

**KUALITAS HIDUP PENDERITA KANKER SERVIKS
STADIUM IB-IIB SETELAH PEMBERIAN
*NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY***

*QUALITY OF LIFE CERVICAL CANCER PATIENTS STAGE
IB-IIB AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY*

NURKAMILAWATI ARISTA



**BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

TESIS

KUALITAS HIDUP PENDERITA KANKER SERVIKS STADIUM IB-IIB SETELAH PEMBERIAN *NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY*

QUALITY OF LIFE CERVICAL CANCER PATIENTS STAGE IB-IIB AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

sebagai persyaratan untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter
Spesialis dan Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

NURKAMILAWATI ARISTA

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

TESIS**KUALITAS HIDUP PENDERITA KANKER SERVIKS STADIUM IB-IIB
SETELAH PEMBERIAN *NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY***

Disusun dan diajukan oleh :

NURKAMILAWATI ARISTA

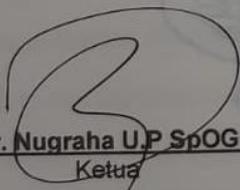
Nomor Pokok : C105216103

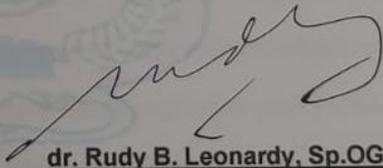
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 13 April 2020

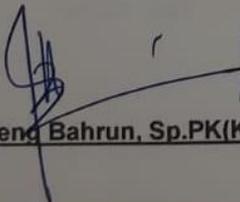
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

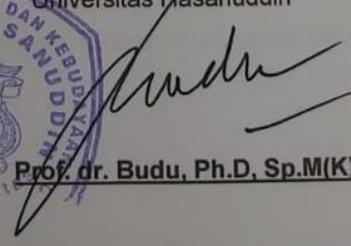
**MENYETUJUI
KOMISI PENASEHAT**


Dr. dr. Nugraha U.P SpOG(K)
Ketua


dr. Rudy B. Leonardy, Sp. OG(K)
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis Dekan Fakultas Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Universitas Hasanuddin


dr. Ulend Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : **Nurkamilawati Arista**

No. Pokok : C105216103

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan 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, Februari 2020

Yang menyatakan



Nurkamilawati Arista

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadapan Allah SWT, atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini 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 mengenai kualitas hidup penderita kanker serviks stadium IB-IIB setelah pemberian *neoadjuvant chemotherapy* yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr.dr. Nugraha Utama Pelupessy, SpOG(K)** sebagai pembimbing I dan **dr. Rudy B. Leonardy, SpOG(K)** sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **dr. Firdaus Hamid, Ph.D** sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr.dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG (K)** dan **dr. Susiawaty, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian 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 Soraya Riu, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr.dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis **dr. Johnsen Mailoa, Sp.OG(K)** yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Laboran atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan dan penelitian
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Orang tua, Kakak penulis, saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
6. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.

7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Februari 2020

Nurkamilawati Arista

ABSTRAK

NURKAMILAWATI ARISTA. Kualitas hidup penderita kanker serviks stadium IB-IIB setelah pemberian *Neoadjuvant Chemotherapy* (dibimbing oleh Nugraha U.P., Rudy B.L., Firdaus Hamid, Sharvianty A., Susiawaty)

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian *Noadjuvant Chemotherapy* terhadap kualitas hidup pada penderita kanker serviks stadium IB-IIB

Metode: Empat puluh tiga penderita kanker serviks stadium IB-IIB yang ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, biopsi, radiologi, laboratorium dan *clinical staging* dimasukkan ke dalam penelitian ini. Dilakukan kemoterapi *Platinum Based* tiga sampai enam seri diikuti operasi pada kelompok satu (24 responden) dan operasi saja pada kelompok dua (19 responden). Kuesioner *EORTC QLQ 30* dan *EORTC CX-24* diberikan dua puluh satu hari setelah operasi. Dilakukan juga analisis hasil luaran laboratorium post kemoterapi, hasil luaran operasi, dan perbandingan perkiraan biaya perawatan.

Hasil : Hasil uji analisis memperlihatkan kadar leukosit ($p= 0.002$) dan trombosit ($p= 0.001$) dimana keduanya lebih rendah pada kelompok *NACT+* operasi. Pada perkiraan biaya perawatan didapatkan $p < 0.001$, lebih tinggi pada kelompok *NACT+* operasi. Terdapat sepuluh responden dengan *complete response*, dan sembilan responden dengan *partial response* post *NACT*. *LVS1* positif didapatkan 25% vs 57.89% dan metastasis kelenjar limfa 25% vs 31.58%. Dari hasil kuesioner *EORTC QLQ 30* dan *EORTC CX-24* didapatkan nilai bermakna pada gejala kelelahan ($p=0.017$), penurunan nafsu makan ($p=0.004$), fungsi seksual ($p=0.019$), aktivitas seksual ($p=0.033$), dan kenikmatan seksual ($p=0.048$) dimana semuanya lebih buruk pada kelompok *NACT+* operasi. Sedangkan *vaginal symptom* didapatkan lebih tinggi pada kelompok operasi saja ($p=0.049$).

Kesimpulan : *NACT* memperbaiki operabilitas dan hasil histopatologi. Hasil evaluasi kualitas hidup lebih rendah setelah pemberian *NACT*, dan seksualitas menjadi yang paling terpengaruh pada kelompok *NACT*.

Kata Kunci: Kanker Serviks stadium IB-IIB, *Neoadjuvant Chemotherapy*, Kualitas Hidup

ABSTRACT

NURKAMILAWATI ARISTA. Quality of life cervical cancer patients stage IB-IIB after Neoadjuvant Chemotherapy (**supervised by oleh Nugraha UP, Rudy B.L., Firdaus Hamid, Sharvianty A., Susiawaty**)

Aim: To determine the effect of giving Neoadjuvant Chemotherapy on quality of life in cervical cancer patients stage IB-IIB

Method: Forty-three cervical cancer patients stage IB-IIB who were established based on history taking, physical examination, biopsy, radiology, laboratory and clinical staging were included in this study. Platinum-based chemotherapy was performed in three to six series followed by surgery in group one (24 respondents) and surgery alone in group two (19 respondents). The EORTC QLQ 30 and EORTC CX-24 questionnaires were administered after twenty-one days after surgery. An analysis of the results of the post-chemotherapy laboratory results was also carried out, the results of the operating outcomes, and a comparison of estimated treatment costs.

Result: Analytical test results showed levels of leukocytes ($p = 0.002$) and platelets ($p = 0.001$) which were both lower in the NACT + surgery group. At estimated maintenance costs, $p < 0.001$ was higher in the NACT + surgery group. There are ten respondents with complete response, and nine respondents with partial response post chemotherapy. Positive LVSI was obtained 25% vs 57.89% and lymph node metastasis 25% vs 31.58%. From the results of the EORTC QLQ 30 and EORTC CX-24 questionnaires, there were significant values of fatigue symptoms ($p = 0.017$), appetite loss ($p = 0.004$), sexual function ($p = 0.019$), sexual activity ($p = 0.033$), and enjoyment sexual ($p = 0.048$) where everything was worse in the NACT + surgery group. Whereas vaginal symptoms were higher in the surgery group only ($p = 0.049$).

Conclusion : NACT improves operability and histopathological results. The results of evaluating QoL were lower after NACT administration, and sexuality was the most affected in the NACT group

Key Word: Cervical cancer stage IB-IIB, Neoadjuvant Chemotherapy, Quality of Life

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| PRAKATA | iv |
| ABSTRAK | vii |
| ABSTRACT | viii |
| DAFTAR ISI | ix |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR TABEL | xii |
| ARTI LAMBANG/SINGKATAN | xii |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang | 1 |
| B. Rumusan Masalah | 4 |
| C. Pertanyaan Penelitian | 5 |
| D. Tujuan Penelitian | 5 |
| E. Manfaat Penelitian | 6 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 7 |
| A. Kanker Serviks | 7 |
| 1. Definisi | 7 |
| 2. Epidemiologi | 7 |
| 3. Etiologi dan Faktor Resiko | 9 |
| 4. Patogenesis | 10 |
| 5. Gejala dan Tanda | 13 |
| 6. Kriteria Diagnosis | 14 |
| 7. Stadium | 17 |
| 8. Penatalaksanaan | 19 |
| B. Kualitas Hidup | 23 |
| 1. Efek Diagnosis atau Terapi Lesi Prekanker atau Kanker Serviks pada Kualitas Hidup | 25 |
| 2. Efek lingkungan dan penyakit kronik pada Kualitas Hidup penderita kanker serviks | 27 |
| 3. Alat Pengukur Kualitas Hidup | 28 |
| C. Kerangka Teori | 29 |
| D. Kerangka Konsep | 30 |
| E. Hipotesis | 31 |
| F. Definisi operasional | 32 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 57 |
| A. Rancangan Penelitian | 57 |
| B. Tempat dan Waktu Penelitian | 57 |
| C. Populasi dan Sampel Penelitian | 58 |

| | |
|--|--------|
| D. Kriteria Sampel Penelitian | 60 |
| E. Metode Pengumpulan Data | 60 |
| F. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik | 62 |
| G. Analisis Data dan Uji Statistik | 62 |
| H. Alur Penelitian | 63 |
| I. Waktu penelitian | 65 |
| J. Personalia Penelitian | 66 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 67 |
| A. Hasil | 67 |
| B. Pembahasan | 79 |
| BAB V PENUTUP | 91 |
| A. Kesimpulan | 92 |
| B. Saran | 94 |
| DAFTAR PUSTAKA | xv |
| Lampiran 1 (naskah penjelasan untuk responden) | xx |
| Lampiran 2 (Persetujuan mengikuti penelitian) | xxii |
| Lampiran 3 (Data responden) | xxiii |
| Lampiran 4 (kuesioner) | xxvi |
| Lampiran 5 (Tabel dammi) | xxx |
| Lampiran 6 Etichal Clearence | xxxiii |
| Lampiran 7 Tabel induk | xxxiv |
| Lampiran 8 Hasil analisis data | xlviii |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | | Halaman |
|---------------|--|----------------|
| 1 | Klasifikasi histologi kanker serviks | 16 |
| 2 | Pilihan lokasi injeksi <i>Sentinel lymph node</i> pada serviks | 21 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | | Halaman |
|--------------|--|----------------|
| 1 | Distribusi karakteristik demografi populasi penelitian | 51 |
| 2 | Distribusi karakteristik klinik populasi penelitian | 53 |
| 3 | Respon kemoterapi | 54 |
| 4 | Perbandingan hasil luaran operasi, patologi, komplikasi intra operasi, dan perkiraan biaya perawatan antara penderita kanker serviks post <i>NACT</i> + operasi dengan kelompok operasi saja | 55 |
| 5 | Perbandingan kualitas hidup antara kelompok <i>NACT</i> + operasi dengan kelompok operasi saja dengan kuesioner <i>EORTC QLQ-30</i> | 57 |
| 6 | Perbandingan kualitas hidup antara kelompok <i>NACT</i> + operasi dengan kelompok operasi saja dengan kuesioner <i>EORTC CX-24</i> | 59 |

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

| Lambang / singkatan | Arti dan keterangan |
|---------------------|---|
| AKDR | Alat Kontrasepsi Dalam Rahim |
| HPV | Human Papilloma Virus |
| HT | Histerektomi |
| NACT | <i>Neoadjuvant Chemotherapy</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |
| QOL | <i>Quality of life</i> |
| EORTC | <i>The European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> |
| QLQ-C30 | <i>Quality of life questionnaire Core 30</i> |
| QLQ-Cx 24 | <i>Quality of life questionnaire Cervical Cancer</i> |
| SSK | Sambungan skuamous kolumnar |
| NIS | Neoplasia Intraepitelial Serviks |
| SCC | <i>Squamous Cell Carcinoma</i> |
| CT SCAN | <i>Computed Tomography Scan</i> |
| ICU | <i>Intensive Care Unit</i> |
| USG | Ultrasonografi |
| FIGO | <i>The International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> |
| TNM | <i>Tumour, Lymph Node, Metastasis</i> |
| RECIST | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> |
| LVSI | <i>Lymphovascular Space Invasion</i> |
| SLN | <i>Sentinel Lymph node</i> |
| MRI | <i>Magnetic resonance imaging</i> |
| PET/CT Scan | <i>Positron Emission Tomography – Computed Tomography Scan</i> |
| GOG | <i>Gynaecology oncology group</i> |

| | |
|-------------|---|
| ASCUS | <i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i> |
| TIP | <i>Paclitaxel-ifosfamide-cisplatin</i> |
| WHOQOL-BREF | World Health Organization Quality of Life Instruments |
| NAPZA | Narkotika, Psikotropika, dan Zat Adiktif |

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Insiden kanker serviks menempati peringkat ke empat kanker terbanyak pada perempuan dan peringkat ke tujuh pada populasi keseluruhan. Kanker serviks merupakan penyebab kematian terbanyak setelah kanker payudara . Pada tahun 2011, diperkirakan sekitar 266,000 angka kematian akibat kanker serviks di seluruh dunia (Reynoso-Noveron,2017). Pada tahun 2012, dilaporkan sebanyak 528,000 kasus baru kanker serviks, diperkirakan terjadi pada 14 kasus per 100,000 perempuan. Berdasarkan data dari *World Health Organization (WHO)* yang dikutip dari Dahiya *et al* (2016), angka kematian tertinggi akibat kanker serviks terjadi di Afrika dan Asia Tenggara sebesar 21,5 dan 11,3 kasus per 100,000 perempuan. Jumlah penderita kanker serviks di Indonesia mencapai 17 dari 100.000 orang perempuan pada tahun 2012 (Kemenkes, 2015) .

Infeksi persisten salah satu dari 15 tipe onkogenik *Human Papiloma Virus* (HPV) adalah penyebab utama dari kanker serviks dan prekursornya, Neoplasia Intraepitelial Serviks (NIS). Apabila NIS tidak terdeteksi dan

ditangani , maka akan berkembang menjadi kanker serviks pada 10-20 tahun berikutnya (Wahidin, 2015). Pertimbangan pemberian terapi kanker serviks dilihat berdasarkan stadium kanker, umur, faktor komorbid, *performance scale*, pilihan pasien dan kualitas hidup. Kemoterapi atau kombinasi dengan modalitas terapi lain dapat meningkatkan angka ketahanan hidup, namun dapat menyebabkan efek samping (Prasongvej, 2017 ; Bjelic-Radistic, 2012).

Modalitas terapi kanker serviks stadium IB2- IIB dapat diberikan *neoadjuvant chemotherapy (NACT)* ,kemudian diikuti oleh operasi atau radioterapi. Saat ini, pemberian *NACT* sebelum operasi atau radioterapi telah dilakukan sebagai strategi terapi baru untuk kanker serviks stadium IB-IIB (Hujun, 2008). Tujuan pemberian *NACT* adalah untuk mengurangi ukuran tumor primer , eradikasi mikrometastasis, potensi peningkatan vaskularisasi tumor (DeSouza, 2004).

Walaupun penanganan kanker serviks telah berkembang, ada konsekuensi penting yang ditimbulkan oleh kanker serviks itu sendiri dan terapi yang diberikan pada penderita kanker serviks, terutama efek pada kualitas hidup. Beberapa tahun yang lalu beberapa sumber menyatakan bahwa sebelumnya komunikasi pasien dan dokter hanya terfokus terhadap intervensi medis, yang biasa disebut dengan “*doctor centered*” atau “*disease centered*” dimana peran dokter yang menjadi utama, dan pasien hanya bersifat pasif. Penanganan penyakit hanya dilihat dari gejala, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang sebagai “*cure*”.

Keuntungan pada metode ini yaitu dokter dapat menangani sebuah penyakit berdasarkan nilai objektif. Namun, pada metode ini tidak dapat menilai dari sudut pandang pasien, seperti menurunnya aspek fungsional, sosial, dan emosional pada kesehatan mereka. Maka dari itu, pada dua dekade terakhir dikembangkan penanganan penyakit dari sudut pandang pasien (*patient centered*) atau biasa disebut *care*. Yaitu penanganan sebuah penyakit juga dilihat dari dimensi sosial dan psikologis sama seperti dari penanganan berdasarkan gejala dan pemeriksaan fisik. Pada pendekatan ini akan memberikan ruang untuk berdiskusi tentang status fungsional, status fisik, dan kualitas hidup antara pasien dengan dokter. Sehingga pada saat menangani penyakit dokter dapat juga melihat dari sudut pandang pasien. Pendekatan ini bisa berupa edukasi tentang penyakit yang dialami, cara pencegahannya, dan dukungan sosial. Maka dari itu, diperlukannya penilaian kualitas hidup pasien penderita kanker sebagai salah satu alat ukur keberhasilan terapi medis yang diberikan (De Valck et al., 2000).

Menurut *WHO Quality of Life (WHOQOL)* dalam Lavdaniti (2015), kualitas hidup adalah persepsi individu mengenai posisi individu dalam hidup sesuai konteks budaya dan sistem nilai yang dianutnya, dimana individu hidup dan hubungannya dengan harapan, tujuan, standar yang ditetapkan dan perhatian dari seseorang. Masalah yang mencakup kualitas hidup sangat luas dan kompleks termasuk masalah kesehatan fisik, status psikologik, hubungan sosial, dan lingkungan di mana mereka berada.

Banyak literatur yang telah membahas evaluasi kualitas hidup pada penderita kanker serviks. Penilaian kualitas hidup responden kanker serviks diperlukan untuk perencanaan dan proses monitoring terapi pada responden kanker.

Mengingat pentingnya informasi tentang kualitas hidup, muncul berbagai cara untuk mencoba mengukur kualitas hidup seseorang dari berbagai aspek kehidupan manusia (Dahiya et al., 2016). Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk menilai kualitas hidup pada penderita kanker serviks, namun penelitian tentang penilaian kualitas hidup penderita karsinoma serviks yang telah diberikan *NACT* pre operatif pada stadium IB-IIB belum pernah dilakukan sebelumnya.

B. Rumusan Masalah

1. Kanker serviks merupakan penyebab kematian dan kesakitan terbanyak setelah kanker payudara
2. Pengobatan kanker serviks stadium awal dengan menggunakan *NACT* dan operasi.
3. Respon kemoterapi dan operasi pasien kanker serviks mempengaruhi kualitas hidup pasien itu sendiri

C. Pertanyaan Penelitian

1. Apakah pemberian *NACT* dapat meningkatkan kualitas hidup pada penderita kanker serviks stadium IB-IIB ?

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui dampak pemberian *NACT* terhadap kualitas hidup pada penderita kanker serviks stadium IB-IIB

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kualitas hidup penderita kanker serviks stadium IB-IIB yang mendapatkan *NACT* diikuti operasi
- b. Mengetahui kualitas hidup penderita kanker serviks stadium IB-IIB yang menjalani operasi saja
- c. Mengetahui perbandingan efikasi pemberian *NACT* diikuti operasi dengan operasi saja pada penderita kanker serviks stadium IB-IIB.

E. Manfaat Penelitian

1. Bidang Pelayanan

- a. Memberikan pengetahuan tentang efek pemberian *NACT* terhadap kualitas hidup pada penderita kanker serviks stadium IB-IIB.
- b. Sebagai salah satu evaluasi keberhasilan *NACT* pada penderita kanker serviks stadium IB-IIB

2. Bidang Penelitian

- a. Memberikan informasi perbandingan efikasi pemberian *neoadjuvant chemotherapy* diikuti operasi dan operasi saja pada penderita kanker serviks stadium IB-IIB
- b. Sebagai data dasar untuk penelitian berikutnya tentang kualitas hidup pada penderita kanker serviks.

3. Bidang pendidikan

- a. Memberikan data karakteristik penderita kanker serviks stadium IB-IIB

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Serviks

1. Definisi

Kanker serviks adalah kanker mulut rahim yang menyebabkan destruksi dari membran basal epitel serviks dan menunjukkan proses mitosis berlebihan. Kanker serviks insitu adalah kanker mulut rahim yang belum menyebabkan destruksi dari membran basal epitel serviks namun menunjukkan proses mitosis berlebihan. Lesi prekanker merupakan lesi awal kanker serviks yang ditandai dengan perubahan displastik pada epitel serviks dan menyebabkan berbagai macam gangguan maturasi sel (Adriono,2009).

2. Epidemiologi

Kanker serviks merupakan kanker dengan peringkat ke empat terbanyak pada perempuan dan peringkat ke tujuh pada populasi

keseluruhan. Kanker serviks merupakan penyebab kematian terbanyak setelah kanker payudara . Pada tahun 2011, diperkirakan sekitar 266,000 angka kematian akibat kanker serviks di seluruh dunia (Reynoso-Noveron,2017). Pada tahun 2012, dilaporkan sebanyak 528,000 kasus baru kanker serviks, diperkirakan terjadi pada 14 kasus per 100,000 perempuan. Berdasarkan data dari *World Health Organization (WHO)* yang dikutip dari Dahiya *et al* (2016), angka kematian tertinggi akibat kanker serviks terjadi di Afrika dan Asia Tenggara sebesar 21,5 dan 11,3 kasus per 100,000 perempuan. Jumlah penderita kanker serviks di Indonesia mencapai 17 dari 100.000 orang perempuan pada tahun 2012 (Kemenkes, 2015) .

Keterlambatan diagnosis , keadaan umum yang lemah, status sosial ekonomi yang rendah, keterbatasan sumber daya, keterbatasan sarana dan prasarana, jenis histopatologi, dan tingkat pendidikan ikut serta dalam menentukan prognosis dari penderita kanker serviks. Beban akibat kanker serviks terjadi pada negara-negara berkembang, terjadi sekitar 85% kasus dan 88% kematian akibat kanker serviks (Ferlay et al., 2010). Perempuan dengan kanker serviks pada negara berkembang memiliki *lifetime risk* 35% lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan pada negara maju. Kanker ini kerap kali mengenai perempuan dewasa muda usia reproduktif , 50% kasus ditemukan pada rentang usia 30-35 tahun. Di negara yang tidak memiliki program skrining yang baik, biasanya penderita kanker serviks ini datang pada stadium lanjut, dan tidak dapat disembuhkan, walaupun pada

kenyataannya kanker serviks ini memiliki kemungkinan sembuh lebih besar bila dideteksi pada stadium dini (Howlader et al., 2011).

3. Etiologi dan Faktor Risiko

Infeksi presisten HPV merupakan penyebab awal dari berkembangnya neoplasia serviks. Tidak semua infeksi HPV tipe risiko tinggi akan memicu terjadinya kanker. Sebagian besar infeksi HPV tipe risiko tinggi yang terjadi akan dinetralisir oleh sistem imunitas . Faktor atau kofaktor pemicu infeksi presisten HPV tidaklah sepenuhnya dimengerti. Berikut ini beberapa faktor risiko untuk terjadinya kanker serviks: (Adriono,2009)

1. Tipe Virus

HPV tipe risiko tinggi dan tingginya kadar *viral load* HPV

2. Gangguan sistem imun

Sistem imunitas yang terganggu akan menyebabkan besarnya kemungkinan infeksi HPV menjadi presisten dan risiko perkembangan sel kanker yang lebih progresif

3. Hubungan seksual usia dini, Paritas banyak, Jumlah pasangan seksual

Hal ini akan meningkatkan risiko paparan infeksi HPV berulang

4. Riwayat / Sedang menderita penyakit menular seksual

5. Terapi hormonal/ Kontrasepsi hormonal

6. Merokok

4. Patogenesis

Serviks normal tersusun dari beberapa jenis sel epitelial. Patofisiologi dari kanker serviks bergantung pada jenis dan sifat dari sel serta HPV sebagai agen. Kanalis serviks bagian tengah hingga atas sebagian besar tersusun dari sel epitel kolumnar, yang memproduksi mukus. Sel –sel ini merupakan sel yang secara embriologi berasal dari invaginasi duktus mullerian, dan pada dasarnya sel jenis ini jarang sekali berpotensi untuk mengalami perubahan neoplasia. Pada saluran yang lebih bawah, hingga bagian distal ektoserviks tersusun dari sel epitel skuamus. Sel epitel skuamus ini berubah bentuk dari sel kolumnar mulerian saat kanalis uterovaginal terbentuk, dan pada dasarnya sel jenis ini memiliki sedikit potensi untuk mengalami neoplasia.

Sambungan Skuamus Kolumnar (SSK) merupakan sambungan yang terbentuk saat sel kolumnar bertemu dengan sel skuamus, biasa ditemukan mulai bagian tengah ektoserviks hingga kanalis servikalis bawah. Lokasi SSK ini bervariasi selama masa hidup seorang perempuan .SSK merupakan zona transformasi, perubahan normal dari satu bentuk sel kedalam bentuk sel lainnya disebut Metaplasia. Saat proses metaplasia terjadi maka saat itulah sel berpotensi mengalami neoplasia. Pada usia reproduksi , SSK lama menonjol keluar hingga tampak pada portio akibat adanya pengaruh hormonal. Tingkat keasaman vagina serta iritasi mekanik

merupakan pencetus terjadinya metaplasia sel skuamus, sehingga terbentuklah SSK baru. Zona transformasi terbentuk antara SSK lama dan baru. Sel Skuamus Imatur yang mengalami metaplasia pada zona transformasi ini merupakan daerah yang paling rentan mengalami neoplasia (Kumar,2007).

Perubahan sel berupa koilosis seperti yang ditemukan pada pemeriksaan pap smear, merupakan penanda adanya suatu displasia ringan. Pada akhir tahun 1970 Meisel dan Fortin menemukan bahwa penyebab perubahan atipia koilosis adalah HPV. Dalam 40 tahun terakhir ini telah dimengerti bahwa HPV bukan hanya berhubungan dengan lesi prekanker derajat tinggi melainkan telah dianggap sebagai penyebab terjadinya kanker serviks.

Infeksi HPV ditemukan terutama pada perempuan muda. HPV sub tipe 6,11,16,18 telah dianggap sebagai tipe risiko tinggi sebagai penyebab dari perubahan neoplasia zona transformasi serviks. Saat ini perkembangan mengenai pemeriksaan untuk mendeteksi keberadaan tipe ini telah merubah pemeriksaan skrining kanker serviks yang tersedia. Infeksi HPV sub tipe 6,11 ditemukan 25% pada seluruh NIS1 dan 90% pada kondiloma anogenital. Infeksi HPV sub tipe 16 dan 18 ditemukan pada 25% NIS 1, 70% pada NIS 2/3. Sub tipe 16,18,31,33,45 ditemukan 63-97% pada kanker servik invasif. Walaupun saat ini Infeksi HPV dianggap merupakan suatu penyakit menular, akan tetapi berbeda dengan penyakit menular seksual lainnya, infeksi yang terjadi bertahan dan bervariasi pada

masing-masing individu (Warren et al,2009). Sifat dari tiap-tiap subtype bervariasi sesuai faktor penyertanya, keberadaan faktor-faktor penyerta inilah yang membuat penanganan terhadap pasien menjadi sulit. Paparan terhadap HPV kerap kali ditemukan, akan tetapi tidak semuanya menjadi kanker serviks. Sebagian besar infeksi HPV bersifat sementara, 70% perempuan muda yang baru terinfeksi HPV akan bebas dari infeksi setelah 12 bulan.(Howlader,et al., 2011)

Manifestasi perubahan histologi derajat rendah pada infeksi baru HPV subtype risiko tinggi dianggap sebagai NIS 1. Perubahan ini biasanya bersifat sementara, infeksi akan hilang dengan sendirinya. NIS 2/3 lebih bersifat sebagai prekursor terjadinya kanker serviks. Penelitian *ASCUS LSIL Triage Study* menolak bahwa proses onkogenesis yang selalu berkembang dari NIS1 →NIS2→NIS3→ kanker serviks invasif, menemukan bahwa NIS1/2 akan mengalami regresi, ditemukan laju regresi NIS2 pada dewasa muda sebesar 84% dalam 24 bulan. Lesi derajat tinggi NIS2/3 yang disertai dengan faktor risiko akan meningkatkan kejadian infeksi HPV risiko tinggi yang persisten.

Proses karsinogenesis terjadi secara bertahap dan hampir selalu disebabkan oleh infeksi persisten HPV tipe risiko tinggi. HPV tipe onkogenik 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 teroperasi saja dan hilangnya maturasi sel normal, dan perkembangannya mengarah ke

lapisan permukaan epitel. Proses displasia yang terjadi secara histopatologi disebut dengan Neoplasia intraepithelial Servikal (NIS). Nomenklatur NIS didasarkan derajat displasia, terbagi menjadi NIS1, NIS2, NIS3. Lesi disebut invasif bila sel epitelial telah menembus membran basal. Tipe histologi dari kanker serviks yang sering dijumpai ialah 80% *Squamous Cell Carcinoma* (SSC), 15% *Adenocarcinoma* dan 3-5% *Adenosquamous carcinoma* (Warren et al., 2009).

5. Gejala dan Tanda

Kecepatan pertumbuhan kanker serviks tidak sama dari satu kasus dengan kasus lainnya. Walaupun telah terjadi invasi sel tumor ke dalam stroma, kanker serviks masih mungkin tidak menimbulkan gejala

Pada stadium awal belum timbul gejala klinis yang spesifik. Sebagian mengeluh keputihan berulang, berbau dan bercampur darah. Selain itu, perdarahan sesudah bersenggama yang kemudian berlanjut dalam bentuk metroragi, menoragi, dan menometroragi (Andrijono, 2009). Tanda yang lebih klasik adalah perdarahan bercak yang berulang atau perdarahan bercak setelah bersetubuh atau membersihkan vagina. Perdarahan menjadi semakin banyak lebih sering dan berlangsung lebih lama juga dapat dijumpai sekret vagina yang berbau terutama dengan masa nekrosis lanjut. Nekrosis terjadi karena pertumbuhan tumor yang cepat tidak diimbangi pertumbuhan pembuluh darah (*angiogenesis*) agar mendapatkan

aliran darah yang cukup. Nekrosis ini menimbulkan bau yang tidak sedap dan reaksi peradangan yang nonspesifik (Andrijono, 2009).

Pada stadium lanjut sel kanker invasif ke parametrium dan jaringan di rongga pelvik. Hal ini dapat menimbulkan gejala perdarahan spontan dan nyeri panggul bahkan menjalar ke pinggul dan paha. Beberapa responden mengeluh nyeri berkemih, kencing berdarah dan perdarahan dari dubur. Metastasis ke kelenjar getah bening inguinal dapat menimbulkan edema tungkai bawah. Invasi dan metastasis dapat menimbulkan penyumbatan ureter distal yang mengakibatkan gejala uremia.

6. Kriteria Diagnosis

Diagnosis ditegakkan atas dasar anamnesis, pemeriksaan klinik dan histopatologi spesimen biopsi serviks. Pada kanker serviks stadium awal biasanya tidak bergejala, sedangkan pada kanker stadium lanjut pada anamnesis biasanya didapatkan gejala perdarahan abnormal dari jalan lahir, perdarahan pasca senggama, keputihan, nyeri perut bagian bawah, dan nyeri saat bersenggama. Pemeriksaan klinik meliputi inspeksi, palpasi, dan pemeriksaan dalam vagina. Kanker serviks dapat eksofitik, tumbuh berkembang diatas permukaan serviks, atau endofitik dengan invasi stroma. Pada kanker serviks stadium awal biasanya sulit terdeteksi. Pemeriksaan penunjang dapat berupa biopsi, sistoskopi, rektoskopi, *Intavenous Pyelografi*, foto thoraks, *Ultrasonografi* (USG), CT/PET scan

dan MRI. Kecurigaan metastasis ke kandung kemih dan rektum dilakukan pemeriksaan sistoskopi dan rectoskopi. Bila didapatkan pembesaran kelenjar getah bening inguinal atau supraklavikula dapat dilakukan FNAB. Histopatologi didapatkan dari biopsi atau temuan saat operasi yang sekaligus merupakan *surgical staging* (Marth C *et al.*, 2017).

WHO membagi tiga kategori tumor epitelial pada serviks : skuamous, glandular (adenokarsinoma) dan tumor epitelial lainnya termasuk adenoskuamous karsinoma, tumor neuroendokrin dan karsinoma yang tidak teridentifikasi. Presentasi Skuamous sel karsinoma mencapai 70%-80% dari keseluruhan kanker serviks, dan adenokarsinoma sekitar 20%-25% (Marth C *et al.*, 2017)

Table 1. WHO histological classification of tumours of the uterine cervix

| Epithelial tumours | |
|---|------------------|
| 1. Squamous tumours and precursors | |
| Squamous cell carcinoma, not otherwise specified | 8070/3 |
| Keratinising | 8071/3 |
| Non-keratinising | 8072/3 |
| Basaloid | 8083/3 |
| Verrucous | 8051/3 |
| Warty | 8051/3 |
| Papillary | 8052/3 |
| Lymphoepithelioma-like | 8082/3 |
| Squamotransitional | 8120/3 |
| Early invasive (microinvasive) squamous cell carcinoma | 8076/3 |
| Squamous intraepithelial neoplasia | |
| Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3/ squamous cell carcinoma <i>in situ</i> | 8077/2 8070/2 |
| Benign squamous cell lesions | |
| Condyloma acuminatum | |
| Squamous papilloma | 8052/0 |
| Fibroepithelial polyp | |
| 2. Glandular tumours and precursors | |
| Adenocarcinoma | 8140/3 |
| Mucinous adenocarcinoma | 8480/3 |
| Endocervical | 8482/3 |
| Intestinal | 8144/3 |
| Signet-ring cell | 8490/3 |
| Minimal deviation | 8480/3 |
| Villoglandular | 8262/3 |
| Endometrioid adenocarcinoma | 8380/3 |
| Clear cell adenocarcinoma | 8310/3 |
| Serous adenocarcinoma | 8441/3 |
| Mesonephric adenocarcinoma | 9110/3 |
| Early invasive adenocarcinoma | 8140/3 |
| Adenocarcinoma <i>in situ</i> | 8140/2 |
| Glandular dysplasia | |

| | |
|---|--------|
| Glandular dysplasia | |
| Benign glandular lesions | |
| Müllerian papilloma | |
| Endocervical polyp | |
| 3. Other epithelial tumours | |
| Adenosquamous carcinoma | 8560/3 |
| Glassy cell carcinoma variant | 8015/3 |
| Adenoid cystic carcinoma | 8200/3 |
| Adenoid basal carcinoma | 8098/3 |
| Neuroendocrine tumours | |
| Carcinoid | 8240/3 |
| Atypical carcinoid | 8249/3 |
| Small cell carcinoma | 8041/3 |
| Large cell neuroendocrine carcinoma | 8013/3 |
| Undifferentiated carcinoma | 8020/3 |
| Mesenchymal tumours and tumour-like conditions | |
| Mixed epithelial and mesenchymal tumours | |
| Melanocytic tumours | |
| Miscellaneous tumours | |
| Lymphoid and haematopoietic tumours | |
| Secondary tumours | |
| Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {921} and the Systematized Nomenclature of Medicine (http://snomed.org). | |
| WHO, World Health Organization. | |

Gambar 1. Klasifikasi histologi kanker serviks (dikutip dari Marth C et al., 2017)

7. Stadium

Penetapan stadium dilakukan dengan pemeriksaan klinik dan hasil biopsi serviks. Pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan radiologis dilakukan untuk membantu menetapkan stadium klinik. (Arbyn , et al., 2010).

Apabila dilakukan pembedahan, maka penemuan dari hasil pembedahan tersebut tidak akan merubah stadium, artinya stadium yang

digunakan adalah stadium klinik, sedangkan penemuan saat pembedahan menjadi catatan khusus untuk menentukan prognosis. Pada kasus residif, stadium yang ditetapkan adalah stadium pada saat pemeriksaan pertama (sebelum pengobatan).

Stadium kanker serviks berdsarkan FIGO 2018 (Bhatla et al., 2019) :

Stadium I :

Karsinoma terbatas hanya pada serviks

IA Invasi karsinoma hanya dapat dinilai secara mikroskopik, dengan kedalaman invasi maksimum $<5 \text{ mm}^3$

IA1 Luas invasi karsinoma ke stroma serviks $< 3 \text{ mm}$

IA2 Luas invasi karsinoma ke stroma serviks $\geq 3 \text{ mm}$ dan kedalamannya $< 5 \text{ mm}$

IB kadalaman invasi karsinoma $\geq 5 \text{ mm}$ pada stroma serviks (lebih dalam daripada stadium IA), lesi terbatas pada serviks uteri

IB1 kedalaman invasi karsinoma $\geq 5 \text{ mm}$ dan luas invasi $< 2 \text{ cm}$ pada dimensi terluas

IB2 invasi karsinoma $\geq 2 \text{ cm}$ dan $< 4 \text{ cm}$ pada dimensi terluas

IB3 invasi karsinoma $\geq 4 \text{ cm}$ pada dimensi terluas

Stadium II :

Invasi karsinoma mencapai uterus, namun tidak meluas sampai sepertiga bawah vagina atau dinding pelvik

IIA invasi karsinoma mencapai dua pertiga proksimal vagina tanpa keterlibatan parametrium

IIA1 invasi karsinoma < 4 cm pada dimensi terluas

IIA2 invasi karsinoma \geq 4 cm pada dimensi terluas

IIB invasi karsinoma mencapai parametrium namun tidak sampai dinding dinding pelvik

Stadium III :

Invasi karsinoma mencapai dua pertiga distal vagina dan atau meluas ke dinding pelvik dan atau menyebabkan hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal dan atau terdapat nodus pada kelenjar limfa pelvik atau paraaorta

IIIA invasi karsinoma mencapai dua pertiga distal vagina tanpa invasi ke dinding pelvik

IIIB invasi karsinoma mencapai dinding pelvik dan atau hidronefrosis atau gangguan fungsi ginjal (yang diketahui bukan disebabkan penyebab lain)

IIIC adanya nodus pada kelenjar limfa pelvik dan atau paraaorta, terlepas dari ukuran tumor dan invasinya

IIIC1 Metastasis hanya pada kelenjar limfa pelvik

IIIC2 Metastasis kelenjar limfa paraaorta

Stadium IV:

Invasi karsinoma mencapai dinding pelvik dan mencapai mukosa buli-buli atau rectum (terbukti dari histopatologi)

IVA Menyebar ke organ yang berdekatan

IVB Metastasis jauh

8. Penatalaksanaan

1. Penatalaksanaan pada kanker serviks stadium awal

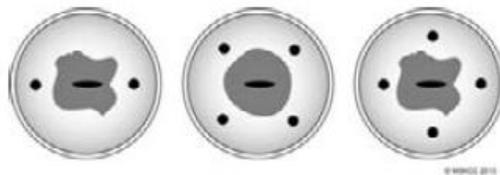
a. Penatalaksanaan primer

Terapi operatif pada kanker serviks diadaptasi dari stadium penyakit berdasarkan klasifikasi *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) dan sistem TNM. Kanker serviks mikroinvasif (stadium IA1) tanpa *Lymphovascular Space Invasion* (LVSI) dapat dilakukan konisasi atau trakelektomi simpel untuk mempertahankan fertilitas. Histerektomi total simpel dapat dilakukan pada pasien yang sudah tidak menginginkan fungsi fertilitas. Pada stadium IA1 dengan LVSI, dapat dilakukan histerektomi dengan diseksi *sentinel Lymph node* (SLN).

Pada pasien dengan FIGO stadium IA2, IB dan IIA, histerektomi radikal dengan limfadenektomi bilateral (dengan atau tanpa SLN) adalah penatalaksanaan standar, apabila pasien sudah tidak menginginkan fungsi fertilitas. Operasinya dapat dilakukan dengan laparatomi atau laparaskopi (Marth C *et al.*, 2017)

Diseksi SLN adalah standar penatalaksanaan pada kanker payudara dan kanker vulva. Sedangkan pada kanker serviks masih belum terdapat dalam pedoman penatalaksanaan, namun sedang dinilai evidensinya. Walaupun evidensinya masih berkembang dan belum ada pada pedoman penatalaksanaan, diseksi SLN disarankan pada kanker serviks stadium I dengan ukuran tumor ≤ 4 cm. Deteksi

terbaik pada ukuran tumor kurang dari 2 cm. Teknik simpel ini dilakukan dengan injeksi radiokoloid technetium-99 ke dalam serviks, biasanya pada 2 atau 4 titik. SLN akan dideintifikasi setelah terjadi perubahan warna setelah injeksi kontras. Teknik ini juga dapat mengidentifikasi pembuluh darah iliaka, hipogastrik, dan ruang obturator (National Comprehensive Cancer Network, 2016)



Gambar 2. Pilihan lokasi injeksi *Sentinel lymph node* pada serviks (dikutip dari National Comprehensive Cancer Network, 2016)

Manfaat pemberian *NACT* adalah mengurangi ukuran tumor, meningkatkan operabilitas, menekan mikrometastasis dan neovaskularisasi penyakit, dan menekan jumlah sel hipoksia. Pada metaanalisis, *NACT* diikuti dengan operasi memperlihatkan pengurangan ukuran tumor mencapai 35% dibandingkan dengan hanya diberikan radioterapi, dan peningkatan angka ketahanan hidup 5 tahun sebesar 14%, dari 50% menjadi 64%.

Kemoradioterapi telah menjadi standar penatalaksanaan pada pasien dengan stadium IB2-IVA sejak dua dekade. Dari metanalisis angka ketahanan hidup meningkat 10% pada responden kanker

serviks yang diberikan kemoradioterapi dibandingkan dengan yang hanya diberikan radioterapi.

Pada kanker serviks stadium lanjut, perencanaan radioterapi bergantung pada keakuratan informasi stadium. MRI pelvik dan pemeriksaan fisik sangat penting untuk menentukan lokasi tumor untuk rencana radioterapi eksternal atau brakiterapi. Pada penentuan stadium berdasarkan FIGO tidak dicantumkan tentang status nodul, inilah kelemahan pada sistem *staging* ini. Pada beberapa tempat dapat dilakukan PET/CT Scan secara rutin untuk melihat penyebaran ada nodul para aortic (Marth C *et al.*, 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2016)

b. Penatalaksanaan adjuvan

Responden kanker serviks dengan faktor risiko tinggi pada hasil patologi harus mendapatkan terapi tambahan setelah histerektomi. Dibagi menjadi dua kelas yaitu risiko sedang dan risiko berat. Walaupun risiko sedang seperti LVSI, ukuran tumor yang besar, dan invasi stroma yang dalam tidak meningkatkan angka rekurensi apabila tunggal, namun jika terjadi kombinasi angka rekurensi menjadi meningkat mencapai 15%-20%, sama dengan risiko tinggi.

Pada trial *Gynecology Oncology Group* (GOG) yang secara random dilakukan pada 277 perempuan yang mendapatkan

radioterapi (tanpa kemoterapi) atau terapi lainnya menunjukkan benefit, dilihat dari invasi stroma, *LVS* dan ukuran tumor.

Perempuan dengan dengan satu atau lebih faktor prognostik yang buruk seperti margin operasi yang positif, adanya nodus pada limfa atau terlibatnya parametrial secara mikroskopik akan meningkatkan angka rekurensi penyakit. Pada kondisi ini dapat diberikan kemoradioterapi adjuvan pada stadium IA2,IB dan IIA dilanjutkan radioterapi adjuvant dengan atau tanpa kemoterapi (cisplatin-5-fluorouracil) untuk empat siklus (Marth C *et al.*, 2017)

2. Penatalaksanaan pada stadium lanjut dengan metastasis

Indikasi kemoterapi paliatif dengan tujuan untuk mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup apabila *performance status* (PS) ≤ 2 dan tidak terdapat kontraindikasi. Cisplatin 50mg/m² setiap 3 minggu selama dua dekade telah menjadi standar. Kombinasi tiga obat paclitaxel-ifosfamide-cisplatin (TIP) telah menunjukkan respon positif (respon keseluruhan 62%, dengan respon lengkap 26%) dan menjadi regimen dengan tingkat toksisitas yang dapat diterima pada kanker serviks stadium lanjut dan rekuren (Marth C *et al.*, 2017)

Radioterapi dapat menjadi pilihan pada responden dengan kanker serviks yang rekuren, oligometastasis atau pada pasien dengan metastasis hanya pada nodul di pelvik, periaortik dan region supraklavicular.

B. Kualitas Hidup

Kualitas hidup menurut *WHOQOL Group* didefinisikan sebagai persepsi individu mengenai posisi individu dalam hidup dalam konteks budaya dan sistem nilai dimana individu hidup dan hubungannya dengan tujuan, harapan, standar yang ditetapkan dan perhatian seseorang. Menurut *WHOQOL-BREF* terdapat empat dimensi mengenai kualitas hidup yang meliputi (*WHOQOL Group, 2005*) :

1. Dimensi kesehatan fisik, mencakup aktivitas sehari-hari, ketergantungan pada obat-obatan, energi dan kelelahan, mobilitas, sakit dan ketidaknyamanan, tidur dan istirahat, kapasitas kerja
2. Dimensi kesejahteraan psikologis, mencakup *bodily image* dan *appearance*, perasaan negatif, *self-esteem*, spiritual/agama/keyakinan pribadi, berpikir, belajar, memori dan konsentrasi.
3. Dimensi hubungan sosial, mencakup relasi personal, dukungan sosial, aktivitas seksual.
4. Dimensi hubungan dengan lingkungan, mencakup sumber finansial, kebebasan, keamanan dan keselamatan fisik, perawatan kesehatan dan sosial termasuk aksesibilitas dan kualitas, lingkungan rumah, kesempatan untuk mendapatkan berbagai informasi baru maupun keterampilan, partisipasi dan mendapat kesempatan untuk melakukan rekreasi dan kegiatan yang menyenangkan di waktu

luang, lingkungan fisik termasuk polusi/kebisingan/lalu lintas/iklim, serta transportasi.

Dalam penatalaksanaan sebuah penyakit terdapat istilah *care* dan *cure*. Jika definisi *cure* atau *doctor centered* adalah penanganan penyakit dengan intervensi medis, seperti operasi, kemoterapi, medikamentosa. Penatalaksanaan penyakit berdasarkan dari gejala dan tanda yang ditemukan. Penanganan penyakit berdasarkan nilai objektif yang didapatkan. Namun, pada pendekatan ini kurang dapat menilai status psikososial dan status mental dari pasien. Sehingga sekarang juga dikembangkan pendekatan penyakit melihat dari sisi pasien (*patient centered*) atau bisa disebut *care*, yaitu penanganan penyakit yang lebih bersifat komuniti seperti tindakan preventif, edukasi tentang penyakit yang bersangkutan, dan *social support*. Pada pendekatan ini kita dapat menilai status fungsional, status mental, dan status sosial dari pasien. Salah satu untuk menilai keberhasilan pendekatan ini dilakukan dengan penilaian kualitas hidup (Pieters, 2013). Pada penatalaksanaan sebuah penyakit harus diseimbangkan antara *cure* dan *care* untuk melakukan penanganan yang paripurna. Dengan pendekatan *care* yang menilai penyakit dari segi biopsikososial akan terjadi hubungan yang lebih seimbang antara dokter dengan pasien, sehingga terjadi komunikasi dua arah antara yang dokter ingin berikan dan yang diinginkan oleh pasien. Pada pendekatan jenis ini pasien dapat bersifat lebih terbuka kepada dokter tentang permasalahan yang dihadapi, sehingga penanganan medis yang diberikan disesuaikan

juga dengan harapan dan keadaan psikososial pasien (De Valck et al., 2000)

Jadi, selain efek yang ditimbulkan akibat intervensi medis terdapat juga pengaruh sosial dan lingkungan terhadap kualitas hidup responden kanker (Penson et all, 2000).

1. Efek Diagnosis atau Terapi Lesi Prekanker atau Kanker Serviks pada Kualitas Hidup

Dibandingkan dengan kanker ginekologi lainnya, responden kanker serviks dilaporkan lebih banyak yang memiliki gangguan suasana hati. Secara spesifik responden kanker serviks lebih mengalami kecemasan, dan gangguan emosional dibandingkan dengan responden kanker endometrium dan operasi saja yang sehat (Prangsojevej et al., 2017).

Pilihan terapi seperti operasi, radioterapi, dan kemoterapi dapat memberikan efek negatif pada kualitas hidup ditandai dengan dengan meningkatnya angka depresi, ansietas, dan gangguan emosional. Telah dilaporkan bahwa perempuan yang mendapatkan terapi kanker serviks secara signifikan mengalami ketakutan akan kematian dan hilangnya harapan untuk menghadapi penyakitnya (Azmawati, 2014 ; du Toit, Kidd, 2015).

Operasi, kehilangan organ, *scarring* dapat memberikan efek negatif pada identitas psikologis dan dapat menyebabkan ansietas dan distorsi gambaran diri (Torkzahrani,2013). Terapi kanker serviks termasuk operasi, radioterapi, kemoterapi atau kombinasi terapi dapat memberikan efek samping menurunnya hasrat seksual, menopause prematur, hilangnya fungsi fertilitas, atrofi dan stenosis vagina, yang berpotensi terhadap penurunan fungsi buli-buli dan rektum (chuang, 2007; Frumovitz 2005; Zullo 2003)

Kemoterapi pada kanker serviks dapat menyebabkan hilangnya fungsi ovarium, mual, muntah, atau kelelahan. Alopesia, efek samping lain kemoterapi, dapat mengingatkan bahwa responden mengalami kanker serviks. Abnormalitas serviks dapat menurunkan feminitas pada responden kanker serviks akibat kerusakan fungsi reproduksi (Bjelic-Radisic, 2012)

Gangguan fungsi seksual post terapi kanker serviks seperti menurunnya hasrat seksual, gangguan orgasme, menurunnya lubrikasi dan sensasi, menopause prematur, hilangnya fertilitas, menurunnya elastisitas vagina , atrofi dan stenosis vagina, dan pemendekan vagina. Pada beberapa perempuan yang infertil setelah terapi menyebabkan perasaan bersalah akibat penyakit yang dideritanya. Perempuan dengan skrining positif kanker serviks mengalami kekhawatiran tentang hubungan dengan partner seksual. penderita kanker serviks mengalami kekhawatiran kehilangan atau

penolakan partner hidup atau seksual (Fernandez, 2010; Frumovitz 2005).

b. Efek lingkungan dan penyakit kronik terhadap kualitas hidup responden kanker serviks

Selain dari modalitas terapi yang diberikan pada kanker serviks yang dapat memberikan efek pada kualitas hidup penderita kanker serviks, terdapat beberapa faktor yang dapat memberikan pengaruh pada kualitas hidup responden kanker, yaitu adanya jaminan kesehatan yang dimiliki responden kanker dan tingkat sosial ekonomi. Dalam sebuah penelitian didapatkan bahwa *coverity* status dari jaminan kesehatan responden kanker serviks bermakna terhadap kualitas hidup responden kanker. Sedangkan pada penelitian yang sama jumlah pendapatan hanya memiliki pengaruh kecil terhadap kualitas hidup responden serviks (Penson et al., 2001)

Kebiasaan konsumsi alkohol dan narkotik, pseudotropika, zat adiktif (NAPZA) memberikan penurunan kualitas hidup. Didapatkan konsumsi NAPZA memberikan pengaruh yang sangat signifikan terhadap penurunan kualitas hidup, sedangkan konsumsi alkohol dan merokok memberikan efek moderat terhadap penurunan kualitas hidup. Terdapat penurunan fungsi fisik dan psikososial pada konsumen alkohol, rokok, dan NAPZA (Stefanovic , 2013).

Adanya penyakit kronik yang menyertai kanker serviks seperti penyakit jantung, diabetes mellitus, dan gagal ginjal akan menurunkan kualitas hidup respondennya, karena memperburuk kesehatan fisik dan meningkatkan pengeluaran finansial (Megari, 2013).

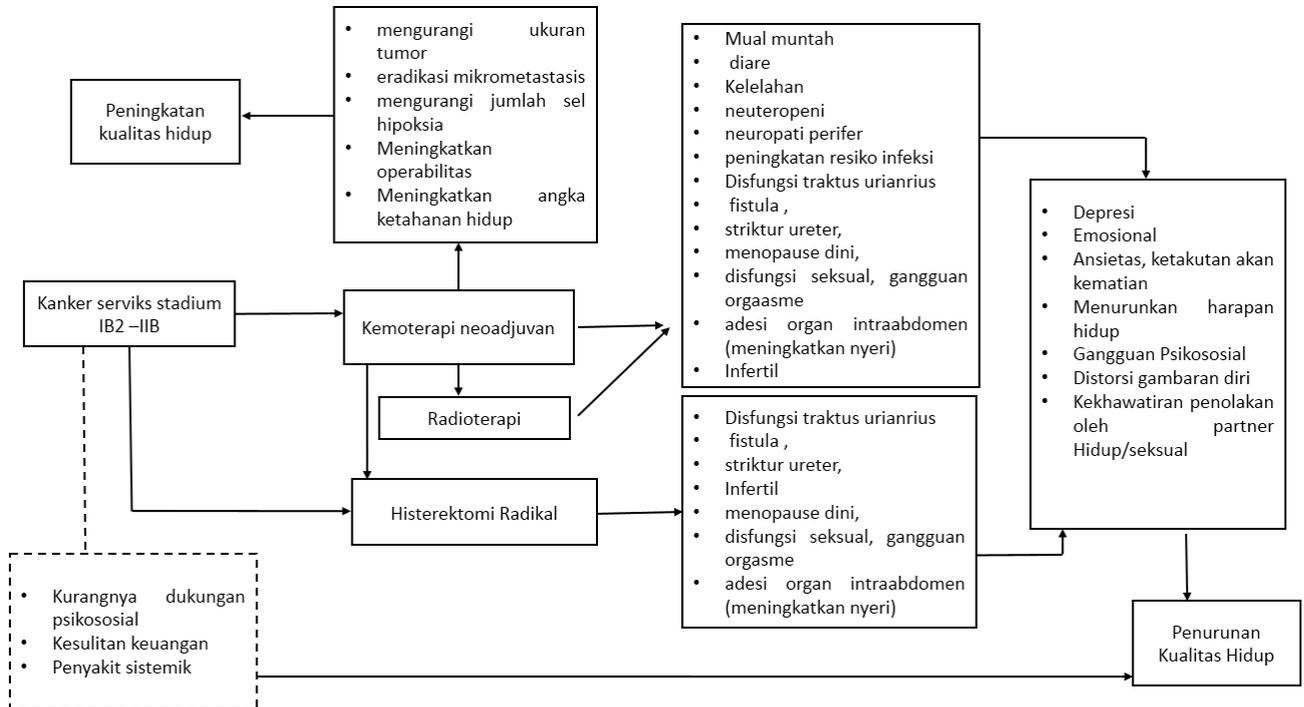
c. Alat pengukur kualitas hidup

Walaupun para peneliti dan dokter setuju jika kualitas hidup adalah hasil luaran yang penting, namun belum ditentukan pedoman manapun tentang alat ukur yang dipakai untuk mengukur kualitas hidup.

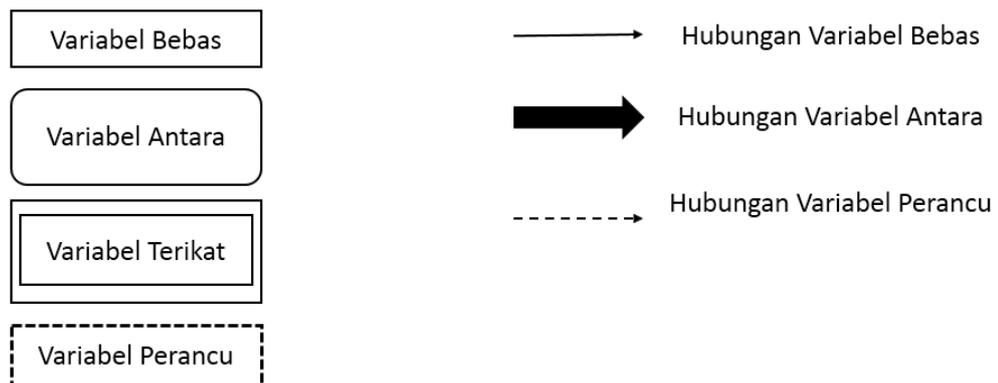
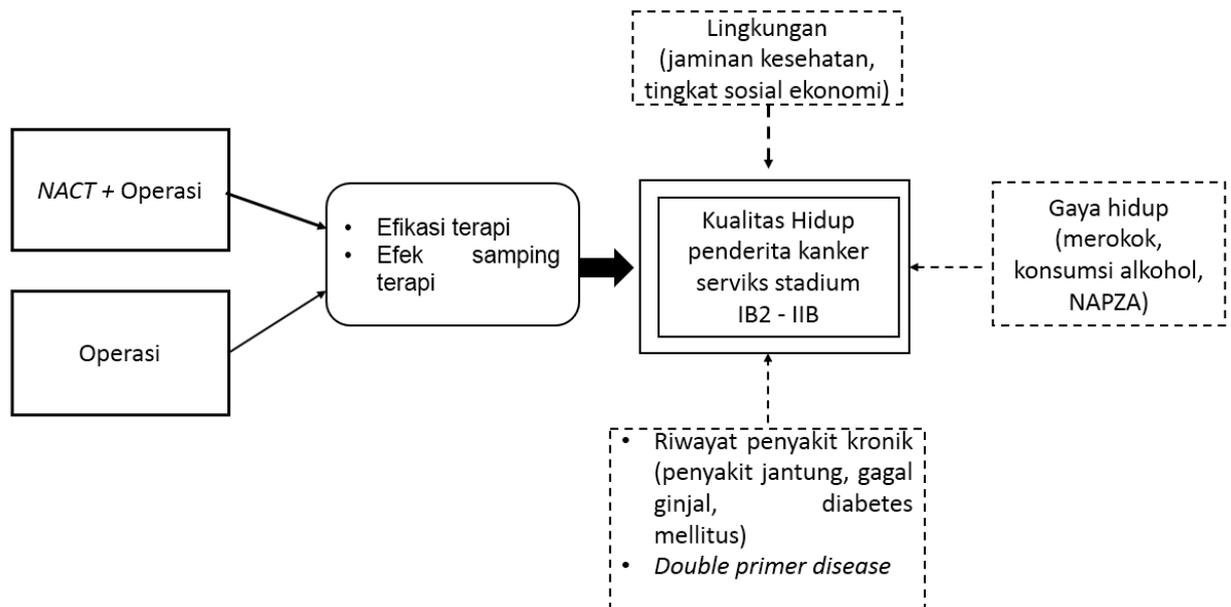
Alat ukur spesifik untuk mengukur kualitas hidup pada pasien kanker lebih komprehensif menilai gejala pada responden kanker. *EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)* telah mengembangkan *QLQ-C30 (Quality Life Questionnaire)* untuk menilai kualitas hidup responden kanker. Beberapa versi kuesioner telah dikembangkan (Lockett, 2011). *EORTC QLQ-C30* (versi 3.0) adalah versi terbaru. Kuesioner ini telah digunakan sejak bulan Desember tahun 1997. *EORTC QLQ-C30* telah diterjemahkan dan divalidasi pada 81 bahasa dan telah digunakan pada lebih dari 3000 studi di seluruh dunia (Dahiya, 2016) antara tahun 2003 dan 2005, total 346 pasien dari 14 negara dengan variasi stadium kanker

serviks, dilakukan studi validasi modul *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group* (EORTC QLQ) (Bjelic-Radusic, 2012). Ada kuesioner lain yaitu *EORTC QLQ-Cx24* telah dikembangkan untuk melengkapi penilaian kualitas hidup khusus responden kanker serviks. *EORTC QLQ-C30* mencakup pertanyaan tentang lima skala fungsional (psikis, peran, kognitif, emosional, dan fungsi sosial), tiga skala gejala (kelelahan, nyeri, mual, dan muntah), status kesehatan global dan gejala tambahan lainnya (seperti sesak, penurunan nafsu makan, insomnia, konstipasi, dan diare) dan efek finansial akibat penyakit. (Lockett, 2011; Gungor 2017)

C. Kerangka Teori



D. Kerangka Konsep



E. Hipotesis

Kualitas hidup penderita kanker serviks stadium IB-IIB lebih baik yang mendapatkan *NACT* dibandingkan yang langsung dilakukan operasi.

F. Definisi Operasional

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|---------------------------------------|---|--|--|--|------------|
| Rumah Sakit Jejaring pendidikan | Rumah sakit yang mempunyai fungsi sebagai tempat pendidikan, penelitian, dan pelayanan kesehatan secara terpadu dalam bidang pendidikan kedokteran dan/atau kedokteran gigi, pendidikan berkelanjutan, dan pendidikan kesehatan lainnya secara multiprofesi | <i>MOU</i> Rumah Sakit pendidikan dengan Deperatemen Obgin FK Unhas | Rumah Sakit Jejaring Pendidikan yang memiliki konsultan Onkologi Ginekologi | Rumah sakit • RSUP Wahidin Sudirohusodo • RSPTN Unhas • RS Ibnu Sina • RSI Faisal • RS Sitti Khadijah 1 | Kategorik |
| Umur | Usia dihitung pada ulang tahun terakhir | Kalender | Menghitung jumlah tahun sekarang dikurangi tahun pada saat lahir | Usia di atas 18 tahun | Numerik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|--------------------|---|--|---|---|------------|
| Paritas | Jumlah kelahiran pada usia kehamilan di atas 20 minggu atau berat janin 500 gram atau lebih | HPHT, Kalender | Menghitung jumlah kelahiran yang terjadi pada usia kehamilan di atas 20 minggu, atau berat janin \geq 500 gram. | Jumlah paritas dalam angka (1,2,3....dan seterusnya) | Nominal |
| Kontrasepsi | Metode untuk mencegah terjadinya kehamilan. Usaha-usaha itu dapat bersifat sementara dan permanen | Kartu akseptor KB | <ul style="list-style-type: none"> Anamnesis akseptor tentang jenis kontrasepsi yang digunakan | <ul style="list-style-type: none"> Pil kombinasi 4 minggu Injeksi hormonal 12 minggu Implant AKDR | Kategorik |
| Tingkat Pendidikan | Jejang pendidikan formal terakhir yang telah ditamatkan responden penelitian | <ul style="list-style-type: none"> Kuesioner KTP Kartu keluarga | Wawancara kepada responden | \leq 9 tahun $>$ 9 tahun | Kategorik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|-----------|--|--|---|---|------------|
| Pekerjaan | Aktivitas sehari-hari dalam memenuhi kebutuhan hidup | <ul style="list-style-type: none"> • Kuesioner • KTP • Kartu keluarga | Wawancara kepada responden | <ul style="list-style-type: none"> • Ibu Rumah Tangga • PNS • Wiraswasta • Pegawai Swasta • Petani | Kategorik |
| Menopause | Berhentinya menstruasi pada perempuan di atas usia 45 tahun setidaknya selama 12 bulan tanpa menggunakan kontrasepsi hormonal atau perempuan yang telah dilakukan prosedur pengangkatan uterus dan kedua ovarium | <ul style="list-style-type: none"> • Kadar FSH, estrogen | <ul style="list-style-type: none"> • apabila terjadi amenore selama 12 bulan berturut-turut tanpa penggunaan kontrasepsi atau setelah dilakukan pengangkatan Rahim dan kedua ovarium • FSH > 25 iu/L, estrogen < 20 pg/ml | <ul style="list-style-type: none"> • Menopause • Tidak menopause | Kategorik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|---------------------------|---|--|--|--|------------|
| Stadium Kanker Serviks | Suatu tingkat penyebaran kanker serviks berdasarkan stadium FIGO | <ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan klinis • USG • Histopatologi • Foto Thorax • CT Scan • Kimia darah | <ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan ginekologi (Inspeksi, palpasi, bimanual) • Biopsi Serviks • Stadium sesuai dengan kriteria FIGO 2018 | <ul style="list-style-type: none"> • Stadium I • Stadium II • Stadium III • Stadium IV | Kategorik |
| Kanker serviks stadium IB | Kanker serviks dengan invasi kedalaman tumor ≥ 5 mm dan lesi terbatas hanya pada serviks | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Clinical Staging</i> • Histopatologi • USG • CT Scan • Foto Thorax • Kimia darah | <ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan ginekologi (Inspeksi, palpasi, bimanual) • Biopsi Serviks • Stadium sesuai dengan kriteria FIGO 2018 | <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IB1 • Stadium IB2 • Stadium IB3 | Kategorik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|----------------------------|---|--|--|---|------------|
| Kanker serviks stadium IIA | Kanker serviks yang menginvasi 2/3 proksimal vagina tanpa invasi ke parametrium | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Clinical Staging</i> • Histopatologi • USG • CT Scan • Foto Thorax • Kimia darah | <ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan ginekologi (Inspeksi, palpasi, bimanual) • Biopsi Serviks • Stadium sesuai dengan kriteria FIGO 2018 | <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IIA | Kategorik |
| Kanker serviks stadium IIB | Kanker serviks yang invasinya sudah mengenai parametrium namun belum sampai ke dinding pelvik | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Clinical Staging</i> • Histopatologi • USG • CT Scan • Foto Thorax • Kimia darah | <ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan ginekologi (Inspeksi, palpasi, bimanual) • Biopsi Serviks • Stadium sesuai dengan kriteria FIGO 2018 | <ul style="list-style-type: none"> • Stadium IIB | Kategorik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|--|---|------------------|---|--|------------|
| Diferensiasi sel kanker serviks | Perubahan suatu struktur sel yang menyerupai atau tidak menyerupai sel induk | Histopatologi | Pembagian jenis histopatologi berdasarkan indeks mitosis sel dengan pembesaran 100 kali | <ul style="list-style-type: none"> • Diferensiasi baik • Diferensiasi sedang • Diferensiasi buruk | Kategorik |
| <i>Neoadjuvant Chemotherapy (NACT)</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Pemberian kemoterapi dengan tujuan mengurangi volume kanker sebelum terapi utama, yang diberikan 3-6 kali | Dosis kemoterapi | Luas permukaan tubuh dikali dosis kemoterapi | <ul style="list-style-type: none"> • Komplit • Inkomplit | Kategorik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|-------------------|--|---|----------------------------|---|------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> Regimen yang digunakan pada penelitian ini kombinasi Carboplatin-Paclitaxel dan Cisplatin-Paclitaxel | | | | |
| Respon kemoterapi | Hasil luaran keberhasilan terapi yang dinilai setelah seri ke 3 atau ke 6 pemberian <i>NACT</i> | <ul style="list-style-type: none"> CT Scan USG Histopatologi | Evaluasi <i>RECIST</i> 1.1 | <ul style="list-style-type: none"> Kemosensitif Kemoresisten | Kategorik |
| Kemosensitif | Kemoterapi yang memberikan respon terhadap keberhasilan pengobatan . kriteria kemosensitif dibagi menjadi dua yaitu : | <ul style="list-style-type: none"> CT Scan USG Histopatologi | Evaluasi <i>RECIST</i> 1.1 | <ul style="list-style-type: none"> <i>Complete Response</i> <i>Partial Response</i> | Kategorik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|----------|--|-----------|-----------|------------|------------|
| | <ul style="list-style-type: none">• <i>Complete response</i> (CR) : Hilangnya seluruh lesi target. Jika terdapat nodul limfatik patologis (target atau non target) maka harus berkurang < 10 mm pada aksis pendeknya• <i>Partial response</i> (PR): Paling sedikit berkurang sampai 30% pada diameter lesi target, berdasarkan diameter pada waktu pengukuran awal | | | | |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|--------------|---|---|----------------------------|---|------------|
| Kemoresisten | <p>Kemoterapi yang tidak memberikan respon terhadap keberhasilan pengobatan</p> <p>Kriteria kemoresistif dibagi menjadi dua yaitu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Progressive disease (PD)</i>: Paling sedikit diameter bertambah 20% pada lesi target , di mana yang diambil adalah diameter terkecil pada pengukuran awal • <i>Stable disease</i> : Tidaka adanya kriteria yang mencukupi untuk <i>Partial Response</i> atau <i>Progressive Disease</i> | <ul style="list-style-type: none"> • CT Scan • USG • Histopatologi | Evaluasi <i>RECIST</i> 1.1 | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Progressive Disease</i> • <i>Stable Disease</i> | Kategorik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|----------------|--|---|---|---------------------------|------------|
| Operasi | Histerektomi radikal + Limfadenektomi pelvik dan atau paraaorta bilateral dengan atau tanpa salpingooforektomi | • Histopatologi | Mengangkat uterus, proksimal vagina, kelenjar limfa pelvik dan atau paraorta | • Optimal • Suboptimal | Kategorik |
| Kualitas hidup | Persepsi individu dilihat dari posisi kehidupan individu dalam konteks budaya dan sistem nilai dimana individu hidup memiliki tujuan, harapan, standarisasi dan rasa kekhawatiran. Hal ini berpengaruh pada kesehatan fisik, keadaan psikologis, | Kuesioner <i>EORTC QLQ-30</i> dan <i>EORTC CX</i> 24 | Setelah <i>NACT+Operasi</i> atau operasi responden diberikan kuesioner pada hari ke 21 atau lebih. | 0-100 | Kategorik |

tingkat kepuasan, hubungan sosial dan hubungan dengan lingkungan

| | | | | | |
|---|--|------------------|--|---|----------------|
| <p><i>EORTC QLQ-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality Life Questionnaire 30)</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Kuesioner untuk mengukur kualitas hidup penderita kanker yang dikeluarkan oleh <i>EORTC</i> mencakup pertanyaan tentang lima skala fungsional (fisik, peran, kognitif, emosional, dan sosial), tiga skala gejala (kelelahan, nyeri, mual, dan muntah), | <p>Kuesioner</p> | <p>Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skala Fungsional $\text{Skor} = (1 - ((RS - 1) / \text{Range})) \times 100$ <ul style="list-style-type: none"> • Skala Gejala $\text{Skor} = ((RS - 1) / \text{Range}) \times 100$ | <p>0-100</p> <p>Skala fungsional : semakin tinggi skornya semakin baik fungsionalnya</p> <p>Skala gejala : semakin tinggi skornya semakin buruk gejala yang dialami</p> | <p>Ordinal</p> |
| | | | $RS = \text{Raw Score} = I_1 + I_2 + \dots + I_n / \text{Range}$ | | |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|----------|--|-----------|-----------|------------|------------|
| | <ul style="list-style-type: none">• status kesehatan global dan gejala tambahan lainnya (seperti sesak, penurunan nafsu makan, insomnia, konstipasi, dan diare). Jawaban dibagi menjadi 4 kategori, tidak sama sekali, sedikit, cukup, dan sangat. | | | | |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|--|--|-----------|--|---|------------|
| <i>EORTC QLQ-Cx24 (Cervical cancer module)</i> | <p>Kuesioner untuk penilaian kualitas hidup khusus penderita kanker serviks mencakup pertanyaan tentang dua skala fungsional (citra tubuh, fungsi seksual, aktivitas seksual, kekhawatiran seksual, kenikmatan seksual) dan tujuh skala gejala (gastrointestinal, urogenital, keputihan, menopause, udem esktremitas, nyeri punggung, dan neuropati perifer). Interval</p> | Kuesioner | <p>Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus :</p> <ul style="list-style-type: none"> Skala Fungsional <p>Skor = $(1 - ((RS-1)/Range)) \times 100$</p> <ul style="list-style-type: none"> Skala Gejala <p>Skor = $((RS-1)/Range) \times 100$</p> <p>$RS = \text{Raw Score} = I_1 + I_2 + \dots + I_n / Range$</p> | <p>0-100</p> <p>Skala fungsional : semakin tinggi skornya semakin baik fungsionalnya</p> <p>Skala gejala : semakin tinggi skornya semakin buruk gejala yang dialami</p> | Ordinal |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|----------------|--|--------------------------|---|------------------|------------|
| | <p>skor tiap domain adalah 0-100. Pada skal fungsional semakin tinggi nilai skor nya semakin baik skala fungsionalnya, sedangkan pada skala gejala semakin tinggi nilai skornya semakin berat gejala yang dialami.</p> | | | | |
| HB pre operasi | Kadar hemoglobin setelah mendapatkan <i>NACT</i> (3-6 seri) atau sebelum operasi | Laboratorium darah rutin | Mengambil specimen darah dari responden setelah seri <i>NACT</i> ke 3 atau 6. | Level HB (gr/dL) | Numerik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|-------------------|--|--------------------------|---|-----------------------|-------------------|
| Leukosit operasi | pre Kadar leukosit setelah mendapatkan <i>NACT</i> (3-6 seri) atau sebelum operasi | Laboratorium darah rutin | Mengambil specimen darah dari responden setelah seri <i>NACT</i> ke 3 atau 6. | Level Leukosit (u/L) | Numerik |
| Trombosit operasi | pre Kadar trombosit setelah mendapatkan <i>NACT</i> (3-6 seri) atau sebelum operasi | Laboratorium darah rutin | Mengambil specimen darah dari responden setelah seri <i>NACT</i> ke 3 atau 6. | Level Trombosit (u/L) | Numerik |
| Lama perawatan | Jumlah lama rawat inap dalam hari , mulai dari persiapan operasi sampai diperbolehkan pulang setelah operasi | Resume medis | Menghitung pada saat pasien masuk sebelum tindakan operasi sampai boleh dipulangkan setelah operasi | Jumlah (Hari) | Numerik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|---|--|----------------------------------|--|--|------------|
| Perawatan <i>Intensive Care Unit (ICU)</i> | Rawat inap di fasilitas <i>ICU</i> setelah tindakan operasi | Rekam medis | Melihat data rekam medis pada saat setelah operasi, dimana pasien dirawat. | <ul style="list-style-type: none"> • Ya • Tidak | Kategorik |
| <i>LVSI (Lymphovascular Space Invasion)</i> | keberadaan sel-sel tumor di dalam lumen kapiler dari sistem drainase limfatik atau mikrovaskular dalam tumor primer yang dilihat setelah operasi | Histopatologi | Melihat invasi tumor ke pembuluh darah dengan perbesaran 100 kali | <ul style="list-style-type: none"> • Positif • Negatif | Kategorik |
| Fungsi Fisik | Kemampuan untuk melakukan aktivitas dasar dan instrumental dari kehidupan sehari-hari (Pertanyaan kuesioner nomor 1-5) | Kuesioner <i>EORTC QLQ-30</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus untuk skala fungsional | 0-100 | Ordinal |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|--------------|--|----------------------------------|--|------------|------------|
| Fungsi peran | Konstruksi inti dari kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan, terdiri dari aspek peran pekerjaan dan sosial yang relevan untuk penderita dalam semua fase pengobatan (Pertanyaan kuesioner nomor 6 dan 7) | Kuesioner <i>EORTC QLQ-30</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus skala Fungsional | 0-100 | Ordinal |
| Fungsi Emosi | Fungsi untuk bereaksi dalam bentuk positif maupun negatif terhadap kejadian pada diri seseorang ketika dihadapkan dengan pada suatu hal yang merangsangnya baik faktor internal (Kanker serviks) | Kuesioner <i>EORTC QLQ-30</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus skala fungsional | 0-100 | Ordinal |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|-----------------|---|-------------------------------|--|------------|------------|
| | maupun faktor eksternal (lingkungan sekitar). (pertanyaan kuesioner nomor 21-24) | | | | |
| Fungsi Kognitif | kemampuan dasar manusia dalam mengolah dan mengelola pikiran mereka, yang ditujukan untuk menyelesaikan masalah-masalah yang ada dalam aktifitas sehari-hari (Pertanyaan kuesioner nomor 20 dan 25) | Kuesioner <i>EORTC QLQ-30</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus skala fungsional | 0-100 | Ordinal |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|---------------|--|----------------------------------|--|------------|------------|
| Fungsi sosial | Kapasitas seseorang dalam menjalankan tugas-tugas kehidupannya sesuai dengan status sosialnya (Pertanyaan kuesioner nomor 26-27) | Kuesioner <i>EORTC QLQ-30</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus skala fungsional | 0-100 | Ordinal |
| Citra Tubuh | Sikap yang mencakup persepsi dan perasaan tentang ukuran, bentuk, fungsi penampilan dan potensi tubuh saat ini dan masa lalu yang secara berkesinambungan dimodifikasi dengan pengalaman baru setiap individu (pertanyaan kuesioner nomor 45-47) | Kuesioner <i>EORTC CX-24</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus skala fungsional | 0-100 | Ordinal |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|------------------------|---|---------------------------------|--|-------------------|-------------------|
| <i>Vaginal Symptom</i> | Keluhan dari daerah vagina atau vulva berupa keputihan, nyeri atau iritasi, perdarahan yang abnormal (pertanyaan kuesioner nomor 41-43) | Kuesioner <i>EORTC CX-24</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus skala gejala | 0-100 | Ordinal |
| Fungsi seksual | Bagaimana tubuh bereaksi dalam berbagai tahapan siklus respons seksual, atau sebagai akibat dari disfungsi seksual , apabila aktif seksual dalam 4 minggu terakhir (pertanyaan kuesioner nomor 50-54) | Kuesioner <i>EORTC CX-24</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus skala fungsional | 0-100 | Ordinal |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|--------------------------|---|---------------------------------|--|------------|------------|
| Aktivitas seksual | Kualitas hubungan seksual dalam 4 minggu terakhir (pertanyaan kuesioner nomor 49) | Kuesioner <i>EORTC CX-24</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus skala fungsional | 0-100 | Ordinal |
| Kekhawatiran seksualitas | Kekhawatiran jika hubungan seksual akan terasa menyakitkan sebagai efek dari kanker serviks atau terapi yang diberikan. Responden harus aktif seksual dalam 4 minggu terakhir (pertanyaan kuesioner nomor 48) | Kuesioner <i>EORTC CX-24</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus skala gejala | 0-100 | Ordinal |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|--------------------------|--|------------------------------------|--|---|------------|
| Kenikmatan seksual | Serangkaian tahapan fisik dan emosional yang dialami ketika bersenggama atau merasa terangsang . Responden harus aktif seksual dalam 4 minggu terakhir (pertanyaan kuesioner nomor 54) | Kuesioner <i>EORTC CX-24</i> | Jawaban kuesioner dikalkulasikan ke dalam rumus skala gejala | 0-100 | Ordinal |
| <i>Performance Scale</i> | Skala penilaian untuk gangguan fungsional | Karnofsky Performance Status Scale | Menilai tingkat Kapasitas Fungsional | <ul style="list-style-type: none"> • 10 • 20 • 30 • 40 • 50 • 60 • 70 • 80 • 90 • 100 | Numerik |

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Cara Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|---|---|---|---|--|------------|
| Angka ketahanan hidup selama lima tahun setelah mendapat pengobatan | Angka ketahanan hidup selama lima tahun setelah mendapat pengobatan | <ul style="list-style-type: none"> • Data rekam mediks • Hasil wawancara dengan penderita | <ul style="list-style-type: none"> • Melihat data rekam medis selama 5 tahun terakhir setelah terapi yang diberikan • Melakukan wawancara kepada penderita secara langsung atau via telepon | <ul style="list-style-type: none"> • Hidup • Meninggal | Kategorik |

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan rancangan *cross-sectional study*.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan di Rumah sakit jejaring pendidikan, dalam periode Oktober 2018 – Desember 2019.

C. Populasi dan Sampel Penelitian

1. Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah responden kanker serviks stadium IB-IIB yang mendapatkan *NACT* diikuti operasi dan responden kanker serviks stadium IB-IIB yang menjalani operasi saja.

2. Sampel

Sampel penelitian ini adalah penderita kanker serviks stadium IB-IIB yang terbagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang mendapatkan *NACT* diikuti operasi dan kelompok yang hanya menjalani operasi saja, serta memenuhi kriteria inklusi dan telah menandatangani persetujuan (*informed consent*) untuk mengikuti penelitian.

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* yaitu semua anggota populasi di tempat penelitian yang memenuhi syarat inklusi diambil sebagai sampel sampai jumlah sampel terpenuhi. Besar sampel dihitung menggunakan rumus proporsi binomunal (*binomunal proportion*) :

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} p (1-p) N}{d^2(N-1) + Z^2_{1-\alpha/2} p (1-p)}$$

- n = Jumlah sampel yang dibutuhkan
- N = Jumlah Populasi Kanker Serviks stadium I dan II di RSUP Wahidin Sudirohusodo adalah 56 (Pitriani, 2013)
- p = Proporsi responden kanker serviks stadium IB2- IIB yang mendapatkan *NACT* diikuti operasi adalah 0.377 (Hosaka M *et al.*, 2018)
- q = 1-P
- Z = Distribusi nilai Z pada tingkat kemaknaan ditetapkan 5% didapatkan nilai 1,96
- d = Presisi absolut yang diinginkan (ditetapkan 0,1)

Dari hasil perhitungan sesuai rumus di atas, didapatkan jumlah sampel masing-masing sebanyak 24.

D. Kriteria Sampel Penelitian

a. Kriteria Inklusi

- a. Perempuan umur 18 tahun ke atas
- b. Responden kanker serviks stadium IB-IIB yang mendapatkan *NACT* diikuti operasi dan operasi saja
- c. *Karnofsky Performance Scale* ≥ 90
- d. Kemoterapi menggunakan *Platinum Based*
- e. Bersedia ikut dalam penelitian dan menjawab kuesioner.

b. Kriteria Eksklusi

- a. Responden kanker serviks yang menjalani radioterapi
- b. Memiliki penyakit kronis (Hipertensi, jantung, diabetes, gagal ginjal)
- c. Merokok, meminum alkohol dan konsumsi NAPZA
- d. Memiliki gangguan kognitif
- e. Memiliki penyakit kanker lainnya (*double primer diseases*).

E. Metode Pengumpulan Data

Dengan menggunakan kuesioner *EORTC QLQ-30* (versi 3.0) dan *EORTC QLQ-Cx24* untuk menilai kualitas hidup pada responden kanker serviks stadium IB-IIB yang telah mendapatkan *NACT* diikuti operasi atau operasi saja.

a. Cara Pengumpulan Data

1. Alat dan Bahan

- a. Surat persetujuan penelitian
- b. Lembar kuesioner *EORTC QLQ-30* (versi 3.0) dan *EORTC QLQ-Cx24* yang sudah tervalidasi dalam bahasa Indonesia (Perwitasari *et al.*, 2011; Afiyanti *et al.*, 2019)
- c. Alat Tulis

2. Cara kerja

- a. Peneliti mengajukan izin ke komisi etik Universitas Hasanuddin untuk melakukan penelitian, setelah ada izin dari komite etik dilanjutkan dengan meminta izin penelitian di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring.
- b. Semua sampel yang memenuhi syarat inklusi diambil sesuai dengan besar sampel dan diminta menandatangani surat persetujuan setelah diberikan *informed consent* tentang maksud dan tujuan penelitian.
- c. Responden mengisi data dengan menggunakan kuesioner yang telah ditentukan pada post *NACT* + operasi dan post operasi hari ke ≥ 21 , sebelum modalitas terapi lainnya.
- d. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dan semua hasil analisis data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik disertai penjelasan dan diskusi.

F. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Informasi dan penjelasan secara rinci telah disampaikan kepada subjek penelitian dan diminta untuk menandatangani formulir persetujuan bersedia ikut dalam penelitian. Semua biaya dalam penelitian ini menjadi tanggung jawab peneliti. (Nomor : 310/UN4.6.4.5.31/PP36/2019)

G. Analisis Data dan Uji Statistik

Data yang diperoleh dari hasil penelitian dicatat, kemudian diolah dengan menggunakan program komputer *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0* (IBM Corp., Armonk, New York, USA) Hasil penelitian akan disajikan dalam bentuk tabel dan gambar disertai dengan penjelasan.

Pada data yang dihasilkan oleh kuesioner *EORTC QLQ-30* dan *EORTC QLQ CX-24*, skala fungsional dan status kesehatan global memiliki skala 0-100 dimana semakin besar nilainya semakin baik skala fungsionalnya, sedangkan pada skala gejala juga memiliki skala 0-100 namun mempunyai makna semakin besar nilainya semakin besar atau

berat gejala yang ditimbulkan.

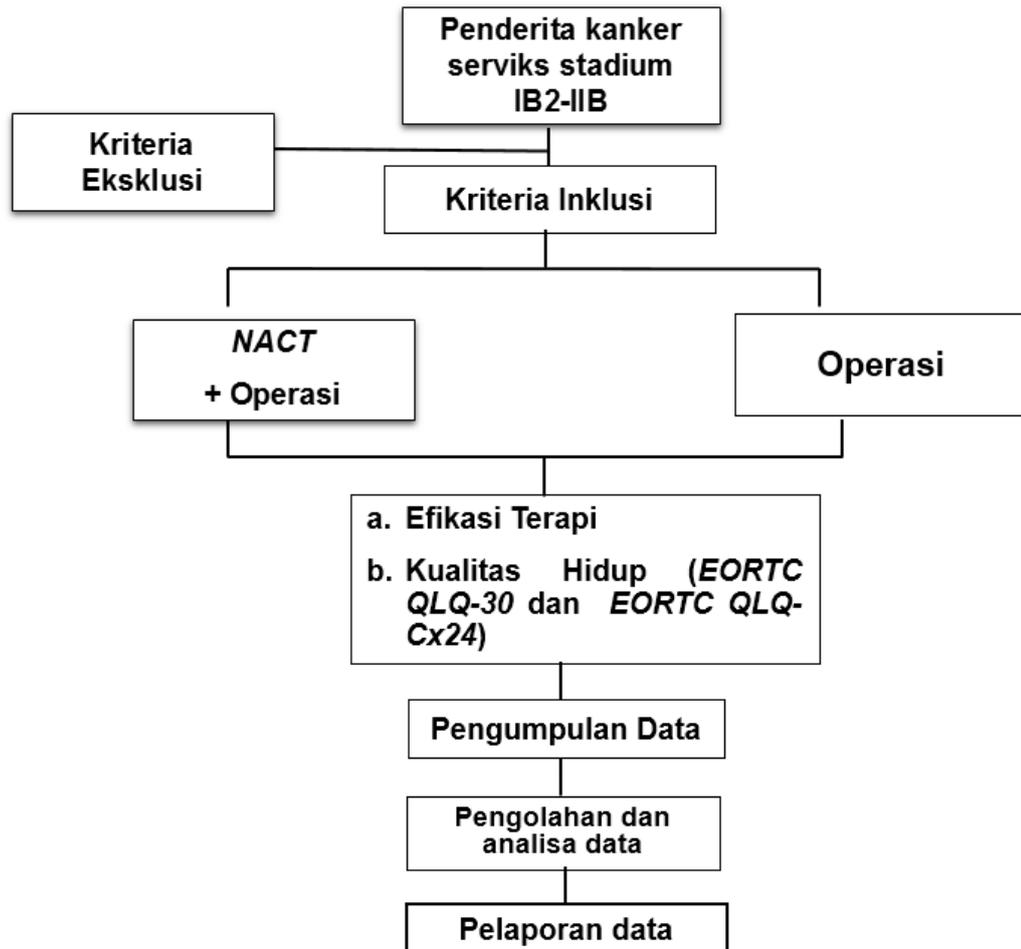
Analisis data dilakukan dengan uji statistik yang meliputi;

1. Analisis univariat dilakukan untuk mendapatkan gambaran umum karakteristik demografi penelitian dengan cara mendeskripsikan tiap-tiap variabel yang digunakan dalam penelitian ini, yakni dengan menampilkan *mean* , median, standar deviasi, *interquartile range*, dan presentase tiap data
2. Analisis bivariat (*Chi-square*) dilakukan untuk mendapatkan komparasi pada beberapa variabel pada hasil luaran operasi
3. Analisis saphiro-wilk dilakukan untuk menilai normalitas distribusi data penelitian
4. Jika data penelitian berdistribusi normal, dilakukan uji *Independent T Test* . Namun, jika hasil data penelitian tidak berdistribusi normal dilakukan uji *Man-Whitney U*

H. Alur Penelitian

Responden datang ke rumah sakit jejaring pendidikan dengan keluhan utama seperti perdarahan dari jalan lahir, perdarahan kontak, atau dispareuni. Kemudian dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, biopsi serviks, laboratorium (darah rutin, kimia darah), USG atau CT Scan, dan

foto thorax. Setelah didapatkan hasil biopsi berupa kanker serviks (*Squamous Cell Carcinoma Cervix* atau *Adenocarcinoma Cervix*) dilakukan *clinical staging* oleh Konsultan Onkologi Ginekologi. Setelah didapatkan responden kanker serviks dengan stadium IB-IIB oleh Konsultan Onkologi Ginekologi akan diberikan terapi . Akan dibagi menjadi dua kelompok, ada yang mendapatkan terapi *NACT* diikuti operasi atau radioterapi, dan ada yang mendapatkan terapi operasi saja. Pada penelitian ini diambil dua kelompok, yaitu kelompok *NACT* + operasi dan kelompok operasi saja. Setelah operasi, dilakukan pengambilan data melalui kuesioner *EORTC QLQ 30* dan *EORTC CX-24* di hari ke 21 atau lebih post operasi. Selain data dari kuesioner akan dilakukan pencatatan data tentang laboratorium sebelum operasi, hasil luaran operasi, hasil histopatologi post operasi, dan perkiraan biaya perawatan . Kemudian data yang terkumpul akan dianalisis.



I. Waktu Penelitian

| | |
|-------------------|-------------|
| Persiapan | : 4 Minggu |
| Pengumpulan Data | : 68 Minggu |
| Pengolahan Data | : 6 Minggu |
| Penulisan Laporan | : 4 Minggu |
| Lama Penelitian | : 84 Minggu |

J. Personalia Penelitian

| | |
|----------------------|---|
| Pelaksana | : dr. Nurkamilawati Arista |
| Pembantu pelaksana | : Sejawat PPDS Obgin FK-UNHAS, dokter Patologi Klinik, Laboran, Dokter Patologi Anatomi, Dokter Radiologi |
| Pembimbing pertama | : Dr. dr. Nugraha Utama P., SpOG (K) |
| Pembimbing kedua | : dr. Rudy B. Leonardy, SpOG (K) |
| Pembimbing statistik | : dr. Firdaus Hamid, Ph.D |
| Penyanggah pertama | : Dr.dr.Sharvianty A., Sp.OG(K) |
| Penyanggah kedua | : dr. Susiawaty, Sp.OG(K) |

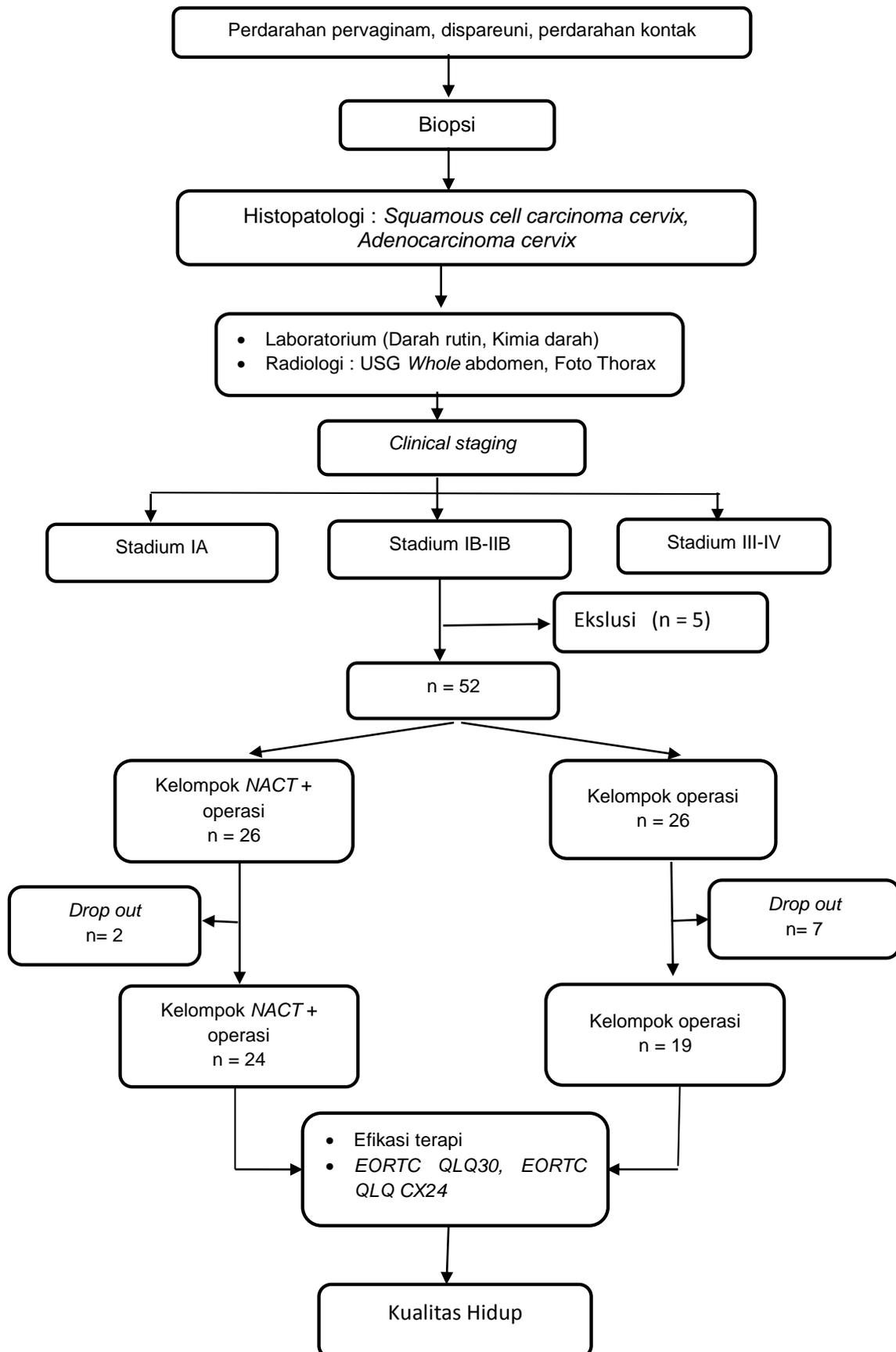
BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan selama 15 bulan yaitu dari Oktober 2018 sampai dengan Desember 2019 di Rumah Sakit jejaring pendidikan . Penelitian ini bertujuan untuk menilai kualitas hidup responden kanker serviks stadium IB-IIB yang diberikan *NACT* diikuti operasi dan operasi saja

Total sampel penelitian didapatkan sebanyak 52 responden yang memenuhi kriteria inklusi. 26 responden pada kelompok *NACT* + operasi dan 26 responden pada kelompok operasi saja. Setelah operasi dilakukan, terdapat 2 responden yang menolak melanjutkan penelitian pada kelompok *NACT* + operasi dan 7 responden yang tidak pernah kembali kontrol dan menolak melanjutkan penelitian pada kelompok operasi saja . Sehingga total sampel yang diperoleh adalah 43 responden, dibagi atas 24 responden untuk kelompok *NACT* + operasi, dan 19 responden untuk kelompok operasi saja.



Tabel 1. karakteristik demografi pasien kanker serviks stadium IB-IIB

| Karakteristik | Kelompok | |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| | NACT+ Operasi (n= 24) (%) | Operasi (n=19) (%) |
| Umur Rata-rata (Tahun) | 47.04 | 40.74 |
| Paritas | | |
| ≤ 3 | 12 (50) | 12 (63.16) |
| > 3 | 12 (50) | 7 (36.84) |
| Status Pernikahan | | |
| Menikah | 21 (87.5) | 18 (94.73) |
| Tidak Menikah | 3 (12.5) | 1 (5.26) |
| Usia saat senggama pertama kali | | |
| < 20 tahun | 10 (41.67) | 13 (68.42) |
| 20 – 30 tahun | 14 (58.33) | 6 (31.58) |
| Riwayat Kontrasepsi | | |
| Pil kombinasi | 3 (12.5) | 7 (36.84) |
| Injeksi 4 Minggu | 4 (16.67) | 10 (52.63) |
| Injeksi 12 Minggu | 14 (58.33) | 1 (5.26) |
| Implant | 1 (4.16) | - |
| AKDR | 1 (4.16) | - |
| Tidak memakai Kontrasepsi | 1 (4.16) | - |
| Pendidikan | | |
| ≤ 9 tahun | 10 (41.67) | 6 (31.58) |
| > 9 tahun | 14 (58.33) | 13 (68.42) |
| Pekerjaan | | |
| Ibu Rumah Tangga | 17 (70.83) | 16 (84.21) |
| Pegawai Negeri Sipil | 1 (4.17) | 1 (5.26) |
| Wiraswasta | 5 (20.83) | 2 (10.52) |
| Pegawai Swasta | 1 (4.17) | 0 |
| Pekerjaan Suami | | |
| Pegawai Negeri Sipil | 7 (29.17) | 6 (31.58) |
| Pegawai Swasta | 2 (8.33) | 1 (5.26) |
| Wiraswasta | 10 (41.67) | 9 (47.36) |
| Petani | 3 (12.5) | 2 (10.53) |
| Tidak bekerja | 2 (8.33) | 1 (5.26) |
| Menopause | | |
| Tidak | 6 (25) | 8 (42.10) |
| Ya | 18 (75) | 11 (57.90) |

Sumber : data primer. NACT (*Neoadjuvant chemotherapy*).AKDR(Alat Kontrasepsi Dalam Rahim). Data ditampilkan dengan rata-rata atau jumlah (%)

Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata umur responden kelompok *NACT+* operasi adalah 47.04 tahun, dan rata-rata umur pada kelompok operasi saja adalah 40.74 tahun. Status pernikahan menunjukkan bahwa pada kelompok *NACT+* operasi 21 responden (87.5%) menikah dan 3 responden (12.5%) bercerai, sedangkan pada kelompok operasi saja sebanyak 18 responden (94.73%) menikah dan 1 responden (5.26%) bercerai. Jenis kontrasepsi terbanyak yang digunakan pada penelitian ini adalah injeksi hormonal 12 minggu pada kelompok *NACT+ operasi* yaitu sebanyak 12 responden (50%) dan injeksi hormonal 4 minggu sebanyak 10 responden (52.63%) pada kelompok operasi saja. Status pendidikan menunjukkan bahwa pada kelompok *NACT+* operasi dan operasi saja status pendidikan terbanyak adalah > 9 tahun masing-masing 14 responden (58.33%) dan 13 responden (68.42%). Pekerjaan terbanyak pada kelompok *NACT+ operasi* dan operasi saja adalah ibu rumah tangga masing-masing 17 responden (70.83%) dan 16 responden (84.21%). Pekerjaan suami terbanyak pada penelitian ini adalah wiraswasta baik pada kelompok *NACT+ operasi* maupun kelompok operasi saja, masing-masing 10 responden (41.67%) dan 9 responden (47.36%). Untuk status menopause pada kelompok *NACT+ operasi* sebanyak 6 responden (25%) belum menopause dan 18 (75%) responden menopause, sedangkan pada kelompok operasi saja 8 responden (42.10%) belum menopause dan 11 responden (45.83%) menopause.

Tabel 2. Karakteristik Stadium Kanker Serviks, Histopatologi, dan Tindakan Operasi

| Karakteristik | Kelompok | |
|---|-------------------------------------|----------------------|
| | <i>NACT+</i> operasi (n= 24) (%) | Operasi (n=19)(%) |
| Stadium (FIGO) | | |
| IB | 3 (12.5) | 14 (73.68) |
| IIA | 1 (4.16) | 3 (15.78) |
| IIB | 20 (83.3) | 2 (10.52) |
| Histopatologi | | |
| <i>Squamous cell Carcinoma</i> | 17 (70.83) | 15 (78.94) |
| <i>Adenocarcinoma</i> | 7 (29.16) | 4 (21.05) |
| Diferensiasi sel kanker | | |
| Baik | 2 (8.33) | 2 (10.53) |
| Sedang | 13 (54.17) | 7 (36.84) |
| Buruk | 7 (29.17) | 8 (42.11) |
| Tidak ada keterangan | 2 (8.33) | 2 (10.53) |
| <i>LVS</i> post operasi | | |
| Positif | 6 (25) | 11 (57.89) |
| Negatif | 18 (75) | 8(42.10) |
| Metastasis kelenjar limfa | | |
| Ya | 6 (25) | 6 (31.58) |
| Tidak | 18 (75) | 13 (68.42) |
| Tindakan | | |
| HT Radikal + Salpingektomi Bilateral + Limfadenektomi bilateral | 5 (20.83) | 3 (15.78) |
| HT Radikal + Salpingektomi Bilateral + Ovarium transposisi + Limfadenektomi bilateral | 1 (4.16) | - |
| HT Radikal +Salpingooforektomi Bilateral + Limfadenektomi Bilateral | 18 (75) | 11 (57.89) |
| HT Radikal + Salpingooforektomi Unilateral + Limfadenektomi bilateral | - | 5 (26.31) |

Sumber : data primer. Data ditampilkan dengan jumlah (%). *LVS* (*Lymphovascular Space Invasion*), HT (Histerektomi), *NACT* (*Neoadjuvant chemotherapy*), FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*).

Karakteristik klinik dari populasi penelitian terlihat pada tabel 3. Pada kelompok *NACT+ operasi* , mayoritas stadium terbanyak adalah IIB sebanyak 20 responden (83.3%) dan pada kelompok operasi saja stadium

terbanyak adalah IB sebanyak 14 responden (73.68%). *Squamous cell carcinoma* menjadi tipe histologi terbanyak pada kelompok *NACT+* operasi dan operasi saja masing-masing 17 responden (70.83%) dan 15 responden (78.94%). Jenis diferensiasi sel terbanyak pada kelompok *NACT+* operasi adalah diferensiasi sedang sebanyak 13 responden (54.17) dan pada kelompok operasi saja adalah diferensiasi buruk sebanyak 8 responden (42.10%). Pada masing-masing kelompok terdapat 2 responden yang tidak bisa di evaluasi hasil diferensiasi sel kankernya karena tidak tercantum di hasil histopatologi. *LVSI (Lymphovascular Space Invasion)* positif pada kelompok *NACT+* operasi sebanyak 6 responden (25%), sedangkan pada kelompok operasi saja sebanyak 11 responden (57.9%). Metastasis kelenjar limfa pada kelompok *NACT+* operasi sebanyak 6 responden (25%) dan kelompok operasi sebanyak 6 responden (31.58). Jenis tindakan operatif terbanyak pada kedua kelompok adalah Histerektomi radikal + Salpingooforektomi bilateral + Limfadenektomi bilateral masing-masing 18 responden (75%) dan 11 responden (57.9%)

Tabel 3. Respon Kemoterapi

| Jenis Respon | Jumlah (%) |
|----------------------------|------------|
| | n= 24 |
| <i>Complete response</i> | 10 (41.67) |
| <i>Partial response</i> | 9 (37.5) |
| <i>Progressive disease</i> | - |
| <i>Stable disease</i> | 2 (8.33) |
| Tidak dapat dievaluasi | 4 (16.67) |

Sumber : data primer. Data ditampilkan sebagai jumlah(%)

Berdasarkan kriteria *RECIST* 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) respon kemoterapi pada penelitian ini didapatkan *complete response* merupakan respon yang terbanyak, yaitu 10 responden (41.67%), diikuti oleh *partial response* sebanyak 9 responden (37.5%), dan *stable disease* sebanyak 2 responden (8.33%). Lebih dari 50% responden mengalami penurunan ukuran tumor setelah diberikan *NACT*. Namun, ada 4 responden (16.67%) yang tidak dapat di evaluasi karena tidak adanya hasil pemeriksaan USG, CT Scan untuk mengevaluasi ukuran tumor sebelum dan setelah *NACT*.

Tabel 4. Perbandingan hasil luaran operasi, komplikasi intra operasi, dan perkiraan biaya perawatan antara kelompok *NACT* + operasi dengan kelompok operasi saja

| Karakteristik | Kelompok | | Nilai p |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| | <i>NACT</i> + operasi (n= 24) | Operasi (n=19) | |
| Hb pre operasi (gr/dL) | 11.21 ± 1.44 | 11.6 ± 1.19 | <i>ns</i> * |
| Leukosit pre operasi (/uL) | 5800 (4265-7600) | 8900 (6720-9800) | 0.002 ** |
| Trombosit pre operasi (/ul) | 250541.67± 69770.41 | 347052.63 ± 98620.75 | 0.001 * |
| Durasi Operasi (menit) | 157.88 ± 42.68 | 157.89 ±27.71 | <i>ns</i> * |
| Jumlah Perdarahan intra operasi (cc) | 375 (300-800) | 500 (300-800) | <i>ns</i> * |
| Transfusi Intra Operasi | | | |
| Ya | 8 (33.33) | 4 (21.05) | <i>ns</i> *** |
| Tidak | 16 (66.67) | 15 (78.95) | |
| Komplikasi Operasi | | | |
| Trauma ureter | 1 (4.17) | - | <i>ns</i> *** |
| Trauma buli-buli | 2 (8.33) | - | |
| Trauma saluran cerna | - | - | |
| Lama perawatan (hari) | 7 (6-8) | 7 (7-8) | <i>ns</i> ** |
| Perawatan ICU | | | |
| Ya | 3 (12.5) | 5 (26.32) | <i>ns</i> *** |
| Tidak | 21 (87.5) | 14 (73.68) | |
| Perkiraan biaya perawatan (Rp) | 52077100 (52077100- 62493100) | 14650700 (12208900- 16938100) | < 0.001 ** |

Sumber : data primer, Permenkes 64 tahun 2016. Data ditampilkan sebagai rata-rata±standar deviasi dan jumlah (%). *NACT* (*Neoadjuvant chemotherapy*), *LVSI* (*Lymphovascular Space Invasion*), *ICU* (*Intensive Care Unit*, *ns* (*not significant*)). * Uji *Independet T test*. ** Uji *Mann-Whitney U*, *** Uji *Chi-Square*.

Pada tabel 4 menunjukkan perbandingan kadar Hb pada kelompok *NACT*+ operasi dan operasi saja tidak ada perbedaan yang signifikan,

sedangkan kadar leukosit dan trombosit pre operasi terdapat perbedaan yang signifikan yaitu $p=0.002$ untuk perbandingan leukosit dan $p= 0.001$ pada perbandingan trombosit. Pada durasi operasi dilakukan uji *Independent T Test* dengan hasil $p > 0.05$, dan pada perdarahan intra operasi dilakukan uji *Mann-Whitney U* didapatkan hasil $p > 0.05$. Sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan durasi operasi dan jumlah perdarahan intra operasi antara kelompok yang mendapatkan *NACT* sebelum operasi dengan kelompok yang langsung operasi. Pada kelompok *NACT+* operasi terdapat tiga komplikasi intra operasi, yaitu 1 kasus dengan trauma ureter dan 2 kasus dengan trauma buli-buli, sedangkan pada kelompok operasi saja tidak terjadi komplikasi intra operasi. Lama perawatan dan perawatan ICU post operasi tidak memiliki perbedaan bermakna di antara dua kelompok. Pada perkiraan biaya perawatan mulai dari kemoterapi sampai selesai operasi terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($p= <0.001$). Biaya perawatan di kalkulasi berdasarkan Permenkes 64 tahun 2016 tentang tarif INA CBG (Makassar masuk ke dalam regional 3) dan berdasarkan tipe masing-masing rumah sakit.

Tabel 5. Perbandingan kualitas hidup antara kelompok *NACT* + operasi dengan kelompok operasi saja dengan kuesioner *EORTC QLQ-30*

| Domain | <i>NACT</i> + Operasi (n= 24) | Operasi (n=19) | Nilai p |
|---------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|
| Skala Fungsional | | | |
| Status Kesehatan Global | 58.3 (50-75) | 58.3 (41.6-83.3) | <i>ns</i> ** |
| Fungsi Fisik | 50.92 ± 26 | 63.06 ± 24.69 | <i>ns</i> * |
| Fungsi Peran | 41.65 (33.3-100) | 83.3 (33.3-100) | <i>ns</i> ** |
| Fungsi Emosi | 80.5 (50-97.9) | 66.6 (58.3-91.6) | <i>ns</i> ** |
| Fungsi Kognitif | 66.6 (50-83.3) | 83.3 (66.6-83.3) | <i>ns</i> * |
| Fungsi Sosial | 66.6 (64.1-83.3) | 83.3 (66.6-100) | <i>ns</i> ** |
| Skala Gejala | | | |
| Kelelahan | 55.5 (36.1-66.6) | 44.4 (22.2-55.5) | 0.017 ** |
| Mual muntah | 16.6 (0-50) | 0 (0-33.3) | <i>ns</i> ** |
| Nyeri | 33.3 (18-50) | 33.3 (16.6-50) | <i>ns</i> ** |
| Skala Item Tunggal | | | |
| Dispneu | 0 (0-0) | 0 (0-33.3) | <i>ns</i> ** |
| Insomnia | 33.3 (0-100) | 33.3 (0-66.6) | <i>ns</i> ** |
| Penurunan nafsu makan | 66.6 (8.4-100) | 0 (0-33.3) | 0.004 ** |
| Konstipasi | 0 (0-66.6) | 33.3 (0-33.3) | <i>ns</i> ** |
| Diare | 0 (0-0) | 0 (0-0) | <i>ns</i> ** |
| Kesulitan Finansial | 33.3 (33.3-58.3) | 33.3 (0-33.3) | <i>ns</i> ** |

Sumber : data primer. Data ditampilkan sebagai rata-rata±standar deviasi* , median (Interquartile Range 25-75)** . *NACT* (Neoadjuvant chemotherapy), *EORTC QLQ 30* (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life questionnaire), *ns* (not significant). * Uji Independent T Test. ** Uji Mann-Whitney U.

Tabel 5 menunjukkan hasil perbandingan kualitas hidup pada kelompok *NACT*+ operasi dan operasi saja berdasarkan hasil kuesioner *EORTC QLQ-30*. Setelah dilakukan uji normalitas data, domain yang berdistribusi normal pada domain fungsi fisik sehingga dilakukan uji

Independent T Test. Sedangkan untuk domain lainnya dilakukan uji *Mann-Whitney U* karena datanya tidak berdistribusi normal.

Status kesehatan global antara kelompok *NACT+* operasi dan kelompok operasi saja tampak tidak berbeda signifikan. Pada skala fungsional tampak bahwa fungsi fisik, fungsi peran, fungsi emosi, fungsi kognitif, dan fungsi sosial tidak berbeda signifikan antara kelompok *NACT+* operasi dan kelompok operasi saja. Pada skala gejala menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kelelahan ($p= 0.017$) dan penurunan nafsu makan ($p=0.004$). Sedangkan gejala pada mual muntah, dispneu, nyeri, diare, konstipasi, insomnia, dan kesulitan finansial tidak berbeda signifikan antara dua kelompok.

Tabel 6. Perbandingan kualitas hidup antara kelompok *NACT* + operasi dengan kelompok operasi saja dengan kuesioner *EORTC QLQ CX-24*

| Domain | <i>NACT</i> + Operasi (n= 24) | Operasi (n=19) | Nilai p |
|---------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|
| Skala Multi Item | | | |
| Citra Tubuh | 72.62 ± 18.23 | 64.28 ± 28.09 | <i>ns</i> * |
| Fungsi Seksual | 0 (0-66.6) | 66.6 (0-91.6) | 0.019 ** |
| Gejala | 16.65 (11.1-44.4) | 11.11 (0-44.4) | <i>ns</i> ** |
| Gastrointestinal | | | |
| Gejala Urogenitalia | 20.8 (0-31.2) | 16.6 (8.3-25) | <i>ns</i> ** |
| <i>Vaginal symptom</i> | 11.11 (0-22.2) | 33.3 (11.1-55.5) | 0.049 ** |
| Skala Item Tunggal | | | |
| Edema ekstremitas | 0 (0-0) | 0 (0-0) | <i>ns</i> ** |
| Nyeri punggung | 33.3 (0-33.3) | 0 (0-0) | <i>ns</i> ** |
| Neuropati perifer | 0 (0-0) | 0 (0-33.3) | <i>ns</i> ** |
| Gejala menopause | 33.3 (0-58.27) | 33.3 (0-33.3) | <i>ns</i> ** |
| Kekhawatiran | 33.3 (0-33.32) | 33.3 (0-66.6) | <i>ns</i> ** |
| Seksualitas | | | |
| Aktivitas seksual | 0 (0-33.3) | 33.3 (0-33.3) | 0.033 ** |
| Kenikmatan seksual | 0 (0-33.3) | 33.3 (0-33.3) | 0.048 ** |

Sumber : data primer. Data ditampilkan sebagai rata-rata±standar deviasi* , median (*Interquartile Range 25-75*)**. *NACT* (*Neoadjuvant chemotherapy*). *EORTC QLQ CX24* (*The cervical cancer module*), *ns* (*not significant*). * Uji *Independent T Test*. ** Uji *Mann-Whitney U*.

Tabel 6 menunjukkan hasil perbandingan kualitas hidup pada kelompok *NACT*+ operasi dan operasi saja berdasarkan hasil kuesioner *EORTC QLQ CX-24*. Setelah dilakukan uji normalitas data untuk domain data berdistribusi normal pada domain citra tubuh sehingga dilakukan uji *Independent T Test*. Sedangkan untuk domain lainnya dilakukan uji *Mann-Whitney U* karena datanya tidak berdistribusi normal.

Pada kuesioner spesifik untuk responden kanker serviks *EORTC QLQ CX-24* didapatkan perbedaan signifikan pada fungsi seksual ($p=0.019$) pada skala fungsional, dan pada skala gejala didapatkan perbedaan yang signifikan pada *vaginal symptom* ($p=0.049$), aktivitas seksual ($p=0.033$), dan kenikmatan seksual ($p=0.048$). Untuk skala fungsional citra tubuh dan skala gejala gastrointestinal, urogenital, edema ekstremitas, nyeri punggung, neuropati perifer, menopause, dan kekhawatiran seksual didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan.

B. Pembahasan

Kualitas hidup mengukur dampak penyakit dan tatalaksana yang diberikan pada aktivitas harian penderita, perilaku, persepsi kesehatan, dan status fungsional. Indeks kualitas hidup, yang berfokus pada persepsi penderita terhadap suatu penyakit memberikan informasi lebih jauh yang tidak bisa didapatkan dari pemeriksaan klinik konvensional. Oleh karena itu ada banyak alat yang digunakan oleh berbagai organisasi untuk penilaian komprehensif penderita selama perawatan. Dalam konteks kanker, penilaian kualitas hidup pada dasarnya adalah penilaian milik pasien yang merupakan penilaian keseluruhan dari efek kanker dan terapinya. Hal ini merupakan parameter klinis yang berpusat pada pasien, dan penting untuk membantu dokter dalam menetapkan tujuan dan menyusun rencana terapi

kanker kedepannya yang efektif dan dapat ditoleransi untuk memperpanjang kelangsungan hidup pasien.

Dalam dua dekade terakhir pemberian *NACT* sebelum operasi atau radioterapi telah dilakukan sebagai strategi terapi baru untuk kanker serviks stadium IB-IIIB (Hujiun, 2008). Tujuan pemberian *NACT* adalah untuk mengurangi ukuran tumor primer termasuk operabilitas, eradikasi mikrometastasis, potensi peningkatan vaskularisasi tumor dan mengurangi jumlah sel hipoksia (DeSouza, 2004)

Pada penelitian ini rata-rata umur pada kelompok *NACT+* operasi lebih tua dibandingkan pada kelompok operasi saja (47.04 tahun versus 40.74 tahun). Studi oleh Sreedevi pada tahun 2015 yang disebutkan oleh Quin BA (2019) menyebutkan puncak insiden kanker serviks terjadi pada usia 55 – 59 tahun, dan prognosis kanker serviks pada usia yang lebih tua memiliki prognosis yang lebih rendah dibandingkan usia yang lebih muda, sejalan dengan peningkatan stadium dan hasil histopatologi.

Jumlah paritas lebih dari 3 diketahui sebagai salah satu faktor risiko terjadinya kanker serviks, hasil beberapa studi sebelumnya menyatakan jumlah paritas lebih dari tiga atau telah hamil cukup bulan sebanyak empat kali atau lebih meningkatkan angka kejadian kanker serviks sebanyak 2.6 kali pada negara berkembang, dan meningkat menjadi 3.8 kali pada paritas lebih dari tujuh (*International Agency for Research on Cancer, 2004*).

Penggunaan kontrasepsi oral kombinasi lebih dari 5 tahun mempunyai risiko untuk meningkatkan terjadinya kanker serviks. Dalam

beberapa studi sebelumnya didapatkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral kombinasi lebih dari 5 tahun dapat meningkatkan akibat efek karsinogenik langsung dari estrogen dan progesterone dalam meningkatkan regulasi ekspresi onkogen virus, kemampuan estrogen mempromosikan pertumbuhan tumor dan persistensi tumor dan meningkatkan akuisisi dan persistensi infeksi HPV (Marks M, 2011). Dalam penelitian ini didapatkan penggunaan beberapa jenis kontrasepsi. Jenis kontrasepsi terbanyak yang digunakan adalah injeksi hormonal 12 bulan pada kedua kelompok, dan penggunaan kontrasepsi oral kombinasi tidak ada yang lebih dari 5 tahun pada semua responden.

Pada penelitian ini didapatkan pada kelompok *NACT+* operasi sebanyak 10 responden (41.67%) mengalami *complete response* dan 9 responden (37.5%) mengalami *partial response* setelah dilakukan *NACT*. Dari sini kita bisa melihat bahwa pemberian *NACT* dapat mengurangi ukuran tumor, sehingga meningkatkan operabilitas pada kanker serviks stadium IB-IIB. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Cho YH *et al* pada tahun 2009 di China yang membandingkan efikasi pemberian *NACT* yang diikuti operasi dibandingkan dengan kelompok yang langsung dilakukan operasi, didapatkan bahwa respon komplit setelah kemoterapi mencapai 53%, dan respon komplit pada hasil patologi mencapai 13%. Dari hasil histopatologi pada penelitian ini didapatkan bahwa jumlah *LVS*/positif dan metastasis ke kelenjar limfa pada kelompok yang mendapatkan *NACT* lebih rendah dibandingkan kelompok

operasi saja masing-masing 25% versus 57.89% dan 25% versus 31.58%. Dalam penelitian De Souza pada tahun 2004 menyebutkan bahwa tujuan pemberian *NACT* adalah untuk mengurangi ukuran tumor primer termasuk operabilitas, eradikasi mikrometastasis, potensi peningkatan vaskularisasi tumor dan mengurangi jumlah sel hipoksia. *NACT* dapat memberikan prognosis yang lebih baik berdasarkan hasil patologi, dan menurunkan angka radiasi post operasi dibandingkan dengan kasus yang langsung dilakukan operasi (62.9% versus 82.9%). Sehingga dikatakan *NACT* baik diberikan pada kasus kanker serviks usia pre menopause dan responden yang masih aktif secara seksual untuk mendapatkan kualitas hidup yang lebih baik, dengan mengurangi pemberian radiasi setelah operasi tanpa memperburuk prognosis (Cho YH *et al*, 2009).

Nilai leukosit dan trombosit sebelum operasi pada kelompok yang mendapatkan *NACT* berbeda signifikan dengan kelompok operasi saja, dimana pada kelompok *NACT+* operasi nilai keduanya lebih rendah. Hal ini disebabkan oleh efek dari kemoterapi *platinum based* yang diberikan menyebabkan terjadinya mielosupresi pada sumsum tulang belakang (Oun R *et al*, 2018).

Jumlah perdarahan intra operasi didapatkan tidak berbeda secara signifikan. Pada studi sebelumnya didapatkan pada kelompok *NACT +* operasi lebih banyak dibandingkan yang langsung di operasi, hal ini disebabkan oleh kemoterapi menginduksi terjadinya tumor nekrosis yang dapat menyebabkan fibrosis dan adhesi pada jaringan tumor, sehingga

meningkatkan tingkat kesulitan operasi (Cho Y, 2009). Angka transfusi pada kelompok *NACT+* operasi lebih tinggi dibandingkan kelompok operasi saja (33.33 % versus 21.05%). Meningkatnya fibrosis dan adhesi pada tumor dan jaringan sekitar juga meningkatkan angka kejadian trauma atau komplikasi pada kelompok yang mendapatkan kemoterapi. Dalam penelitian ini didapatkan terdapat 3 responden yang mengalami trauma organ intra operasi (1 trauma ureter, 2 trauma buli-buli) , sedangkan pada kelompok operasi saja tidak ada yang mengalami trauma organ intra operasi.

Perkiraan biaya perawatan pada kedua kelompok berdasarkan Permenkes 64 tahun 2016 tentang tariff INA CBG memiliki perbedaan yang signifikan, dimana perkiraan biaya dihitung mulai dari awal kemoterapi sampai selesai histerektomi radikal. Pada kelompok *NACT+* operasi memiliki estimasi biaya yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok operasi saja . Namun, pada penelitian oleh Rocconi *et al* pada tahun 2005 tentang efektifitas biaya penatalaksanaan pada kanker serviks stadium IB2 yang membandingkan tiga modalitas terapi yaitu histerektomi radikal yang diikuti kemoradiasi, kemoradiasi, dan *NACT* diikuti operasi didapatkan bahwa estimasi biaya perawatan tertinggi ada di kelompok kemoradiasi, diikuti oleh kelompok *NACT* dan operasi+ kemoradiasi. Namun, pada kelompok kemoradiasi memiliki angka ketahanan hidup 5 tahun yang paling baik dibandingkan dengan kelompok lainnya (kemoradiasi vs *NACT* + Operasi vs operasi + kemoradiasi , 70% vs 69.3%

vs 69%). Penelitian ini merupakan studi kohort yang dilakukan dalam waktu 3 tahun di Brimingham, Inggris.

Beberapa penelitian menunjukkan angka ketahanan hidup 5 tahun responden kanker serviks stadium IB-IIB yang diberikan *NACT* mencapai 71% sampai 100%, lebih baik jika dibandingkan dengan yang hanya dilakukan operasi saja (Yin dkk, 2011). Hal tersebut didukung oleh karena kualitas hidup yang lebih baik pada kelompok yang telah mendapatkan *NACT* sebelumnya. Pada penelitian ini didapatkan bahwa pada domain status kesehatan global, tidak berbeda secara signifikan pada kedua kelompok. Namun, secara signifikan didapatkan gejala kelelahan dan penurunan nafsu makan lebih buruk pada kelompok yang diberikan *NACT* dibandingkan dengan kelompok yang langsung dilakukan operasi. Gejala mual muntah dan gangguan gastrointestinal lebih banyak dialami pada kelompok yang mendapatkan *NACT*, walaupun secara statistik tidak berbeda secara signifikan. Hal ini diperkirakan akibat efek samping dari pemberian kemoterapi sebelum dilakukan operasi. Kemoterapi merangsang pelepasan serotonin dari enterochromaffin sel-sel yang melapisi saluran pencernaan. Serotonin merangsang reseptor serotonin aferen vagal tipe-3 (5-HT₃) yang terletak di saluran pencernaan, nucleus medula oblongata dan *chemoreceptor trigger zone* dan mengirimkan impuls ke pusat muntah ketika dirangsang oleh zat emetogenik. Cisplatin dalam dosis 50-120 mg / m² akan menyebabkan emesis di mayoritas pasien dalam 24 jam pemberian. Puncak dalam metabolit serotonin dalam urin

terjadi 6 jam setelah pemberian cisplatin menunjukkan korelasi kuat pelepasan serotonin dan muntah dengan pemberian cisplatin . Gejala emesis biasanya tertunda 24 jam atau lebih setelah kemoterapi diberikan. Diare, cegukan, dan peningkatan serum amilase juga dapat terjadi setelah pemberian cisplatin. Carboplatin adalah analog cisplatin yang kurang kuat tetapi lebih stabil, dengan waktu paruh lebih lama. Namun memiliki profil toksisitas berbeda. Carboplatin lebih kurang menyebabkan nefrotoksik dan neurotoksik, tetapi menyebabkan mielosupresi yang lebih berat. Muntah terjadi pada 65% pasien dan sekitar sepertiga dari pasien ini mengalami emesis yang berat. Carboplatin, sebagai agen tunggal atau kombinasi, secara signifikan kurang emetogenik daripada cisplatin. Efek gastrointestinal lainnya yang sering diamati adalah nyeri, pada 17% pasien, diare 6% dan konstipasi sebesar 6% (Boussious S *et al* ,2012). Patofisiologi kelelahan akibat kemoterapi belum diketahui sepenuhnya. Pelepasan mediator peradangan seperti sitokin yang dipicu oleh kemoterapi, faktor emosional, gangguan siklus tidur, kurangnya nutrisi, serta kurangnya aktivitas fisik, diperkirakan menyebabkan gejala kelelahan pada pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi (Araujo *et al* , 2016) . Hal ini didukung oleh hasil penelitian ini dimana fungsi emosi lebih rendah pada kelompok yang menjalani *NACT* dibandingkan dengan kelompok operasi saja , walaupun pada hasil statistik tidak ada perbedaan signifikan. Pada studi multicenter oleh Bjelic-Radisic tahun 2012 didapatkan bahwa terapi yang kompleks pada responden kanker serviks memiliki efek negatif yang sangat

kuat terhadap 13 domain kualitas hidup (fungsi fisik, peran, kognitif, sosial, emosi, status kesehatan global, kelelahan, mual muntah, nyeri, penurunan nafsu makan, konstipasi, dan kenikmatan seksual). Kesulitan finansial terjadi lebih banyak pada kelompok *NACT+* operasi dibandingkan kelompok operasi saja (40.25 versus 29.79), hal ini disebabkan rentang lama perawatan (mulai dari kemoterapi sampai histerektomi radikal) pada kelompok *NACT+* operasi lebih panjang dibandingkan kelompok operasi saja yang langsung dilakukan operasi. Sehingga jumlah pengeluaran menjadi lebih besar, walaupun biaya perawatan untuk semua responden ditanggung oleh jaminan kesehatan. Semua responden pada penelitian ini memiliki jaminan kesehatan yaitu BPJS (Badan Penyelenggara Jaminan Sosial). Pengeluaran biaya selama proses perawatan bukan hanya biaya perawatan, namun untuk biaya akomodasi, transportasi, dan konsumsi selama di rawat di Rumah sakit di Makassar. Beberapa responden dalam penelitian ini merupakan pasien rujukan dari luar daerah Makassar. Dalam sebuah studi disebutkan besarnya pengeluaran yang dialami responden kanker serviks ditentukan oleh banyak faktor, termasuk pendapatan rumah tangga, status sosial ekonomi, status asuransi, dan tingkat penyakit. Penyebab gangguan finansial terkait kanker bersifat multifaktorial. Biaya terkait pengobatan dapat substansial, termasuk biaya kemoterapi, radiasi, dan operasi, serta perawatan kesehatan di rumah dan perjalanan ke pusat perawatan. Pasien yang bekerja dapat mengalami kehilangan produktivitas di tempat kerja atau kehilangan pekerjaan dan tunjangan terkait pekerjaan.

Keuangan rumah tangga dapat memburuk jika anggota keluarga pasien mengambil cuti dari pekerjaan untuk membantu pengasuhan mereka. Penyebab lain yang tidak begitu jelas dari beban keuangan termasuk perawatan anak, kebutuhan rumah tangga, peralatan medis, makanan khusus, dan suplemen gizi. Beberapa penelitian baru-baru ini muncul melaporkan hubungan antara peningkatan beban ekonomi akibat kanker dan penurunan kualitas hidup. Beberapa studi telah melaporkan bahwa kesulitan keuangan dan penghasilan rendah dikaitkan dengan kecemasan dan depresi pada kanker serta rendahnya kualitas hidup (Sekse R *et al*, 2010).

Cedera saraf iatrogenik setelah operasi ginekologi sering terjadi namun biasanya terdeteksi pada saat post operasi setelah menimbulkan gejala dan merupakan penyebab signifikan neuropati pasca operasi. Mekanisme cedera saraf intraoperatif melibatkan kombinasi kompresi, regangan, dan transeksi serabut saraf. Saraf yang paling sering terluka selama operasi panggul berasal dari pleksus lumbosakral dan brakialis (Rata C *et al*, 2016). Nyeri punggung pada responden kanker serviks setelah operasi juga dapat disebabkan oleh terjadinya cedera saraf yang terjadi intra operasi. Pada penelitian ini didapatkan pada kelompok *NACT+* operasi lebih banyak yang mengalami nyeri punggung dibandingkan kelompok operasi saja. Gejala neuropati pada penelitian ini didapatkan hampir sama pada kedua kelompok. Selain dari komplikasi akibat cedera saraf pada saat operasi.

Kemoterapi menyebabkan berkurangnya produksi estrogen dari ovarium sehingga akan menimbulkan gejala menopause seperti kekeringan pada vagina dan atrofi pada dinding vagina. Pada penelitian ini secara signifikan *vaginal symptom* lebih berat pada kelompok operasi saja. Lebih sedikit terjadinya *vaginal symptom* pada kelompok *NACT+* operasi disebabkan oleh usia rata-rata pada kelompok *NACT+* operasi lebih tua dibandingkan dengan kelompok operasi saja (47.04 tahun versus 40.74 tahun) dan status menopause pada kelompok *NACT+* operasi lebih besar dibandingkan dengan kelompok operasi saja .

Seksualitas adalah aspek penting pada penderita dengan keganasan ginekologi dan sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup. Dalam penelitian ini didapatkan penurunan signifikan pada fungsi seksual, aktivitas seksual, dan kenikmatan seksual pada kelompok yang mendapatkan *NACT* berdasarkan kuesioner *EORTC QLQ CX-24*, hal ini juga didapatkan pada penelitian sebelumnya (Kumar dkk, 2007). Pada studi lainnya dinyatakan bahwa 40% sampai 100% individu menghadapi gangguan seksual setelah terapi. Hal ini dikarenakan kanker serviks dan tatalaksananya memiliki efek pada area yang sama pada tubuh yang terlibat dalam respon seksual. Kemoterapi dikaitkan dengan masalah seksual seperti dispareunia, berkurangnya lubrikasi, dan kecemasan tentang performa seksual. Gejala ini juga diikuti setelah dilakukannya pengangkatan kedua ovarium pada saat operasi. Usia yang lebih tua dan status menopause yang lebih besar pada kelompok *NACT+* operasi juga menjadi salah satu faktor yang

menyebabkan fungsi seksual, aktivitas seksual, dan kenikmatan seksual yang lebih rendah. Histerektomi radikal juga memberikan efek kepada fungsi seksual seorang perempuan. Perubahan anatomi dan fungsi vagina yang disebabkan oleh pengobatan dapat menyebabkan rasa sakit atau perdarahan selama hubungan intim, dan kerusakan saraf perifer dan pembuluh darah dapat memengaruhi pelumasan vagina dan pembengkakan pada genital. Demikian pula halnya dengan pengangkatan jaringan dan pembentukan adhesi di vagina yang disebabkan oleh operasi menghasilkan persepsi sempit atau pendek pada vagina dan inelastisitas serta dapat secara negatif mempengaruhi seksualitas perempuan (Xiao M *et al*, 2016). Setelah masalah fungsi seksual diidentifikasi, pendekatan multidisiplin untuk pengobatan termasuk medis, terapi fisik dan manajemen psikologis dapat membantu dengan perubahan fungsi seksual (Simonelli LE , 2017).

Dari penilaian keseluruhan penilaian kualitas hidup berdasarkan hasil kuesioner pada penelitian ini dapat dilihat bahwa domain yang terganggu secara signifikan dan lebih buruk terjadi pada kelompok yang mendapatkan *NACT*. Efek samping multipel terapi didapatkan lebih mempengaruhi kualitas hidup dibandingkan dengan yang hanya mendapatkan terapi tunggal. Ada beberapa faktor lainnya juga yang dapat menyebabkan hal ini. Pertama, dilihat dari segi usia dimana pada kelompok *NACT* rata-rata usia respondennya lebih tua dibandingkan kelompok operasi saja. Semakin tua usia pasien akan meningkatkan risiko kanker serviks. Semakin tua usia

penderita kanker semakin lebih lama orang tersebut terpapar karsinogen dan semakin lemah juga sistem kekebalan tubuh, oleh karena itu dapat menimbulkan risiko untuk menurunnya kualitas hidup pasien kanker serviks. Hal ini serupa dengan studi yang dilakukan oleh Fadhillah (2017) yang mendapatkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kualitas hidup pada penderita kanker serviks yang mendapatkan kemoterapi pada usia di atas 45 tahun, dimana proses degeneratif juga berpengaruh pada kualitas hidup. Kedua, status menopause yang lebih besar pada kelompok *NACT* (75% vs 57,90%), hal ini dapat sangat mempengaruhi fungsi seksual pada responden.

Perawatan komprehensif pasien kanker serviks tidak hanya membutuhkan upaya penyembuhan tetapi juga perhatian terhadap psikologis kebutuhan pasien dan keluarga . Pada studi sebelumnya oleh Herzog T pada tahun 2007 didapatkan kebutuhan pasien kanker serviks dalam beberapa bidang masih belum terpenuhi, di antaranya dukungan emosional; informasi dari dokter mengenai prognosis, pengobatan, dan efek samping; komunikasi dengan keluarga tentang kematian; dan diskusi tentang kemungkinan efek samping seksual . Memberikan dukungan seperti hal tersebut dapat membantu mengurangi efek samping jangka panjang pada penderita kanker serviks. Penderita harus dimotivasi untuk melaporkan tekanan emosional dan psikologis mereka. Tatalaksana penderita kanker serviks harus dapat mengatasi kebutuhan psikologis. Tujuan ini mencakup tiga prinsip tatalaksana psikologis, yaitu intervensi

krisis awal setelah diagnosis, konseling suportif untuk memfasilitasi mekanisme *coping*, dan edukasi untuk perawatan diri yang optimal, termasuk kepatuhan terhadap pengobatan dan rencana tindak lanjut ke depannya. Dukungan psikososial yang efektif untuk pasien kanker serviks harus diberikan bukan hanya pada responden kanker serviks tersebut namun juga untuk pasangannya.

Dalam penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan antara lain yaitu penelitian ini bersifat subjektif pada penilaian kualitas hidup namun sudah minimalisir dengan kriteria inklusi,ekslusi,dan penggunaan kuesioner yang telah tervalidasi. Kemudian, waktu penelitian yang singkat sehingga tidak bisa menilai angka ketahanan hidup 5 tahun pada kedua kelompok, jumlah responden dengan stadium IIB lebih banyak pada kelompok *NACT* , ketidakseragaman dalam melakukan pemeriksaan penunjang pada semua responden (terutama USG atau CT Scan) sebelum dan sesudah *NACT*, dan ketidakseragaman penulisan hasil histopatologi dari berbagai rumah sakit dan lab patologi sehingga banyak poin yang tidak dapat dievaluasi (misalnya ukuran tumor, kedalaman invasi kanker di serviks, keterkaitan parametrium, dan positif atau negatif margin pada hasil operasi).

Pada akhir penelitian didapatkan 2 responden pada penelitian ini meninggal dunia, 1 responden dari kelompok *NACT*+ operasi dan 1 responden dari kelompok operasi saja .

BAB V

PENUTUP

A. Simpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Gejala kelelahan, penurunan nafsu makan, dan fungsi seksual menjadi yang paling terpengaruh pada kualitas hidup setelah pemberian *NACT*.
2. Responden yang langsung menjalani operasi memiliki kualitas hidup yang lebih baik dilihat dari keseluruhan domain penilaian penilaian kualitas hidup.
3. Terapi multipel pada kanker serviks memiliki efek samping yang lebih besar dibandingkan terapi tunggal
4. Setiap modalitas terapi pada kanker serviks memiliki efek samping yang berbeda , maka hasil penelitian ini dapat membantu dokter dan penderita kanker serviks ketika merencanakan terapi selanjutnya.
5. Pemberian *NACT* sebelum operasi meningkatkan operabilitas dan memperbaiki hasil luaran histopatologi.

B. Saran

Sebagai saran dalam penelitian ini adalah :

1. Untuk meningkatkan kualitas hidup pada penderita kanker serviks stadium IB-IIB diperlukan intervensi berupa dukungan biopsikososial religius, seperti .pemberian *hormone replacement therapy*, *moisturerizers* atau lubrikan, dan latihan kegel untuk gangguan fungsi seksual. Memberikan *Cognitive Behavioral Therapy* dan pendekatan spiritual untuk gejala kelelahan dan penurunan nafsu makan.
2. Gangguan fungsi seksual yang muncul sebagai efek samping jangka pendek dan jangka panjang harus didiskusikan dengan penderita kanker serviks sebelum dan sesudah terapi.
3. Berdasarkan hasil penelitian terhadap kualitas hidup pada pasien kanker serviks stadium IB-IIB ini maka disarankan sebaiknya tindakan operasi dilakukan tanpa *NACT* untuk memberikan kualitas hidup yang lebih baik.
4. Melakukan penilaian kualitas hidup pada setiap penderita kanker serviks untuk membantu dokter dan penderita merencanakan terapi dan perawatan ke depannya.
5. Diharapkan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut sebagai *follow up* pemberian adjuvan terapi, angka ketahanan hidup 5 tahun, dan kualitas hidup ke depannya.

6. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai data awal dalam penelitian tentang kualitas hidup pada penderita kanker serviks.

DAFTAR PUSTAKA

- Arbyn M., Anttila A., Jordan J., et al. (2010) European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition—Summary Document. *Annals of Oncology* 21: 448–458
- Andrijono. (2009). Kanker Serviks. Divisi Onkologi, Departemen Obstetri-Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Araújo, J.K.L., Giglio, A.D., Munhoz, B.A., Fonseca, F.L.A., Cruz, F.M. and Giglio, A.D., (2017). Chemotherapy-Induced Fatigue Correlates With Higher Fatigue Scores Before Treatment. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*®, 34(5), pp.404-411.
- Afiyanti, Y., Wardani, I.Y. and Martha, E., 2019. The Quality of Life of Women with Cervical Cancer in Indonesia: A Cross-Sectional Study. *Nurse Media Journal of Nursing*, 9(2), pp.128-140.
- Azmawati MN, Najibah E, Hatta MD, Norfazilah A. (2014). Quality of life by stage of cervical cancer among Malaysian patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. Jan 1;15(13):5283-6.
- Bhatla, N., Berek, J.S., Fredes, M.C., Denny, L.A., Grenman, S., Karunaratne, K., Kehoe, S.T., Konishi, I., Olawaiye, A.B., Prat, J. and Sankaranarayanan, R., (2019). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 145(1), pp.129-135.
- Bjelic-Radisic V, Jensen PT, Vlastic KK, Waldenstrom AC, Singer S, Chie W, Nordin A, Greimel E.(2012). Quality of life characteristics inpatients with cervical cancer. *European journal of cancer*. Nov 1;48(16):3009-18.
- Boussios, S., Pentheroudakis, G., Katsanos, K. and Pavlidis, N., (2012). Systemic treatment-induced gastrointestinal toxicity: incidence, clinical presentation and management. *Annals of gastroenterology*, 25(2), p.106.
- Chen H, Liang C, Zhang L, Huang S, Wu X. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: A randomized study. *Gynecologic oncology*. 2008 Sep 1;110(3):308-15.
- Cho, Y.H., Kim, D.Y., Kim, J.H., Kim, Y.M., Kim, Y.T. and Nam, J.H., (2009). Comparative study of neoadjuvant chemotherapy before radical

hysterectomy and radical surgery alone in stage IB2-IIA bulky cervical cancer. *Journal of gynecologic oncology*, 20(1), pp.22-27.

Chuang FC, Kuo HC. Urological complications of radical hysterectomy for uterine cervical cancer. (2007). *Incont Pelvic Floor Dysfunct.* Sep 1;1(3):77-80.

Dahiya, N., Acharya, A.S., Bachani, D., Sharma, D.N., Gupta, S., Haresh, K.P. and Rath, G.K., 2016. Quality of life of patients with advanced cervical cancer before and after chemoradiotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(7), pp.3095-3099.

DeSouza, N.M., Soutter, W.P., Rustin, G., Mahon, M.M., Jones, B., Dina, R. and McIndoe, G.A., 2004. Use of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy in cervical cancer: monitoring tumour shrinkage and molecular profile on magnetic resonance and assessment of 3-year outcome. *British journal of cancer*, 90(12), pp.2326-2331.

De Valck C, Bensing J, Bruynooghe R, Batenburg V. Cure-oriented versus care-oriented attitudes in medicine. (2000). *Patient Education and Counseling.* 1;45(2):119-26.

du Toit GC, Kidd M. (2015). Prospective quality of life study of South African women undergoing treatment for advanced-stage cervical cancer. *Clinical therapeutics.* Oct 1;37(10):2324-31.

Fadhilla, H.N., Mudigdo, A. and Rahardjo, S.S., 2017. Effect of Age and Socio Economic Status on the Quality of Life of Patients with Cervical Cancer Undertaking Chemotherapy at Dr. Moewardi Hospital Surakarta. *Journal of Epidemiology and Public Health*, 2(1), pp.11-19.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. (2010) GLOBOCAN 2008 v1.2, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer;.

Fernandes WC, Kimura M. (2010). Health related quality of life of women with cervical cancer. *Revista latino-americana de enfermagem* Jun;18(3):360-7.

Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton JT, Eifel P, Bevers TB, Levenback CF, Gershenson DM, Bodurka DC. (2005). Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology.* Oct 20;23(30):7428-36 Pasek M, Suchocka L, Urbański K. Quality of life in cervical cancer patients treated with radiation therapy. *Journal of clinical nursing.* 2013 Mar 1;22(5-6):690-7

- Güngör İ, Oskay Ü, Dişsiz M, Şenyürek N, İnce G, Kocaoğlan İ, Duyar B. (2017). Factors Affecting Quality of Life and Fatigue in Gynaecologic Cancer Patients. *International Journal of Medical Research and Health Sciences*. Jan 1;6(6):109-17.
- Herzog TJ, Wright JD. (2007). The impact of cervical cancer on quality of life—the components and means for management. *Gynecologic oncology*. Dec 1;107(3):572-7.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, (2011) SEER cancer statistics review,1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda (MD). Available at:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/.
- Hosaka, M., Watari, H., Kato, T., Odagiri, T., Konno, Y., Endo, D., Mitamura, T., Kikawa, S., Suzuki, Y. and Sakuragi, N., 2012. Clinical efficacy of paclitaxel/cisplatin as an adjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer who underwent radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Journal of surgical oncology*, 105(6), pp.612-616.
- International Agency for Research on Cancer, 2004. Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: a manual for managers.
- Komite penganggulangan kanker nasional, Kementreian Kesehatan Republik Indonesia. Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks. (2015). Hal 1.
- Kumar V. (2007)The Female Genital System and Breast. In: Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell; Robbins Basic Pathology. 8th Edition..P 716-21.
- Lavdaniti, M. and Tsitsis, N., 2015. Definitions and conceptual models of quality of life in cancer patients. *Health Science Journal*, 9(2), p.1.
- Lonnée-Hoffmann R, Pinas I. (2014). Effects of hysterectomy on sexual function. *Current sexual health reports*. Dec 1;6(4):244-51.
- Luckett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, Hackl NA, Heading G. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Annals of Oncology*. 2011 Feb 21;22(10):2179-90.
- Marks, M., Gravitt, P.E., Gupta, S.B., Liaw, K.L., Tadesse, A., Kim, E., Phongnarisorn, C., Wootipoom, V., Yuenyao, P., Vipupinyo, C. and Sriplienchan, S., 2011. Combined oral contraceptive use increases

- HPV persistence but not new HPV detection in a cohort of women from Thailand. *Journal of Infectious Diseases*, 204(10), pp.1505-1513.
- Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N. and ESMO Guidelines Committee, 2017. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28(suppl_4), pp.iv72-iv83.
- Megari K.(2013). Quality of life in chronic disease patients. *Health Psychology Research*. 24;1(3).
- Mosckiki A, Schiffman M, Burchell A, et al. (2012) Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancer. *Vaccine* 30S F24– F33
- National Comprehensive Cancer Network. (2016) NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): cervical cancer. Version 1.
- Penson DF, Stoddard ML, Pasta DJ, Lubeck DP, Flanders SC, Litwin MS. (2001). The association between socioeconomic status, health insurance coverage, and quality of life in men with prostate cancer. *Journal of clinical epidemiology*. 1;54(4):350-8.
- Perwitasari, D.A., Atthobari, J., Dwiprahasto, I., Hakimi, M., Gelderblom, H., Putter, H., Nortier, J.W., Guchelaar, H.J. and Kaptein, A.A., 2011. Translation and validation of EORTC QLQ-C30 into Indonesian version for cancer patients in Indonesia. *Japanese journal of clinical oncology*, 41(4), pp.519-529.
- Kementrian kesehatan. (2016). Permenkes 64. Tarif dasar pelayanan kesehatan dalam dalam penyelenggaraan BPJS.
- Pieters AJ. (2013). Care and cure: Compete or collaborate? Improving inter-organizational designs in healthcare. A case study in Dutch perinatal care. Tilburg University, School of Economics and Management.
- Pitriani (2013). Faktor Risiko Kejadian Kanker Serviks Pada Pasien Rawat Inap Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin
- Prasongvej P, Nanthakomon T, Jaisin K, Chanthasenanont A, Lertvutivivat S, Tanprasertkul C, Bhamarapratana K, Suwannarurk K. (2017). Quality of Life in Cervical Cancer Survivors and Healthy Women: Thai Urban Population Study. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 18(2):385.
- Quinn, B.A., Deng, X., Colton, A., Bandyopadhyay, D., Carter, J.S. and Fields, E.C., 2019. Increasing age predicts poor cervical cancer

- prognosis with subsequent effect on treatment and overall survival. *Brachytherapy*, 18(1), pp.29-37.
- Oun, R., Moussa, Y.E. and Wheate, N.J., 2018. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton transactions*, 47(19), pp.6645-6653.
- Ratha, C. and Gupta, J., 2016. Core Surgical Skills and Postoperative Care: Answers and Explanations. In *SBA's and EMQs for MRCOG II* (pp. 379-391). Springer, New Delhi.
- Reynoso-Noveron N, Pena-Nieves A, Rodriguez MO, Mohar-Betancourt A. (2017). Cervical Cancer Epidemiology. In : de la Garza-Salazar JG, Moralez-Varquez F, Meneses-Garcia A, editors. Cervical Cancer. Switzerland : Springer ; p. 19-21.
- Rocconi, R.P., Estes, J.M., Leath III, C.A., Kilgore, L.C., Huh, W.K. and Straughn Jr, J.M., 2005. Management strategies for stage IB2 cervical cancer: a cost-effectiveness analysis. *Gynecologic oncology*, 97(2), pp.387-394.
- Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, Snaidas L, Vighi S, Rueda NG, di Paola G. (1997). Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecologic oncology*. Oct 1;67(1):61-9.
- Sekse, R.J.T., Raaheim, M., Blaaka, G. and Gjengedal, E., 2010. Life beyond cancer: women's experiences 5 years after treatment for gynaecological cancer. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 24(4), pp.799-807.
- Simonelli, L.E., Siegel, S.D. and Duffy, N.M., 2017. Fear of cancer recurrence: a theoretical review and its relevance for clinical presentation and management. *Psycho-oncology*, 26(10), pp.1444-1454.
- Stevanovic D, Atilola O, Balhara YP, Avicenna M, Kandemir H, Vostanis P, Knez R, Petrov P. (2015). The relationships between alcohol/drug use and quality of life among adolescents: an international, cross-sectional study. *Journal of Child & Adolescent Substance Abuse*.4;24(4):177-85.
- Sobol, J.B. and Wunsch, H., (2011). Triage of high-risk surgical patients for intensive care. *Critical Care*, 15(2), p.217.
- Soutter WP, Rustin G, Mahon MM, Jones B, Dina R, McIndoe GA.(2004). Use of neoadjuvant chemotherapy prior to radical hysterectomy in

cervical cancer: monitoring tumour shrinkage and molecular profile on magnetic resonance and assessment of 3-year outcome. *British journal of cancer*. May 25;90(12):2326.

Torkzahrani S, Rastegari L, Khodakarami N, Akbarzadeh-Baghian A, Alizadeh K. (2013). Quality of life and its related factors among Iranian cervical cancer survivors. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. Apr;15(4):320.

Wahidin M. Deteksi dini kanker leher Rahim dan kanker payudara di Indonesia tahun 2007 -2014. (2015). *Buletin jendela data dan Informasi kesehatan* . 1 : 9-13.

Warren JB, Heidi G, Valerie J. K. (2009) *Cervical Cancer Screening and Updated*. *Prim Care Clin Office Pract* 36: 131–149

WHOQoL Group. (1995). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine*. Nov 1;41(10):1403-9.

Xiao, M., Gao, H., Bai, H. and Zhang, Z., 2016. Quality of life and sexuality in disease-free survivors of cervical cancer after radical hysterectomy alone: a comparison between total laparoscopy and laparotomy. *Medicine*, 95(36).

Zullo MA, Mancini N, Angioli R, Muzii L, Panici PB. (2003). Vesical dysfunctions after radical hysterectomy for cervical cancer: a critical review. *Critical reviews in oncology/hematology*. Dec 1;48(3):287-93.

Lampiran 1

NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN

Selamat Pagi / Siang / Sore, ibu. Saya, dr.Nurkamilawati Arista, yang akan melakukan penelitian mengenai “ Hubungan pemberian kemoterapi neoadjuvan dengan kualitas hidup pada penderita kanker serviks stadium IB2-IIB”

Pada pedoman penanganan kanker serviks, stadium IB2- IIB dapat terlebih dahulu dilakukan pemberian kemoterapi neoadjuvan (kemoterapi pendahuluan sebelum jenis terapi lainnya seperti operasi pengangkatan Rahim atau terapi sinar) ,kemudian diikuti oleh histerektomi radikal (pengangkatan Rahim) atau radioterapi (terapi sinar). Saat ini, pemberian kemoterapi neoadjuvan sebelum operasi atau radioterapi telah dilakukan sebagai strategi terapi baru untuk kanker serviks stadium IB2-IIB (Hujjion, 2008). Tujuan pemberian kemoterapi neoadjuvan adalah untuk mengurangi ukuran tumor primer termasuk operabilitas , eradikasi mikrometastasis, potensi peningkatan vaskularisasi tumor dan mengurangi jumlah sel hipoksia. Walaupun diagnosis dan penanganan kanker serviks telah berkembang, ada konsekuensi penting yang ditimbulkan oleh kanker serviks itu sendiri dan terapi yang diberikan pada penderita kanker serviks, terutama efek pada kualitas hidup. Penialian kualitas hidup penderita kanker serviks diperlukan untuk perencanaan dan proses monitoring terapi pada penderita kanker

Karena itu saya berharap ibu bersedia ikut dalam penelitian ini secara sukarela dan mengijinkan kami mewawancarai ibu dan ibu bersedia mengisi formulir kuesioner penelitian saya. Bila ibu bersedia, kami mengharapkan ibu memberikan persetujuan secara tertulis. Partisipasi ibu di penelitian ini bersifat sukarela dan tanpa unsur paksaan, oleh karena itu ibu berhak menolak atau mengundurkan diri tanpa risiko kehilangan hak untuk mendapat pelayanan kesehatan di rumah sakit ini.

Jika ibu setuju untuk berpartisipasi, kami akan menanyakan beberapa hal antara lain data pribadi ibu, beberapa gejala efek samping terapi yang dialami, hubungan sosial, adanya pengaruh finansial akibat kanker serviks, serta status kesehatan secara global. Kami menjamin keamanan dan kerahasiaan semua data pada penelitian ini.

Bila ibu merasa masih ada hal yang belum jelas atau belum dimengerti dengan baik, maka ibu dapat menanyakan atau meminta penjelasan pada saya: dr.Nurkamilawati Arista (082271216092)

Jika ibu setuju untuk berpartisipasi, diharapkan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesediaan dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Identitas Peneliti

Nama : dr. Nurkamilawati Arista
Alamat : PPDS OBGIN FK UNHAS
Telepon : 082271216092

**DISETUJUI OLEH KOMITE
ETIK PENELITIAN
KESEHATAN FAK.
KEDOKTERAN UNHAS
Makassar,**

Lampiran 2

**FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN
SETELAH MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

dengan ini menyatakan bahwa setelah saya mendapatkan penjelasan serta memahami sepenuhnya maksud dan tujuan penelitian ini.

Saya Menyatakan setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini. Untuk itu, saya bersedia dan tidak keberatan mematuhi semua ketentuan yang berlaku dalam penelitian ini dan memberikan keterangan yang sebenarnya. Saya menyadari bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapatkan pelayanan kesehatan. Saya juga berhak bertanya atau meminta penjelasan kepada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini. Saya juga telah mengerti bahwa keamanan dan kerahasiaan penelitian ini dijaga sepenuhnya oleh peneliti

Demikian pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

| | NAMA | TANDA TANGAN | TANGGAL |
|----|-------|--------------|---------|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

Penanggung Jawab Penelitian

dr. Nurkamilawati Arista (082271216092)

Lampiran 3

**HUBUNGAN PEMBERIAN KEMOTERAPI NEOADJUVAN
DENGAN KUALITAS HIDUP PADA PENDERITA KANKER
SERVIKS STADIUM IB2- IIB**

I. IDENTITAS PENDERITA

1. No. Registrasi :
2. Rumah sakit :
3. Tanggal MRS :
4. Tanggal KRS :
5. Nama :
6. Alamat :
8. Umur :tahun
9. Status Perkawinan : 1. Kawin 2. TidakKawin
3. Janda
- 10 Pendidikan :
- 11 Pekerjaan :
- 12 No.HP :
- 13 Pekerjaan Suami :
- 14 Jaminan Kesehatan :

II. DATA UMUM PASIEN

1. Berapa Kali menikah :

2. Usia saat senggama pertama kali :
3. Suami berapa kali menikah :
4. GPA : G.....P.....A.....KET.....MOLA.....
5. Riwayat Kontrasepsi :
6. Riwayat penyakit sebelumnya :

III. PRA KEMOTERAPI

A. KLINIS

1. Keluhan :
2. Status penampilan :(Sesuai dengan kriteria WHO)

B. PEMERIKSAAN GINEKOLOGI

1. Permukaanserviks : 1. Rata 2. Berbenjol
2. Pergerakanserviks : 1. Rata 2. Terbatas 3. Terfiksir
3. Keterlibatan parametrium : 1. Ada 2. Tidak
4. Stadium Klinis :

C. LABORATORIUM

- 1 Hb :
- 2 Leukosit :
- 3 Trombosit :
- 4 CT-Scan
Abdomen :
- 5 USG Abdomen :
- 6 Histopatologi :

IV. POST OPERASI

- 1 Jumlah Perdarahan intra operasi :
- 2 Komplikasi Intra Operasi :
- 2 Lama Perawatan :
- 3 Perawatan ICU post operasi : Tidak Ya,Hari
- 4 Transfusi Darah post operasi : Tidak Ya,Bag
- 5 Perkiraan Biaya Perawatan (PMK 64 th 2016) : Rp.....

Lampiran 4

EORTC QLQ-CX24

| Dalam satu minggu terakhir | Tidak sama sekali | sedikit | Agak sering | Sering sekali |
|---|-------------------|---------|-------------|---------------|
| 31. Apakah anda merasakan keram pada bagian perut ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 32. Apakah anda merasakan sulit mengontrol saluran cerna ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 33. Apakah terdapat darah pada feses anda ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 34. Apakah anda sering buang air kecil ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 35. Apakah anda merasakan panas ketika buang air kecil ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 36. Apakah anda mengalami buang air kecil tanpa anda sadari ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 37. Apakah anda mengalami kesulitan pada saat buang air kecil ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 38. Apakah anda merasakan bengkak pada salah satu atau kedua tungkai ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 39. Apakah anda merasakan nyeri pada punggung anda ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40. Apakah anda merasakan mati rasa pada tangan atau kaki anda ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 41. Apakah anda merasakan iritasi atau nyeri pada vagina anda | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 42. Apakah anda mengalami keputihan ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 43. Apakah anda mengalami perdarahan dari jalan lahir ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 44. Apakah anda merasakan kepanasan atau berekringrat ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 45. Apakah anda merasakan tidak menarik akibat penyakit dan terapi yang anda jalani ? | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | | |
|--|--------------------------|----------------|--------------------|----------------------|
| 46. Apakah anda merasakan kurang feminin akibat penyakit dan terapi yang anda jalani ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 47. Apakah anda merasakan kekecewaan pada tubuh anda ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Dalam satu bulan terakhir | Tidak sama sekali | sedikit | Agak sering | Sering sekali |
| 48. Apakah anda mengalami kekhawatiran bahwa seks akan menyakitkan bagi anda ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 49. Apakah anda aktif seksual ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Jawab pertanyaan ini jika anda aktif seksual dalam 4 minggu terakhir | Tidak sama sekali | sedikit | Agak sering | Sering sekali |
| 50. Apakah anda merasakan kekeringan pada vagina pada saat bersenggama ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 51. Apakah anda merasakan vagina anda menjadi pendek ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 52. Apakah anda merasakan vagina anda terasa ketat ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 53. Apakah anda merasakan nyeri pada saat bersenggama ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 54. Apakah anda menikmati aktivitas seksual anda ? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Lampiran 5

TABEL DAMMI

Perbandingan hasil luaran operasi, komplikasi intra operasi, dan perkiraan biaya perawatan antara kelompok *NACT* + operasi dengan kelompok operasi saja

| Karakteristik | Kelompok | | Nilai p |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------|
| | <i>NACT</i> + operasi (n=) | Operasi (n=) | |
| Hb pre operasi (gr/dL) | | | |
| Leukosit pre operasi (/uL) | | | |
| Trombosit pre operasi (/ul) | | | |
| Durasi Operasi (menit) | | | |
| Jumlah Perdarahan intra operasi (cc) | | | |
| Transfusi Intra Operasi | | | |
| Ya | | | |
| Tidak | | | |
| Komplikasi Operasi | | | |
| Trauma ureter | | | |
| Trauma buli-buli | | | |
| Trauma saluran cerna | | | |
| Lama perawatan (hari) | | | |
| Perawatan ICU | | | |
| Ya | | | |
| Tidak | | | |
| Perkiraan Biaya perawatan (Rp) | | | |

Perbandingan kualitas hidup antara kelompok *NACT* + operasi dengan kelompok operasi saja dengan kuesioner *EORTC QLQ-30*

| Domain | <i>NACT</i> + Operasi (n=) | Operasi (n=) | Nilai p |
|-----------------------|--------------------------------|-----------------|---------|
| Status Kesehatan | | | |
| Global | | | |
| Fungsi Fisik | | | |
| Fungsi Peran | | | |
| Fungsi Emosi | | | |
| Fungsi Kognitif | | | |
| Fungsi Sosial | | | |
| Kelelahan | | | |
| Mual muntah | | | |
| Nyeri | | | |
| Dispneu | | | |
| Insomnia | | | |
| Penurunan nafsu makan | | | |
| Konstipasi | | | |
| Diare | | | |
| Kesulitan Finansial | | | |

Perbandingan kualitas hidup antara kelompok *NACT* + operasi dengan kelompok operasi saja dengan kuesioner *EORTC QLQ CX-24*

| Domain | <i>NACT</i> + Operasi (n=) | Operasi (n=) | Nilai p |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------|---------|
| Citra Tubuh | | | |
| Fungsi Seksual | | | |
| Gejala Gastrointestinal | | | |
| Gejala Urogenitalia | | | |
| <i>Vaginal symptom</i> | | | |
| Edema ekstremitas | | | |
| Nyeri punggung | | | |
| Neuropati perifer | | | |
| Gejala menopause | | | |
| Kekhawatiran | | | |
| Seksualitas | | | |
| Aktivitas seksual | | | |
| Kenikmatan seksual | | | |

Lampiran 6



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu
 JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.
 Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed,PhD, SpGK TELP: 081225704670 e-mail : agussalimbukhari@yahoo.com

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 310/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2019

Tanggal: 30 April 2019

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

| | | | |
|------------------------------------|--|--|------------------------------|
| No Protokol | UH19010047 | No Protokol | Sponsor |
| Peneliti Utama | dr. Nurkamilawati Arista | Sponsor | |
| Judul Peneliti | Hubungan Pemberian Kemoterapi Neoadjuvan Dengan Kualitas Hidup Pada Penderita Kanker Servik Stadium Ib2-lib | | |
| No Versi Protokol | 2 | Tanggal Versi | 9 April 2019 |
| No Versi PSP | 2 | Tanggal Versi | 9 April 2019 |
| Tempat Penelitian | RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin , RSI Faisal dan RS Ibnu Sina Makassar | | |
| Jenis Review | <input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal | Masa Berlaku 30 April 2019 sampai 30 April 2020 | Frekuensi review lanjutan |
| Wakil Ketua Komisi Etik Penelitian | Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K) | Tanda tangan | |
| Sekretaris Komisi Etik Penelitian | Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K) | Tanda tangan | |

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan