

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Relevan

Penelitian yang dilakukan oleh (Rose & Lappas, 2000) dengan judul “*Analysis of the Cost Effectiveness of Concurrent Cisplatin-Based Chemoradiation in Cervical Cancer: Implications from Five Randomized Trials*” penelitian ini bertujuan untuk memberikan bukti kuat bahwa terapi alternatif yang baru, kemoradiasi berbasis cisplatin adalah lebih efektif dari pada terapi standar dengan menggunakan radiasi saja di pengobatan kanker serviks stadium lanjut. Analisis yang digunakan yaitu analisis permodelan dengan metode *cost effectiveness analysis*. Berdasarkan hasil penelitian analisis dilakukan dari lima percobaan acak yaitu dengan membandingkan untuk kemoterapi cisplatin masing - masing dari lima uji coba dibandingkan dengan kontrol percobaan yaitu, radiasi saja atau radiasi plus hidroksiurea dalam biaya tambahan per tahun kehidupan yang didapat. Hasil yang diperoleh yaitu kelangsungan hidup rata-rata per tahun kehidupan untuk biaya inkremental kemoradiasi berbasis cisplatin yaitu 2,384 dollar sampai 28,770 dollar dan biaya perkiraan kelangsungan hidup rata-rata per tahun kehidupan untuk kemoradiasi berbasis cisplatin yaitu sebanyak 308 dollar sampai 3,712 dollar. Sedangkan variasi biaya regimen cisplatin dan fluorouracil yaitu di rawat inap adalah sebanyak 8,839 dollar dan di tempat rawat jalan yaitu sebanyak 3,590 dollar. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa biaya kelangsungan hidup rata-rata per tahun kehidupan dengan kemoradiasi berbasis cisplatin (rawat inap dan rawat jalan) lebih *cost effectiveness*. Hal ini menambahkan keuntungan substansial dengan biaya yang dapat diterima dibandingkan dengan terapi radiasi saja.

Dalam penelitian lain yang berjudul “*Treatment of Advanced or Recurrent Cervical Cancer with Cisplatin or Cisplatin Containing Regimens: A Cost Effective Analysis*” yang dilakukan oleh (Geisler et al., 2012) menyatakan bahwa kemoterapi Cisplatin biasa digunakan

pengobatan kanker serviks. Ini termasuk radiasi sebagai pengobatan sistemik untuk kanker serviks lanjut, persisten atau rekuren kanker. cisplatin dan radiasi memiliki keseluruhan survivor yang sama antara 9 dan 10 bulan sementara cisplatin memiliki penurunan yang besar dalam kelangsungan hidup dari 8,8 bulan sampai 6,5 bulan. Kelangsungan hidup pada populasi cisplatin lebih rendah tetapi obat ini masih paling *cost-effective*. Pengobatan dengan paclitaxel dapat meningkatkan kelangsungan hidup dari keseluruhan populasi yang menggunakan cisplatin. Paclitaxel dapat meningkatkan kelangsungan hidup antara 8,8 bulan sampai 9,7 bulan. Perbedaan ini tidak ditemukan secara statistik signifikan. Sedangkan pengobatan dengan Topotecan dapat meningkatkan kualitas hidup 9,4 bulan. ICER cisplatin adalah \$ 10,994 / QALY untuk kelangsungan hidup 6,5 bulan, ICER paclitaxel adalah \$ 13,654 / QALY untuk kelangsungan hidup 9,7 bulan dan ICER Topotecan adalah \$ 133,067 / QALY untuk kelangsungan hidup 9,4 bulan. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu paclitaxel merupakan alternatif pengobatan kanker serviks selain menggunakan cisplatin.

Persamaan penelitian yang akan dilakukan dengan penelitian terdahulu oleh (Rose & Lappas, 2000) dan (Geisler et al., 2012) adalah penggunaan cisplatin dan radiasi sebagai regimen terapi dalam pengobatan kanker serviks. Hal ini sesuai dengan data pra-survei yang telah dilakukan dibagian Rekam Medik RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo bahwa cisplatin dan radiasi merupakan terapi yang digunakan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo. Perbedaannya adalah pada penelitian yang dilakukan oleh Rose & Lappas, 2000 hanya membandingkan terapi cisplatin dan radiasi saja tetapi pada penelitian yang akan dilakukan membandingkan semua regimen terapi untuk pengobatan kanker serviks di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo. Sedangkan perbedaan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Geisler et al., 2012) adalah paclitaxel merupakan obat yang *cost-effective* tetapi belum diketahui penggunaan paclitaxel di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo karena pada pra-survei tidak ditemukan penggunaan paclitaxel sebagai terapi kanker serviks.

B. Landasan Teori

1. Farmakoekonomi

a. Definisi

Farmakoekonomi telah ditetapkan sebagai deskripsi dan analisis biaya terapi obat untuk sistem kesehatan dan sosial. Penelitian farmakoekonomi adalah proses mengidentifikasi, mengukur, membandingkan biaya, risiko, serta manfaat dari program, layanan, atau terapi dan menentukan alternatif yang menghasilkan *outcome* perawatan kesehatan yang terbaik untuk sumber investasi. Informasi ini dapat membantu para pembuat keputusan klinis dalam memilih pilihan perawatan kesehatan yang paling efektif dan ekonomis (Trask, 2011). Studi farmakoekonomi merupakan studi ekonomi kesehatan yang lebih fokus pada obat (Setiawan, 2017).

b. Biaya

Biaya merupakan salah satu yang diidentifikasi dan diukur dengan metode farmakoekonomi dengan membandingkan dua atau lebih alternative terapi. Ada beberapa jenis biaya yang diukur dalam metode farmakoekonomi ini yaitu:

1) Biaya langsung medis (*direct medical cost*)

Biaya langsung medis adalah biaya yang dikeluarkan untuk membiayai kebutuhan medis seperti biaya untuk obat, biaya untuk kamar saat rawat inap, biaya tambahan yang tidak ditanggung asuransi (Setiawan, 2017).

2) Biaya langsung non medis (*indirect medical cost*)

Biaya langsung non medis adalah biaya-biaya yang dikeluarkan untuk membiayai segala pengeluaran yang diakibatkan oleh suatu penyakit atau pengobatannya (Setiawan, 2017).

3) Biaya tidak langsung non medis

Biaya tidak langsung non medis adalah biaya yang secara tidak langsung dikeluarkan, baik oleh pasien maupun keluarga

pasien, sebagai konsekuensi dari adanya penyakit atau pengobatan (Setiawan, 2017).

4) Biaya tak teraba (*Intangible Cost*)

Biaya ini merupakan biaya dari hasil outcome suatu penyakit atau perawatan medis. Contohnya seperti rasa sakit, rasa senang, keterbatasan fisik atau bahkan kualitas hidup sering dilibatkan dalam proses analisis dan dimasukkan dalam variabel (Setiawan, 2017)

5) Biaya peluang (*Opportunity Cost*)

Biaya peluang merupakan biaya manfaat ekonomi yang hilang ketika menggunakan salah satu terapi dari alternative terapi terbaik (Dipiro et al., 2009).

6) Biaya tambahan

Biaya tambahan adalah biaya yang dikeluarkan untuk membeli unit tambahan efek dan menyediakan cara lain untuk menilai dampak farmakoekonomi dari suatu layanan atau perawatan pada populasi (Dipiro et al., 2009).

c. Metode Analisa Farmakoekonomi

★ Metode Analisa Farmakoekonomi dipisahkan menjadi dua bagian yang berbeda, yaitu: teknik evaluasi ekonomi dan kemanusiaan. Metode ini telah digunakan dalam berbagai bidang dan sedang diterapkan untuk system kesehatan. Teknik evaluasi ekonomi yang digunakan ada empat metode, yaitu: *Cost Benefit Analysis* (CBA), *Cost Effectiveness Analysis* (CEA), *Cost Minimization Analysis* (CMA), dan *Cost Utility Analysis* (CUA) (Trask, 2011).

1) *Cost Benefit Analysis* (Analisa Manfaat Biaya).

CBA adalah metode yang memungkinkan untuk identifikasi, pengukuran dan perbandingan manfaat dan biaya program atau pengobatan alternatif. CBA dapat digunakan ketika membandingkan pengobatan alternatif di mana biaya dan manfaat

tidak terjadi secara bersamaan. CBA dapat digunakan ketika membandingkan program yang berbeda tujuan karena semua manfaat dikonversi ke dalam satuan mata uang. CBA dapat digunakan untuk mengevaluasi satu program atau membandingkan beberapa program. Namun, menilai manfaat kesehatan ke dalam unit mata uang menjadi sulit diukur atau dikonversi dan kontroversial. Sehingga gambaran beberapa manfaat kesehatan dalam unit mata uang adalah tidak tepat atau tidak diterima secara luas. CBA dapat menjadi metode yang tepat untuk digunakan dalam membenarkan dan mendokumentasikan nilai pelayanan kesehatan yang ada atau nilai potensial yang baru. Sebagai contoh, ketika layanan farmasi klinik bersaing untuk sumber daya kelembagaan, CBA dapat menyediakan data untuk mendokumentasikan bahwa layanan menghasilkan pengembalian yang tinggi pada investasi dibandingkan dengan layanan kelembagaan lainnya dalam sumber daya yang sama (Trask, 2011).

2) *Cost Effectiveness Analysis* (Analisa Efektifitas Biaya).

Cost Effectiveness Analysis (CEA) atau analisis efektivitas biaya (AEB), adalah suatu analisis yang mencari bentuk intervensi yang paling menguntungkan dalam mencapai suatu tujuan, dengan membandingkan hasil suatu kegiatan dengan biaya (Rasjidi, 2010).

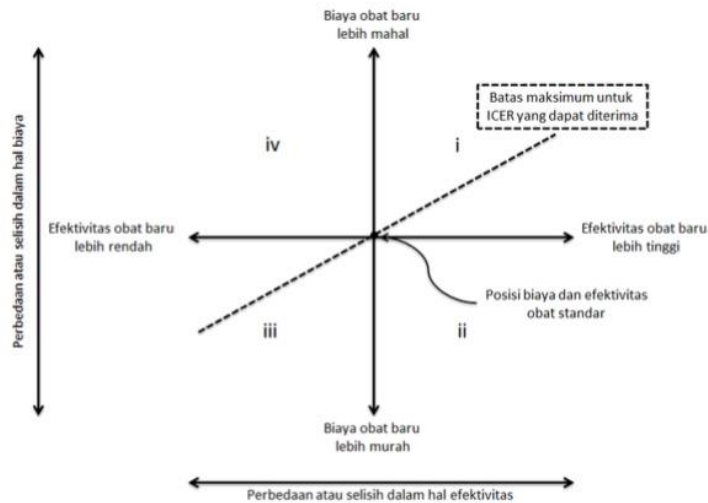
Analisis efektivitas biaya (CEA) merupakan metode yang menganalisis manfaat kesehatan dan sumber daya yang digunakan oleh program perawatan kesehatan yang bersaing sehingga para pembuat kebijakan dapat memilih diantara program kesehatan tersebut (Trask, 2011). Istilah efektivitas biaya sering digunakan secara luas merujuk kepada seluruh evaluasi ekonomi, tetapi harus mengacu pada jenis evaluasi tertentu. Oleh karena itu membandingkan terapi dengan hasil yang kualitatif serupa dalam area terapi tertentu. Hasil Analisis efektivitas biaya juga dinyatakan sebagai rasio, baik sebagai *Average Cost Effectiveness*

Ratio (ACER) atau sebagai *Incremental Cost effectiveness Rasio* (ICER) yang digunakan untuk menunjukkan biaya tambahan yang membebankan pengobatan alternatif dan pengobatan lain dibandingkan dengan efek tambahan, manfaat, atau memberikan hasil (Kemenkes RI, 2013). Namun CEA hanya dapat menilai obat dalam skala mikro membandingkan alternative pengobatan dengan hasil terapi yang sama (Dipiro, *et al*, 2009).

$$\text{ICER} = \frac{\text{Cost}_A(\$) - \text{Cost}_B(\$)}{\text{Effect}_A(\%) - \text{Effect}_B(\%)}$$

CEA bermanfaat dalam menyeimbangkan biaya dan *outcome* pasien dengan menentukan alternatif pengobatan yang mewakili hasil kesehatan yang terbaik per biaya yang dikeluarkan. CEA dapat memberikan data berharga untuk mendukung kebijakan obat, manajemen formularium dan keputusan pengobatan individu pasien. Secara global, CEA digunakan untuk menetapkan kebijakan umum mengenai penggunaan produk farmasi (*nasional formularies*) di negara-negara maju bahkan memiliki pedoman sendiri untuk melakukan penelitian (Trask, 2011).

Alat bantu yang dapat digunakan dalam CEA adalah *Cost Effectiveness Plane* (CEP). *Cost Effectiveness Plane* (CEP) adalah perbandingan biaya dan luaran terapi antara (minimal) dua alternatif obat atau terapi tersebut dapat di plotkan pada suatu gambar dua dimensi (Setiawan, 2017).



Gambar 2.1 *Cost Effectiveness Plane* (CEP) dari adanya obat baru (Setiawan, 2017)

Menurut *Cost Effectiveness Plane* (CEP) dari adanya obat baru tersebut yaitu:

- a. Kuadran i atau area *NorthEast* (NE) dimana obat baru mempunyai efektivitas yang lebih tinggi dan biaya yang lebih mahal dari pada obat yang sudah ada.
- b. Kuadran ii atau area *SouthEast* (SE) dimana obat baru mempunyai efektivitas yang lebih baik namun biayanya lebih murah.
- c. Kuadran iii atau area *SouthWest* (SW) dimana obat baru mempunyai efektivitas yang lebih rendah dengan biaya yang lebih murah.
- d. Kuadran iv atau area *NorthWest* (NW) obat baru mempunyai efektivitas yang lebih rendah dan biaya yang lebih mahal dari pada obat yang sudah ada di pasaran (Setiawan, 2017).

3) *Cost Minimization Analysis* (Analisis Minimalisasi Biaya).

Analisis Minimalisasi Biaya adalah metode untuk mengukur kisaran biaya terapi atau program terendah, yang berlaku jika manfaat yang diperoleh sama (Dipiro, *et al*, 2008). Analisis ini yang relatif mudah dan sederhana, hanya membandingkan dua atau lebih alternatif dengan kesetaraan alternatif terapi yang dibandingkan tersebut sama sehingga

alternatif harus diasumsikan atau menunjukkan kesetaraan dalam keamanan dan keefektifan (yaitu, dua alternatif harus setara terapi). Dengan CMA, alternatif harus diasumsikan atau menunjukkan kesetaraan dalam keamanan dan kemanjuran (yaitu dua alternatif harus setara terapi). Kesetaraan hasil yang dimaksudkan dapat dikonfirmasi, biaya dapat diidentifikasi, diukur, dan dibandingkan dalam satuan biaya. Namun jika tidak ada bukti yang mendukung hal tersebut, maka analisis menjadi tidak akurat sehingga studi menjadi tidak bernilai (Trask, 2011).

4) *Cost Utility Analysis* (Analisis Kegunaan Biaya).

Pakar farmakoekonomi kadang-kadang ingin menyertakan ukuran preferensi pasien atau kualitas hidup ketika membandingkan bersaing pengobatan alternatif. CUA adalah sebuah metode untuk membandingkan pengobatan alternatif yang mengintegrasikan preferensi pasien dan HRQOL. CUA dapat membandingkan biaya, kualitas dan kuantitas pasien per tahun. Biaya diukur dalam mata uang, dan hasil terapi diukur dalam utilitas pasien tertimbang bukan dalam unit fisik. Sering pengukuran utilitas yang digunakan adalah kesesuaian kualitas hidup yang diperoleh tahun (QALY). QALY adalah ukuran umum dari status kesehatan yang digunakan dalam CUA, menggabungkan morbiditas dan mortalitas data. Sebagai contoh, dalam setahun penuh kesehatan pasien benar-benar sehat maka nilainya sama dengan 1,0 QALY, sedangkan pasien yang menghabiskan setahun dengan penyakit tertentu akan dinilai secara signifikan lebih rendah tergantung pada penyakit. CUA adalah metode yang paling tepat untuk digunakan ketika membandingkan program dan pengobatan alternatif yang memperpanjang harapan hidup dengan efek samping yang serius, yang menghasilkan pengurangan morbiditas daripada kematian. CUA kurang sering digunakan dibandingkan dengan metode evaluasi ekonomi lain karena kurangnya kesepakatan pada mengukur utilitas, kesulitan membandingkan

QALYs pasien dan populasi, dan kesulitan kuantifikasi preferensi pasien (Trask, 2011).

2. Kanker Serviks

a. Definisi Kanker Serviks

Menurut American Cancer Society [ACS] (2014), kanker serviks dimulai pada sel-sel yang melapisi serviks. Sebagian kanker serviks dimulai pada zona transformasi yaitu tempat bertemunya sel squamosa dan sel glandular. Sel-sel ini tidak langsung berubah menjadi kanker. Sebaliknya, sel-sel serviks yang normal secara bertahap berkembang menjadi pra-kanker dan selanjutnya berubah menjadi kanker (*American Cancer Society Incorporation, 2014*).

b. Prevalensi Kanker Serviks

Kanker serviks merupakan kanker terbesar ke-4 pada wanita di seluruh dunia dan menempati urutan ke-7 dari seluruh kejadian kanker di dunia. Prevalensi kejadian kanker serviks di seluruh dunia adalah sekitar 528.000 kasus baru kanker serviks pada tahun 2012 dengan 266.000 kematian penyebab kanker serviks di seluruh dunia. Sedangkan berdasarkan WHO *South-East Asia Region [SEARO]*, prevalensi kejadian kanker serviks di Asia Tenggara pada tahun (2015) sekitar 175.000 kasus dan 94.000 meninggal akibat kanker serviks (IARC, 2014).

Kanker serviks merupakan kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia. Prevalensi kanker serviks yaitu sekitar 0,8% atau sekitar 98.692 perempuan di Indonesia yang menderita kanker serviks. Provinsi Kepulauan Riau, Provinsi Maluku Utara dan Provinsi D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi kanker serviks tertinggi yaitu sebesar 1,5% dari seluruh penderita kanker di Indonesia atau sekitar 1.416 kasus di Provinsi Kepulauan Riau,

2.073 kasus di Provinsi D.I. Yogyakarta, dan 819 kasus di Maluku Utara (Kemenkes RI 2015).

c. Patologi Kanker Serviks

Kanker serviks ini melapisi sel-sel yang ada pada leher rahim kemudian sel-sel ini tidak langsung berubah menjadi kanker, perkembangannya secara bertahap dimulai dari prakanker menjadi kanker. Kanker serviks ini sebagian besar adalah karsinoma skuamosa sekitar 90% dan 10% merupakan adenokarsinoma. Karsinoma sel skuamosa ini menutupi permukaan dari *exocervix*. Dan adenokarsinoma berkembang dari kelenjar yang memproduksi mucus yang terletak pada endoservix (*American Cancer Society*, 2014).

d. Etiologi Kanker Serviks

Lebih dari 90% kanker serviks adalah tipe epitelial yang terdiri atas jenis karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. (Himpunan Obstetri Ginekologi Indonesai, 2013). Penyebab utama kanker serviks adalah virus HPV (human papilloma virus). Lebih dari 90 % kanker serviks jenis skuamosa mengandung DNA virus HPV dan 50 % kanker serviks berhubungan dengan HPV tipe 16. Penyebaran virus ini terutama melalui hubungan seksual (Prawirohardjo, 2010). Beberapa tipe HPV yang ditemukan pada kanker dan lesi prakanker yaitu kelompok HPV resiko rendah antara lain : tipe 6, 11, 42, 43 dan 44. Penyebab kanker serviks adalah Human Papiloma Virus (HPV). HPV tipe 16, 18 31, 35, 45, 51, 52, 56, dan 58 sering ditemukan pada kanker dan lesi prekanker. HPV adalah DNA virus yang menimbulkan poliferasi pada permukaan epidermal dan mukosa (Rasjidi, 2008 *cit* Rahmayanti 2012).

e. Faktor Resiko Kanker Serviks

Kanker serviks ini sama halnya dengan kanker yang lain yang belum diketahui dengan pasti penyebabnya. Namun ada beberapa hal yang harus diperhatikan yang dapat menjadi faktor resiko antara lain:

1) Infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV)

Human Papilloma Virus (HPV) adalah sebuah famili yang memiliki 150 lebih virus, beberapa diantaranya menyebabkan jenis pertumbuhan yang disebut *papillomas*, yang lebih dikenal sebagai kutil. Jenis HPV yang menyebabkan kutil muncul disekitar alat kelamin dan di sekitar anal. HPV dapat menginfeksi sel-sel pada permukaan kulit, area yang melapisi alat kelamin, anus, mulut, dan tenggorokan. Sekitar dua per tiga dari kejadian kanker serviks disebabkan oleh tipe HPV 16 dan HPV 18. Menurut dokter bahwa seorang wanita sudah terinfeksi HPV sebelum mereka mengalami lesi kanker serviks (ACS, 2014).

Human Papilloma Virus (HPV) dapat menyebar dari satu orang ke orang lain selama kontak secara langsung dengan kulit. Salah satu cara penyebarannya adalah melalui hubungan seksual, termasuk hubungan seks vagina, seks anal, dan bahkan seks oral. Meskipun HPV dapat menyebar saat berhubungan seks termasuk hubungan seks vagina, seks anal, dan seks oral, terjadinya penyebaran infeksi tidak harus melalui seks. Penyebaran HPV dari satu orang ke orang lain yaitu dengan cara kontak langsung dengan orang yang sudah terinfeksi HPV (ACS, 2014).

2) *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)

Human Immunodeficiency Virus (HIV) atau virus penyebab AIDS dapat merusak sistem kekebalan tubuh pada perempuan. Sistem kekebalan tubuh berperan penting dalam menghancurkan sel-sel kanker dan memperlambat pertumbuhan

serta penyebaran pada perempuan dengan HIV, kanker pra serviks bisa berkembang menjadi kanker invasif lebih cepat. Hal ini dapat meningkatkan resiko kanker serviks bagi perempuan yang menderita AIDS (Ariani, 2015).

3) Riwayat Terpapar Infeksi Menular Seksual (IMS)

Wanita yang mengalami infeksi menular seksual memiliki resiko yang tinggi terkena kanker serviks. Hal ini menyebabkan HPV dapat tertular bersamaan dengan penyakit kelamin lainnya saat terjadi hubungan seksual (Riksani, 2015).

4) Merokok dan Paparan Asap Rokok

Menurut *American Cancer Society [ACS]* (2014) mengemukakan bahwa wanita yang merokok sekitar dua kali lebih berisiko terjadi kanker serviks dibandingkan dengan non-perokok. Perokok pasif juga merupakan faktor risiko dari kanker serviks. Paparan asap rokok dapat meningkatkan risiko terjadinya lesi prakanker leher rahim sebesar 4,8 kali dibandingkan dengan orang yang tidak terkena paparan asap rokok (Dewi *et al*, 2013).

Merokok berpeluang untuk masuknya banyak bahan kimia penyebab kanker yang mempengaruhi organ selain paru-paru. Zat berbahaya ini diserap melalui paru-paru dan dibawa dalam aliran darah ke seluruh tubuh (ACS, 2014). Zat-zat tersebut terdapat pada tembakau yang mengandung bahan karsinogen, baik yang diisap sebagai rokok atau dikunyah (Dewi *et al*, 2013). Tembakau mengandung bahan-bahan karsinogenik. Wanita perokok memiliki konsentrasi nikotin pada getah serviks 56 kali lebih tinggi dibandingkan di dalam serum. Efek langsung dari bahan tersebut pada leher rahim adalah menurunkan status imun lokal sehingga dapat menjadi karsinogen. Bahan tersebut oleh peneliti ditemukan pada serviks yang wanita yang aktif merokok dan menjadi kokarsinogen infeksi HPV karena bahan tersebut diketahui

dapat menyebabkan kerusakan sel epitel serviks sehingga mempermudah infeksi HPV dan menyebabkan neoplasma (populasi sel kanker) serviks (Tay SK, 2004. Hidayat, 2001. Novel 2010 *cit* Wahyuningsih dan Mulyani, 2014).

Menurut ACS (2014) bahwa merokok juga membuat sistem kekebalan tubuh kurang efektif dalam memerangi infeksi HPV. Efek langsung bahan tersebut pada leher rahim akan menurunkan status imun lokal, sehingga dapat menjadi ko-karsinogen. Kandungan nikotin dalam asap rokok masuk dalam lendir yang menutupi leher rahim sehingga menurunkan ketahanan alami sel leher rahim terhadap perubahan abnormal. Bahan kimia tersebut dapat merusak DNA pada sel-sel leher rahim dan berkontribusi terhadap berkembangnya kanker leher rahim (Dewi *et al*, 2013).

5) Usia

Usia yang paling banyak terkena kanker serviks adalah kelompok usia 41-65 tahun dengan grade paling banyak berada pada grade 3-4. Meningkatnya risiko kanker leher rahim pada usia ini merupakan gabungan dari meningkatnya dan bertambah lamanya waktu pemaparan terhadap karsinogen serta makin melemahnya sistem kekebalan tubuh akibat usia (Darayani & Sumawati 2013). Menurut penelitian yang dilakukan Lestari dan Sari (2011) melaporkan bahwa wanita akan mengalami perubahan pada anatomi tubuh serta mengalami penurunan dari fungsi dan kerja dari organ tubuhnya sehingga wanita rawan terhadap risiko infeksi. Secara fakta, dengan bertambahnya usia, terjadi pengurangan risiko infeksi HPV, namun pada hasil penelitian ini risiko infeksi menetap/persisten justru meningkat pada usia >35 tahun. Hal ini diduga karena seiring pertambahan usia, terjadi perubahan anatomi (retraksi) dan histologi (metaplasia).

Dimasa ini segala kekuatan mulai menurun, penyakitpun seolah-olah bersahabat dengan manusia golongan umur ini. Masa ini juga dimana wanita akan mengalami menopause, pada masa itu sering terjadi perubahan sel-sel abnormal pada mulut rahim. Selain itu, karena menurunnya daya tahan tubuh dan terjadi perubahan sel-sel abnormal dalam mulut rahim, mempercepat pertumbuhan sel kanker serviks (Darayani & Sumawati 2013).

6) Penggunaan Kontrasepsi Oral (pil KB) dalam Jangka Panjang

Terdapat bukti bahwa menggunakan kontrasepsi oral dalam jangka waktu yang lama meningkatkan risiko kanker serviks. Penelitian menunjukkan bahwa risiko kanker serviks naik ketika semakin lama seorang wanita mengkonsumsi kontrasepsi oral, tapi risiko kembali turun lagi setelah kontrasepsi oral dihentikan. Dalam sebuah penelitian, risiko kanker serviks dua kali lipat lebih besar pada wanita yang mengkonsumsi pil KB lebih dari 5 tahun, tapi risiko kembali normal 10 tahun setelah mereka berhenti (ACS, 2014).

Kontrasepsi oral dapat berbentuk pil kombinasi, sekuensial, mini atau pasca senggama dan bersifat reversibel. Kontrasepsi oral kombinasi merupakan campuran estrogen sintetik seperti etinilestradiol dan satu dari beberapa steroid C19 dengan aktivitas progesteron seperti noretindron. Kontrasepsi ini mengandung dosis estrogen dan progesteron yang tetap. Pemakaian estrogen dapat berisiko karena merangsang penebalan dinding endometrium dan merangsang sel-sel endometrium sehingga berubah sifat menjadi kanker (Wahyuningsih & Mulyani, 2014).

7) Sering Berganti Pasangan

Semakin banyak berganti-ganti pasangan maka semakin tinggi resiko tertularnya infeksi HPV. Hal ini disebabkan terpaparnya sel-sel mulut rahim yang mempunyai PH tertentu

dengan sperma-sperma yang mempunyai PH yang berbeda-beda pada banyak pasangan seksual sehingga dapat merangsang terjadinya perubahan kearah dysplasia (Ariani, 2015).

8) Penggunaan Antiseptik

Kebiasaan mencuci vagina secara berlebihan dan tidak digunakan saat tidak diperlukan menggunakan obat-obatan antiseptic maupun deodorant bisa mengakibatkan iritasi pada serviks yang bisa menimbulkan dan merangsang terjadinya kanker (Riksani, 2015).

9) Sosial Ekonomi

Hubungan kejadian kanker serviks dengan tingkat sosial ekonomi yang rendah berkaitan dengan gizi dan imunitas. Golongan berpenghasilan rendah umumnya memiliki kuantitas dan kualitas makanan yang kurang sehingga mempengaruhi imunitas tubuh. Hal ini juga diperkuat dengan infeksi HPV yang lebih tinggi di kalangan wanita berpendidikan dan berpenghasilan rendah (Syatriani, 2011).

f. Manifestasi Klinis

Pada fase pra kanker, sering tidak ada gejala atau tanda-tanda yang khas. Namun, kadang biasa ditemukan gejala-gejala sebagai berikut :

- 1) Keputihan atau keluar cairan encer dari vagina. Getah yang keluar dari vagina ini makin lama akan berbau busuk akibat infeksi dan nekrosis jaringan.
- 2) Perdarahan setelah senggama (*post coital bleeding*) yang kemudian berlanjut menjadi perdarahan yang abnormal.
 - a) Timbulnya perdarahan setelah masa menopause.
 - b) Pada fase invasif dapat keluar cairan berwarna kekuning-kuningan, berbau dan dapat bercampur dengan darah.
 - c) Timbul gejala-gejala anemia bila terjadi perdarahan kronis.

- d) Timbul nyeri panggul (pelvis) atau di perut bagian bawah bila ada radang panggul. Bila nyeri terjadi di daerah pinggang ke bawah, kemungkinan terjadi hidronefrosis. Selain itu, bisa juga timbul nyeri di tempat-tempat lainnya.
- e) Pada stadium lanjut, badan menjadi kurus kering karena kurang gizi, edema kaki, timbul iritasi kandung kencing dan poros usus besar bagian bawah (rectum), terbentuknya fistel vesikovaginal atau rektovaginal, atau timbul gejala-gejala akibat metastasis jauh (Andrijono, 2010).

g. Stadium Klinik Kanker Serviks

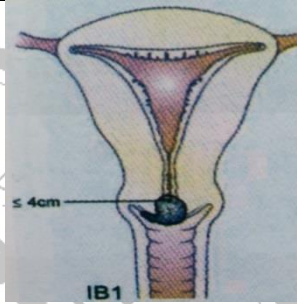
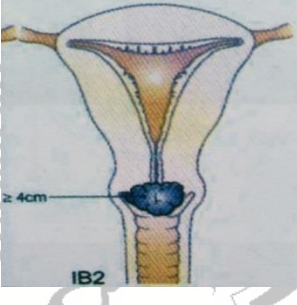
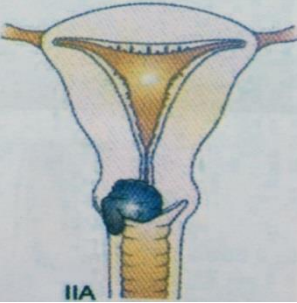
Penetapan stadium dilakukan dengan pemeriksaan klinik. Pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan radiologis dan endoskopi dilakukan untuk menetapkan stadium klinik. Beberapa tindakan bedah termasuk pemeriksaan klinik meliputi konisasi, biopsi dan aspirasi (Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia, 2013).

Apabila dilakukan pembedahan, maka penemuan dari hasil pembedahan tersebut tidak akan merubah stadium. Stadium yang digunakan tetap stadium klinik, sedangkan penemuan saat pembedahan menjadi catatan khusus untuk menentukan prognosis. Pada kasus-kasus karsinoma serviks yang residif, stadium yang ditetapkan adalah stadium pada saat penemuan pertama (sebelum pengobatan).

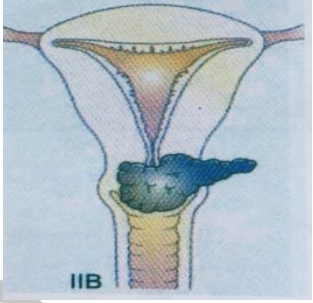
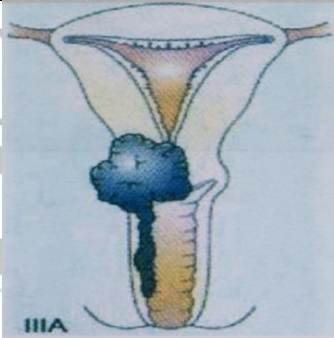
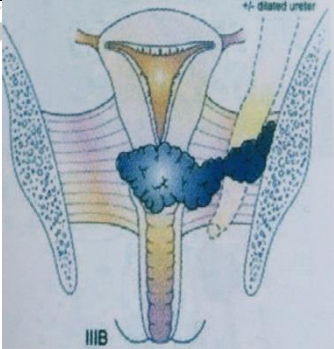
Tabel 2.1 Skema Stadium Kanker Serviks Berdasarkan Sistem FIGO (Rasjidi, 2010)

Stadium	Deskripsi	Manifestasi Klinis
0	Karsinoma In Situ (Pre-invasif karsinoma).	
IA	Karsinoma mikroinvasif, hanya dapat terdeteksi secara mikroskopis. Invasi stroma terbatas dengan kedalaman ≤ 5 mm dan perluasan horizontal ≤ 7 mm.	 <p>The diagram illustrates the anatomical location of the cervix and the extent of microinvasive carcinoma (IA). It shows two subtypes: IA1, where the invasion depth is ≤ 3 mm and the horizontal spread is ≤ 7 mm; and IA2, where the invasion depth is > 3 mm but ≤ 5 mm, and the horizontal spread is ≤ 7 mm.</p>
IA1	Kedalaman invasi stroma ≤ 3 mm dan perluasan horizontal ≤ 7 mm.	
IA2	Kedalaman invasi stroma > 3 mm tapi tidak > 5 mm, dan perluasan horizontal ≤ 7 mm.	

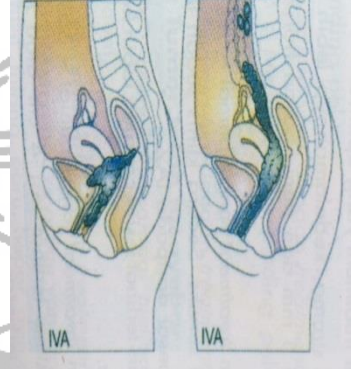
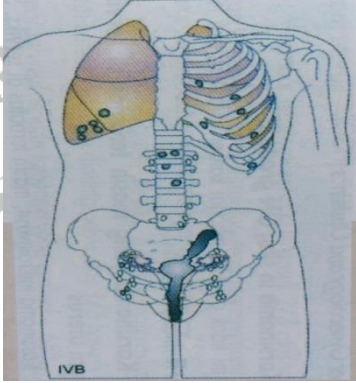
Lanjutan Tabel 2.1 Skema Stadium Kanker Serviks Berdasarkan Sistem FIGO (Rasjidi, 2010)

Stadium	Deskripsi	Manifestasi Klinis
IB	Secara klinis sudah diduga adanya tumor mikroskopik lebih dari IA2	
IB1	Secara klinis lesi berukuran ≤ 4 cm	
IB2	Secara klinis lesi > 4 cm	
II	Tumor menyebar keluar serviks tapi tidak sampai dinding panggul atau sepertiga bawah vagina	
IIA	Tanpa invasi parametrium	

Lanjutan Tabel 2.1 Skema Stadium Kanker Serviks Berdasarkan Sistem FIGO (Rasjidi, 2010)

Stadium	Deskripsi	Manifestasi Klinis
IIB	Dengan invasi parametrium	
III	Tumor menyebar ke dinding panggul dan/atau sepertiga bawah vagina, yang menyebabkan hidronefrosis atau penurunan fungsi ginjal	
IIIA	Tumor menyebar sepertiga bawah vagina tapi tidak sampai ke dinding panggul	
IIIB	Tumor menyebar ke dinding panggul	

Lanjutan Tabel 2.1 Skema Stadium Kanker Serviks Berdasarkan Sistem FIGO (Rasjidi, 2010)

Stadium	Deskripsi	Manifestasi Klinis
IV	Tumor telah menyebar keluar panggul kecil dan melibatkan mukosa rektum dan/atau kandung kemih (dibuktikan secara histologis), atau telah terjadi metastasis keluar panggul atau ketempat-tempat yang jauh	
IVA	Invasi mukosa kandung kemih dan/atau rectum	
IVB	Metastasis jauh	

h. Penatalaksanaan Kanker Serviks

Berdasarkan Himpunan Onkologi Ginekologi Indonesia, 2013 penatalaksanaan kanker serviks adalah sebagai berikut (Andrijono et al., 2010) :

1) Stadium 0 / Karsinoma insitu

Konisasi (Cold and hot knife). Bila margin free, konisasi sudah adekuat pada pasien yang masih memerlukan fungsi fertilitas. Bila tidak margin free dilakukan re-konisasi. Bila fertilitas tidak diperlukan, dapat dilakukan histerektomi total. Bila hasil konisasi ternyata invasif, terapi sesuai tatalaksana kanker invasif.

2) Stadium I A1 (Lymphovascular Space Invasion negatif)

Konisasi (cold knife) bila free margin (terapi adekuat) masih menginginkan fertilitas dipertahankan (tingkat evidens B). Bila tidak free margin dilakukan rekonisasi atau simple histerektomi. Histerektomi total apabila fertilitas tidak diperlukan.

3) Stadium IA-1(Lymphovascular Space Invasion positif)

Operatif; Trakelektomi radikal dan limfadenektomi pelvik apabila fertilitas dipertahankan. Bila operasi tidak dapat dilakukan karena kontraindikasi medik dapat dilakukan radiasi.

4) Stadium IA-2, Ib-1, IIA-1

a) Operatif Histerektomi radikal dengan limfadenektomi pelvik (Tingkat evidens 1/ Rekomendasi A). Radioterapi (RT)/ kemoradiasi ajuvan kalau terdapat faktor risiko yaitu metastasis kelenjar getah bening, metastasis parametrium, batas sayatan tidak bebas tumor, *deep stromal invasion* *Lymphovascular Space Invasion*, dan faktor risiko lainnya. Apabila hanya metastasis kelenjar getah bening saja, radiasi ajuvan hanya EBRT. Bila tepi sayatan tidak bebas tumor (closed margin), pasca radiasi eksterna dilanjutkan dengan brakiterapi ovoid 2x10Gy.

b) Non Operatif

Radiasi (EBRT dan brakiterapi). Kemoradiasi (radiasi EBRT plus kemoterapi konkuren dan brakiterapi).

5) Stadium IB2 dan IIA2

a) Neoajuvan kemoterapi (tiga seri) dilanjutkan radikal histerektomi dan pelvik limfadenektomi. IB2 dan IIA2 yang direncanakan operasi tanpa kontraindikasi dilakukan kemoterapi neoajuvan terlebih dahulu dan dilakukan nilai ulang pasca kemoterapi neoajuvan untuk operabilitasnya.

b) Operatif Histerektomi radikal dan pelvik limfadenektomi. Pemberian radioterapi (RT) atau kemoradiasi ajuvan kalau terdapat faktor resiko yaitu metastasis kelenjar getah bening, metastasis parametrium, batas sayatan, tidak bebas tumor, *deep stromal invasion*, *Lymphovascular Space Invasion* dan faktor risiko lainnya. Pasien yang menolak operasi dilakukan radiasi atau kemoradiasi definitif yaitu radiasi atau kemoradiasi dengan cisplatin mingguan atau kemoradiasi cisplatin-ifosfamide 3 mingguan.

6) Stadium IIB

a) Neoajuvan kemoterapi (tiga seri) dilanjutkan radikal histerektomi dan pelvik limfadenektomi.

b) Radiasi atau kemoradiasi.

7) Stadium IIIA-IIIIB

Kemoradiasi, Kemoterapi dengan atau tanpa radiasi. Bila terdapat obstruksi ureter dilakukan pemasangan DJ stent/nefrostomi dan hemodialisa.

8) Stadium IV A

Radiasi dan atau kemoradiasi mingguan / 3 mingguan dengan radiasi 4000cGY. Bila didapatkan respon maka dilakukan radiasi eksterna dilanjutkan sampai 50 Gy ditambah BT 2x850cGy / 3x700cGy. Bila tidak didapatkan respon maka

terapi dihentikan. Bila terdapat obstruksi ureter dilakukan pemasangan DJ stent atau nefrostomi dan hemodialisa.

9) Stadium IV B

Terapi paliatif (radiasi pelvik/kemoterapi dapat dipertimbangkan)

- a) Tumor primer dilakukan evaluasi keluhan dan gejala.
- b) Metastasis jauh, Terapi nyeri (*analgetik step ladder, neural block*), nutrisi, spiritual, pendidikan keluarga. Bila terdapat obstruksi ureter dilakukan pemasangan DJ stent/nefrostomi dan hemodialisa. Bila terdapat efusi pleura dilakukan punksi atau pemasangan WSD. Bila terdapat ascites dilakukan punksi ascites. Pasien dengan stadium lebih dari 4 dan usia muda kurang dari 40 tahun sebaiknya dilakukan transposisi ovarium.

i. Terapi Farmakologi Kanker Serviks

Ada beberapa macam cara terapi untuk menangani kanker serviks yaitu diantaranya :

1) Pembedahan

★ Pembedahan sering diartikan dengan operasi pengangkatan jaringan yang mengandung kanker. Tindakan ini akan menghilangkan semua sel kanker dari tubuh. Akan tetapi masih banyak kasus tumor yang tidak dapat dioperasi, hal ini bisa dikarenakan metastasis jauh sudah terjadi sehingga tidak dapat memberantas semua tumor (Price, 2003).

2) Radioterapi

Terapi ini merupakan salah satu terapi yang banyak digunakan di Rumah Sakit karena terapi ini menggunakan radiasi yang nantinya akan mematikan sel-sel kanker yang sedang berproliferasi dan berdeferensiasi buruk. Apabila kanker ini sudah menyebar luas maka tidak dapat diobati dengan radioterapi, karena radiasi pada daerah tubuh yang luas

dapat memberi resiko morbiditas yang tidak dapat ditoleransi (Price, 2003).

3) Kemoterapi

Salah satu terapi yang sedang berkembang pada saat ini adalah kemoterapi, terapi ini menggunakan agen sitotoksik yang akan memaparkan sel-sel kanker yang berproliferasi dan sel-sel yang menyebar luas yang tidak dapat ditangani oleh radioterapi ataupun pembedahan. Agen kemoterapi ini menimbulkan toksisitas terhadap sel-sel normal yang berproliferasi cepat seperti sel-sel epitel pada saluran pencernaan atau lapisan sumsum tulang (Price, 2003).

Beberapa jenis kemoterapi yang tersedia adalah :

- a) Antagonis folat, analog purin dan pirimidin
Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis DNA. Contoh dari agen ini diantaranya metotrexat, 5-fluorourasil dan hidroksi urea (Davey, 2006)
- b) Agen Alkilasi
Obat ini bekerja dengan merusak DNA. Obat yang termasuk golongan ini adalah siklofosfamid, melfalan dan platina (Davey, 2006)
- c) Obat yang dapat berinteraksi dengan topoisomerase I dan topoisomerase II mengadakan interkalasi dengan DNA untai ganda dan membentuk kompleks dengan topoisomerase II yang mudah membelah, yaitu enzim inti sel penting yang menyebabkan pembelahan DNA untai ganda. Contoh obatnya adalah antrasiklin dan etoposide (Davey, 2006)
- d) Alkaloid dan taksan menghambat fungsi mikrotubulus dan mengganggu mitosis.

3. Kekambuhan

Kekambuhan didefinisikan sebagai kejadian kembalinya kanker serviks setelah melakukan pengobatan (*American Cancer Society*, 2014). Berdasarkan *American Cancer Society* kekambuhan kanker serviks dibagi menjadi dua kelompok antar lain :

- a. Kekambuhan lokal merupakan kembalinya kekambuhan pada lokasi organ panggul yang berdekatan dengan leher rahim (serviks).
- b. Kekambuhan metastasis merupakan kembalinya kekambuhan pada lokasi yang jauh dari lokasi tumor lokal misalnya melalui system limfatik, paru-paru dan tulang.

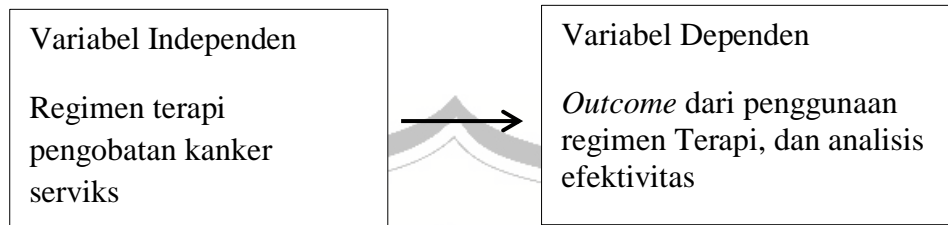
4. Ketahanan Hidup

Ketahanan hidup merupakan presentase kelompok pasien dalam penelitian yang mampu hidup dalam periode waktu tertentu setelah di diagnosis kanker atau mulainya pengobatan kanker (Anonim, 2013). Angka ketahanan hidup sebagai tolak ukur untuk menilai suatu pengobatan yang digunakan untuk mengendalikan kanker, hal ini dapat ditentukan dari kemungkinan kematian pada penderita kanker (Compton et al., 2013)

Faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup dari pasien kanker serviks adalah ukuran tumor, stadium klinis, usia, patologi, histologi dan pengobatan pada tumor awal (Zarchi et al., 2010).

C. Kerangka Konsep

Kerangka konsep adalah suatu uraian dan visualisasi tentang hubungan atau kaitan antara konsep-konsep atau variabel-variabel yang akan diamati atau diukur melalui penelitian yang akan dilakukan (Notoatmodjo, 2012).



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

