme, juga sperma, ke dalam korpus uteri. Kanker serviks (karsinoma serviks) berasal dari epitel berlapis gepeng (Junqueira *et al.*, 1998).

Permukaan serviks dibatasi oleh dua jenis epitel yaitu epitel skuamosa dan kolumner (gambar 1).



Gambar 2. Epitel permukaan serviks (WHO, 2006).

1. Metaplasia skuamosa dan zona transformasi

Saat terpapar lingkungan asam dari vagina, epitel kolumner digantikan oleh epitel skuamosa berlapis dengan lapisan dasarnya berbentuk poligonal yang berasal dari sel kolumner asli. Proses ini ditandai oleh metaplasia skuamosa dan pembentukan *squamocolumner junction* (SCJ) yang baru. Ketika matur, epitel skuamosa yang baru akan menutup dan menyerupai epitel skuamosa yang asli. Pada pemeriksaan, SCJ yang baru terbentuk dan SCJ yang asli dapat terlihat jelas. Zona transformasi adalah daerah yang berada di antara SCJ yang asli dan SCJ baru, di mana epitel kolumner sudah digantikan oleh epitel skuamosa (WHO, 2006).

2. Perkembangan prekanker dan kanker.

Epitel skuamosa berlapis yang menutupi serviks menyediakan perlindungan dari zat-zat toksik dan infeksi. Dalam keadaan toksik atau infeksi, lapisan teratas akan mati kemudian mengelupas, dan keutuhan lapisan dipertahankan dengan konstan, pembentukan sel baru yang teratur di lapisan dasar. Bagaimanapun, pada infeksi HPV yang menetap atau faktor lain, sel metaplasia skuamosa dari zona transformasi akan tampak abnormal, berupa prekanker servikal skuamosa (displasia). Sel-sel ini kemudian dapat menggandakan diri dan mengalami perubahan kanker untuk menghasilkan sel karsinoma skuamosa. Selama pubertas, kehamilan atau pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral, zona transformasi pada ektoserviks melebar. Paparan oleh HPV yang menyebabkan terjadinya infeksi, dapat menjelaskan hubungan antara kanker sel skuamosa servikal dengan aktivitas seksual yang terlalu dini, kehamilan yang berulang atau pada penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang. Pada 90% kasus kanker serviks, terjadi peningkatan sel karsinoma skuamosa dari epitel skuamosa metaplastik pada zona transformasi. Sedangkan 10% yang lain adalah peningkatan adenokarsinoma servikal dari epitel kolumnar pada endoserviks (WHO, 2006).

3. Morfologi Karsinoma Serviks

a. Kelainan premaligna. *Cervical Intra-epithelial Neoplasia* (CIN)

Metaplasia skuamosa sel endoservikal, yang dari bentuknya dapat diketahui sebagai proses fisiologik, dapat mengalami perkembangan yang terganggu dari sel planoseluler (displasia). Gangguan perkembangan epitel ini









tampak dari pelebaran dan atipi sel ke dalam lapisan basal, peningkatan ukuran nukleus terhadap sitoplasma, perkembangan yang terlambat dan terdapatnya pembelahan sel dalam lapisan atas epitel. Jika gangguan perkembangan ini mengenai hampir seluruh ketebalan epitel, disebut karsinoma in situ. Displasia dan karsinoma in situ merupakan stadium dari satu proses yang sering disertai perubahan dan kelainan DNA, yang dengan perjalanan waktu akan bertambah derajat keparahannya. Displasia yang berat dan karsinoma in situ ditangani dengan cara yang sama. Berdasar atas pertimbangan di atas, maka istilah neoplasia intra-epitelial (CIN) diterima. Dalam hal ini, CIN I sesuai dengan displasia ringan, CIN II dengan displasia sedang dan CIN III mengenai baik displasia berat maupun karsinoma in situ (Velde *et.al.*, 1996).

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) disebut juga displasia servikal. CIN belum bisa disebut kanker karena merupakan bentuk perubahan sel pertama yang nantinya dapat berkembang menjadi kanker pada sebagian wanita. Tes pap smear dapat mendeteksi perubahan abnormal ini. Meski demikian, tidak ada tes yang dapat memprediksi apakah CIN akan berlanjut menjadi kanker. Itulah mengapa deteksi dini dan pengobatan pada banyak kelainan sangat penting. Displasia servikal adalah kondisi yang banyak terjadi, lebih dari 55.000 wanita didiagnosis mengalami displasia servikal tiap tahunnya (HealthSquare.com, 2007).

Penetapan derajat CIN dilakukan dengan menetapkan histologik tingkat diferensiasi, kelainan inti dan aktivitas mitotiknya. Terutama tingkat

diferensiasi epitel dan ketinggian sampai mana mitosis terdapat dalam epitel merupakan parameter-parameter sederhana untuk penetapan derajat CIN (gambar 2). Di samping itu atipi nukleus adalah penting. Tingkat atipi nukleus kebanyakan akan ada hubungannya dengan derajat diferensiasi. Jika kedua ciri ini tidak bersesuaian, maka pada atipi berat yang terakhir inilah yang menentukan untuk derajat CIN. Jelas bahwa klasifikasi CIN sedikit banyak ada faktor subyektivitasnya (Velde *et.al.*, 1996).

Klasifikasi CIN

Diagnosis	normal	CIN I	CIN II	CIN III
Sitologi				
Histologi				

Gambar 3. Klasifikasi CIN (Velde *et.al.*, 1996).

b. Adenokarsinoma in Situ

Adenokarsinoma in situ terciri oleh penggantian sel-sel endoservikal oleh sel-sel atipik dengan pertambahan besar inti, kehilangan polaritas, di dalamnya ada aktivitas mitotik dan seringkali mempunyai lapisan lebih dari satu. Epitel yang menyimpang ini secara mendadak berlanjut dalam lapisan epitel endoservikal normal. Ciri yang penting adalah bahwa pola arsitektural yang normal tabung kelenjar tetap dipertahankan (Velde *et.al.*, 1996).

c. Karsinoma-infiltratif

Pada karsinoma serviks, 90 - 95% merupakan karsinoma planoseluler. Pertumbuhan infiltratif yang paling dini dapat diketahui disebut *early invasion* dan mengenai pertumbuhan ke dalam kurang dari 1 mm. Pada penderita ini hampir tidak pernah dijumpai metastasis. Karena jelas dengan bertambahnya kedalaman invasi prognosis menjadi lebih buruk dan lebih membutuhkan penanganan pembedahan radikal, maka diadakan kesepakatan, tumor-tumor dalam keadaan invasi kurang dari 3 mm, dihitung dari basis epitel, dianggap sebagai makroinvasif. Tipe sel dan derajat diferensiasi karsinoma planoseluler dapat sangat bervariasi. Penetapan gradasi histologik yang teliti tidak jelas membantu penetapan prognosis penderita karsinoma serviks (Velde *et.al.*, 1996).

Tahapan ini disebut juga sebagai *noninvasive carcinoma*, merupakan bentuk awal dari kanker serviks yang dikenal sebagai karsinoma in situ atau disebut juga karsinoma non invasif. Kelainan ini hanya melibatkan lapisan atas dari sel leher rahim, tidak sampai pada lapisan yang lebih dalam atau di bagian yang lain dari saluran reproduksi. Tanpa pengobatan, karsinoma in situ biasanya akan berkembang menjadi kanker serviks. Karsinoma in situ sering terjadi pada wanita yang berusia antara 30 dan 40 tahun (HealthSquare.com, 2007).

d. Adenokarsinoma

Jika tabung-tabung kelenjar endoservikal dengan lapisan epitel atipik, seperti pada adenokarsinoma in situ secara mikroskopik tidak lagi berada

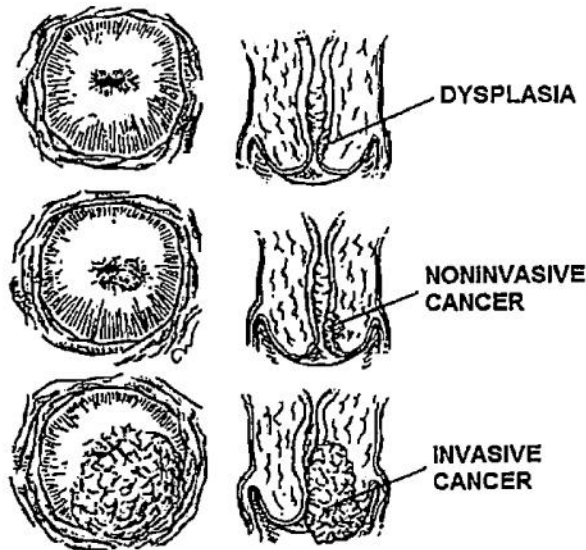
dalam susunan...arsitektural normal, maka...yang kita hadapi adalah adenokarsinoma. Adenokarsinoma serviks secara histologik kebanyakan adalah tipe endoservikal. Di samping itu, sebagaimana juga dalam organ lain traktus genital, dapat dijumpai berbagai bentuk diferensiasi, seperti mucinosa, papilar, endometrioid dan *clear cell*. Perlu disebutkan tersendiri adalah karsinoma adenoskuamosa, yang tersusun atas unsur-unsur glandular dan skuamosa. Tumor ini kebanyakan mempunyai hanya sedikit diferensiasi, cocok dengan perjalanan yang tidak menguntungkan (Velde *et.al.*, 1996).

Perluasan karsinoma serviks infiltratif terjadi melalui tiga jalan : per kontinuitatum, limfogen dan hematogen. Tumor tumbuh per kontinuitatum ke dalam vagina, septum retrovaginal dan dasar kandung kemih. Penyebaran limfogen terjadi terutama paraservikal dalam parametrium dan kelenjar di pelvis minor. Baru kemudian kelenjar para aortae terkena dan terjadi penyebaran hematogen ke hepar dan tulang (Velde *et.al.*, 1996).

Pada stadium ini, kanker sudah mencapai bagian dalam dari serviks bahkan ada kemungkinan menyebar ke jaringan atau organ sekitar. Kanker serviks invasif hampir 100% bisa disembuhkan jika dilakukan diagnosis sejak awal dan diobati dengan baik. Meskipun demikian, ketika kanker sudah menyebar di luar organ reproduksi, maka hanya dapat disembuhkan 5% dari kasus yang ada. Kanker serviks invasif biasanya terjadi pada wanita yang berusia 40 sampai 60 tahun (HealthSquare.com, 2007).

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan resiko terkena kanker serviks antara lain :

1. Infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV)
2. Wanita yang melakukan hubungan seksual pertama pada usia < 20 tahun.
3. Berganti-ganti pasangan seksual.
4. Frekuensi melahirkan yang tinggi
5. Merokok
6. Pemakaian kontrasepsi
7. Sosial ekonomi rendah (Sjamsuddin, 2001)

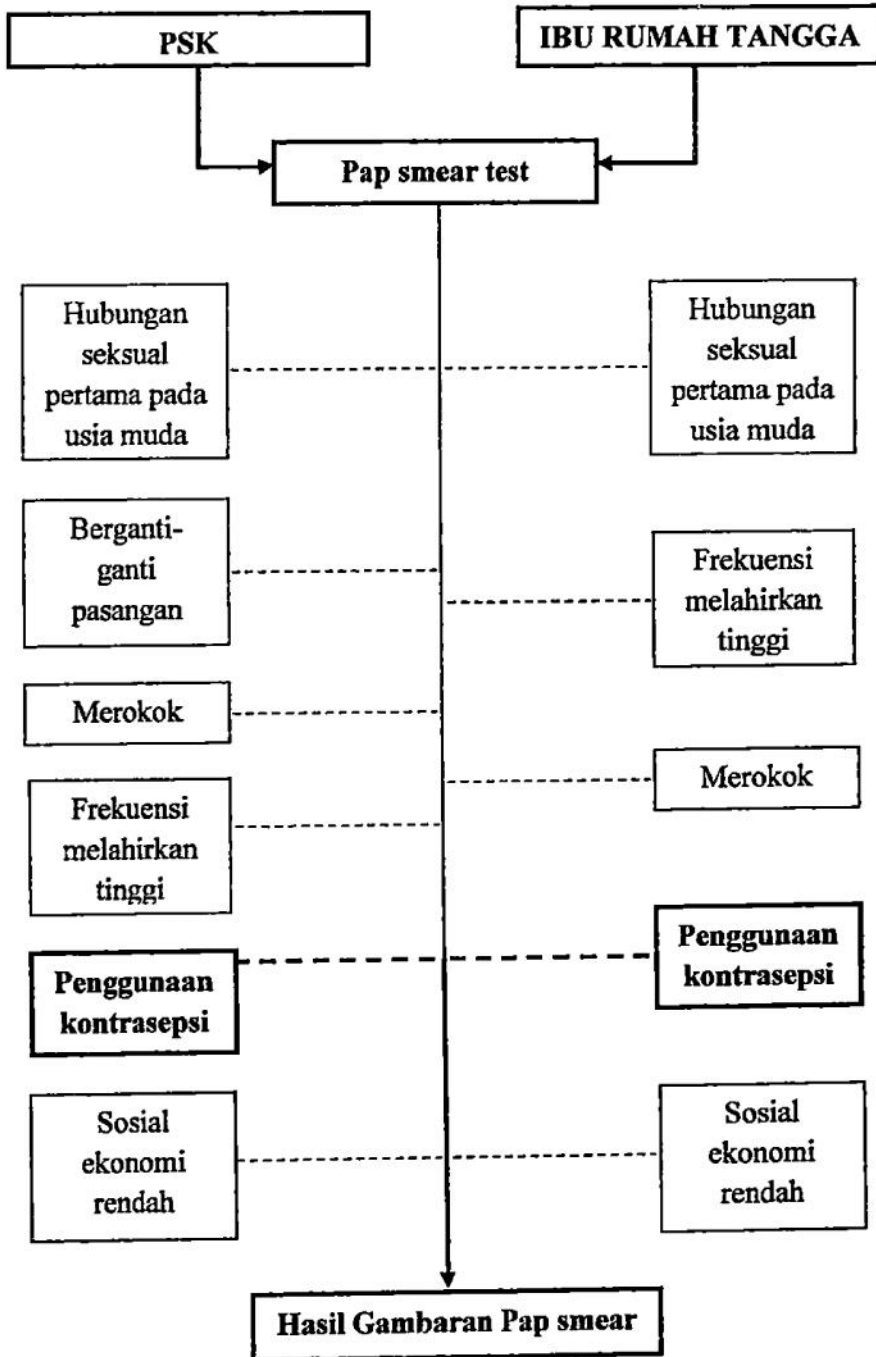


Gambar 4. Stadium perkembangan abnormal serviks (HealthSquare.com, 2007).

Dari penelitian yang pernah dilakukan, kanker serviks merupakan kasus tumor ganas terbanyak pada wanita dan merupakan penyebab kematian tertinggi di

negara Asia. Sedangkan di Amerika terdapat 11.150 kasus kanker serviks yang terdiagnosis tiap tahunnya (Garcia, 2007). Di negara-negara maju seperti Amerika, kanker serviks invasif jarang terjadi karena di negara-negara tersebut program skrining dalam rangka deteksi dini kanker serviks telah terlaksana dengan efektif (Crandall, 2008).

E. KERANGKA KONSEP



Gambar 5. Kerangka konsep

F. HIPOTESIS

1. Terdapat hubungan antara penggunaan kontrasepsi dengan gambaran hasil pap smear pada PSK.
2. Terdapat hubungan antara penggunaan kontrasepsi dengan gambaran hasil pap smear pada ibu rumah tangga.