

**PERBANDINGAN KADAR ANTIOKSIDAN TOTAL PADA KANKER
SERVIKS STADIUM LANJUT SEBELUM DAN SETELAH KEMOTERAPI**

***LEVELS OF TOTAL ANTIOXYDANT STATUS ON CERVICAL CANCER
ADVANCED STAGES BEFORE AND AFTER CHEMOTHERAPY***

NUR AMIN WAHIDJI

C105216202



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**PERBANDINGAN KADAR ANTIOKSIDAN TOTAL PADA KANKER
SERVIKS STADIUM LANJUT SEBELUM DAN SETELAH KEMOTERAPI**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis dan
mencapai gelar spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan Oleh

NUR AMIN WAHIDJI

Kepada

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**PERBANDINGAN KADAR ANTIOKSIDAN TOTAL PADA KANKER
SERVIKS STADIUM LANJUT SEBELUM DAN SETELAH
KEMOTERAPI**

Disusun dan diajukan oleh:

NUR AMIN WAHIDJI

Nomor pokok: C105216202

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 21 Desember 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

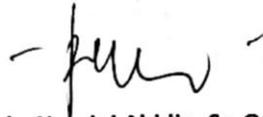
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG(K)
NIP. 1962111619890310003

Pembimbing Pendamping,



dr. Nuraini Abidin, Sp. OG(K)
NIP. 196210131990032004

Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Deviana Soraya Rlu, Sp. OG (K)
NIP. 196809042000032001



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nur Amin Wahidji

No. Pokok : C105216202

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2020

Yang menyatakan,



Nur Amin Wahidji

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur ke khadirat Allah SWT atas segala rahmat, karunia dan perlindungan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah tentang perbandingan kadar antioksidan total pada kanker serviks stadium lanjut sebelum dan setelah kemoterapi yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing I dan **dr. Nuraini Abidin, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing II serta **Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**, Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana S. Riu, Sp.OG(K)**, Sekretaris Program Studi **Dr. dr. Nugraha UP, Sp.OG(K)** dan seluruh staf pengajar beserta pegawai yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi selama pendidikan.
2. Penasihat akademik **Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, SpOG(K), MARS** yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya Angkatan Januari 2017 atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama proses pendidikan
3. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama saya mengikuti pendidikan.
4. Kedua orang tua saya, **Sutori Wahidji** dan **Sudarwin Hursan, S.Pd**, adik saya Alm. **Nur Ayin Wahidji**, istri tercinta **dr. Hanif Benazir Salsabillah**, ketiga anak saya **Kahla Nurqonita Wahidji, Kaaba Nur Amin Wahidji**, dan **Kaffah Nur Amin**

Wahidji serta mertua saya **Alm. Usman Gani** dan **Ellyana Hinta** yang telah memberikan restu untuk saya melanjutkan Pendidikan, disertai doa, kasih sayang, pengertian, dan dukungan yang luar biasa selama saya menjalani Pendidikan.

5. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, sehingga penelitian dapat berjalan dengan sebagaimana mestinya.
6. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan Ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, November 2020

Nur Amin Wahidji

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker serviks adalah kanker tersering ketiga pada wanita, setelah kanker payudara dan kolorektal dengan faktor resiko riwayat kehamilan dan perilaku seksual, kontrasepsi, merokok, nutrisi, dan genetik. Saat ini, penggunaan antioksidan selama pengobatan onkologi masih kontroversial. Antioksidan melindungi jaringan dan sel terhadap stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas yang bertambah selama pengobatan antineoplastik. Tujuan penelitian ini adalah membandingkan kadar antioksidan total pada penderita kanker serviks stadium lanjut sebelum dan setelah kemoterapi

Metode: Merupakan penelitian studi kohort prospektif yang dilakukan di Badan Layanan Umum (BLU) Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Perawatan onkologi-ginekologi Lontara 4 bawah dan Unit Penelitian Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin. Dari periode tanggal 1 September 2019 – 30 Oktober 2020. Sampel penelitian adalah semua penderita kanker serviks stadium lanjut yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang diambil adalah data primer menggunakan kuesioner serta pemeriksaan kadar Anti Oksidan Total dengan metode ELISA. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan program komputer SPSS 25.0, Microsoft Excel dan Microsoft Word.

Hasil: Terdapat 34 orang sampel penelitian menderita kanker serviks stadium lanjut yang mendapatkan kemoterapi 3 seri. Stadium 2B memiliki perbedaan rerata antioksidan yang signifikan secara statistik. Tipe adenokarsinoma, jenis diferensiasi kategori sedang dan kategori tidak ada keterangan memiliki perbedaan kadar antioksidan yang signifikan secara statistik.

Diskusi: Kemoterapi mempengaruhi kadar antioksidan total serum pasien kanker serviks stadium lanjut. Penurunan ini terjadi disebabkan oleh rusaknya sel kanker dan sel normal oleh agen kemoterapi. Peningkatan kadar ROS pada penderita kanker serviks dapat terjadi karena ROS menginduksi kematian sel-sel kanker atau sebagai efek samping dari kemoterapi yang juga menginduksi kematian sel-sel kanker, sehingga semakin buruk derajat diferensiasi selnya maka semakin rendah kadar antioksidan totalnya.

Kesimpulan: Terdapat penurunan bermakna kadar antioksidan total sebagai penanda stres oksidatif pada pasien kanker serviks stadium lanjut yang menjalani prosedur kemoterapi.

Kata Kunci : Kadar antioksidan, Kanker Serviks Stadium Lanjut, kemoterapi, *Human Papiloma Virus* (HPV)

ABSTRACT

Background: Cervical cancer is the third most common cancer in women, after breast and colorectal cancer with risk factors such as pregnancy history and sexual behavior, contraception, smoking, nutrition, and genetics. Currently, the use of antioxidants during oncology treatment is controversial. Antioxidants protect tissues and cells against oxidative stress caused by free radicals that built up during antineoplastic treatment. The purpose of this study was to compare the total antioxidant levels in patients with advanced cervical cancer before and after chemotherapy

Method: This is a prospective cohort study conducted at public service agency (PSA) Lontara 4 downstairs oncology – gynecology care Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital research unit. From 1 September 2019 – 30 October 2020. The study sample was all patients with advanced cervical cancer who met the inclusion criteria. The data taken are primary data using a questionnaire and examination of total antioxidant levels using the ELISA method. The data obtained were analyzed using the computer program SPSS 25.0, Microsoft Excel and Microsoft Word.

Results: There were 34 subjects from advanced cervical cancer who received 3 series of chemotherapy. Stage 2B had a statistically significant difference of antioxidants levels. The type of adenocarcinoma, the type of differentiation in the medium category and no information category had a statistically significant difference in antioxidant levels.

Discussions: Chemotherapy affects serum antioxidant levels in patients with advanced cervical cancer. The decreased level is caused by the destruction of cancer cells and normal cells by chemotherapy agents. Increased levels of ROS in cervical cancer patients can occur as ROS induces cancer cell death or as a side effect of chemotherapy which also induces cancer cell death, more severe cell differentiation will lower the total antioxidant levels.

Conclusion: There is an evidence of decreased levels of total antioxidants as a marker of oxidative stress in patients with advanced cervical cancer undergoing chemotherapy procedures.

Keywords: Antioxidant Levels, Advance Stage Cervical Cancer, Chemotherapy, *Human Papiloma Virus* (HPV)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK (INDONESIA).....	vii
ABSTRAK (ENGLISH).....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ARTI LAMBANG/SINGKATAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Kanker Serviks.....	5
B. Epidemiologi	6
C. Etiologi dan Faktor Risiko.....	8
D. Human Papilloma Virus (HPV).....	10
E. Patofisiologi.. ..	11
F. Karsinogenesis	20
G. Diagnosis	22
H. Histopatologi	23
I. Stadium.....	25
J. Terapi.....	25
K. Kemoterapi.....	27
L. Antioksidan	28
M. Spesies Oksigen Reaktif (ROS).....	32
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	42
A. Kerangka Teori	42
B. Kerangka Konseptual.....	43

C. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel	44
D. Hipotesis Penelitian	47
BAB IV METODE PENELITIAN	48
A. Jenis Penelitian	48
B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	48
C. Populasi dan Sampel.....	49
D. Kriteria Sampel	49
E. Cara Pengambilan Sampel	50
F. Pengumpulan Data	50
G. Pengolahan Data	51
H. Penyajian Data	51
I. Bahan dan alat yang digunakan.....	51
J. Analisis Data.....	52
K. Aspek Etika Penelitian	52
L. Prosedur Penelitian	52
M. Alur Penelitian	54
N. Jadwal Penelitian.....	55
O. Personalia Penelitian.....	55
BAB V HASIL PENELITIAN & PEMBAHASAN	56
A. Hasil Penelitian.....	56
B. Pembahasan	62
BAB VI PENUTUP	70
A. Simpulan	70
B. Saran.....	70
DAFTAR PUSTAKA.....	71
Lampiran 1 (naskah penjelasan untuk responden)	80
Lampiran 2 (Surat Persetujuan Sesudah Penjelasan).....	83
Lampiran 3 (formulir penelitian)	86
Lampiran 4 (curriculum vitae)	89
Lampiran 3 (rekomendasi etik penelitian)	90

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Tipe HPV dan letak infeksiya	11
Tabel 2.2. Stadium kanker serviks berdasarkan FIGO 2018	25
Tabel 5.1. Distribusi Karakteristik umum sampel penelitian	57
Tabel 5.2. Kadar antioksidan total berdasarkan stadium pasien kanker serviks sebelum dan sesudah kemoterapi.....	58
Tabel 5.3. Kadar antioksidan total berdasarkan tipe sel pasien kanker serviks sebelum dan sesudah kemoterapi.....	59
Tabel 5.4. Kadar antioksidan total berdasarkan diferensiasi sel pasien kanker serviks sebelum dan sesudah kemoterapi.....	60
Tabel 5.5. Hubungan kadar antioksidan total dengan stadium, jenis sel, dan derajat diferensiasi	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur genom HPV.....	10
Gambar 2.2. Aktifitas onkogenik protein E6 dan E7 pada HPV.....	12
Gambar 2.3. Infeksi HPV pada epitel skuamosa serviks.	14
Gambar2.4. Siklus sel pada <i>eukariotik</i>	15
Gambar 2.5. Integrasi dan penghambatan virus DNA	16
Gambar 2.6. Penghentian siklus pada fase G1.....	17
Gambar 2.7. Patogenesis Onkoprotein.....	19
Gambar 2.8. Pengaruh ROS dan RNS terhadap kesehatan manusia.....	36
Gambar 4.1. Alur Penelitian.....	54

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Lampiran 1 Naskah Penjelasan Untuk Responden (Subyek)	80
2. Lampiran 2 Surat Persetujuan Sesudah Penjelasan	83
3. Lampiran 3 Formulir Penelitian.....	83
4. Lampiran 4 Curriculum Vitae.....	89
5. Lampiran 5 Rekomendasi Persetujuan Etik	90

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
AP	Activator protein
DNA	Deoxyribonucleic acid
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
CTLs	Cytotoxic lymphocytes
DISC	Death-inducing signaling complex
DMPA	Depo-medroxyprogesterone acetate
EDAR	Ectodysplasin A receptor
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GPX	Glutathione peroxidase
GSR	Glutathione reductase
GST	Glutathione S-transferase
HPLC-MS	High performance liquid chromatography – mass spectrophotometry
HPV	Human papillomavirus
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
ICAD	Inhibitor of Caspase activated DNase
ICAM	Intercellular adhesion protein
ICESCC	The International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer
IgG	Immunoglobulin G
Keap	Kelch like ECH associated protein
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
MMP	Matrix metalloproteinases
MPT	Mitochondrial permeability transition
NAD(P)H	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NF	Nuclear factor
NGFR	Nerve growth factor receptor
Nrf	Nuclear factor erythroid 2-related factor
NSCLCs	Nonsmall cell lung carcinomas
PBS	Phosphate buffer saline
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
RNS	Reactive nitrogen species
RONS	Reactive oxygen nitrogen species
ROS	Reactive oxygen species
SCC	Squamous cell carcinoma
SOD	Superoksida dismutase
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF	Tumor necrosis factor
TRAIL	TNF-related apoptosis inducing ligand receptor
TSP	Trombospondin
XO	Xanthine oxidase

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker serviks adalah spektrum penyakit dengan perkembangan bertahap dari *pre malignant* menjadi agresif sampai pada suatu tahap keganasan. Awal kelainannya dimulai dari serviks, yang kemudian menyebar ke segmen bawah rahim, vagina, ruang para-serviks, meluas ke ligamen para-serviks dan uterosakral. Pendekatan pengobatannya, saat ini terutama melibatkan penggunaan kemoterapi intensif, dibantu oleh radioterapi dan pembedahan (Reem N Hassan et al., 2020).

Kanker serviks adalah kanker tersering ketiga pada wanita, setelah kanker payudara dan kolorektal. Di seluruh dunia, sekitar 500.000 kasus baru didiagnosis setiap tahun, dengan tingkat kejadian yang lebih tinggi di antara wanita dari status sosial ekonomi rendah, terutama di negara berkembang (Senem Demirc et al., 2011).

Hingga saat ini merupakan penyebab kematian terbanyak akibat kanker di negara berkembang, termasuk Indonesia. Berdasarkan laporan *World Health Organization (WHO)* pada tahun 2018 terdapat lebih dari 500.000 kasus kanker serviks baru dan lebih dari 90% diantaranya di negara berkembang. Lebih dari 270.000 orang perempuan meninggal setiap tahun akibat penyakit ini, lebih dari 85% dari angka kematian ini terjadi di negara – negara berpenghasilan rendah dan menengah termasuk Indonesia (WHO., 2018).

Data yang dikeluarkan oleh Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa pada tahun 2015 terdapat 98.692 penderita kanker serviks di Indonesia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia., 2015).

Pasien kanker serviks memiliki survival rate dalam 5 tahun secara keseluruhan 84% di semua tahapan. Namun, tingkat kelangsungan hidup selanjutnya berkurang menjadi 17%, jika kanker berhasil bermetastasis ke organ jauh di dalam tubuh. Hal ini yang menjelaskan pentingnya diagnosis dini dan pengobatan kanker. Sayangnya, kondisi resistensi obat tidak dapat dihindari pada kanker ini, yang selanjutnya berpengaruh terhadap terapi dan pencegahan metastasis penyakit ini. Seperti, resistansi terhadap cisplatin, yang merupakan salah satu obat paling umum digunakan untuk pengobatan kanker serviks, dan paling sering dilaporkan (Reem N Hassan et al., 2020).

Terkait dengan perilaku seksual, Fitzgerald, Stany dan Hamilton menjelaskan bahwa perempuan yang melakukan hubungan seksual diusia dini dan yang mempunyai pasangan seksual berisiko terkena kanker serviks. Selain riwayat kehamilan dan perilaku seksual, faktor penggunaan kontrasepsi, merokok, nutrisi, dan genetik juga merupakan faktor yang dikaitkan dengan risiko terkena kanker serviks. Penggunaan kontrasepsi oral lebih dari empat tahun dapat meningkatkan risikonya. Dikatakan juga dari beberapa penelitian ditemukan ternyata kekurangan asam folat, vitamin c, vitamin E dan beta carotin dihubungkan dengan risiko meningkatnya kanker serviks (Fritzgeral et al., 2014).

Saat ini, masih ada kontroversi tentang penggunaan antioksidan selama pengobatan onkologi. Antioksidan memberikan perlindungan pada jaringan dan sel terhadap stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas yang pada gilirannya akan bertambah selama pengobatan antineoplastik. Radikal bebas ini memiliki mekanisme yang merusak protein, lipid, dan DNA seluler. Kadar antioksidan dapat terpengaruh oleh karena peningkatan stres oksidatif dan cedera yang terjadi pada sel sehat. Penanganan di bidang onkologi dapat menyebabkan toksisitas dan stres oksidatif, sehingga penggunaan antioksidan dapat dikaitkan dengan efek perlindungan pada sel-sel sehat. Di sisi lain, antioksidan dapat mengurangi efek radikal bebas yang dimaksudkan untuk merusak sel kanker, yang dapat mengganggu keberhasilan terapi kanker (Tarlovsky et al., 2013)

Oleh karena penjelasan di atas, maka terdapat hubungan yang sangat kompleks antara antioksidan dengan kanker serviks serta terapinya. Oleh karena itu, saya tertarik untuk mencari keterkaitan antara antioksidan dan kemoterapi terkait penanganan kanker serviks.

B. Rumusan masalah

Apakah terdapat perbedaan antara kadar antioksidan total pada kanker serviks stadium lanjut sebelum dan setelah kemoterapi?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan kadar antioksidan total pada penderita kanker serviks stadium lanjut sebelum dan setelah kemoterapi.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar antioksidan total pada penderita kanker serviks
- b. stadium lanjut sebelum dan setelah kemoterapi.
- c. Membandingkan kadar antioksidan total pada kanker serviks stadium lanjut sebelum dan setelah kemoterapi.

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang kadar anti oksidan total pada kanker serviks stadium lanjut.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya untuk analisis faktor - faktor yang terlibat dalam karsinogenesis serta efek kemoterapi terhadap kadar antioksidan total pada kanker serviks stadium lanjut

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Serviks

Kanker serviks adalah keganasan yang berasal dari serviks. Serviks merupakan sepertiga bagian bawah *uterus*, berbentuk lurus, menonjol dan berhubungan dengan *vagina* melalui *ostium uteri eksternum* (Pedoman Pelayanan Kanker Ginekologi., 2011).

Serviks (bahasa Latin untuk "leher") adalah bagian rahim yang sempit dan silindris, masuk ke vagina melalui dinding anterior vagina, dan membentuk suatu sudut. Rata - rata serviks berukuran 2 sampai 4 cm dan berdekatan dengan aspek inferior korpus uteri. Titik pertemuan uterus dan serviks dikenal sebagai isthmus yang ditandai dengan lumen yang menyempit. Di anterior, serviks dipisahkan dari kandung kemih oleh jaringan lemak dan dihubungkan di lateral ke *ligamentum latum* dan *parametrium*. Bagian bawah serviks berupa segmen bebas yang menonjol ke dalam rongga vagina, ditutupi oleh lapisan mukosa. Leher rahim terbuka ke dalam rongga vagina melalui ostium eksternal. Kanalis servikalis meluas dari ostium eksternal anatomis ke os internus, tempat ia bergabung dengan rongga rahim. Sedangkan *Os interna histologis* adalah tempat terjadinya transisi dari kelenjar endoserviks ke kelenjar endometrium. Bagian portio vaginalis, ektoserviks ditutupi oleh epitel skuamosa bertingkat yang pada dasarnya identik dengan epitel vagina. Mukosa endoserviks tersusun seperti lipatan yang disebut *plicae palmatae*

dan dilapisi oleh epitel silinder kolumar. Stroma serviks terdiri dari jaringan ikat dengan serat otot berlapis dan jaringan elastis (Tewari., 2012)

Jaringan elastis ini ditemukan terutama di sekitar dinding pembuluh darah yang lebih besar. Epitel skuamosa bertingkat dari *portio vaginalis* terdiri dari beberapa lapisan yang secara konvensional digambarkan sebagai basal, parabasal, menengah, dan superfisial. Lapisan basal terdiri dari satu baris sel dan bertumpu pada membran basal tipis. Ini adalah lapisan di mana mitosis aktif terjadi. Lapisan parabasal dan lapisan tengah bersama-sama membentuk lapisan bergerigi, yang dianalogikan dengan lapisan yang sama di epidermis. Ketebalan lapisan superfisial bervariasi, tergantung pada tingkat stimulasi estrogen. Ini terutama terdiri dari sel torak yang menunjukkan peningkatan derajat asidofilia sitoplasma di lapisan permukaan. Ketebalan dan kandungan glikogen dari epitel meningkat setelah stimulasi estrogen dan menjelaskan efek terapeutik estrogen pada atrofi vaginitis. Pewarnaan glikogen di epitel normal *portio vaginalis* menjadi dasar dari uji Schiller (Tewari., 2012).

B. Epidemiologi

Kasus baru kanker serviks diperkirakan 527.600 dan menyebabkan 265.700 kematian di seluruh dunia pada tahun 2012. Kanker serviks merupakan kanker yang paling sering terdiagnosis dan penyebab ketiga pada kematian wanita di negara - negara miskin dan berkembang. Tingkat insiden tertinggi terdapat di sub-Sahara Afrika, Amerika latin, Karibia dan Melanesia sedang insiden terendah terdapat di Asia Barat, Australia/ Selandia Baru dan Amerika Utara. Hampir 90% kematian karena kanker serviks terdapat di negara-negara berkembang : 60.100 kasus kematian di

Afrika, 28.600 kasus di Amerika Latin dan Karibia serta 144.400 kasus di Asia. India sebagai negara kedua dengan penduduk terbanyak di dunia mengalami 25% kasus kematian karena kanker serviks (67.500 kasus). Di Afrika bagian Timur, Tengah dan Selatan kanker serviks merupakan penyebab utama kematian pada wanita seperti di Melanesia. Variasi geografis yang luas pada insiden kanker serviks menunjukkan perbedaan pada ketersediaan metode skrining yang memungkinkan deteksi dan pengangkatan lesi-lesi prakanker serta prevalensi infeksi HPV (Torre et al., 2015; Vaccarella et al., 2013; Bruni et al., 2010; Forman et al., 2012).

Prevalensi infeksi HPV (semua tipe) sangat bervariasi. Prevalensi tertinggi (21%) di Afrika, 16% di Amerika Latin dan Karibia, 9% di Asia dan terendah (5%) di Amerika Utara (Bruni et al., 2010). Di beberapa negara Eropa, prevalensi kanker serviks menurun sebanyak 65% selama 40 tahun terakhir karena program skrining telah lama dilakukan. Contohnya, prevalensi kanker serviks menurun dari 18,7 per 100.000 pada tahun 1970 menjadi 9,6 per 100.000 tahun 2011 di Norwegia. Sebaliknya, prevalensi kanker serviks dilaporkan meningkat di Uganda dan beberapa negara di Eropa Timur (Estonia, Lithuania dan Bulgaria) (Forman et al., 2012). Kanker serviks sebagian besar diderita oleh wanita usia muda di beberapa negara meliputi Eropa, Asia Tengah, Jepang dan Cina (Vaccarella et al., 2013). Penelitian ini menunjukkan peningkatan prevalensi HPV risiko tinggi karena perubahan perilaku seksual (Forman et al., 2012).

Pada tahun 2011, terdapat 12.710 kasus baru kanker serviks invasif dan 4.290 kematian akibat penyakit ini di Amerika Serikat. Faktanya, selama dekade terakhir, insiden tahunan dan tingkat kematian akibat kanker serviks masing-masing sekitar 12.000 dan 4.000. Sangat menyedihkan bahwa lebih dari sepertiga wanita yang didiagnosis akan meninggal karena penyakit yang sebagian besar dapat dicegah dengan vaksinasi dan skrining (Tewari., 2012).

C. Etiologi dan Faktor Risiko

Infeksi persisten tipe risiko tinggi HPV pada serviks uteri merupakan penyebab utama kanker serviks invasif dan prekursornya Infeksi HPV tipe 16 dan 18 berkorelasi dengan tingginya risiko *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) 2 atau lebih besar dari (CIN) 2. HPV tipe 16 dan 18 merupakan penyebab pada 70% dari semua kanker serviks invasif kemudian HPV tipe 45, 31 dan 33 (Huh et al., 2015). Penelitian menunjukkan HPV-16 lebih sering terdiagnosis pada CIN3 pada wanita berusia muda dibandingkan sebaliknya (Castle et al., 2010).

Meskipun banyak wanita terinfeksi HPV servikal, sebagian besar tidak berkembang menjadi kanker serviks. Beberapa faktor penyerta lainnya juga terlibat dalam perkembangan kanker serviks. Faktor-faktor penyerta tersebut yaitu faktor eksogen atau lingkungan seperti penggunaan kontrasepsi hormonal, merokok, paritas dan infeksi yang menyertai agen-agen penyakit menular seksual; faktor viral seperti infeksi tipe spesifik, ko-infeksi dengan HPV tipe lain, varian HPV, viral load dan

integrasi virus, dan faktor host meliputi hormon endogen, faktor genetik dan faktor lainnya yang berhubungan dengan respon imun (Munoz et al., 2006).

Usia merupakan faktor utama infeksi HPV pada kanker serviks. Prevalensi wanita usia 20-an tahun terinfeksi HPV risiko tinggi maupun rendah antara 20% - 40% (Herrero et al., 2005).

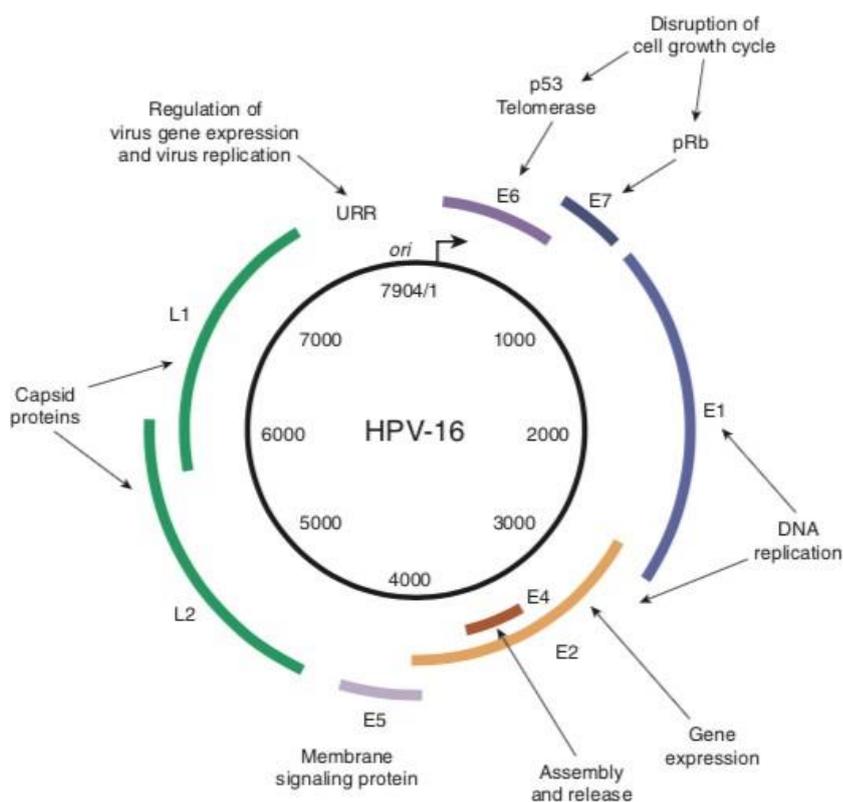
Insiden kumulatif infeksi HPV pada wanita aktif seksual usia 15-19 tahun selama 3 tahun yaitu >40 %. Penelitian juga membuktikan infeksi HPV tipe 16 paling tinggi terjadi pada usia 25 - 40 tahun dibandingkan HPV tipe 18 untuk kelompok usia yang sama kemudian risiko infeksi menurun seiring pertambahan usia (Tiggelaar et al., 2013).

Infeksi HIV adalah kofaktor risiko kanker serviks pada wanita dengan infeksi HPV dan seperti dalam semua populasi, perlu dilakukan promosi skrining kanker serviks pada populasi dengan prevalensi infeksi HIV tinggi. *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer* (ICESCC) menunjukkan paritas meningkatkan risiko karsinoma servikal invasif selain jumlah pasangan seksual dan usia pada hubungan seks pertama kali. Usia dini pada kehamilan pertama aterm berkorelasi dengan karsinoma serviks invasive dan CIN 3 in situ. Kanker serviks lebih sering terjadi pada kehamilan awal. Paritas meningkatkan risiko kanker serviks melalui mekanisme mempertahankan zona transformasi pada ektoserviks selama beberapa tahun yang membantu paparan terhadap HPV juga karena adanya faktor hormonal dan imunitas selama kehamilan. IgG mememicu proliferasi sel kanker serviks melalui

peningkatan persinyalan TLR4 (*toll-like receptor 4*). Persinyalan TLR4 berperan dalam memicu perkembangan sebagian besar inflamasi pada kanker seperti kanker serviks (Wang et al., 2014).

Faktor risiko kanker serviks juga meningkat karena penggunaan kontrasepsi hormonal. Penggunaan kontrasepsi oral (*progestagen-only pill*) dan injeksi DMPA selama lebih dari 5 tahun meningkatkan risikokanker serviks (Urban., 2012).

D. Human Papilloma Virus (HPV)



Gambar 2.1. Struktur genom HPV (Tewari., 2012)

Struktur DNA HPV (gambar 2.1) mengandung 8000 pasangan basa (bp) molekul pada untai ganda sirkuler yang terdiri dari tiga areayaitu Rautava., 2012) :

- a. *Upper regulatory region* (URR) mengandung 1000 bp yang tidak mengkode protein tetapi mengandung cis-elemen untuk regulasi ekspresi gen, replikasi genom dan pembentukan partikel virus.
- b. *'Early' region* yang mengandung protein penyandi (E1, E2, E4, E5, E6, E7) untuk replikasi DNA virus dan perakitan partikel virus baru yang dihasilkan dalam sel yang terinfeksi.
- c. *'Late' region* yang menyandi protein kapsid virus (L1 dan L2).

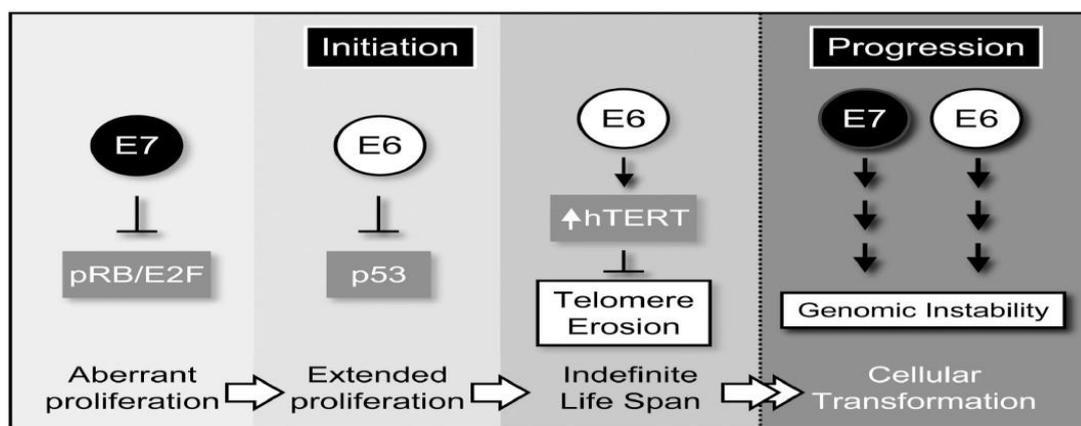
Tabel 2.1 Tipe HPV dan letak infeksiya

Letak	Tipe HPV
Kutaneus	1, 4, 41, 48, 60, 63, 65, 76, 77, 88, 95
Mukosa	Risiko rendah : 6, 11, 40, 42-44, 54, 61, 72, 81 Risiko tinggi : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82
Kutaneus dan/atau mukosa	2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62, 78, 91, 94, 101, 103

E. Patofisiologi

Faktor etiologik utama pada perkembangan kanker serviks adalah infeksi persisten HPV onkogenik tipe risiko tinggi. Kejadian penting pada progresi neoplastik karena infeksi HPV adalah deregulasi ekspresi pola gen

normal dari HPV. Peningkatan ekspresi protein E6 dan E7 sebagai protein onkogenik HPV pada epitel basal (Gambar 2.2) menyebabkan efek pro-malignansi dalam kompartemen sel yang berproliferasi sehingga meningkatkan jumlah virus yang berpenetrasi dan hilangnya diferensiasi epitel (Groves., 2015).



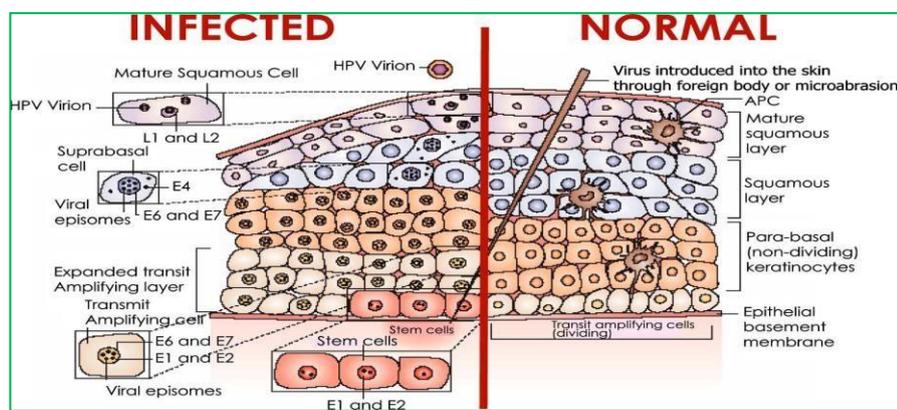
Gambar 2.2. Aktifitas onkogenik protein E6 dan E7 pada HPV (McLaughlin Drubin, 2009).

Protein E6 dan E7 berbeda pada HPV risiko tinggi dan risiko rendah. Protein E6 bersama dengan protein lainnya yang terikat pada E6 mengubah spektrum luaran biologis yang luas meliputi memodulasi survival sel, transkripsi seluler, diferensiasi sel host, faktor pertumbuhan dependen, respon terhadap kerusakan DNA dan progresi siklus sel. Protein E7 protein berperan sentral dalam siklus hidup papillomavirus pada manusia, pemrograman ulang lingkungan selular sehingga kondusif untuk replikasi virus. Protein E7 dikodekan oleh kanker yang disebabkan

oleh HPV yang memiliki aktifitas transformasi kuat bersama dengan protein E6 (Romano., 2013).

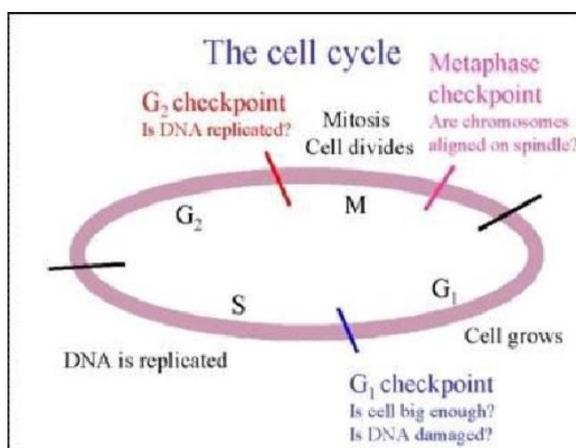
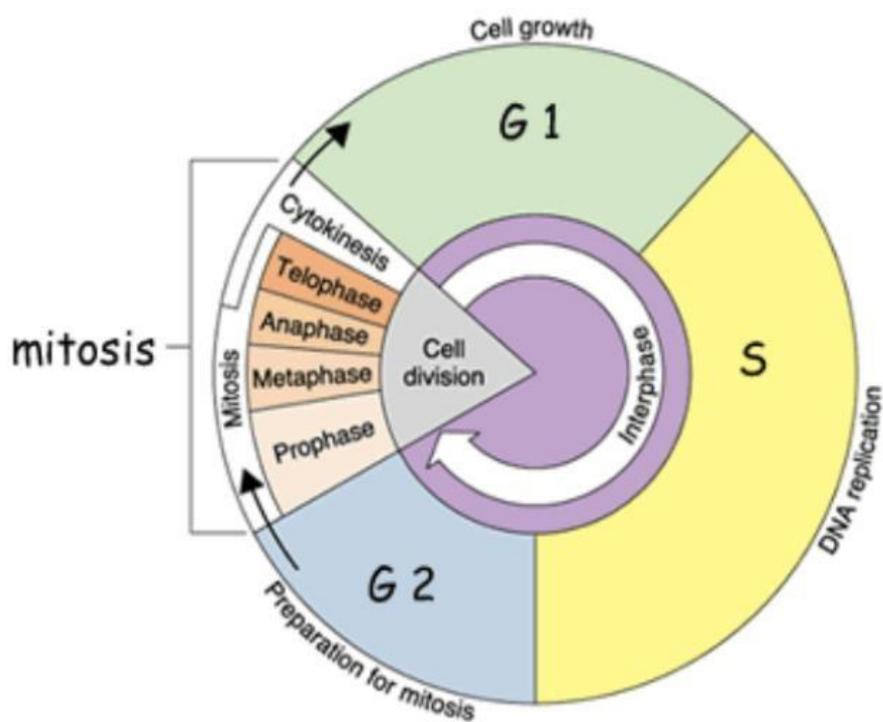
Siklus hidup HPV diawali dengan infeksi partikel-partikel virus pada lamina basalis epitel, partikel virus melekat dan berpenetrasi ke dalam sel menyebabkan mikro-trauma. Siklus replikasi virus di dalam epitel terdiri dari 2 bagian; bagian pertama genom virus bereplikasi menghasilkan kira-kira 100 kopi partikel virus dan dipertahankan dalam sel yang baru terinfeksi selama waktu yang bervariasi tetapi sel-sel yang tidak terinfeksi masih bereplikasi. Replikasi DNA virus ini diatur oleh protein E1 dan E2. Bagian kedua adalah apabila sel-sel epitel memasuki kompartemen suprabasalis, sel-sel epitel tidak dapat memperbanyak diri sehingga diferensiasi sel tidak terjadi. Papillomavirus bereplikasi dalam kompartemen ini dan pelepasan partikel virus baru terjadi karena disintegrasi sel-sel epitel sebagai konsekuensi dari perubahan lapisan superfisial. Protein virus E6 dan E7 adalah molekul penting dalam proses replikasi HPV. Penelitian menunjukkan interaksi kedua protein ini menginduksi proliferasi dan akhirnya sel-sel virus hidup dan bertransformasi menjadi sel-sel keganasan. E6 dan E7 berikatan dengan *pRB* dan *p53* yaitu molekul utama dalam kontrol siklus sel yang mengalami mutasi pada banyak jenis kanker. E7 yang terikat pada *pRB* mengaktifkan faktor transkripsi E2F yang memicu ekspresi protein yang penting untuk replikasi DNA. Fase sintesis (S) yang tidak terjadwal secara normal menyebabkan apoptosis sel karena aksi *p53*. Akan tetapi, pada sel - sel terinfeksi HPV, proses ini dinetralkan oleh E6 yang menargetkan *p53*

untuk degradasi proteolitik. Hal ini mengakibatkan siklus sel kehilangan kontrol dan diferensiasi keratinosit normal mengalami retardasi. Sebagai penyimpangan dari infeksi virus, aktifitas konstan dari protein E6 dan E7 virus menyebabkan instabilitas genomik, akumulasi mutasi onkogen, lebih lanjut hilangnya kontrol pertumbuhan sel dan akhirnya menyebabkan kanker (Gambar 2.3) (Munoz., 2006).



Gambar 2.3. Infeksi HPV pada epitel skuamosa serviks (Munoz., 2006)

Siklus pembelahan sel terdiri dari 4 fase yaitu G1, S, dan G2 dan M. Selama fase S, terjadi replikasi DNA dan pada fase M terjadi pembelahan sel atau *mitosis*, sedangkan fase G (*gap*) berada sebelum fase S (*sintesis*) dan fase M (*mitosis*). Dalam siklus sel, *p53* dan *pRb* berperan penting, dalam hal ini *p53* berpengaruh pada transisi G2-M dan juga transisi G1-S sedangkan *pRb* berpengaruh pada transisi G1-S. Mutasi yang menyebabkan inaktivasi fungsi *p53* dan *pRb* menyebabkan proliferasi yang tidak dapat dikontrol (Lukman., 2010).



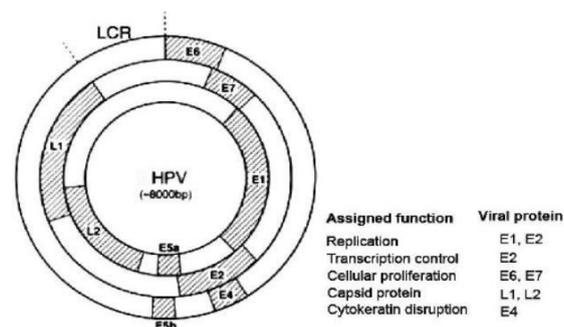
Gambar. 2.4. Siklus sel pada *eukariotik* (Lukman., 2010)

Infeksi dimulai dari virus yang masuk kedalam sel melalui *mikro abrasi* jaringan permukaan *epitel*, sehingga dimungkinkan masuk kedalam sel basal. Sel basal terutama sel stem yang terus membelah, bermigrasi mengisi sel bagian atas, berdiferensiasi dan mensintesis keratin. Protein

virus pada infeksi HPV mengambil alih perkembangan siklus sel dan mengikuti diferensiasi sel (Lukman., 2010).

HPV merupakan faktor inisiator dari kanker serviks yang menyebabkan terjadinya gangguan sel serviks. Integrasi DNA virus dengan genom sel tubuh merupakan awal dari proses yang mengarah transformasi. Genom HPV berbentuk sirkuler yang panjangnya 8 kb, mempunyai open reading frames (ORFs) dan dibagi menjadi gene early (E) dan late (L). Gene E mensintesis 6 protein E yaitu, E1, E2, E4, E5, E6 dan E7, yang banyak terkait dalam proses replikasi virus dan onkogen, sedangkan gen L mensintesis 2 protein L yaitu L1 dan L2 yang terkait dengan pembentukan kapsid (Lukman., 2010).

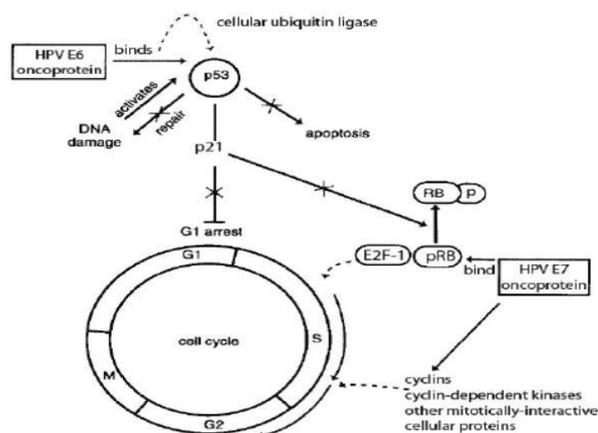
Protein E6 dan E7 disebut onkogen karena kemampuannya mengikat protein proapoptotik, *p53* dan *pRb* sehingga sel yang terinfeksi aktif berproliferasi yang mengakibatkan terjadinya lesi pre kanker yang kemudian menjadi kanker (Andrijono., 2007).



Gambar 2.5. Integrasi dan penghambatan virus DNA (Andrijono., 2007)

Integrasi DNA virus dimulai pada tahap E1 – E2. Integrasi menyebabkan E2 tidak berfungsi, tidak berfungsinya E2 menyebabkan rangsangan terhadap E6 dan E7 yang akan menghambat *p53* dan *pRb*. (Andrijono, 2007).

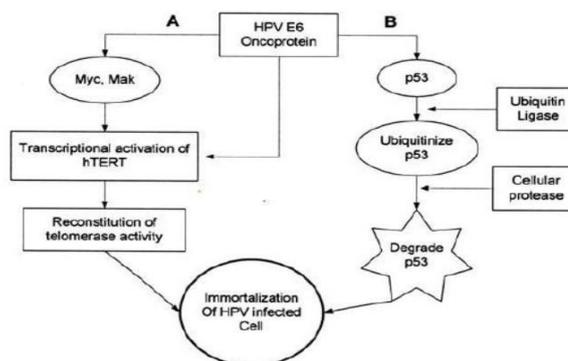
E6 mempunyai kemampuan yang khas mampu berikatan dengan *p53*. *p53* yaitu protein yang termasuk supresor tumor yang mengatur siklus sel baik pada G1/S maupun G2/M. Pada saat terjadi kerusakan DNA, *p53* teraktifasi dan meningkatkan ekspresi *p21*, untuk menghasilkan sel arrest atau apoptosis. Proses apoptosis ini juga merupakan cara pertahanan sel untuk mencegah penularan virus pada sel di dekatnya. Kebanyakan virus tumor menghalangi induksi apoptosis. E6 membentuk susunan kompleks dengan regulator *p53* selulerubiquitin ligase/E6AP yang meningkatkan degradasi *p53*. Inaktivasi *p53* menghilangkan kontrol siklus sel arrest dan apoptosis. Penurunan *p53* menghalangi proses proapoptotik, sehingga terjadi peningkatan proliferasi (Lukman., 2010).



Gambar. 2.6. Penghentian siklus pada fase G1(Lukman., 2010)

Penghentian siklus sel pada fase G1 oleh *p53* bertujuan memberi kesempatan kepada sel untuk memperbaiki kerusakan yang timbul. Setelah perbaikan selesai, maka sel akan masuk ke fase S. *p53* menghasilkan siklus sel dengan cara menghambat kompleks cdk-cyclin yang berfungsi merangsang siklus sel untuk memasuki fase selanjutnya. Jika penghentian sel pada fase G1 tidak terjadi, dan perbaikan tidak terjadi, maka sel akan masuk ke fase S tanpa ada perbaikan. Sel yang abnormal akan terus mengalami pembelahan dan berkembang tanpa kontrol. Selain itu *p53* juga berfungsi sebagai perangsang apoptosis, yaitu proses kematian sel yang dimulai dari kehancuran gen intrasel. Apoptosis merupakan upaya fisiologis tubuh untuk mematikan sel yang tidak dapat diperbaiki. Hilangnya fungsi *p53* menyebabkan proses apoptosis tidak berjalan (Andrijono., 2007).

E6 mempunyai fungsi lain yang penting yaitu mengaktifasi telomerase pada sel yang terinfeksi HPV. Pada keadaan normal replikasi DNA akan memperpendek telomere, namun bila ada E6, telomer akan tetap diperpanjang melalui aktifitas katalitik sub unit telomerase human *reverse transcriptase* (hTERT). E6 membuat kompleks dengan Myc/Mac protein dan Sp-1 Yang akan mengikat enzim hTERT di regio promoter dan menyebabkan peningkatan aktifitas telomerase sel. Sel akan terus berproliferasi atau immortalisasi (Lukman., 2010).



Gambar. 2.7 Patogenesis Onkoprotein (Lukman., 2010)

Protein E7 merupakan HPV onkoprotein kedua yang berperan penting dalam patogenesis selain E6. Protein E7 mampu berikatan dengan famili Rb. Protein Rb famili berfungsi untuk mencegah perkembangan siklus sel yang berlebihan sampai sel siap membelah diri dengan baik. pRb yang tidak berfungsi menyebabkan proliferasi sel. Pada proses regulasi siklus sel di fase G0 dan G1 *tumor suppressor gene* pRb berikatan dengan E2F. Ikatan ini menyebabkan E2F menjadi tidak aktif. E2F merupakan gen yang akan merangsang siklus sel melalui aktivasi proto – onkogen *c-myc*, dan *N-myc*. Protein E7 yang masuk ke dalam sel dan mengikat pRb yang menyebabkan E2F bebas terlepas, lalu merangsang proto – onkogen *c-myc* dan *N-myc* sehingga terjadi proses transkripsi atau proses siklus sel (Andrijono., 2007).

Hambatan kedua TSG menyebabkan siklus sel tidak terkontrol, perbaikan DNA tidak terjadi dan apoptosis tidak terjadi. Sel – sel yang mengalami mutasi dapat berkembang menjadi sel displasi. Dimulai dari

displasia ringan, displasia sedang, displasia berat dan karsinoma in situ atau dikenal juga sebagai lesi prakanker (Andrijono, 2007).

Beberapa dari faktor tersebut berkaitan dengan peningkatan stres oksidatif dan kerusakan DNA. Peningkatan kerusakan DNA umumnya menyebabkan apoptosis. Tetapi apoptosis pada sel-sel yang terinfeksi HPV, tidak terjadi karena proteksi oleh onkogen virus E6 dan E7 sehingga terjadi mutagenesis, peningkatan proliferasi sel dan kanker (Moody., 2010).

F. Karsinogenesis

Proses karsinogenesis terjadi secara bertahap dan hampir selalu disebabkan oleh infeksi persisten HPV tipe risiko tinggi. HPV tipe onkogenik ini akan menyebabkan infeksi persisten dan mengganggu proses apoptosis sel-sel epitel serviks (Mosckiki et al., 2012). Gangguan ini akan menyebabkan terjadinya proliferasi sel yang tidak terkontrol dan hilangnya maturasi sel normal dan perkembangannya mengarah ke lapisan permukaan epitel. Proses displasia yang terjadi secara histopatologi disebut dengan Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). Nomenklatur CIN didasarkan pada derajat displasia yaitu CIN1, CIN2 dan CIN3. Lesi disebut invasif apabila sel-sel epitelial telah menembus membran basal. Tipe histologi dari kanker serviks yang sering dijumpai adalah 80% Karsinoma sel skuamosa, 15% adenocarcinoma dan 3 - 5% adenosquamous carcinoma (Warren et al., 2009).

Tipe 16 dan 18 merupakan HPV tipe risiko tinggi yang menginfeksi 70% kasus kanker serviks. Prevalensi HPV tipe risiko tinggi lebih tinggi pada negara-negara berkembang dibandingkan dengan negara-negara maju. Masa inkubasi sekitar 3 - 4 minggu hingga beberapa tahun dan infeksi yang terjadi tidak bergejala. Rerata lama infeksi HPV sekitar 4-10 bulan. Sebagian kecil infeksi HPV ini akan persisten dan wanita dengan infeksi persisten HPV tipe risiko tinggi berisiko besar untuk mengalami lesi prakanker derajat tinggi (CIN 2/3). Lesi prakanker derajat tinggi merupakan target dari program skrining karena sepertiga lesi prakanker derajat tinggi akan berkembang menjadi kanker serviks invasif dalam kurun waktu 10 - 20 tahun (Mosckiki et al., 2012).

Kanker serviks terjadi terutama pada zona transformasi serviks. Zona transformasi adalah jaringan melingkar yang terletak pada epitel skuamosa vagina yang mengalami kerusakan dan menggantikan epitel kelenjar dari kanalis endoservikalis. Progresi kanker serviks melalui tahapan berikut : infeksi akut HPV karsinogenik, diikuti dengan adanya virus persisten yang berhubungan dengan perkembangan lesi pra-kanker serviks dan terakhir invasi yang menyebabkan kanker serviks (Schiffman et al., 2011).

Sebagian besar kanker serviks adalah karsinoma sel skuamosa meskipun juga terdapat adenokarsinoma dan karsinoma adenoskuamosa. Karsinoma sel skuamosa yang berasal dari prekursor lesi dikelompokkan atas sistem cervical intra-epithelial neoplasia (CIN) atau squamous intra-epithelial lesion (SIL). Low-grade SIL (LSIL) secara luas sama dengan

CIN1 dan umumnya mewakili infeksi HPV produktif non-neoplastik yang progresi keganasannya rendah. Sebaliknya, high grade SIL (HSIL) sama dengan CIN 2/3 mengandung infeksi virus abortif yang mengalami deregulasi awal ekspresi gen-gen HPV dalam sel-sel epitel basal dan risiko progresi yang besar menjadi penyakit invasif (Groves., 2015).

G. Diagnosis

Lesi tumor yang semakin besar akan semakin mudah pula untuk menegakkan diagnosis pada stadium lanjut, karena lesi yang besar mudah dilakukan biopsi. Hasil patologi anatomi biopsi ini merupakan diagnosis pasti. Pada lesi tumor yang hanya dapat dilihat secara mikroskopis perlu dilakukan tes apusan pap yang dilanjutkan dengan kolposkopi dan biopsi terarah. Tes apusan pap dengan hasil mencurigakan atau ditemukan sel ganas serta jika hasil kolposkopi memuaskan maka dilakukan biopsi konus untuk menegakkan diagnosis. Pemeriksaan lain sebagai penunjang adalah darah rutin, fungsi ginjal, fungsi hati, foto paru atau tulang, pielografi intravena, sistoskopi dan/atau rektoskopi harus dilakukan pada stadium lanjut. Apabila terdapat kecurigaan penyebaran ke vesica urinaria dan rektum maka harus ditegakkan secara biopsi histopatologi. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan jika diduga terdapat metastasis dapat dilakukan enema barium, CT scan, MRI dan limfangiografi (Abbas., 1997; Benedet., 2006).

H. Histopatologi

Tipe-tipe histopatologik yang ditemukan pada kanker serviks dibedakan sebagai berikut (Scully et al., 1994):

a. *Squamous cell carcinoma*, terdiri dari:

- *Keratinizing*
- *Nonkeratinizing*
- *Verrucous*
- *Warty*
- *Papillary*
- *Lymphoepithelioma-like carcinoma*

b. *Adenocarcinoma*

- *Mucinous adenocarcinoma*
- *Endocervical type*
- *Intestinal type*
- *Endometrioid adenocarcinoma*
- *Clear cell adenocarcinoma*
- *Mesonephric adenocarcinoma*

c. Tumor epithelial lainnya

- *Adenosquamous carcinoma*
- *Glassy cell carcinoma*
- *Adenoid cystic carcinoma*
- *Adnoid basal carcinoma*

- *Carcinoid tumour*
- *Small cell carcinoma*
- *Undifferentiated carcinoma*

Penggolongan derajat diferensiasi histopatologi karsinoma epidermoid serviks uteri berdasarkan modifikasi sistem Broder sebagai berikut (American College of Obstetricians and Gynecologists., 2002) :

- a. Gx - jenis histopatologi tidak dapat ditentukan atau tidak dapat dikalsifikasikan.
- b. G1 - berdiferensiasi baik : sebagian besar berbentuk sel dewasa dengan aktivitas mitosis minimal dan sedikit pleiomorfik.
- c. G2 - berdiferensiasi moderat; ditemukan sedikit sel dengan sitoplasma berlebihan, aktivitas mitosis dan sel pleiomorfik lebih banyak dan batas antar sel kabur.
- d. G3 - berdiferensiasi jelek atau tidak berdiferensiasi, sebagian besar berbentuk sel muda yang pleiomorfik dengan aktivitas mitosis tinggi serta rasio inti sitoplasma sangat meningkat.

I. Stadium

Tabel 2.2 Stadium kanker serviks berdasarkan FIGO 2018 (Bhatla, . 2018)

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded)
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasion <5 mm ^a
IA1	Measured stromal invasion <3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasion ≥3 mm and <5 mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasion ≥5 mm (greater than Stage IA), lesion limited to the cervix uteri ^b
IB1	Invasive carcinoma ≥5 mm depth of stromal invasion, and <2 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma ≥2 cm and <4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma <4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma ≥4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes ^c
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) ^c
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph node metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. (A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV)
IVA	Spread to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

J. Terapi

Terapi kanker serviks dilakukan berdasarkan stadium penyakit. Terapi bervariasi mulai dari terapi ablasi sampai dengan terapi radiasi dan atau terapi kemoterapi/sitostatika (American College of Obstetricians and Gynecologists., 2007) :

a. Stadium IA1

Konisasi dapat dilakukan apabila kedalaman lesi diukur dari membrane basalis kurang dari 3 mm dan jika tidak ditemukan infiltrasi pada kelenjar limfe dan pembuluh darah dan batas eksisi konus terlihat. Dapat juga dilakukan histerektomi total.

b. Stadium IA2, IB dan IIA

Terapi utama dapat berupa histerektomi radikal dan limfadenektomi pelvis bilateral. Terapi radiasi eksterna dan brakiterapi merupakan alternatif terapi pada stadium ini. Jika suatu infertilitas ingin dipertahankan maka dapat dilakukan trakelektomi radikal dan parametrektomi dengan limfadenektomi pelvis yang merupakan alternative terapi baru pada lesi yang kecil. Lesi stadium IB2 yang dalam dan lesi serviks yang berbentuk silinder dapat diterapi dengan radiasi saja atau dengan histerektomi radikal dan limfadenektomi radikal. Tumor umumnya meluas ke samping dan daerah di tengahnya mengalami hipoksia sehingga tidak memberikan respon terapi radiasi yang baik. Terapi pada stadium ini adalah terapi radiasi yang dilanjutkan dengan limfadenektomi atau radiasi kelenjar limfe paraaorta pada saat operasi.

c. Stadium IIB, III dan IVA

Terapi yang utama adalah terapi radiasi eksterna dan brakiterapi serta dapat juga diberikan terapi kombinasi sitostatika Cisplatin dan radiasi yang menghasilkan hasil lebih baik sebesar 20% pada terapi karsinoma epidermoid serviks uteri dengan metastasis.

d. Stadium IVB

Pemberian terapi pada stadium ini hanya untuk mengurangi gejala yaitu terapi kombinasi kemoradiasi dan terapi paliatif.

K. Kemoterapi

Kemoterapi biasanya digunakan sebagai modalitas terapi untuk kanker serviks yang tidak dapat dioperasi (Stadium IIB ke atas). Beberapa penelitian acak telah melaporkan bahwa kemoterapi berbasis cisplatin secara bersamaan memberikan hasil yang lebih baik daripada radioterapi saja pada kombinasi perawatan selain cisplatin (Vidyasagar M et al., 2010).

Pengobatan kemoterapi bekerja dengan mempengaruhi sintesis DNA. Terapi ini tidak membunuh sel kecuali sel target tersebut membelah segera setelah pemberian kemoterapi. Oleh sebab itu, efikasi obat anti kanker yang diberikan pada kemoterapi terbatas pada sel yang aktif membelah. Proteksi antioksidan terhadap sel normal membantu menjaga jaringan normal dan melindungi dari efek toksik radikal bebas yang dihasilkan dari sel kanker dan meningkatkan keparahan kanker (Valluru et al., 2017)

Berdasarkan banyak penelitian, tingkat antioksidan dalam darah seperti glutathione dapat menghambat stress oksidatif yang diinduksi oleh kemoterapi dalam hal mencegah kerusakan DNA normal yang berlebihan. Volume tumor adalah faktor penentu untuk hasil pengobatan kanker serviks, dan dapat dinilai mulai 1 bulan setelah penyelesaian

kemoterapi, serta terlihat dengan perubahan gejala klinis (Vidyasagar et al., 2010).

L. Antioksidan

Ilmu pengetahuan mengenai antioksidan dalam beberapa dekade terakhir berkembang sangat pesat. Pada abad 19 dan awal abad 20, istilah antioksidan diartikan secara spesifik sebagai bahan kimia yang mencegah konsumsi oksigen molekuler. Sebuah penelitian yang dipublikasikan menunjukkan fungsi proteksi antioksidan terhadap efek kerusakan sel yang diakibatkan oleh radikal bebas (Valluru et al., 2017).

Dalam arti yang sangat luas antioksidan dapat didefinisikan sebagai zat yang menunda atau mencegah oksidasi suatu substrat (Powers SK et al., 2010). Secara biologis, pengertian antioksidan adalah senyawa yang mampu menangkal atau meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh (Winarsi H., 2007).

Secara umum antioksidan dibagi menjadi dua, yaitu antioksidan enzimatis (antioksidan endogen) dan antioksidan non-enzimatis (antioksidan eksogen) (Winarsi H 2007). Antioksidan enzimatis meliputi *glutation peroksidase (GPx)*, *superoksida dismutase (SOD)*, *katalase (CAT)*. Sedangkan antioksidan non-enzimatis meliputi antioksidan larut lemak (seperti *tokoferol*, *karotenoid*, *quinon*, *flavonoid* dll) dan antioksidan larut air (seperti asam askorbat). Antioksidan endogen merupakan antioksidan enzimatis yang meminimalisir kerusakan oksidatif dengan cara

mengkatalisis suatu reaksi kimia untuk menetralkan radikal bebas (Berzosa et al., 2011).

Antioksidan enzimatis bekerja dengan menghambat pembentukan radikal bebas, yaitu dengan memutus reaksi berantai, kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Antioksidan dalam kelompok ini disebut juga *chain breaking antioxidant* (Winarsi H., 2007).

Superoksida dismutase adalah enzim yang mengkatalisis dismutasi *anion superoksida* menjadi *hidrogen peroksida* (H_2O_2) dan O_2 . Meskipun radikal superoksida tidak begitu toksik, namun dapat menarik elektron dari membran sel atau komponen sel lainnya dan menyebabkan reaksi radikal berantai. Radikal superoksida memiliki kemampuan untuk berpartisipasi dalam pembentukan radikal hidroksil. Hidrogen peroksida, setelah terbentuk juga harus dikeluarkan untuk mencegah pembentukan radikal hidroksil. Katalase dan Glutathion peroksidase merubah hidrogen peroksida menjadi air (Mittler R., 2017).

Antioksidan merupakan pertahanan pertama melawan kerusakan karena radikal bebas serta penting dalam menjaga kesehatan makhluk hidup. Radikal bebas dikendalikan secara alami oleh antioksidan. Antioksidan berfungsi sebagai proteksi sel dan sistem organ melawan ROS (Valluru et al., 2017).

Dalam sistem biologis, tubuh biasanya dapat memproduksi sendiri antioksidan yang berupa enzim seperti *superoksida dismutase*, *katalase*, dan *glutathion peroksidase* (antioksidan endogen). Ketika terjadi stres oksidatif karena produksi ROS berlebih maka antioksidan endogen ini

harus mendapat tambahan antioksidan dari luar tubuh (antioksidan eksogen) yang dapat berasal dari asupan makanan dan minuman yang dikonsumsi tiap hari (Valluru et al., 2017).

Antioksidan mempunyai peran yang sangat penting bagi kesehatan tubuh manusia karena fungsinya dapat menghambat dan menetralkan terjadinya reaksi oksidasi yang melibatkan radikal bebas. Mekanisme hambatan dari antioksidan biasanya terjadi pada saat reaksi - reaksi inisiasi atau propagasi pada reaksi oksidasi lemak atau molekul lainnya di dalam tubuh dengan cara menyerap dan menetralkan radikal bebas atau mendekomposisi peroksida. Netralisir ini dilakukan dengan cara memberikan satu elektronnya sehingga menjadi senyawa yang lebih stabil atau terjadi reaksi terminasi dan reaksi - reaksi radikal berakhir atau stres oksidatif tidak terjadi pada sel. Disamping mencegah atau menghambat terjadinya stres oksidatif dan kerusakan jaringan sel, antioksidan (Vitamin E) berperan penting dalam menghambat peningkatan produksi sitokin seperti *interleukin-6 (IL-6)* atau *Tumor Necrosis Factor (TNF- α)* yang merupakan sitokin proinflamasi atau peradangan (Zheng et al., 2009).

Banyak pasien dengan kanker menggunakan suplemen nutrisi antioksidan selama pengobatan kanker. Penggunaannya ditujukan untuk mengurangi efek toksisitas pengobatan dan memperbaiki hasil terapi jangka panjang, tetapi informasi mengenai efikasi dan keamanan penggunaan antioksidan selama pengobatan kanker masih minim. Sebuah penelitian menunjukkan status antioksidan total pasien kanker mengalami penurunan (Ladas et al., 2004).

Enzim-enzim antioksidan mencegah kerusakan seluler dengan bereaksi dan menegleminasi radikal bebas yang teroksidasi. Penggunaan antioksidan pada terapi kanker telah tersebar dengan cepat di berbagai daerah. Hal ini dikarenakan penggunaannya dipelajari secara luas untuk mendapatkan data kemampuan antioksidan dalam mencegah kanker pada manusia (Valluru et al., 2017).

Beberapa riset pendahuluan yang telah dilakukan mengenai hubungan antara antioksidan vitamin dan risiko kanker serviks masih belum menunjukkan kesimpulan yang konsisten dan masih sedikit bukti tersedia untuk vitamin antioksidan serum yang menyediakan parameter pengukuran lebih akurat untuk bahan ini. Sebuah penelitian di Cina menunjukkan vitamin antioksidan terutama α -karoten, β -karoten, vitamin E dan C memiliki efikasi terhadap penurunan risiko kanker serviks invasif (Guo et al., 2015).

Peran penting antioksidan terhadap kanker serviks yaitu sebagai profilaksis terhadap infeksi HPV. Vitamin antioksidan dapat mencegah proliferasi sel kanker, menstabilkan protein *p53*, mencegah kerusakan DNA, dan mengurangi kejadian immunosupresi (Koshiyama et al., 2019).

Sebuah penelitian menunjukkan level antioksidan berbeda secara signifikan di antara pasien kanker serviks dan pasien kontrol. Level antioksidan pada pasien kanker serviks didapatkan lebih rendah dari pada kelompok kontrol (Demirci et al., 2011).

Penelitian lain menguji efek penggunaan antioksidan pada terapi kanker terhadap angka rekurensi kanker serviks setelah pengobatan.

Suplemen antioksidan tampaknya tidak menunjukkan efek bermakna terhadap angka kekambuhan setelah diikuti selama 4 tahun tetapi belum ditemukan bukti yang cukup untuk menyatakan demikian. Dosis berbeda masih mungkin menyebabkan hasil sesuai yang diharapkan. Bagaimanapun juga, penelitian lebih lanjut menggunakan dosis dan kriteria lain masih diperlukan (Altamirano et al., 2016).

M. Spesies oksigen reaktif (ROS)

Reactive oxygen species (ROS) merupakan segala sesuatu yang menyangkut reaksi molekuler seperti radikal bebas. Jenis-jenis ROS itu sendiri termasuk *hydroxyl radical*, *superoxide anion radical*, *hydrogen peroxide*, *singlet oxygen*, *nitric oxide radical*, *hypochlorite radical*, dan berbagai *lipid peroxides*. Semua reaksi diatas bisa berikatan dengan membran lipid, asam nukleat, protein dan enzim serta molekul-molekul kecil lainnya yang menyebabkan kerusakan sel (Pervical., Mark 2010). ROS dibentuk melalui beberapa jalur. Kebanyakan hasil reaksi oksidasi sel terjadi dengan jalur (Torre LA et al., 2015) :

- a. Hasil dari metabolisme aerobik normal, sekitar 90% oksigen digunakan oleh sel melalui transportasi elektron di mitokondria.
- b. Reaksi oksidatif berupa denaturasi yaitu prose fagositosis sel darah putih sebagai mekanisme imunitas melawan virus, bakteri, atau antigen yang lain.

- c. Metabolisme xenobiotik berupa metabolisme yang terjadi karena obat dan racun dalam tubuh, polusi, asap rokok, peptisida dan lain-lain.

Reactive oxygen species (ROS) diproduksi dalam sel selama respirasi sel normal bersamaan dengan respon terhadap xenobiotik. Mereka sangat reaktif dan secara oksidatif dapat merusak komponen seluler termasuk lipid, karbohidrat, protein dan asam nukleat serta mengubah fungsinya. Homeostasis redoks penting untuk viabilitas sel, proliferasi dan fungsi organ. Stres oksidatif penting untuk dipertimbangkan antara antioksidan dan oksidan di samping oksidan. Ini dianggap sebagai faktor kunci dalam patogenesis banyak kondisi patologi seperti diabetes, peradangan, penyakit kardiovaskular, *aterosklerosis*, *neurodegenerasi*, kanker dan bahkan penuaan. Selain itu, stres oksidatif merupakan faktor penyebab beberapa perubahan fungsi dan struktur sel selain mutagenesis dalam DNA sehingga menghasilkan kanker. Dalam hal ini, antioksidan sangat penting untuk menghambat perkembangan penyakit termasuk kanker (Mahmoud et al., 2020).

Kebanyakan terapi kanker menginduksi apoptosis untuk menyingkapkan sel-sel ganas. Namun, disregulasi sinyal apoptosis baik dengan aktivasi anti-apoptosis atau deaktivasi sistem apoptosis memungkinkan sel kanker untuk melewati apoptosis yang mengakibatkan proliferasi seluler dan kelangsungan hidup tumor yang tidak terkontrol Gambar 2.3 (Mahmoud et al., 2020). Salah satu faktor yang dapat memicu transformasi seluler adalah stres oksidatif. Stress oksidatif adalah kondisi

yang menimbulkan produksi kadar oksidan yang tinggi atau kadar antioksidan yang rendah menghasilkan ketidakseimbangan antara sistem oksidan dan antioksidan yang menyebabkan kerusakan karena adanya radikal bebas. Sistem antioksidan berfungsi untuk melindungi dari toksisitas karena radikal bebas (Thanan et al., 2015).

Selama proses infeksi oleh virus, stress oksidatif terjadi karena respon imun terhadap protein virus dan konsekuensi dari ekspresi gen virus. Stress oksidatif menyebabkan kerusakan DNA yang membantu integrasi dari DNA HPV. Stress oksidatif dilaporkan mempengaruhi semua fase dalam proses onkogenik meliputi inisiasi, promosi dan progresi. Stress oksidatif juga mengaktifkan beberapa faktor transkripsi antara lain *nuclear factor* (NF)- κ B, *activator protein* (AP)-1, *p53*, *hypoxia inducible factor* (HIF)-1 α , *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- γ , *β -catenin/Wnt*, dan *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) yang mengatur ekspresi dari sejumlah gen yang terlibat dan respon imun dan inflamasi, remodeling jaringan dan fibrosis, karsinogenesis dan metastasis (William et al., 2011).

ROS diketahui merubah ekspresi beberapa gen melalui induksi mutasi genetik yang menyebabkan perubahan keseimbangan antara proliferasi sel dan apoptosis (Roos WP et al., 2016). ROS juga meningkatkan invasi tumor dan metastasis dengan meningkatkan tingkat migrasi sel (Rojas V., 2016).

Radikal bebas adalah molekul, atom atau gugus yang memiliki 1 atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada kulit terluarnya sehingga

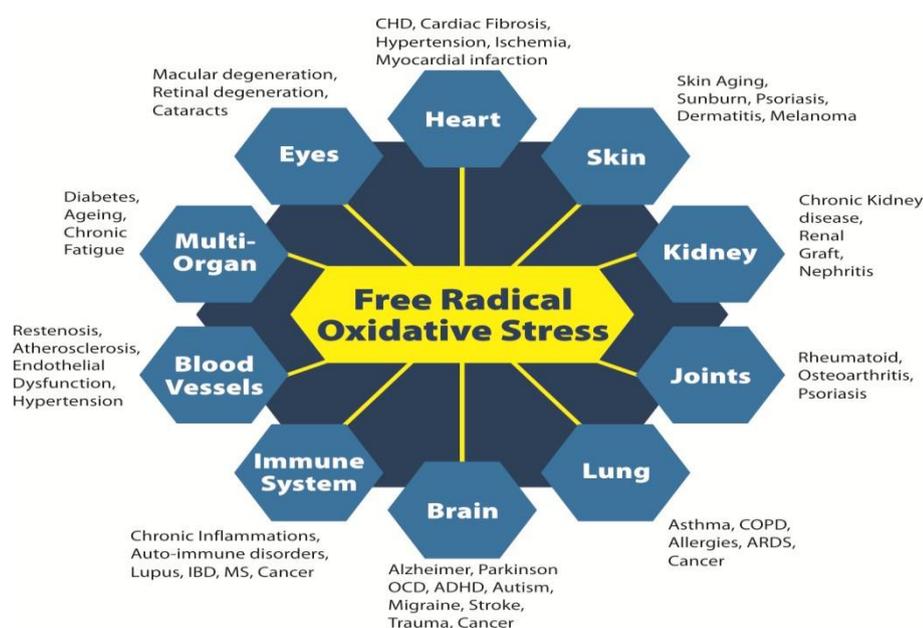
sangat reaktif dan radikal seperti misalnya radikal bebas turunan oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Species*). Radikal bebas cukup banyak jenisnya tapi yang keberadaannya paling banyak dalam sistem biologis tubuh adalah radikal bebas turunan oksigen atau *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Radikal-radikal bebas ini merupakan hasil pemecahan homolitik dari ikatan kovalen suatu molekul atau pasangan elektron bebas suatu atom (Kunwar., 2011).

Reactive Oxygen Species sebagian besar merupakan hasil metabolisme sel normal di dalam tubuh (ROS Endogen) dan sebagian kecil merupakan paparan dari zat - zat lain atau radikal - radikal dari luar tubuh (ROS eksogen) yang dapat menyebabkan terjadinya inflamasi atau peradangan. ROS endogen merupakan respon fisiologis dari hasil metabolisme sel - sel normal tubuh seperti misalnya metabolisme karbohidrat dan protein. Paparan dari luar tubuh merupakan oksigen reaktif yang berasal dari polutan lingkungan, radiasi, infeksi bakteri, jamur dan virus. *Reactive Oxygen* terdiri dari *superoksida* ($\text{O}_2^{\cdot-}$), *hidroksil* (OH^{\cdot}), *peroksil* (ROO^{\cdot}), *hidrogen peroksida* (H_2O_2), *singlet oksigen* (O^{\cdot}), *oksida nitrit* (NO^{\cdot}), *peroksinitrit* (ONOO^{\cdot}) dan *asam hipoklorit* (HOCl). (Finkel, 2011).

Radikal bebas yang paling banyak terbentuk di dalam tubuh adalah superoksida. Superoksida ini akan diubah menjadi *hidrogen peroksida* (H_2O_2). Hidrogen ini dalam tahap propagasi akan diubah menjadi *radikal hidroksil* (OH^{\cdot}). Radikal hidroksil inilah yang menyebabkan terjadinya

peroksidasi lemak pada membran sel sehingga sel mengalami kerusakan. (Finkel., 2011).

Radikal bebas di dalam tubuh merupakan hasil samping dari proses oksidasi dan pembakaran sel yang berlangsung pada waktu bernafas, metabolisme sel, olahraga yang berlebihan, peradangan, dan terpapar polusi (asap kendaraan, asap rokok, makanan, logam berat, dan radiasi matahari). Radikal bebas akan bereaksi dengan molekul sel di sekitarnya untuk memperoleh pasangan elektron sehingga menjadi lebih stabil, tetapi molekul sel tubuh yang diambil elektronnya akan berubah menjadi radikal bebas. Reaksi ini akan berlangsung terus menerus dalam tubuh dan bila tidak dihentikan akan menimbulkan stress oksidatif yang menyebabkan suatu peradangan, kerusakan DNA atau 7 sel dan berbagai penyakit seperti kanker, jantung, katarak, penuaan dini, serta penyakit degeneratif lainnya seperti yang ditunjukkan dalam gambar berikut ini (Finkel., 2011) :



Gambar. 2.8. Pengaruh ROS dan RNS terhadap kesehatan manusia

Oleh karena itu, manusia meningkatkan komponen kompleks sistem antioksidannya, baik dari dalam maupun dari luar untuk menangkal radikal bebas. Komponen-komponen ini meliputi : (Pervical., Mark 2010)

- a. Derivat vitamin antioksidan seperti asam askorbat (vitamin C), tokoferol dan tokotrienol (vitamin E), karotenoid, dan glutathion.
- b. Enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase*, *glutathione peroxidase*, dan *glutathione reductase*, yang menghambat reaksi radikal bebas.
- c. Metal binding protein seperti feritin, laktoferin, albumin dan seruplasmin yang menghambat reaksi oksidatif.
- d. Beberapa antioksidan lain yang berasal dari berbagai sumber makanan nabati.

Beberapa penelitian menunjukkan peran stress oksidatif dalam kanker serviks serta pengaruh antioksidan terhadap risiko perkembangan kanker. Penelitian Bheevi menunjukkan stress oksidatif dan nitratif terlibat dalam patogenesis kanker serviks (Beevil SS et al., 2007). Penelitian lainnya menunjukkan induksi stres oksidatif meningkatkan risiko kanker serviks (Naidu MS et al., 2007).

Stres oksidatif diketahui meningkat pada penderita CIN dan karsinoma serviks (Looi Mi et al., 2010). Perubahan sistem antioksidatif plasma berhubungan dengan proses terjadinya CIN (Lee GJ et al., 2005). Akan tetapi, penelitian lainnya menunjukkan asupan vitamin atau antioksidan dapat mencegah *neoplasma servikal* (Kim J., 2010).

Netralisir ini dilakukan dengan cara memberikan satu elektronnya sehingga menjadi senyawa yang lebih stabil atau terjadi reaksi terminasi dan reaksi – reaksi radikal berakhir atau stres oksidatif tidak terjadi pada sel. Disamping mencegah atau menghambat terjadinya stres oksidatif dan kerusakan jaringan sel, antioksidan (Vitamin E) berperan penting dalam menghambat peningkatan produksi sitokin seperti *interleukin-6* (Il-6) atau *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) yang merupakan sitokin proinflamasi atau peradangan (Murray., 2009).

Akibat begitu besarnya pengaruh radikal bebas terhadap kesehatan manusia maka tubuh memerlukan suatu asupan yang mengandung suatu senyawa yaitu antioksidan yang mampu menangkap dan menetralkan radikal bebas tersebut sehingga reaksi – reaksi lanjutan yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif dapat berhenti dan kerusakan sel dapat dihindari atau induksi suatu penyakit dapat dihentikan. Reaksi terminasi antioksidan biasanya menangkap *radikal hidroksil* (*OH) pada tahap reaksi peroksidasi lemak, protein atau molekul lainnya pada membran sel normal sehingga kerusakan sel dapat dihindari (Murray., 2009).

Keberadaan radikal bebas tidak selamanya merugikan tubuh manusia akan tetapi ada juga yang mempunyai efek yang menguntungkan, seperti membantu destruksi sel - sel mikroorganisme, kanker dan proses pematangan sel - sel di dalam tubuh. Leukosit memproduksi radikal bebas untuk memusnahkan gingiva, ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan cara merusak DNA, mengganggu

produksi prostaglandin dan merangsang pembentukan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α . Akan tetapi produksi radikal bebas yang berlebihan dan produksi antioksidan yang tidak memadai dapat menyebabkan kerusakan sel-sel jaringan dan enzim - enzim. Kerusakan jaringan dapat terjadi akibat gangguan oksidatif yang disebabkan radikal bebas asam lemak atau dikenal sebagai peroksidasi lipid (Murray., 2009 , Wang, 2008).

Reaksi – reaksi radikal di dalam tubuh merupakan penyebab atau mendasari berbagai keadaan patologis suatu penyakit. Diantara senyawa-senyawa ROS, *radikal hidroksil* (*OH) merupakan radikal bebas yang paling reaktif atau berbahaya karena mempunyai tingkat reaktivitas sangatteringgi. *Radikal hidroksil* (*OH) dapat merusak tiga jenis senyawa yang penting untuk mempertahankan ketahanan sel yaitu :

1. *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang merupakan komponen penting fosfolipid penyusun membran sel.
2. DNA, yang merupakan piranti genetik dari sel.
3. Protein, yang memegang berbagai peran penting seperti enzim, reseptor, antibodi, dan pembentuk matriks serta sitoskeleton (Sadikin., 2002 , Murray., 2003).

ROS diketahui mengubah ekspresi beberapa gen melalui induksi mutasi genetik yang menyebabkan perubahan keseimbangan antara proliferasi sel dan apoptosis (Rojas., 2016, Reuter., 2010, Schmidt., 2015). Kerusakan DNA oleh ROS sekarang diterima sebagai penyebab utama kanker, dan telah ditunjukkan pada karsinoma payudara dan

hepatoselular. Oksidasi pada basa - basa DNA, seperti *thymidine glycol*, *5-hydroxymethyl-2'- deoxyuridine*, dan 8-OHdG saat ini sebagai penanda kerusakan DNA karena *stres* oksidatif (Roos., 2016). ROS juga dianggap sebagai faktor penting dalam mempertahankan fenotipe onkogenik dengan aktivasi jalur persinyalan tertentu, khususnya jalur MAPK/AP-1 dan jalur NF- κ B (Waris., 2006). Di sisi lain, ROS juga dibutuhkan untuk induksi kematian sel dan dengan demikian dapat bertindak sebagai agen antitumor, dalam hal ini tergantung pada konsentrasi ROS di lingkungan seluler (Wang., 2008).

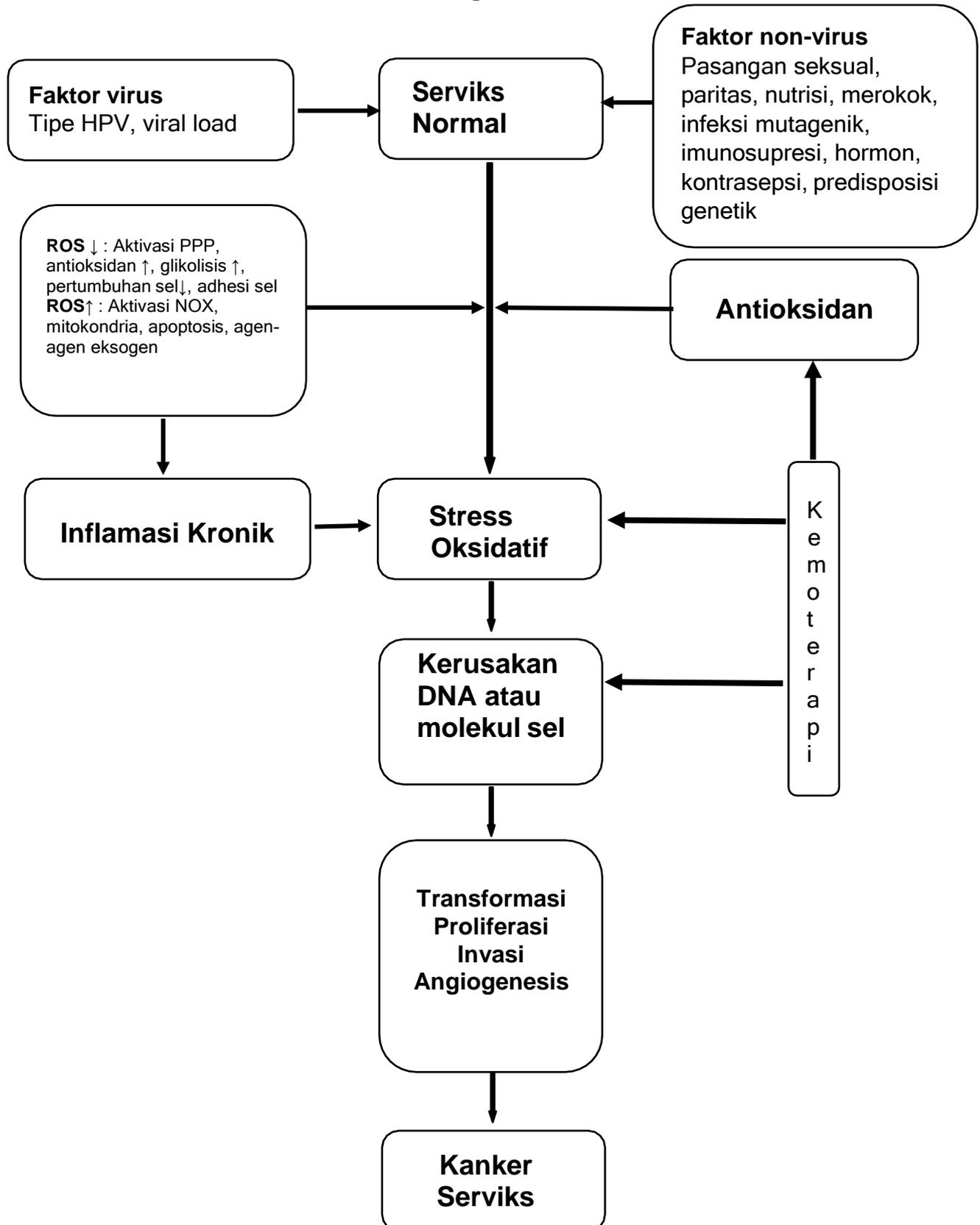
ROS juga meningkatkan invasi dan metastasis tumor dengan meningkatkan laju migrasi sel (Rojas., 2016). Famili enzim NAD(P)H oksidase sebagai sumber utama ROS seluler, berhubungan kemajuan survival dan pertumbuhan sel tumor pada kanker pankreas dan kanker paru-paru (Reuter., 2010). ROS mengatur ekspresi *Intercellular Adhesion Protein-1* (ICAM-1), protein pada permukaan sel-sel endothelial dan epitel, melalui aktivasi NF- κ B. ICAM-1 dan IL-8 mengatur migrasi neutrofil di seluruh endotelium, yang membantu metastasis tumor. Faktor utama lainnya dalam proses invasi tumor adalah *up-regulation Matrix Metalloproteinases* (MMPs) tertentu, seperti MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-10, dan MMP-13 oleh H₂O₂ dan NO. Mekanisme *up-regulation* MMP melibatkan aktivasi Ras, anggota dari famili MAPK ERK1/2, p38 dan JNK atau inaktivasi fosfatase. Matriks metaloproteinase adalah enzim penting dalam degradasi sebagian besar komponen membran dasar dan matriks ekstraselular, seperti kolagen tipe IV (Reuter., 2010).

Angiogenesis sangat penting untuk survival tumor padat yang juga diatur oleh ROS. Angiogenesis diatur oleh sejumlah onkogen dan gen-gen supresor tumor seperti *Ras*, *c-Myc*, *c-Jun*, *p53* termutasi, *human epidermal growth factor receptor-2*, dan ko-aktivator reseptor steroid melalui *up-regulation* VEGF atau *down-regulation* trombospondin-1 (TSP-1) sebagai supresor angiogenesis. ROS menstabilkan protein HIF- 1 α dan menginduksi produksi faktor-faktor angiogenik oleh sel-sel tumor (Reuter., 2010)

BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL

A. Kerangka Teori



B. Kerangka Konseptual

1. Variabel Independen

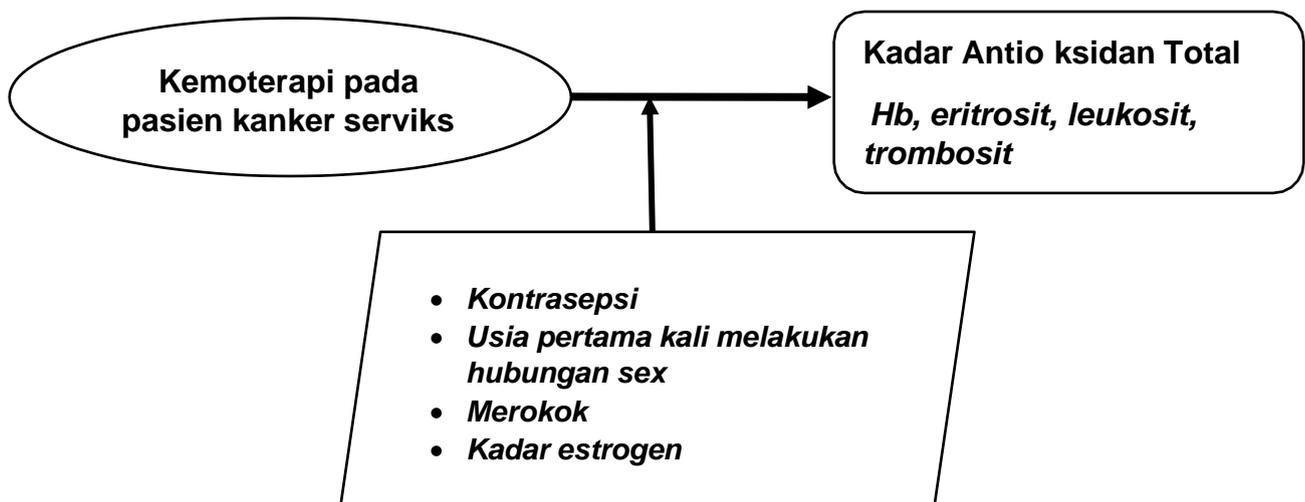
Variabel independen dari penelitian ini adalah kemoterapi

2. Variabel Dependen

Variabel dependen pada penelitian ini adalah antioksidan, hemoglobin, eritrosit, leukosit, trombosit

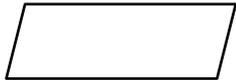
3. Variabel moderat

Variabel moderat pada penelitian ini adalah merokok, kontrasepsi, usia pertama kali melakukan hubungan sex dan kadar estrogen



Keterangan :

Variabel independen : 

Variabel moderate : 

Variabel dependen : 

C. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

Variable	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Usia	Usia peserta penelitian saat terdiagnosis kanker serviks	Kalender	Menghitung usia pasien berdasarkan tanggal lahir sampai terdiagnosis kanker serviks	≤ 45 tahun > 45 tahun	Numerik
Paritas	Jumlah anak yang dilahirkan diatas usia kehamilan 20 minggu	Riwayat obstetrik	Menghitung jumlah anak yang dilahirkan sampai terdiagnosis kanker serviks	Nulipara : tidak pernah melahirkan anak di atas usia kehamilan 20 minggu Primipara : Melahirkan 1 anak diatas usia kehamilan 20 minggu Multipara : Melahirkan ≤ 4 anak diatas usia kehamilan 20 minggu Grandemultipara : Melahirkan > 3 anak diatas usia kehamilan 20 minggu	Numerik
Tipe sel kanker serviks	Keganasan yang berasal dari serviks	Pemeriksaan Blok paraffin	Menilai gambaran diferensiasi sel menggunakan sample blok paraffin yg dilihat dengan mikroskop pembesaran 40x, 100x dan 400x		Kategorik
Stadium	Merupakan suatu tingkat penyebaran tumor, berdasarkan stadium FIGO 2018.	<i>Clinical staging</i>	Darah rutin Ureum, kreatinin USG, Rontgen thorax, BNO IVP, CT scan abdomen, MRI		Kategorik

Derajat differensiasi	Perubahan suatu struktur sel yang menyerupai atau tidak menyerupai sel induk.	Pemeriksaan Blok paraffin	Menilai gambaran diferensiasi sel menggunakan sample blok paraffin yg dilihat dengan mikroskop pembesaran 40x, 100x dan, 400x		Kategorik
Kadar antioksidan total	Kadar antioksidan yang berada dalam serum darah penderita kanker serviks	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).</i>	Pengujian ini menggunakan teknik <i>immunoassay enzim sandwich</i> kuantitatif untuk deteksi kuantitatif Antioksidan total manusia.	Normal 4 - 6 u/L Rendah <4 u/L Tinggi >6 u/L	Numerik
Hemoglobin (Hb)	Kadar protein di dalam eritrosit yang berfungsi mengangkut oksigen dari paru - paru ke seluruh tubuh	<i>Flowcytometer</i>	Pengujian ini menggunakan teknik <i>flowcytometri</i> kuantitatif untuk deteksi kuantitatif hemoglobin plasma manusia	Anemia < 12 gr/dl Normal 12-16 gr/dl Tinggi >16 gr/dl	Numerik
Leukosit	Protein yang diproduksi oleh sumsum tulang dan diedarkan ke seluruh tubuh melalui aliran darah berfungsi untuk menghasilkan antibodi .	<i>Flowcytometer</i>	Pengujian ini menggunakan teknik <i>flowcytometri</i> kuantitatif untuk deteksi kuantitatif leukosit plasma manusia	Leukopenia < 4 x 10 ³ u/L Normal 4 - 10 x 10 ³ u/L Leukositosis >10 x 10 ³ u/L	Numerik

Eritrosit	Sel darah merah yang terdapat didalamnya hemoglobin	<i>Flowcytoeter</i>	Pengujian ini menggunakan teknik <i>flowcytometri</i> kuantitatif untuk deteksi kuantitatif eritrosit plasma manusia	Eritropenia < 4×10^6 u/L Normal 4 - 6×10^6 u/L Eritrositosis > 6×10^6 u/L	Numerik
Trombosit	Protein yang diproduksi oleh sumsum tulang yang berperan dalam proses pembekuan darah	Flowcytometer	Pengujian ini menggunakan teknik <i>flowcytometri</i> kuantitatif untuk deteksi kuantitatif trombosit plasma manusia	Trombositopenia < 150×10^3 u/L Normal 150 - 400×10^3 u/L Trombositosis > 400×10^3 u/L	Numerik
