BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker *Serviks*

2.1.1 Definisi Kanker *Serviks*

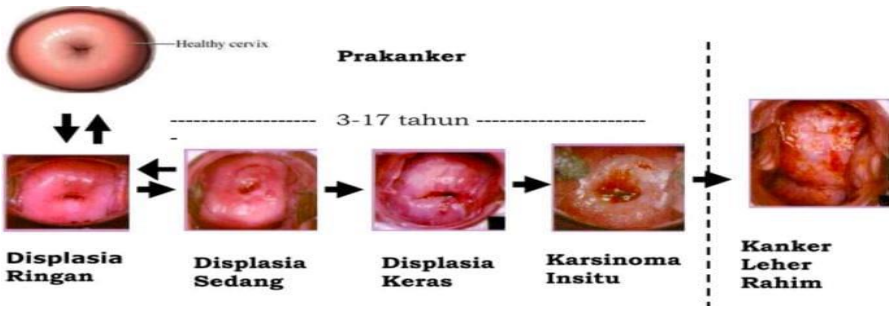
Kanker *serviks* adalah tumor ganas yang paling sering ditemukan pada organ reproduksi wanita. Kanker *serviks* adalah kanker yang terjadi pada *serviks* atau leher Rahim. Leher Rahim merupakan jalan masuk sebelum uterus, terletak di Antara Rahim dan vagina. Perbatasan Antara epitel skuamosa dan torak pada ostium serviks disebut pita peralihan, daerah peralihan inilah yang menjadi tempat predileksi timbulnya tumor. Banyak kasus pada kanker *serviks* berupa *karsinoma epitel skuamosa*, tumor tumbuh secara local (Pratiwi, Lilik & Harnanik Nawangsari, 2021).

2.1.2 Etiologi Kanker *Serviks*

Human Papilloma Virus (HPV) merupakan penyebab dari kanker serviks. Sedangkan penyebab banyak kematian pada kaum wanita adalah virus HPV tipe 16 dan 18. Virus ini sangat mudah berpindah dan menyebar, tidak hanya melalui cairan, tapi juga bisa berpindah melalui sentuhan kulit. Selain itu, penggunaan wc umum yang sudah terkena virus HPV, dapat menjangkit seseorang yang menggunakannya jika tidak membersihkannya dengan baik.

Selain itu, kebiasaan hidup yang kurang baik juga bisa menyebabkan terjangkitnya kanker serviks ini. Seperti kebiasaan merokok, kurangnya

asupan vitamin terutama vitamin c dan vitamin e serta kurangnya asupan asam folat. Kebiasaan buruk lainnya yang dapat menyebabkan kanker serviks adalah seringnya melakukan hubungan intim dengan berganti pasangan, melakukan hubungan intim dengan pria yang sering berganti pasangan dan melakukan hubungan intim pada usia dini (melakukan hubungan intim pada usia <16 tahun bahkan dapat meningkatkan risiko 2x terkena kanker *serviks*). Faktor lain penyebab kanker serviks adalah adanya keturunan kanker, penggunaan KB hormonal dalam jangka waktu yang lama (5 tahun atau lebih), terlalu sering melahirkan (Pratiwi, Lilik dan Harnanik Nawangsari, 2021).



Gambar 2.1 Perjalanan Kanker *Serviks*

2.1.3 Faktor Risiko Kanker *Serviks*

(1) Usia

Pada masa menopause sering terjadi perubahan sel-sel abnormal pada leher Rahim. Semakin tua umur seseorang akan mengalami proses kemunduran. Sebenarnya proses kemunduran itu tidak terjadi pada suatu alat saja tetapi pada seluruh organ tubuh. Sehingga, pada usia lanjut lebih banyak kemungkinan jatuh sakit, atau mudah mengalami infeksi. Kanker

serviks sering terjadi pada perempuan yang berumur lebih dari 40 tahun. Akan tetapi, tidak menutup kemungkinan terjadi pula pada usia reproduktif, yakni 35-40 tahun (Pratiwi, Lilik & Harnanik Nawangsari, 2021).

(2) Aktivitas Seksual

Hubungan atau kontak seksual pada usia di bawah 17 tahun merangsang tumbuhnya sel kanker pada alat kandungan perempuan, Karena pada rentang usia 12 hingga 17 tahun, perubahan sel dalam mulut Rahim sedang aktif sekali. Hubungan seks pada usia muda atau pernikahan pada usia muda merupakan faktor utama. Semakin muda seorang perempuan melakukan hubungan seks, semakin besar risikonya untuk terkena kanker *serviks* (Pratiwi, Lilik & Harnanik Nawangsari, 2021).

(3) Kontrasepsi Hormonal

Penggunaan kontrasepsi hormonal dapat meningkatkan risiko kejadian kanker *serviks*, terutama yang sudah positif terhadap HPV. Penggunaan kontrasepsi hormonal dalam jangka waktu lama (5 tahun atau lebih) meningkatkan risiko kanker leher Rahim sebanyak 2 kali. Karena bertugas menghentikan ovulasi dan menjaga kekentalan lendir *serviks* sehingga tidak dilalui sperma (Pratiwi, Lilik & Harnanik Nawangsari, 2021).

(4) Merokok

Merokok merupakan salah satu faktor yang meningkatkan risiko infeksi HPV yang dikaitkan dengan kejadian kanker serviks. Hal tersebut

karena beberapa zat kimia yang terkandung dalam tembakau bersifat *karsinogen* dan *imunosupresi*. *Karsinogen* utama yang terkandung dalam tembakau yaitu *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs) dan *volatile N-nitosamines,* yang ditemukan pada serviks wanita aktif merokok. Hasil penelitian telah membuktikan bahwa merokok merupakan salah satu faktor risiko terkena kanker *serviks* pada wanita di Indonesia. Selain itu, paparan asap rokok dapat meningkatkan risiko terjadinya lesi prakanker serviks. Hal tersebut menunjukkan, bahwa bukan hanya perokok aktif, namun wanita yang berada di lingkungan perokok juga dapat meningkatkan risiko terinfeksi HPV (Madiuw, Devita, dkk, 2022).

(5) Paritas

Paritas merupakan keadaan dimana seorang wanita pernah melahirkan bayi yang dapat hidup atau viable. Paritas yang berbahaya adalah memiliki jumlah anak lebih dari 2 orang atau jarak persalinan yang terlalu dekat. Karena dapat menyebabkan timbulnya perubahan sel-sel abnormal pada mulut rahim jika jumlah anak yang dilahirkan melalui jalan normal banyak dapat menyebabkan terjadinya perubahan sel abnormal dari epitel pada mulut Rahim dan dapat berkembang menjadi keganasan. Kanker *serviks* terbanyak dijumpai pada wanita yang sering melahirkan. Semakin sering melahirkan semakin besar kemungkinan resiko mendapat *karsinoma serviks* karena semakin sering melahirkan akan terjadi trauma pada *serviks* yang dilalui janin pada saat dilahirkan (Pratiwi, Lilik & Harnanik Nawangsari, 2021).

(6) Riwayat Genetik

Faktor genetik juga dikaitan dengan kejadian kanker *serviks* pada wanita di Indonesia. Hasil penelitian di Indonesia menyatakan bahwa wanita dengan riwayat anggota keluarga terkena kanker terutama kanker *serviks*, meningkatkan risiko kanker *serviks*. Hal ini dapat terjadi akibat adanya kerapuhan atau mutasi gen penekan terhadap mutagen, sehingga meningkatkan risiko lebih besar terkena kanker (Madiuw, Devita, dkk. (2022).

(7) *Personal Hygiene*

Terlalu sering menggunakan *antiseptic* untuk mencuci vagina dapat memicu kanker servik karena dapat menyebabkan iritasi di *serviks*. Iritasi tersebut akan merangsang terjadinya perubahan sel yang akhirnya berubah menjadi kanker (Pratiwi, Lilik & Harnanik Nawangsari, 2021).

(8) Status Sosial Ekonomi

Status sosial ekonomi menjadi salah satu faktor risiko kanker serviks pada wanita di Indonesia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa wanita dengan status sosial ekonomi rendah, di mana penghasilan keluarga di bawah Upah Minimum Regional (UMR) cenderung meningkatkan risiko terkena kanker serviks dibandingkan wanita dengan penghasilan keluarga di atas UMR. Hal ini dikaitkan dengan akses ke sistem pelayanan kesehatan. Selain itu, sosial ekonomi rendah dikaitkan juga dengan nutrisi sebagai salah satu faktor yang memengaruhi kejadian kanker *serviks*. Wanita yang tidak mengonsumsi sayur dan buah setiap hari, dikaitkan dengan kurangnya *nutrisi mikronutrien*, seperti folat yang

dapat mengubah sel yang terinfeksi HPV menjadi proses karsinogen pada *serviks* (Madiuw, Devita, dkk. (2022).

(9) Penyakit Menular Seksual

Riwayat penyakit menular seksual juga menjadi salah satu faktor risiko kanker *serviks* di Indonesia. Penelitian sejalan dilakukan oleh Kassa (2018), menyatakan bahwa wanita dengan riwayat infeksi menular seksual 2 kali berisiko mengembangkan lesi *serviks* prakanker. Salah satu di antaranya yaitu infeksi *Chlamydia trachomatis* yang dikaitkan dengan kejadian kanker. Penelitian ini didukung oleh review yang dilakukan oleh Dugue et al. (2018), bahwa beberapa penelitian menunjukkan kemungkinan adanya dampak dari infeksi *Chlamydia trachomatis* terhadap risiko kanker *serviks*. Selain itu, infeksi *Trichomonas vaginalis* dikaitkan sebagai faktor risiko kanker *serviks*. Infeksi menular seksual lainnya seperti *gonorrhoea* juga meningkatkan risiko kejadian kanker *serviks*. Selain itu, terdapat beberapa gejala yang meningkatkan risiko terkena kanker serviks, di antaranya keputihan abnormal, perdarahan setelah melakukan hubungan seksual, perdarahan abnormal di luar siklus menstruasi, siklus menstruasi tidak teratur, infeksi saluran kencing, dan nyeri abdominal (Madiuw, Devita, dkk. 2022).

2.1.4 Gejala Kanker *Serviks*

(1) Perdarahan vagina

Pendarahan vagina yang ekstrem terutama di antara siklus menstruasi dan pendarahan setelah menopause dapat menjadi gejala dan

tanda dari kanker *serviks*. Pada tahap awal kanker *serviks* mungkin sama sekali tanpa gejala.

(2) Perdarahan saat berhubungan seksual

Jika saat kontak atau bersentuhan ketika berhubungan seksual pada alat vital dan menimbulkan pendarahan atau bahkan mengalami keputihan berat, maka bisa jadi itu merupakan tanda kanker serviks. Nyeri atau rasa sakit ketika berhubungan seksual juga dapat menjadi tanda. Rasa nyeri akibat kanker serviks bisa terjadi saat berhubungan seks atau nyeri terjadi di daerah panggul. Pada tahap lanjut, gejala yang muncul bisa berupa pembengkakan pada kaki, masalah buang air kecil atau buang air besar, dan terdapat darah dalam urin.

(3) *Metastasis*

Pada kasus lanjut kanker *serviks*, mungkin akan hadir *metastasis* di perut, paru-paru, atau bagian lainnya. Ini juga harus diperiksa sesegera mungkin.

(4) Gejala lain yang mungkin terbilang membingungkan

Tanda kanker *serviks* yang terakhir dikatakan membingungkan. Ada beberapa gejala yang bahkan dikatakan kurang terkait, seperti kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan, kelelahan, nyeri panggul, sakit kaki, sakit punggung, patah tulang, bahkan hingga kebocoran urin atau fases (jarang terjadi). Para penderita kanker *serviks* biasanya akan mengalami siklus menstruasi yang lebih panjang dibandingkan dengan masa siklus menstruasi normalnya. Misalkan saja jika normalnya siklus menstruasi terjadi selama satu minggu, maka jika

ternyata muncul ciri-ciri kanker *serviks*, siklus menstruasi bisa mencapai dua minggu ataupun terjadi dua kali menstruasi selama satu bulan. Siklus menstruasi yang tidak wajar juga bisa menandakan bahwa seorang wanita sedang dalam posisi yang tidak baik. Bisa dipicu oleh stres dan penyakit lainnya.

(5) Gejala Pada Kanker *Serviks* Stadium Akhir Kanker

Kanker pada stadium akhir akan menyebar ke luar dari leher rahim menuju ke jaringan serta organ di sekitarnya. Pada tahapan ini, gejala yang terjadi akan berbeda, antara lain :

(a) Terjadinya hematuria atau darah dalam urin.
(b) Bermasalah saat buang air kecil karena penyumbatan ginjal atau ureter.
(c) Perubahan pada kebiasaan buang air besar dan kecil.
(d) Penurunan berat badan.
(e) Pembengkakan pada salah satu kaki.
(f) Nyeri pada tulang.
(g) Kehilangan selera makan.
(h) Rasa nyeri pada punggung dan samping, ini disebabkan pembengkakan pada ginjal. Kondisi ini disebut sebagai *hidronefrosis* (Pratiwi, Lilik & Harnanik Nawangsari, 2021).

2.1.5 Stadium Kanker *Serviks*

Penentuan stadium kanker *serviks* yang paling sering digunakan yaitu klasifikasi oleh Federation International Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Sistem klasifikasi FIGO berbasis pemeriksaan klinis dengan penambahan prosedur tertentu yang diizinkan FIGO untuk perubahan stadium. Tahun 2018, Komite Ginekologi dan Onkologi FIGO telah mengeluarkan revisi stadium kanker *serviks* (Madiuw, Devita, dkk. 2022).

Tabel 2.1 Stadium Kanker Serviks Berdasarkan FIGO (2018)

Stadium	0	Sel abnormal ditemukan pada lapisan serviks paling luar. Sel abnormal dapat menjadi kanker dan menyebar ke jaringan normal terdekat. Stadium 0 disebut juga karsinoma in situ (CIS).
Stadium	I	Karsinoma terbatas pada serviks (perluasan ke korpus uteri diabaikan).
	IA	Invasif karsinoma hanya dapat didiagnosis dengan mikroskop, dengan maksimum kedalaman invasi < 5 mm.
	IA1	Kedalaman invasi stromal < 3 mm.
	IA2	Kedalaman invasi stromal ≥ 3 mm dan < 5 mm.
	IB	Lesi yang terlihat secara klinis terbatas pada serviks atau lesi mikroskop lebih besar dari stadium IA2.
	IB1	Kedalaman invasi stromal ≥ 5 mm dengan diameter terbesar < 2 cm.
	IB2	Invasive karsinoma ≥ 2 cm dengan diameter terbesar < 4 cc.
	IB3	Invasive karsinoma dengan diameter terbesar ≥ 4 cm.
Stadium	II	Karsinoma menginvasi belakang uterus, tetapi tidak meluas ke sepertiga bagian bawah vagina atau dinding pelvis.
	IIA	Tumor melibatkan dua pertiga bagian atas vagina, tanpa keterlibatan parametrium.
	IIA1	Lesi yang terlihat secara klinis < 4 cm.
	IIA2	Lesi yang terlihat secara klinis ≥ 4 cm.
	IIB	Tumor melibatkan parametrium tetapi tidak mencapai dinding pelvis.
Stadium	III	Tumor melibatkan sepertiga bagian bawah vagian dan/atau meluas ke dinding pelvis, dan/atau menyebabkan hidronefosis atau kerusakan ginjal dan/ atau melibatkan pelvis dan/atau kelenjar getah bening para-aorta.
	IIIA	Tumor melibatkan sepertiga bagian vagina, tetapi tidak meluas ke dinding pelvis.
	IIIb	Tumor meluas sampai dinding pelvis dan/atau hidronefrosis atau kerusakan ginjal.
	IIIC	Tumor melibatkan pelvis dan/atau kelenjar getah bening para-aotra, terlpeas dari ukuran dan luas tumor (dengan notasi r dan p).
	IIIC1	Tumor metastasis pada kelenjar getah bening panggul saja.
	IIIC2	Tumor metastasis pada kelenjar getah bening paraaorta.
Stadium	IV	Tumor meluas sampai di luar pelvis minor atau telah tumbuh ke dalam mukosa kandung kemih atau rectum (terbukti dari hasil biopsi).
	IVA	Tumor menyebar ke organ panggul yang berdekatan.
	IVB	Tumor menyebar ke organ-organ jauh.

2.1.6 Pencegahan Kanker *Serviks*

Pencegahan dimaksudkan untuk mengeliminasi dan meminimalisasi pajanan penyebab dan faktor risiko kanker *serviks*, termasuk mengurangi kerentanan individu terhadap efek dari penyebab kanker *serviks* (Depkes RI, 2007). Pencegahan kanker *serviks* dibedakan menjadi dua, yaitu:

(1) Pencegahan Primer

Pencegahan infeksi HPV dapat mencegah terkena kanker *serviks*. Pendekatan pencegahan primer ini memiliki tantangan yang lebih besar dibandingkan sebagian besar IMS lainnya. Penggunaan kondom dimungkinkan dapat mengurangi atau memberi perlindungan terhadap penyakit yang berkaitan dengan HPV, termasuk kanker serviks. Akan tetapi, cara yang paling efektif untuk mencegah kanker *serviks* adalah dengan mengembangkan vaksin untuk HPV.

(2) Pencegahan Sekunder

Pencegahan sekunder ini dilakukan pada wanita yang telah terinfeksi virus HPV. Jadi, sebaiknya dilakukan penapisan untuk menentukan apakah wanita yang telah terinfeksi virus HPV mengalami lesi prakanker awal. Bila lesi telah ditemukan, harus diobati sebelum berkembang menjadi kanker (Depkes RI, 2007). Vaksin HPV penting diberikan sebagai perlindungan primer, sekunder serta follow up tahunan yang secara signifikan sebagai perlindungan terhadap kanker *serviks*. Vaksin HPV berasal dari cangkang protein kosong yang disebut *virus like particles* (VLPs). Vaksin ini tidak mengandung produk biologis atau DNA sehingga tidak infeksius. Vaksin HPV memiliki dua fungsi yaitu sebagai

agen terapeutik dan sebagai *profilaksis*. Sebagai agen terapeutik vaksin HPV masih dalam proses penelitian karena jumlah kasus studi klinis yang terbatas dan pendekatan yang lebih sensitif terhadap lesi dan sistem imunitas. Sebagai terapeutik vaksin dapat meningkatkan mekanisme sel T sistolik. Sebagai *profilaksis* bertujuan untuk memperbesar partikel dari virus dan mencegah individu sehat terinfeksi HPV berserta komplikasinya. Vaksin *profilaksis* terdiri dari dua jenis yaitu Vaksin *Quadrivalen* yang berfungsi untuk melawan virus HPV tipe 6, 11,16 dan 18. Vaksin *Bivalen* berfungsi untuk melawan virus HPV tipe 16 dan 18 (Pratiwi, Lilik & Harnanik Nawangsari, 2021).

2.1.7 Deteksi Dini Kanker *Serviks*

Berdasarkan Panduan Penatalaksanaan Kanker *Serviks* menurut Kementerian Kesehatan RI tahun 2017, deteksi lesi pra kanker dapat melalui empat metode:

(1) *Pap smear* (konvensional atau liquid-base cytology/ LBC)

Prosedur *Pap smear* adalah dengan mengambil lendir pada serviks dengan spatula kemudian dilakukan pemeriksaan dengan mikroskop. *Pap smear* merupakan pemeriksaan sitologi yang mendeteksi adanya perubahan- perubahan sel *serviks* yang abnormal. Setiap perempuan berusia 18 tahun yang sudah menikah dan aktif melakukan hubungan seksual wajib memeriksakan diri dengan mendeteksi dini kanker serviks. Pemeriksaan dilakukan setiap tahunnya meskipun tidak terdeteksi kanker.

Pemeriksaan *pap smear* dapat dilakukan setiap 3 tahun sekali, jika menunjukkan hasil yang normal pada wanita usia produktif yang sudah menikah dengan rentang usia 25-60 tahun. Pemeriksaan tersebut dapat dihentikan pada usia 70 tahun. Wanita yang dianjurkan melakukan tes *pap smear* sebagai berikut (Sukaca, 2009):

a) Pada waktu 6-12 bulan pada wanita yang berusia muda dan sudah menikah ataupun belum menikah tetapi aktivitas seksualnya tinggi.
b) Pada waktu 6-12 bulan pada wanita yang sering berganti pasangan saat melakukan hubungan seksual.
c) Pada waktu 6-12 bulan pada wanita yang pernah terinfeksi HPV.
d) Dilakukan secara rutin setiap 2-3 tahun sekali pada wanita yang berusia > 35 tahun.
e) Dilakukan secara rutin setiap setahun sekali pada wanita yang memakai alat kontrasepsi oral, seperti pil KB.

(2) *Inspeksi Visual Asam Asetat* (IVA)

Prosedur tes IVA (*Inspeksi Visual Asam Asetat*) adalah dengan cara mengolesi permukaan *serviks* dengan *asam asetat* 3-5%. Tes IVA merupakan alternatif skrining untuk kanker *serviks*, di mana pemeriksaannya sangat mudah dan praktis untuk dilakukan, bahkan dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan non dokter *ginekologi*, bidan praktik dan tenaga kesehatan yang terlatih dan berkompeten. Dinyatakan *acetowhite positif* bila tampak bercak- bercak putih pada permukaan *serviks* yang abnormal.

(3) *Inspeksi Visual Lugoliodin* (VILI)

Pemeriksaan ini dinamakan juga dengan tes *Schiller*, yaitu pemeriksaan menggunakan *lugol yodium* bukan *asam asetat* dan juga didasarkan pada perubahan warna.

(4) Tes DNA HPV (*genotyping/hybrid capture*)

Pemeriksaan DNA HPV digunakan untuk mendeteksi keberadaan virus HPV terutama yang high risk dan memiliki beberapa peran dalam penapisan kanker *serviks*, antara lain: meningkatkan *negative predictive value*. memberikan hasil prediksi lesi pra kanker lebih baik, dan lebih obyektif dibanding pemeriksaan sitologi saja (sebagai penapisan kanker *serviks*) (Pratiwi, Lilik & Harnanik Nawangsari, 2021).

2.2 KB Hormonal

Kontrasepsi hormonal adalah kontrasepsi yang mengandung hormon estrogen dan progesteron. Metode kontrasepsi hormonal pada dasarnya dibagi menjadi 2 yaitu kombinasi (mengandung hormon *progesteron* dan *estrogen*) dan yang berisi *progesteron* saja (Dewi, I Gusti Agung Ayu Novya, dkk, 2021).

2.2.1 Kontrasepsi Oral

Kontrasepsi oral adalah kontrasepsi pil berbentuk tablet yang mengandung hormon *estrogen* dan *progesteron*. Hormon *estrogen* berfungsi menghambat pematangan sel telur dan menghambat terjadinya ovulasi. Hormon *progestin* berfungsi mengentalkan cairan/lendir pada mulut Rahim dan menghambat terjadinya pembuahan (Dewi, I Gusti Agung Ayu Novya, dkk, 2021). Terdapat dua jenis kontrasepsi pil, yaitu:

(1) Pil Kombinasi

Pil oral akan menekan hormon *estrogen* dan *progesteron* selama siklus haid yang normal, sehingga juga akan menekan releasing factor di otak dan akhirnya mencegah ovulasi. Pil oral harus diminum tiap hari agar efektif karena dimetabolisir dalam 24 jam. Bila akseptor lupa minum 1 atau 2 tablet, maka mungkin terjadi peninggian hormon-hormon alamiah, yang selanjutnya mengakibatkan ovum menjadi matang lalu dilepaskan (Fitri, Imelda, 2018).

(a) Jenis-jenis pil kombinasi

- Monofasik Pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet, mengandung hormon aktif *estrogen/progestron* dalam dosis yang sama dengan 7 tablet tanpa hormon aktif.
- Bifasik Pil yang tersedia dalam kemasasn 21 tablet mengandung hormon aktif *estrogen/progestron* dengan 2 dosis yang berbeda dengan 7 tablet tanpa hormon aktif.
- Trifasik Pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif *estrogen/progestron* dengan 3 dosis yang berbeda dengan 7 tablet tanpa hormon aktif (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(b) Cara Kerja

- Menekan ovulasi.
- Mencegah implantasi.
- Lendir serviks mengental sehingga sulit dilalui oleh sperma.

- Pergerakan tuba terganggu sehinggga transportasi telur dengan sendirinya akan terganggu pula (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(c) Keuntungan

- Memiliki efektifitas yang tinggi (hampir menyerupai efektifitas tubektomi).
- Risiko terhadap kesehatan sangat kecil.
- Tidak mengganggu hubungan seksual.
- Siklus haid menjadi teratur, banyaknya darah haid berkurang tidak terjadi nyeri haid.
- Dapat digunakan sejak remaja sampai *menopouse*.
- Mudah dihentikan setiap saat.
- Kesuburan segera kembali setelah diberhentikan.
- Membantu mencegah : kehamilan ektopik, dismenore, acne (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(d) Keterbatasan

- Mahal dan membosankan karna harus digunakan setiap hari.
- Mual terutama pada bulan pertama.
- Perdarahan bercak selama 3 bulan pertama.
- Pusing.
- Nyeri payudara.
- Berat badan naik sedikit tapi pada perempuan tertentu.
- Smenorea, jarang terjadi pada pil kombinasi.
- Tidak boleh pada ibu menyusui.

- Meningkatkan tekanan darah dan retensi cairan.
- Tidak mencegah IMS (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(e) Waktu Penggunaan Pil Kombinasi

- Dapat digunakan setiap saat asal yakin tidak hamil.
- Bila pertama meminumnya pada hari 1-7 siklus haid. (Tidak memerlukan kontrasepsi tambahan).
- Bila pertama meminumnya setelah hari ke-7 siklus haid. (jangan melakukan hubungan seksual selama 7 hari atau menggunakan metode kontrasepsi lain untuk 7 hari).
- Bila klien tidak haid (*amenore*), pil kombinasi dapat diberikan setiap saat, asal diyakini tidak hamil. (Jangan lakukan hubungan seksual selama 7 hari atau menggunakan metode kontrasepsi lain untuk 7 hari saja).
- Setelah Melahirkan
- Pil Kombinasi dapat diberikan segera pascakeguguran.
- Bila kontrasepsi sebelumnya adalah kontrasepsi hormonal lain dan ingin menggantinya dengan pil kombinasi, pil kombinasi dapat segera diberikan. Bila kontrasepsi sebelumnya digunakan dengan benar atau ibu tersebut sedang tidak hamil. (Tidak perlu menggunakan metode kontrasepsi yang lain).
- Bila kontrasepsi sebelumnya adalah kontrasepsi suntikan, pil dapat segera diberikan tanpa menunggu haid (sebelum atau pada saat jadwal suntik ulang). Tidak diperlukan metode kontrasepsi tambahan.

- Bila kontrasepsi sebelumnya adalah kontrasepsi non hormonal dan ingin menggantinya dengan pil kombinasi, pil kombinasi diberikan pada hari ke 1-7 siklus haid. (Tidak memerlukan metode kontrasepsi lain) (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(2) Pil Oral Progestin (Minipil)

Cocok untuk perempuan menyusui yang ingin memakai pil KB. Sangat efektif pada masa laktasi, dosis rendah tidak menurunkan produksi ASI, tidak memberikan efek samping *estrogen*, efek samping utama adalah gangguan perdarahan bercak atau perdarahan tidak teratur, dapat dipakai sebagai kontrasepsi darurat (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(a) Jenis minipil

- Kemasan dengan isi 35 pil: 300 mg *levonorgestrel* atau 350 mg *noretrindon*.
- Kemasan dengan isi 28 pil: 75 mg *desegostel*. (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(b) Cara kerja

- Menekan *sekresi gonadotropin* dan *sintesis steroid seks* di *ovarium* (tidak begitu kuat).
- *Endometrium* mengalami transformasi sehingga implantasi lebih sulit.
- Mengentalkan lendir *serviks* sehingga menghambat penetrasi sperma. Mengubah motilitas *tuba* sehingga transportasi sperma terganggu (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(c) Keuntungan

- Dapat diberikan untuk wanita yang menderita keadaan *tromboembolik*
- Tidak mempengaruhi ASI
- Tidak mengganggu hubungan seksual
- Nyaman dan mudah digunakan
- Dapat dihentikan setiap saat

Cocok untuk wanita dengan keluhan efek samping yang disebabkan oleh *estrogen* (sakit kepala, hipertensi, nyeri tungkai bawah, cloasma, berat badan bertambah, dan mual) (Fitri, Imelda, 2018)

(d) Kerugian

- Minipil kurang efektif dalam mencegah kehamilan dibandingkan pil oral kombinasi
- Karena tidak mengandung *estrogen*, minipil menambah insiden perdarahan bercak (*spotting*), perdarahan menyerupai haid (*breakthrough bleeding*), variasi dalam panjang siklus haid, kadang-kadang amenore
- Minipil kurang efektif dalam mencegah kehamilan *ektopik* dibandingkan dengan mencegah kehamilan *intra uterine*
- Jika lupa minim pil 1 atau 2 tablet mini pil atau kegagalan dalam absorpsi mini pil oleh sebab muntah atau diare sudah cukup untuk meniadakan proteksi kontrasepsinya (Fitri, Imelda, 2018).

(e) Kontra indikasi

- Umumnya kontra indikasi absolute mini pil adalah sama dengan kontra indikasi absolute POK
- Karena mini pil sering menyebabkan perdarahan ireguler, maka perdarahan abnormal pervaginam yang tidak diketahui penyebabnya
- Mini pil tidak boleh diberikan pada wanita yang mempunyai penyakit *mononucleosis* atau penyakit hepar
- Penderita kanker atau riwayat kanker, menggunakan obat *tuberculosis* atau obat untuk epilepsy
- Riwayat stroke, progestin menyebabkan spasme pembuluh darah (Fitri, Imelda, 2018)

2.2.2 Kontrasepsi Suntikan

Kontrasepsi suntikan adalah cara untuk mencegah terjadinya kehamilan dengan melalui suntikan hormonal. Kontrasepsi hormonal jenis KB suntikan ini di Indonesia semakin banyak dipakai karena kerjanya yang efektif, pemakaiannya yang praktis, harganya relatif murah dan aman.

Sebelum disuntik, kesehatan ibu harus diperiksa dulu untuk memastikan kecocokannya. Suntikan diberikan saat ibu dalam keadaan tidak hamil. Umumnya pemakai suntikan KB mempunyai persyaratan sama dengan pemakai pil, begitu pula bagi orang yang tidak boleh memakai suntikan KB, termasuk penggunaan cara KB hormonal selama maksimal 5 tahun (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(1) Jenis KB Suntik

- Suntikan/bulan; contoh: *Cyclofem*.
- Suntikan/3 bulan; contoh: *Depoprovera*, *Depogeston* (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(2) Waktu pemberian kontrasepsi suntikan

- Setiap saat selama siklus haid, asal ibu tersebut tidak hamil.
- Mulai hari pertama sampai hari ke-7 siklus haid.
- Pada ibu yang tidak haid, suntikan pertama dapat diberikan setiap saat asalkan ibu tersebut tidak hamil dan Ibu tidak boleh melakukan hubungan seksual selama 7 hari setelah suntikan.
- Ibu yang menggunakan kontrasepsi hormonal lain dan ingin menggantinya dengan kontrasepsi suntikan
- Ibu sedang menggunakan jenis kontrasepsi lain dan ingin menggantinya dengan kontrasepsi yang lain lagi, kontrasepsi yang akan diberikan dimulai pada saat jadwal kontrasepsi suntikan yang sebelumnya
- Ibu yang menggunakan kontrasepsi no hormonal dan ingin menggantinya dengan kontrasepsi hormonal. Suntikan pertama kontrasepsi hormonal yang akan diberikan dapat segera diberikan asalkan ibu tersebut tidak hamil tidak perlu menunggu haid berikutnya datang
- Ibu yang sedang menggunakan AKDR dan ingin mengganti dengan kontrasepsi suntik, suntikan pertama dapat diberikan pada hari

pertama sampai hari ke-7 siklus haid, atau dapat diberikan setiap saat setelah hari ke-7 siklus haid asal yakin ibu tersebut tidak hamil.

- Ibu yang tidak haid, suntikan pertama dapat diberikan setiap saat, asal ibu tersebut tidak hamil dan selama 7 hari setelah penyuntikan ibu tidak boleh melakukan hubungan seksual (Fitri, Imelda, 2018).

(3) KB Suntik 1 bulan

KB Suntik 1 Bulan adalah jenis suntikan KB yang diberikan 1 bulan sekali dengan pemberian suntikan pertama sama dengan suntik 3 bulan, yaitu setelah 7 hari pertama periode menstruasi, atau 6 minggu setelah melahirkan.

Suntikan kombinasi mengandung hormon *esterogen* dan *progesteron*, yang diberikan satu bulan sekali. Pemberian hormon *progestin* akan menyebabkan pengentalan *mukus serviks* sehingga menurunkan kemampuan penetrasi sperma. Hormon tersebut juga mencegah pematangan dan pelepasan sel telur. *Endometrium* menjadi tipis dan *atrofi* dengan berkurangnya aktifitas kelenjar. Selain itu akan merangsang timbulnya haid setiap bulan (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(a) Cara kerja

- Menghalangi *ovulasi* (masa subur).
- Mengubah lendir *serviks* (vagina) menjadi kental.
- Menghambat sperma dan menimbulkan perubahan pada rahim.
- Mencegah terjadinya pertemuan sel telur dan sperma.

- Mengubah kecepatan transportasi sel telur (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(b) Kerugian

- Kemungkinan terlambatnya pemulihan kesuburan setelah penghentian pemakaian.
- Harus kembali ke sarana pelayanan.
- Tidak dapat dihentikan sewaktu-waktu sebelum suntikan berikutnya.
- Permasalahan berat badan merupakan efek samping tersering.
- Dapat menyebabkan ketidakteraturan masalah haid.
- Tidak menjamin perlindungan terhadap penularan penyakit menular seksual, hepatitis B, atau infeksi HIV.
- Mual, sakit kepala, nyeri payudara ringan, dan keluhan seperti ini akan hilang setelah suntikan kedua atau ketiga.
- Efektivitas berkurang bila digunakan bersamaan dengan obat-obat epilepsi dan obat tuberklosis.
- Dapat terjadi efek samping yang serius, seperti serangan jantung, stroke, bekuan darah pada paru atau otak dan kemungkinan timbulnya tumor hati.
- Kemungkinan terlambat pemulihan kesuburan setelah penghentian pemakaian (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(c) Keuntungan

- Menurunnya jumlah darah haid setiap bulan, menurunkan nyeri perut.

- Mengurangi kemungkinan penyakit kurang darah akibat kekurangan zat besi.
- Mengurangi tanda atau gejala sindroma haid.
- Dapat melindungi kemungkinan penyakit radang panggul dan kanker indung telur karena *progestin* menyebabkan *mukus serviks* menebal, sehingga mempersulit penularan infeksi dari liang senggama atau *serviks* untuk mencapai saluran telur (penekan an *ovulasi* akan menyebabkan berkurangnya stimulasi dari *sel epitel ovarium*) (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(4) KB Suntik 3 Bulan

KB Suntik 3 Bulan adalah jenis Suntikan KB yang mengandung hormon *Depo Medroxyprogesterone Acetate* (hormon progestin) dengan volume 150 mg. Kontrasepsi ini diberikan setiap 3 bulan atau 12 Minggu. Suntikan pertama diberikan 7 hari pertama *Depo Medroxyprogesterone Acetate* saat periode menstruasi, atau 6 minggu setelah persalinan. Jenis Suntikan KB ini ada yang dikemas dalam cairan 1 ml atau 3 ml (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(a) Cara Kerja KB Suntik 3 Bulan

- Mengentalkan lendir pada jalan lahir, sehingga sperma tidak bisa menembus ke rahim.
- Mengganggu pergerakan saluran tuba/saluran sel telur, sehingga sel telur tidak bisa mencapai rahim.

- Mencegah pematangan sel telur, dan membuat kondisi rahim tidak cocok untuk pertumbuhan sel telur. Efektifitasnya mencapai 99,9% (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(b) Kerugian

- Menyebabkan perubahn siklus haid (teratur menjadi tidak teratur, lebih lama/lebih cepat).
- Kembalinya kesuburan cukup lama sekitar 6-12 bulan (ibu harus menunggu untuk bisa hamil lagi).
- Tidak melindungi dari IMS atau infeksi menular seksual (kecuali kondom).
- Pusing/sakit kepala.
- Penambahan berat badan (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(c) Keuntungan

- Berjangka panjang sehingga ibu hanya perlu datang setiap 3 bulan.
- Tidak mengganggu hubungan seksual.
- Tidak mempengaruhi proses menyusui (sangat cocok untuk ibu yang telah menyusui > 6 minggu (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

2.2.3 Implant

Implan disebut alat kontrasepsi bawah kulit, karena dipasang di bawah kulit pada lengan atas, alat kontrasepsi ini disusupkan di bawah kulit lengan atas sebelah dalam.

Bentuknya semacam tabung-tabung kecil atau pembungkus plastik berongga dan ukurannya sebesar batang korek api. Susuk dipasang seperti kipas dengan enam buah kapsul atau tergantung jenis susuk yang akan dipakai. Di dalamnya berisi zat aktif berupa hormon. Susuk tersebut akan mengeluarkan hormon sedikit demi sedikit. Jadi, konsep kerjanya menghalangi terjadinya ovulasi dan menghalangi migrasi sperma. Pemakaian susuk dapat diganti setiap 5 tahun, 3 tahun, dan halangi terjadinya *ovulasi* dan menghalangi migrasi sperma. ada juga yang diganti setiap tahun. Penggunaan kontrasepsi ini biayanya ringan. Pencabutan bisa dilakukan sebelum waktunya jika memang ingin hamil lagi. Berbentuk kapsul silastik (lentur), panjangnya sedikit lebih pendek daripada batang korek api. Jika Implant dicabut kesuburan bisa pulih dan kehamilan bisa terjadi. Cara pencabutan Implan hampir sama dengan pemasangannya yaitu dengan penyayatan kecil dan dilakukan oleh petugas kesehatan yang terlatih. Sebelum pemasangan Implan sebaiknya kesehatan Ibu diperiksa terlebih dahulu, dengan tujuan untuk mengetahui apakah Ibu bisa memakai implant atau tidak (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(1) Efektifitas

- Lendir serviks menjadi kental.
- Mengganggu proses pembentukan endometrium sehingga sulit terjadi implantasi.
- Mengurangi transportasi sperma.
- Menekan ovulasi.

- 99% Sangat efektif (kegagalan 0,2 - 1 kehamilan per 100 perempuan) (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(2) Indikasi KB Implan

- Pemakaian KB jangka panjang.
- Masih berkeinginan punya anak lagi, tapi jarak antara kelahirannya tidak terlalu dekat.
- Tidak dapat memakai jenis KB yang lain (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(3) Keuntungan

- Tahan sampai 5 tahun atau sampai diambil. Kesuburan akan kembali segera setelah pengangkatan. Pencegahan kehamilan terjadi dalam waktu 24 jam setelah pemasangan.
- Aman digunakan setelah melahirkan dan menyusui.
- Tidak mengganggu aktivitas seksual.
- Daya guna tinggi.
- Perlindungan jangka panjang.
- Pengembalian tingkat kesuburan yang cepat setelah pencabutan.
- Tidak memerlukan pemeriksaan dalam.
- Tidak menggangu kegiatan senggama.
- Klien hanya perlu kembali ke klinik bila ada keluhan.
- Dapat dicabut setiap saat sesuai dengan kebutuhan.
- Mengurangi nyeri haid.
- Mengurangi jumlah darah haid (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(4) Kelemahan

Tidak dianjurkan untuk penderita penyakit hati, kanker, perdarahan tanpa sebab, penggumpalan darah, penderita tekanan darah tinggi, penyakit kandung empedu, kolesterol tinggi, siklus menstruasi tidak teratur, sakit kepala, penyakit jantung. Beberapa jenis susuk, yang tampak dari luar atau terasa bila diraba. Pada kebanyakan klien dapat menyebabkan pola haid berupa perdarahan bercak (*spotting*), *hipermenorea*, atau meningkatnya jumlah darah haid, serta *amenorea* (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(5) Efek Samping

- Tidak haid.
- Pendarahan yang tidak lama.
- Kemungkinan infeksi pada bekas luka pemasangan.
- Perdarahan.
- Siklus menstruasi lebih panjang.
- Rambut rontok.
- Gairah seksual turun.
- Jerawat dan depresi (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

2.2.4 IUD yang Mengandung Hormon

IUD atau spiral adalah suatu benda kecil yang terbuat dari plastik yang lentur, mempunyai lilitan tembaga atau juga mengandung hormon dan dimasukkan ke dalam Rahim melalui vagina dan mempunyai benang (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(1) Jenis-jenis IUD hormonal

(a) *Progestasert-T= Alza T*

Panjang 36 mm, lebar 32 mm, dengan 2 lembar benang ekor warna hitam. Mengandung 38 mg *progesteron* dan *barium sulfat*, melepaskan 65 mcg *progesteron* per hari. Tabung insersinya berbentuk lengkung, Daya kerja: 18 bulan. Teknik insersi: *Plunging* (*modified withdrawal*)

(b) *LNG-20*

Mengandung 46-60 mg *Levonorgestrel*, dengan pelepasan 20 mcg per hari, Sedang diteliti di Finlandia. Angka kegagalan /kehamilan sangat rendah: 0,5 per 100 wanita per tahun. Penghentian pemakaian oleh karena persoalan-persoalan perdarahan ternyata lebih tinggi dibandingkan IUD lainnya, karena 25% mengalami *amenore* atau perdarahan haid yang sangat sedikit (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(2) Mekanisme kerja

(a) Menghambat kemampuan sperma untuk masuk ke *tuba falopi*.

(b) Mempengaruhi *fertilisasi* sebelum *ovum* mencapai *kavum uteri*.

(c) AKDR bekerja terutama mencegah sperma dan *ovum* bertemu walaupun AKDR membuat sperma sulit ke dalam alat reproduksi perempuan dan mengurangi kemampuan sperma untuk *fertilisasi*.

(d) Memungkinkan untuk mencegah *implantasi* telur ke dalam *uterus* (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(3) Keuntungan

(a) Mengurangi volume darah haid dan mengurangi *disminorrhoe*.

(b) Untuk mencegah *adhesi* dinding-dinding uterus oleh *synechiae* (*Asherman's Syndrome*) (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(4) Kerugian

(a) Jauh lebih mahal dari pada Cu IUD

(b) Harus diganti setelah 18 bulan.

(c) Lebih sering menimbulkan perdarahan mid-siklus dan perdarahan bercak (*spotting*).

(d) Insidens kehamilan ektopik lebih tinggi (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(5) Indikasi

(a) Usia reproduktif.

(b) Keadaan nullipara.

(c) Menginginkan menggunakan kontrasepsi jangka panjang.

(d) Menyusui yang menginginkan menggunakan alat kontrasepsi.

(e) Setelah melahirkan dan tidak menyusui bayinya.

(f) Risiko rendah dari IMS.

(g) Tidak menyukai mengingat-ingat minum pil setiap hari.

(h) Perokok.

(i) Sedang menyusui (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

(6) Kontra indikasi

(a) Hamil.

(b) Perdarahan vagina yang tidak diketaui.

(c) Sedang menderita infeksi genetalia.

(d) Penyakit trofoblas yang ganas.

(e) Diketahui menderita TBC pelvik.

(f) Kanker alat genitalia.

(g) Ukuran rongga rahim kurang dari 5 cm (Mega & Hidayat Wijayanegara, 2017).

2.3 Pengaruh Human Papillomavirus (HPV), hormon progesteron, dan estrogen terhadap kejadian kanker serviks

Penggunaan kontrasepsi hormonal (KB hormonal) dalam jangka panjang diketahui dapat meningkatkan risiko kanker serviks pada wanita yang terinfeksi Human Papillomavirus (HPV) melalui mekanisme biologis yang memicu perkembangan sel abnormal pada serviks. HPV, terutama tipe risiko tinggi seperti HPV-16 dan HPV-18, merupakan penyebab utama kanker serviks. Virus ini menginfeksi lapisan epitel serviks melalui kontak seksual dan dapat menyebabkan perubahan sel yang berpotensi menjadi kanker. Namun, dalam banyak kasus, infeksi HPV dapat dikendalikan oleh sistem kekebalan tubuh dan tidak berkembang menjadi kanker.

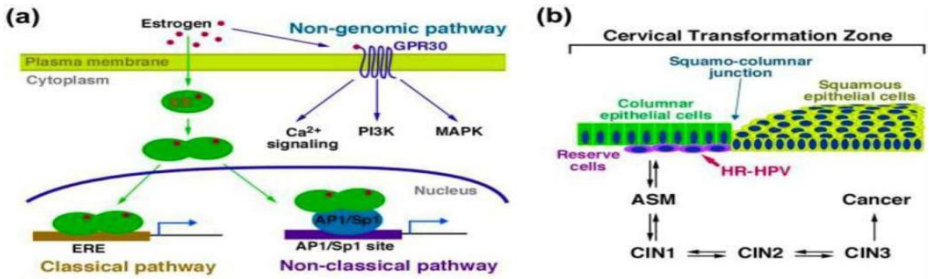
Pada infeksi persisten, materi genetik HPV dapat masuk ke dalam DNA sel serviks, terutama jika sistem kekebalan tubuh gagal menghilangkan virus. HPV menghasilkan dua protein utama, yaitu E6 dan E7, yang mengganggu mekanisme pengendalian pertumbuhan sel. Protein E6 menghambat fungsi protein p53, yang bertugas memperbaiki kerusakan DNA atau memicu kematian sel yang rusak, sedangkan protein E7 menghambat protein Rb (retinoblastoma), yang berperan mencegah pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Akibatnya, sel-sel serviks mulai tumbuh secara abnormal.

Perubahan ini awalnya bersifat pra-kanker (displasia), yang dapat dideteksi melalui tes pap smear. Jika tidak segera ditangani, perubahan ini dapat berkembang menjadi kanker serviks invasif, di mana sel-sel abnormal menyebar dan menyerang jaringan sekitarnya. Proses ini biasanya membutuhkan waktu bertahun-tahun, sehingga skrining dini seperti pap smear dan vaksinasi HPV menjadi langkah penting dalam mencegah kanker serviks.

KB hormonal, yang mengandung estrogen dan progesteron, jika digunakan dalam waktu lama, dapat menekan sistem imun atau memicu perubahan hormonal yang mempercepat perkembangan HPV di serviks. Hormon estrogen dan progesteron dalam KB hormonal meningkatkan produksi protein E6 dan E7 yang dihasilkan oleh HPV, yang kemudian menghambat fungsi protein p53 dan pRb dalam sel serviks-protein yang berperan dalam mengontrol siklus sel dan mencegah perkembangan sel kanker. Menurut penelitian oleh Paramita S., et al. (2009) yang dikutip Kusmiyati, et al. (2019), KB hormonal dapat bertindak sebagai pemicu pertumbuhan neoplasma. Pengguna KB hormonal lebih dari lima tahun dapat mengalami ketidakseimbangan estrogen, yang berpotensi menyebabkan perubahan abnormal pada sel. Sulistiya DP, et al. (2017) juga menyatakan bahwa KB hormonal dapat menyebabkan hipersekresi dan proliferasi kelenjar endoserviks, memicu metaplasia, displasia epitel portio, dan memengaruhi lapisan lendir endoserviks. Hal ini diduga dipicu oleh gestagen, yang dapat meningkatkan risiko kanker serviks pada wanita yang terinfeksi HPV.

Kekentalan lendir serviks dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron yang berperan penting dalam mengatur kesuburan dan melindungi

organ reproduksi. Estrogen meningkatkan kekentalan dan elastisitas lendir serviks selama fase folikular, membuatnya lebih encer dan mendukung pergerakan sperma menuju rahim. Setelah ovulasi, kadar progesteron meningkat, menyebabkan lendir serviks menjadi lebih kental dan lengket untuk melindungi rahim dari infeksi dan menghambat pergerakan sperma (Goswami, S., & Dey, S., 2019). Hubungan ini penting dalam mencegah infeksi, termasuk infeksi HPV, yang bisa terjadi jika keseimbangan hormonal terganggu. Infeksi HPV, terutama tipe tinggi seperti HPV-16 dan HPV-18, dapat menyebabkan perubahan sel abnormal yang berisiko menjadi kanker serviks. Estrogen meningkatkan sensitivitas sel terhadap HPV, sementara progesteron menjaga keseimbangan hormonal setelah ovulasi. Jika kadar progesteron tidak cukup, infeksi HPV bisa memperburuk dampak perubahan sel tersebut, memicu perkembangan kanker serviks. Oleh karena itu, keseimbangan antara hormon estrogen dan progesteron sangat penting untuk menjaga kesehatan serviks dan mencegah komplikasi yang lebih serius akibat infeksi HPV (Schiffman, M., 2021).



Gambar 2.2 Jalur *estrogen* dan *karsinogenesis serviks.*

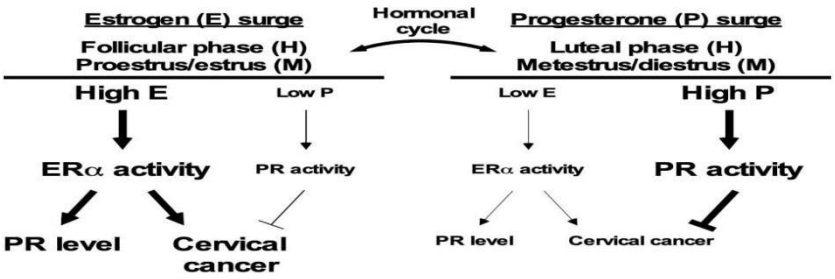
(a) Jalur *estrogen*

Estrogen bekerja dengan menempel pada reseptor khusus di dalam sel untuk menjalankan fungsinya. Ada dua jenis utama reseptor ini, yaitu reseptor di

dalam sel (ERα dan ERβ) dan di permukaan sel (GPR30). Ketika estrogen menempel pada reseptor di dalam sel, reseptor tersebut berubah bentuk (dimerisasi) dan masuk ke inti sel, di mana estrogen mengatur aktivitas gen melalui dua mekanisme. Pada mekanisme klasik, estrogen langsung menempel pada DNA untuk mengaktifkan atau menekan gen tertentu. Sementara itu, pada mekanisme non-klasik, estrogen bekerja sama dengan protein lain, seperti AP1 atau Sp1, untuk memengaruhi gen. Selain itu, estrogen yang menempel pada reseptor di permukaan sel (GPR30) mengaktifkan jalur sinyal cepat yang melibatkan beberapa proses penting, seperti aktivasi enzim PI3K, pengaturan protein MAPK, dan pengendalian sinyal kalsium (Ca2+). Proses ini memungkinkan estrogen memengaruhi berbagai fungsi sel dengan cepat tanpa melibatkan gen secara langsung (Chung SH, Franceschi S, Lambert PF., 2020).

(b) Penyakit progresif yang menyebabkan kanker serviks.

Sel cadangan multipoten yang terdapat di zona transformasi serviks diyakini merupakan tipe sel progenitor kanker serviks. HPV risiko tinggi (HR-HPV), seperti HPV-16, menginfeksi dan bertahan di sel-sel ini, dan mendorong diferensiasi skuamosa yang menyimpang, yang menyebabkan metaplasia skuamosa atipikal (ASM). ASM dapat berkembang menjadi neoplasia intraepitel serviks (CIN) tingkat 1-3 dan akhirnya menjadi kanker serviks. Proses penyakit neoplastik progresif ini biasanya memakan waktu lebih dari satu dekade setelah infeksi HPV awal sebelum mencapai puncaknya pada kanker (Chung SH, Franceschi S, Lambert PF., 2020).

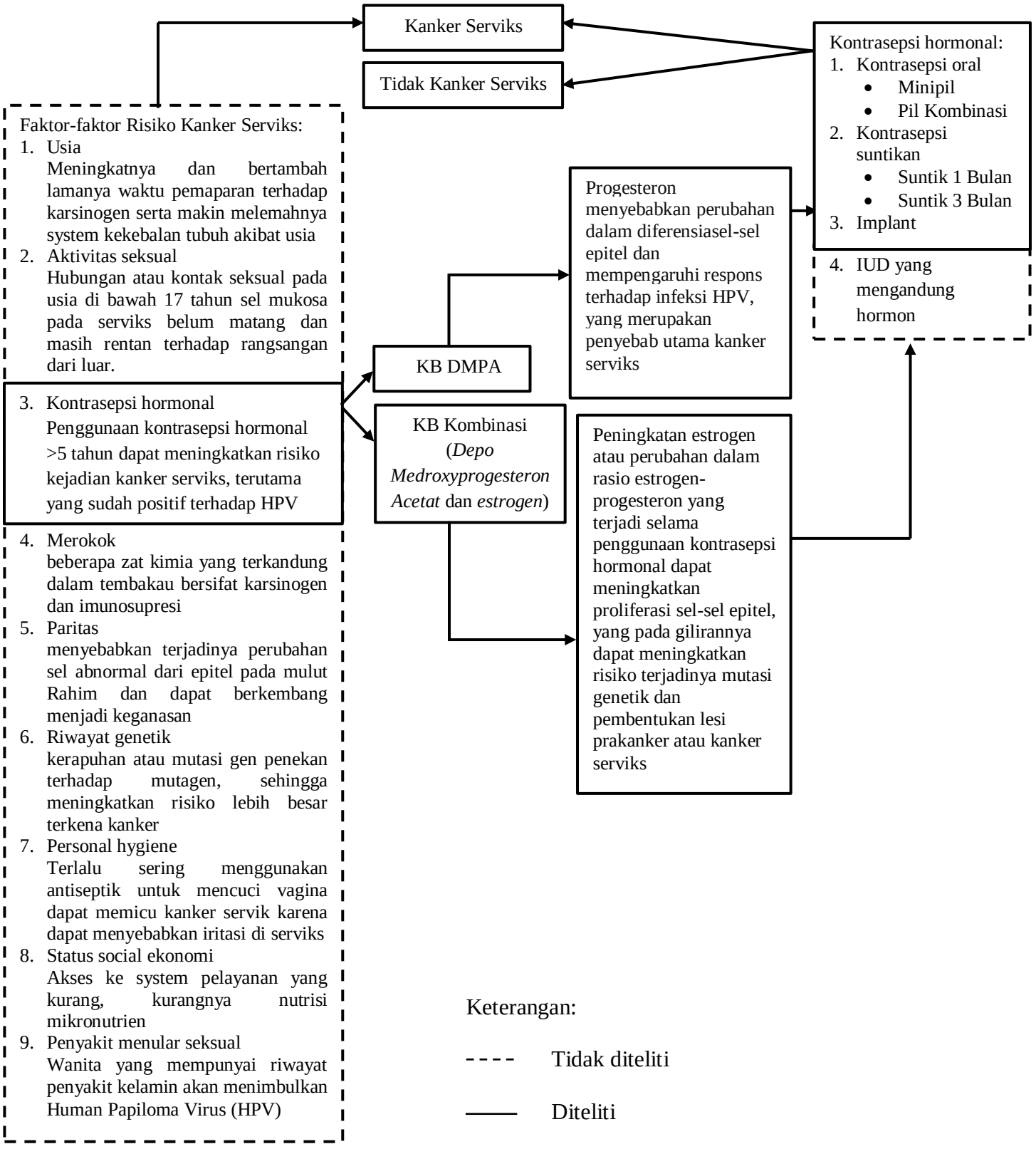


Gambar 2.3 Aktivitas Progesteron

Aktivitas dinamis yang mendorong dan menekan kanker serviks selama siklus hormonal. Selama siklus seksual pada wanita, estrogen (E) dan progesteron (P) meningkat secara bergantian. Pada kondisi E tinggi, aktivitas protumorigenik ERα lebih besar dibandingkan aktivitas antikanker PR. Perlu dicatat bahwa aktivitas PR dalam kondisi ini tergolong rendah meskipun tingkat ekspresinya tinggi. Pada kondisi P tinggi, aktivitas PR yang menekan tumor lebih dominan walaupun level PR menurun. Panah/garis yang lebih tebal menunjukkan aktivitas dominan. H: manusia (Lee SA, Baik S, Chung SH., 2021).

2.4 Kerangka Konsep

Kerangka konsep merupakan model konseptual yang berkaitan dengan bagaimana seorang peneliti menyusun teori atau menghubungkan secara logis beberapa faktor yang dianggap penting untuk masalah. Kerangka konsep memuat teori, dalil, atau konsep-konsep yang akan dijadikan dasar dan pijakan untuk melakukan penelitian. Uraian dalam kerangka konsep menjelaskan hubungan dan keterikatan antar variabel penelitian. (Lusiana, Novita, Rika Andriani, Miratu Megasari, 2015).



Keterangan:

- - - - Tidak diteliti

——— Diteliti

Gambar 2.4 Kerangka Konsep

2.5 Hipotesis

Hipotesis adalah jawaban sementara terhadap suatu pernyataan masalah. Asumsi ini dibuat oleh penulis atau peneliti dengan mengacu pada data mentah yang diperoleh. Keraguan tersebut kemudian ditentukan benar atau salahnya berdasarkan temuan penelitian (Sugiyono, S., & Lestari, P. 2021).

Dalam penelitian ini hipotesa yang digunakan adalah:

Ho : Tidak Terdapat perbedaan besar resiko kejadian kanker serviks berdasarkan jenis kontrasepsi hormonal (*Depo Medroxyprogesteron Acetat* dan kombinasi)

Ha : Terdapat perbedaan besar resiko kejadian kanker serviks berdasarkan jenis kontrasepsi hormonal (*Depo Medroxyprogesteron Acetat* dan kombinasi)