

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Serviks

2.1.1 Definisi Kanker Serviks

Kanker merupakan istilah umum yang dipakai untuk menunjukkan neoplasma ganas, dan ada banyak tumor atau neoplasma lain yang tidak bersifat kanker. Neoplasma secara harfiah berarti “pertumbuhan baru”. Suatu neoplasma, adalah masa abnormal jaringan yang pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkoordinasikan dengan pertumbuhan jaringan normal serta terus demikian walaupun rangsangan yang memicu perubahan tersebut telah berhenti (Susanti, 2017).

Serviks adalah bagian dari rahim yang paling sempit, terhubung ke fundus uteri oleh uterine isthmus. Serviks berasal dari bahasa latin yang berarti leher. Bentuknya silinder atau lebih tepatnya kerucut. Serviks letaknya menonjol melalui dinding vagina anterior atas. Bagian yang memproyeksikan ke dalam vagina disebut sebagai portio vaginalis. Bagian luar dari serviks menuju ostium eksternal disebut ektoserviks. Lorong antara ostium eksterna ke rongga endometrium disebut sebagai kanalis endoservikalis (Heffner, L.J. Schust, 2014).

Kanker leher rahim (*Carsinoma Serviks Uteri*) adalah kanker yang dapat menyerang wanita yang pernah melakukan hubungan seksual dengan faktor pencetusnya adalah *Human Papiloma Virus* (HPV) (Kabuhung & Ningrum, 2014). Proses terjadinya kanker ini dimulai dengan sel yang mengalami mutasi lalu berkembang menjadi sel displastik sehingga terjadi kelainan epitel yang disebut displasia. Dimulai dari displasia ringan, displasia sedang, displasia berat, dan akhirnya menjadi karsinoma in-situ (KIS), kemudian berkembang lagi

menjadi karsinoma invasif. Tingkat displasia dan KIS dikenal juga sebagai tingkat pra-kanker. Dari displasia menjadi karsinoma in-situ diperlukan waktu 1-7 tahun, sedangkan karsinoma in-situ menjadi karsinoma invasif berkisar 3-20 tahun (Sogukopinar, 2013).

2.1.2 Epidemiologi Kanker Serviks

Di Indonesia, ditemukan 36.633 (9,2%) kasus baru kanker serviks pada tahun 2020 (Globocan, 2020). Sedangkan data yang diolah berdasarkan Data Riset Kesehatan Dasar 2019 Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dan Data Penduduk Sasaran – Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan bahwa kejadian kanker serviks di Provinsi Kalimantan Selatan dengan jumlah absolut sebesar 1.406 penderita (Dinas Kesehatan Provinsi, 2019).

Ketahanan hidup seorang penderita penyakit kanker serviks tergantung pada stadium yang diderita yakni *five year survival rate* untuk stadium I, II, III dan IV adalah 85%,60%,33%,7% (Trijayanti, 2017). Berdasarkan distribusi umur laporan FIGO (*Internasional Federation Of Gynecology and Obstetrics*) tahun 1988, kelompok umur 30-39 tahun dan kelompok umur 60-69 tahun terlihat sama banyaknya. Secara umum, stadium IA lebih sering ditemukan pada kelompok umur 30-39 tahun, sedangkan untuk stadium IB dan II sering ditemukan pada kelompok umur 40-49 tahun, stadium III dan IV sering ditemukan pada kelompok umur 60-69 tahun (Norwitz, E. Schorge, 2015).

2.1.3 Etiologi Kanker Serviks

Sel kanker serviks pada awalnya berasal dari sel epitel pada serviks yang mengalami mutasi sehingga terjadi perubahan yang abnormal. Keadaan sel yang tumbuh tidak terkendali dan keadaan abnormal sel yang tidak dapat diperbaiki inilah yang menyebabkan pertumbuhan menjadi kanker. Ada beberapa kejadian yang erat hubungannya dengan

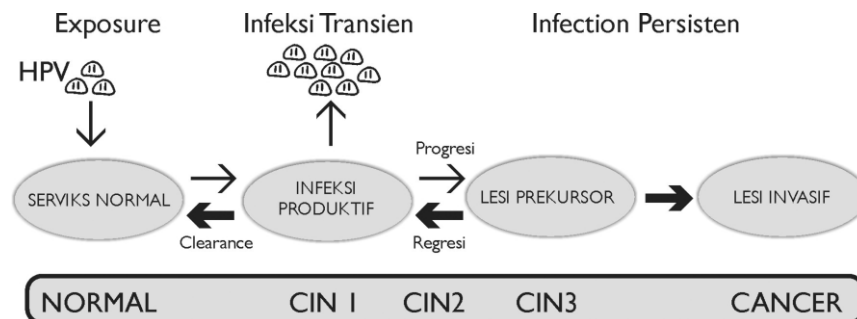
kejadian kanker serviks yaitu insiden kanker sering terjadi pada mereka yang sudah menikah dibanding dengan yang belum menikah, dapat juga dialami pada wanita pada coitus pertama yang dialami pada usia sangat muda, kejadian meningkat dengan tingginya paritas dan jarak persalinan yang terlalu dekat, serta pada golongan dengan sosial ekonomi rendah yang berhubungan dengan masalah higienis seksual yang kurang bersih, pada mereka yang sering berganti-ganti pasangan (*promiskuitas*), perokok dan pada wanita yang terinfeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) tipe 16 atau 18 (Trijayanti, 2017).

Penyebab utama kanker serviks adalah virus yang disebut *Human Papilloma Virus* (HPV). HPV tersebar luas, dapat menginfeksi kulit dan mukosa epitel. HPV dapat menyebabkan manifestasi klinis baik lesi yang jinak maupun lesi kanker. Tumor jinak yang disebabkan infeksi HPV yaitu veruka dan kondiloma akuminata sedangkan tumor ganas anogenital adalah kanker serviks, vulva, vagina, anus dan penis. Sifat onkogenik HPV dikaitkan dengan protein virus E6 dan E7 yang menyebabkan peningkatan proliferasi sel sehingga terjadi lesi pre kanker yang kemudian dapat berkembang menjadi kanker (Cunningham, FG. Mcdonald, 2014).

HPV merupakan penyebab bagi kanker serviks sel skuamosa pada serviks yang merupakan salah satu jenis kanker serviks yang paling sering terjadi. Pada tipe skuamosa, 99,7% DNA HPV dapat diisolasi terutama HPV 16 dan familinya tipe 31,33,35,52 dan 58. Tipe adenosa berhubungan dengan HPV 18 dan familinya tipe 39, 45, 59, 68 serta tergantung usia (Trijayanti, 2017).

Onkoprotein E6 dan E7 pada kanker serviks merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Onkoprotein E6 akan mengikat P53 yang menyebabkan Tumor Supresor Gen (TSG) P53 akan kehilangan fungsinya dan onkoprotein E7 akan mengikat TSG Rb sehingga ikatan

ini akan menyebabkan terlepasnya E2F yang membuat siklus sel berjalan tanpa terkontrol (Trijayanti, 2017).



Gambar 2.1 Perjalanan Penyakit Kanker Serviks

Sumber: Rasjidi (2009)

2.1.4 Faktor Risiko Kanker Serviks

Ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks antara lain:

1. Usia

Perjalanan penyakit menunjukkan kasus dengan usia >35 tahun memiliki angka yang cukup tinggi yaitu 60,6%. Pada usia >35 tahun diketahui bahwa peningkatan risiko kanker serviks 4,23 kali lebih besar dari pada usia 35 tahun. Rata-rata umur penderita kanker leher rahim berada di antara 30-70 tahun, terutama wanita yang telah melakukan hubungan seksual sebelum usia 20 tahun. Risiko terjadinya kanker serviks lebih besar dua kali lipat pada wanita yang melakukan hubungan seksual sebelum usia 20 tahun (Trijayanti, 2017).

Risiko terjadinya kanker serviks meningkat hingga 2 kali lipat setelah usia 35-60 tahun. Meningkatnya risiko kanker pada usia lanjut dikarenakan meningkatnya waktu pemaparan terhadap karsinogen dan melemahnya sistem kekebalan tubuh pada usia lanjut. Usia dewasa muda, yaitu usia antara 18 sampai 40 tahun

sering berhubungan dengan masa subur. Pada periode ini masalah kesehatan berganti dengan gangguan kehamilan, kelelahan kronis akibat merawat anak, tuntutan karir, kegemukan, kanker, depresi, dan penyakit serius tertentu mulai menggerogoti di usia ini (Trijayanti, 2017).

2. Hubungan Seksual Pada Usia Muda (Pernikahan Dini)

Wanita yang melakukan hubungan seksual di usia muda akan meningkatkan risiko untuk terkena kanker serviks. Hal ini dikarenakan sel kolumnar serviks lebih peka terhadap metaplasia selama usia dewasa, sehingga wanita yang berhubungan seksual sebelum usia 20 tahun akan beresiko untuk terkena kanker serviks dua kali lipat. Pada usia di bawah 20 tahun, organ reproduksi wanita belum mencapai kematangan. Usia kematangan reproduksi wanita adalah usia 20-35 tahun. Dan apabila wanita mengandung pada usia dibawah 20 tahun akan lebih berisiko tinggi terkena infeksi HPV (Trijayanti, 2017).

Pada usia 20-40 tahun, disebut sebagai masa dewasa dini yang disebut juga usia reproduktif. Sehingga pada masa ini diharapkan orang telah mampu untuk memecahkan masalah-masalah yang dihadapi dengan tenang secara emosional, perkembangan fisiknya, maupun kemampuannya dalam hal kehamilan baik kelahiran bayinya. Usia pernikahan dini jelas berpengaruh, menurut suatu penelitian menghubungkan terjadinya karsinoma serviks dengan usia saat seorang wanita mulai aktif berhubungan seksual. Karsinoma serviks cenderung timbul saat mulai aktif berhubungan seksual pada usia kurang dari 17 tahun, lebih dispesifikan bahwa umur antara 15-20 tahun merupakan periode yang rentan. Periode rentan ini berhubungan dengan kiatnya proses metaplasia pada usia pubertas, sehingga jika ada yang mengganggu proses metaplasia tersebut misalnya infeksi akan memudahkan beralihnya proses menjadi

displasia yang lebih berpotensi untuk terjadinya keganasan. Kemudian berdasarkan studi ilmiah, ditemukan perbedaan statistik yang bermakna antara wanita yang menikah usia 15-19 tahun dengan wanita yang menikah usia 20-24 tahun, yaitu wanita yang menikah usia 15-19 cenderung untuk terkena kanker serviks. Dikarenakan epitel serviks wanita remaja sangat rentan terhadap bahan-bahan karsinogenik yang ditularkan melalui hubungan seksual didinding epitel serviks wanita dewasa (Susanti, 2017).

3. Pasangan Seksual >1

Perilaku seksual berupa berganti pasangan seks akan meningkatkan penularan penyakit kelamin. Penyakit yang ditularkan seperti infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) telah terbukti dapat meningkatkan timbulnya kanker serviks, penis dan vulva. Resiko terkena kanker serviks menjadi 10 kali lipat pada wanita yang mempunyai partner seksual 6 orang atau lebih. Di samping itu, virus herpes simpleks tipe-2 dapat menjadi faktor pendamping (Susanti, 2017).

4. Merokok

Merokok dapat menurunkan daya tahan tubuh. Beberapa penelitian menyatakan hubungan kebiasaan merokok dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks. Dalam penelitian yang dilakukan di *Karolinska Institute* di Swedia yang dipublikasikan oleh *British Journal Cancer* pada tahun 2001. Zat nikotin serta racun yang masuk kedalam darah melalui asap rokok dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya kondisi *Cervical Neoplasia* atau tumbuhnya sel yang abnormal pada leher rahim. Oleh karena itu, wanita yang merokok memiliki risiko 2 kali lebih besar terkena kanker serviks dibandingkan dengan wanita yang tidak merokok (Susanti, 2017).

Terdapat data yang mendukung terjadinya kanker serviks, salah satunya disebabkan oleh rokok dan adanya hubungan antara

merokok dengan kanker sel skuamosa pada serviks. Mekanisme kerja bisa langsung (aktivitas mutasi mukus serviks telah ditunjukkan pada perokok) atau melalui efek immunosupresif dari perokok. Bahan karsinogenik spesifik dari tembakau pada rokok dapat dijumpai dalam serviks wanita yang merokok. Bahan ini dapat merusak DNA sel epitel skuamosa dan bersamaan dengan infeksi HPV dapat menjadi keganasan (Trijayanti, 2017).

5. Penggunaan Jangka Panjang (>5 Tahun) Kontrasepsi Oral

Kontrasepsi oral yang digunakan secara luas dewasa ini umumnya merupakan kombinasi antara estrogen dan progestin. Kurang lebih 100 juta perempuan di seluruh dunia menggunakan kontrasepsi oral kombinasi. Kontrasepsi oral dapat berbentuk pil kombinasi, sekuensial, mini atau pasca senggama dan bersifat reversibel. Kontrasepsi oral kombinasi merupakan campuran estrogen sintetik seperti etinilestradiol dan satu dari beberapa steroid C19 dengan aktivitas progesterone seperti noretindron. Kontrasepsi ini mengandung dosis estrogen dan progesteron yang tetap. Pemakaian kontrasepsi dengan kandungan estrogen dapat berisiko karena merangsang penebalan dinding pada endometrium dan merangsang sel-sel endometrium sehingga dapat berubah menjadi sel kanker (Trijayanti, 2017).

6. Paritas

Wanita yang memiliki jumlah paritas >3 memiliki risiko 5,5 kali lebih besar untuk terjadinya kanker serviks daripada wanita yang memiliki jumlah paritas ≤ 3 . Perempuan dengan paritas tinggi memiliki hubungan dengan terjadinya eversi pada epitel kolumnar serviks selama kehamilan yang dapat menyebabkan dinamika baru epitel metaplasia imatur yang dapat meningkatkan risiko transformasi pada sel sehingga memudahkan untuk terinfeksi HPV. Semakin sering melahirkan, semakin tinggi risiko terkena kanker

serviks. Kelahiran yang berulang kali akan mengakibatkan trauma pada serviks. Terjadinya perubahan hormon pada wanita selama kehamilan ketiga akan mengakibatkan wanita lebih mudah terkena infeksi HPV. Ketika hamil wanita memiliki imunitas yang rendah sehingga memudahkan masuknya HPV kedalam tubuh yang berujung pada pertumbuhan kanker (Trijayanti, 2017).

7. Infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV)

Penyebab terbesar dari kanker serviks adalah *Human Papilloma Virus*. Jenis virus yang paling banyak menyebabkan kanker serviks adalah HPV tipe 16 dan 18 yang sebagian besar 70% mengakibatkan kanker leher rahim (Susanti, 2017).

8. Defisiensi Zat Gizi

Seseorang yang melakukan diet ketat dan kurangnya mengonsumsi vitamin A, C, dan E setiap harinya akan menurunkan kekebalan tubuh sehingga akan mudah terinfeksi. Serta pada beberapa penelitian yang menyimpulkan bahwa defisiensi asam folat dapat meningkatkan risiko terjadinya displasia ringan dan sedang, serta mungkin juga meningkatkan risiko terjadinya kanker serviks pada wanita yang makanannya rendah beta karoten dan retinol (vitamin A) (Susanti, 2017).

9. Status Sosial Ekonomi

Wanita dengan tingkat pendapatan yang rendah akan mengalami kesulitan dalam mengakses pelayanan kesehatan yang adekuat termasuk melakukan pemeriksaan *Pap Smear*, sehingga deteksi dini dan *skrining* untuk mendeteksi infeksi HPV menjadi kurang dan terapi pencegahan akan terhambat apabila terkena kanker serviks (Rasjidi, 2009).

10. Tingkat Pendidikan Rendah

Tingkat pendidikan seseorang dapat mendukung atau mempengaruhi tingkat pengetahuan seseorang dan taraf pendidikan yang rendah selalu berhubungan dengan informasi dan pengetahuan yang terbatas, semakin tinggi pendidikan seseorang semakin tinggi pula pemahaman seseorang terhadap informasi yang didapat dan pengetahuannya pun akan semakin tinggi. Pendidikan yang rendah menyebabkan seseorang tidak peduli terhadap program kesehatan yang ada, sehingga mereka tidak mengenal bahaya yang mungkin terjadi. Walaupun ada sarana yang baik belum tentu mereka tahu menggunakannya (Susanti, 2017).

Pendidikan dan pendapatan keluarga dihubungkan dengan nutrisi yang dikonsumsi sehari-hari, higiene serta kepatuhan untuk melakukan pemeriksaan secara teratur. Pendidikan yang rendah menyebabkan seseorang tidak mengenal bahaya yang mungkin terjadi. Walaupun ada sarana yang baik belum tentu mereka tahu menggunakannya. Dengan pendidikan yang tinggi maka semakin banyak seseorang mengetahui tentang permasalahan yang menyangkut perbaikan lingkungan dan hidupnya (Susanti, 2017).

2.1.5 Klasifikasi Kanker Serviks

International Federation of Gynecologists and Obstetricians Staging System for Cervical Cancer (FIGO) pada tahun 2009 menetapkan suatu sistem stadium kanker sebagai berikut:

Tabel 2.1 Klasifikasi Staging Kanker Serviks FIGO (2009)

Stadium	Karakteristik
0	Lesi belum menembus membrane basalis
I	Lesi tumor masih terbatas di serviks
IA1	Lesi telah menembus membrane basalis <3mm dengan diameter permukaan tumor <7mm
IA2	Lesi telah menembus membrane basalis >3mm tetapi <5mm dengan diameter permukaan tumor <7mm
IB1	Lesi terbatas di serviks dengan ukuran lesi primer <4cm
IB2	Lesi terbatas di serviks dengan ukuran lesi primer >4cm
II	Lesi telah keluar dari serviks (meluas ke parametrium dan sepertiga proksimal vagina)
IIA	Lesi telah meluas ke sepertiga proksimal vagina
IIB	Lesi telah meluas ke parametrium tetapi tidak mencapai dinding panggul
III	Lesi telah keluar dari serviks (menyebar ke parametrium dan atau sepertiga vagina distal)
IIIA	Lesi menyebar ke sepertiga vagina distal
IIIB	Lesi menyebar ke parametrium sampai dinding panggul
IV	Lesi menyebar keluar organ genitalia
IVA	Lesi meluas ke rongga panggul, dan atau menyebar ke mukosa vesika urinaria
IVB	Lesi meluas ke mukosa rectum dan atau meluas ke organ jauh

Secara histopatologi, kanker serviks terdiri atas berbagai jenis. Dua bentuk yang sering dijumpai adalah karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Sekitar 85% merupakan karsinoma serviks jenis skuamosa (epidermoid), 10% jenis adenokarsinoma, serta 5% adalah jenis adenoskuamosa, *clear cell*, *small cell*, *verucous*, dan lain-lain (Rasjidi, 2009).

1. CIN 1 (Cervical Intraepithelial Neoplasia), perubahan sel-sel abnormal lebih kurang setengahnya. Berdasarkan pada keberadaan dari displasia yang dibatasi pada dasar ketiga dari lapisan serviks, atau epithelium (dahulu disebut displasia ringan). Ini dipertimbangkan sebagai *low-grade lesion* (luka derajat rendah).
2. CIN 2, perubahan sel-sel abnormal lebih kurang tiga perempatnya, dipertimbangkan sebagai luka derajat tinggi (*high-grade lesion*). Ia merujuk pada perubahan-perubahan sel displastik yang dibatasi pada

dasar dua pertiga dari jaringan pelapis (dahulu disebut displasia sedang atau moderat).

3. CIN 3, perubahan sel-sel abnormal hampir seluruh sel adalah luka derajat tinggi (*high grade lesion*). Yaitu merujuk pada perubahan-perubahan prakanker pada sel-sel yang mencakup lebih besar dari dua pertiga dari ketebalan pelapis serviks, termasuk luka-luka ketebalan penuh yang dahulunya dirujuk sebagai displasia dan karsinoma yang parah ditempat asal.

2.1.6 Manifestasi Klinis Kanker Serviks

Gejala klinis dari kanker serviks sangat tidak khas pada stadium dini. Biasanya sering ditandai sebagai fluor dengan sedikit darah, perdarahan post koital atau perdarahan pervagina yang diduga sebagai perpanjangan waktu haid. Pada stadium lanjut baru terlihat tanda-tanda yang lebih khas untuk kanker serviks, baik berupa perdarahan yang hebat, fluor albus yang berbau dan rasa sakit yang sangat hebat (Susanti, 2017).

Pada fase prakanker, sering tidak ditandai dengan gejala atau tanda-tanda yang khas. Namun, kadang dapat ditemui gejala-gejala berupa keputihan atau keluar cairan encer dari vagina. Cairan yang keluar dari vagina ini makin lama makin berbau busuk karena adanya infeksi dan nekrosis jaringan. Perdarahan setelah senggama (*post coital bleeding*) yang kemudian berlanjut ke perdarahan yang abnormal. Pada tahap invasif dapat muncul cairan berwarna kekuning-kuningan, berbau dan dapat bercampur dengan darah. Timbul gejala-gejala anemia akibat dari perdarahan yang abnormal. Timbul nyeri pada daerah panggul (*pelvic*) atau pada daerah perut bagian bawah bila terjadi peradangan pada panggul. Bila nyeri yang terjadi dari daerah pinggang ke bawah, kemungkinan terjadi hidronefrosis. Selain itu masih mungkin terjadi nyeri pada tempat-tempat lainnya. Pada stadium kanker lanjut, badan menjadi kurus karena kekurangan gizi, edema pada kaki, timbul iritasi

pada kandung kemih dan poros usus besar bagian bawah (*rectum*), terbentuknya viskelvaginal dan rektovaginal, atau timbul gejala-gejala lain yang disebabkan oleh metastasis jauh dari kanker serviks sendiri (Susanti, 2017).

2.1.7 Patofisiologi Kanker Serviks

Petanda tumor atau kanker adalah pembelahan sel yang tidak dapat dikontrol sehingga membentuk jaringan tumor. Mekanisme pembelahan sel yang terdiri dari 4 fase yaitu G1, S, G2 dan M harus dijaga dengan baik. Selama fase S, terjadi replikasi DNA dan pada fase M terjadi pembelahan sel atau mitosis. Sedangkan fase G (Gap) berada sebelum fase S (Sintesis) dan fase M (Mitosis). Dalam siklus sel p53 dan pRb berperan penting, dimana p53 memiliki kemampuan untuk mengadakan apoptosis dan pRb memiliki kontrol untuk proses proliferasi sel itu sendiri (Susanti, 2017).

Infeksi dimulai dari virus yang masuk kedalam sel melalui mikro abrasi jaringan permukaan epitel, sehingga dimungkinkan virus masuk ke dalam sel basal. Sel basal terutama sel sistem terus membelah, bermigrasi mengisi sel bagian atas, berdiferensiasi dan mensintesis keratin. Pada HPV yang menyebabkan keganasan, protein yang berperan banyak adalah E6 dan E7. mekanisme utama protein E6 dan E7 dari HPV dalam proses perkembangan kanker serviks adalah melalui interaksi dengan protein p53 dan retinoblastoma (Rb). Protein E6 mengikat p53 yang merupakan suatu gen supresor tumor sehingga sel kehilangan kemampuan untuk mengadakan apoptosis. Sementara itu, E7 berikatan dengan Rb yang juga merupakan suatu gen supresor tumor sehingga sel kehilangan sistem kontrol untuk proses proliferasi sel itu sendiri. Protein E6 dan E7 pada HPV jenis yang resiko tinggi mempunyai daya ikat yang lebih besar terhadap p53 dan protein Rb, jika dibandingkan dengan HPV yang tergolong resiko rendah. Protein

virus pada infeksi HPV mengambil alih perkembangan siklus sel dan mengikuti deferensiasi sel (Susanti, 2017).

Karsinoma serviks umumnya terbatas pada daerah panggul saja. Tergantung dari kondisi imunologik tubuh penderita KIS akan berkembang menjadi mikro invasif dengan menembus membrana basalis dengan kedalaman invasi $<1\text{mm}$ dan sel tumor masih belum terlihat dalam pembuluh limfa atau darah. Jika sel tumor sudah terdapat $>1\text{mm}$ dari membrana basalis, atau $<1\text{mm}$ tetapi sudah tampak dalam pembuluh limfa atau darah, maka prosesnya sudah invasif. Tumor mungkin sudah menginfiltrasi stroma serviks, akan tetapi secara klinis belum tampak sebagai karsinoma. Tumor yang demikian disebut sebagai ganas praklinik (tingkat IB-occult). Sesudah tumor menjadi invasif, penyebaran secara limfogen melalui kelenjar limfa regional dan secara perkontinuitatum (menjalar) menuju fornices vagina, korpus uterus, rektum, dan kandung kemih, yang pada tingkat akhir (terminal stage) dapat menimbulkan fistula rektum atau kandung kemih. Penyebaran limfogen ke parametrium akan menuju kelenjar limfa regional melalui ligamentum latum, kelenjar-kelenjar iliak, obturator, hipogastrika, prasakral, praaorta, dan seterusnya secara teoritis dapat lanjut melalui trunkus limfatikus di kanan dan vena subklavia di kiri mencapai paru-paru, hati, ginjal, tulang dan otak (Susanti, 2017).

Perjalanan penyakit kanker serviks dari pertama kali terinfeksi memerlukan waktu sekitar 10-15 tahun. Oleh sebab itu, kanker serviks biasanya ditemukan pada wanita yang sudah berusia sekitar 40 tahun. Ada empat stadium kanker serviks yaitu Stadium satu kanker masih terbatas pada serviks (IA dan IB), pada stadium dua kanker meluas di serviks tetapi tidak ke dinding pinggul (IIA menjalar ke vagina, IIB menjalar ke vagina dan rahim), pada stadium III kanker menjalar ke vagina, dinding pinggul dan nodus limpa (IIIA menjalar ke vagina, IIIB menjalar ke dinding pinggul, menghambat saluran kencing,

mengganggu fungsi ginjal dan menjalar ke nodus limpa), pada stadium empat kanker menjalar ke kandung kemih, rektum, atau organ lain (IVA: Menjalar ke kandung kencing, rectum, nodus limpa, IVB: Menjalar ke panggul dan nodus limpa panggul, perut, hati, sistem pencernaan, atau paru-paru) (Susanti, 2017).

2.1.8 Pemeriksaan Penunjang dan Diagnostik

Pemeriksaan pada kanker serviks bisa dilakukan dengan mendeteksi sel kanker secara dini (Rahayu, 2015), antara lain:

1. IVA (*Inspeksi Visual Asam Asetat*)

Metode pemeriksaan ini dilakukan dengan mengoleskan serviks atau leher rahim dengan asam asetat. Kemudian, pada serviks diamati apakah terdapat kelainan seperti area berwarna putih. Jika tidak ada perubahan warna, dapat dianggap tidak terdapat inspeksi pada serviks. Pemeriksaan ini dilakukan hanya untuk deteksi dini.

2. *Pap Smear*

Metode tes *pap smear* yang umum, yaitu dokter menggunakan sikat untuk mengambil sedikit sampel sel – sel serviks. Kemudian sel – sel tersebut akan dianalisis di laboratorium. Tes itu dapat menyikapi apakah terdapat infeksi, radang, atau sel–sel abnormal.

3. *Thin Prep*

Metode *thin prep* lebih akurat dibandingkan *pap smear*. Jika *pap smear* hanya mengambil sebagian dari sel–sel serviks, metode *thin prep* akan memeriksa seluruh bagian serviks. Hasilnya akan jauh lebih akurat dan tepat.

4. *Kolposkopi*

Prosedur *kolposkopi* akan dilakukan dengan menggunakan alat yang dilengkapi lensa pembesar untuk mengamati bagian yang terinfeksi. Tujuannya untuk menentukan apakah ada lesi atau jaringan yang

tidak normal pada serviks. Jika ada yang tidak normal, biopsi (pengambilan sejumlah kecil jaringan dari tubuh) dilakukan dan pengobatan untuk kanker serviks segera dimulai.

5. *Test DNA-HPV*

Sel serviks dapat diuji untuk keberadaan DNA dari *Human Papilloma Virus* (HPV) melalui tes ini. Tes ini dapat mengidentifikasi tipe apakah HPV yang dapat menyebabkan kanker serviks.

2.1.9 Pencegahan Kanker Serviks

Berdasarkan keputusan menteri kesehatan No. 796/MENKES/SK/VII tahun 2010 tentang pencegahan kanker payudara dan kanker leher rahim. Terdapat tiga pencegahan kanker serviks, yaitu:

1. Pencegahan Primer

Pencegahan primer berupa menghindari faktor-faktor risiko. Pencegahan primer yang diberikan seperti promosi kesehatan dan proteksi spesifik. Pencegahan primer bermaksud untuk menurunkan risiko, dapat dilakukan dengan cara pemberian edukasi terhadap bahaya kanker serviks, perilaku hidup sehat, perilaku seksual yang aman serta pemberian vaksin HPV. Pendekatan seperti ini sangat memberikan peluang yang besar serta *cost effective* namun membutuhkan waktu yang cukup lama. Apabila seseorang memiliki persepsi yang baik tentang kesehatan, maka orang itu akan berusaha menghindari atau meminimalkan segala sesuatu yang akan berpeluang untuk terjadinya penyakit, setidaknya ia akan mencoba untuk berperilaku mendukung dalam peningkatan derajat kesehatan dengan cara pencegahan secara dini (Susanti, 2017).

2. Pencegahan Sekunder

Pencegahan sekunder adalah penemuan dini, diagnosis dini, dan terapi dini. Pencegahan sekunder termasuk *skrining* dan deteksi dini,

seperti *Pap Smear*, *Koloskopi*, *Thin Prep*, dan *Inspeksi Visual* dengan *Asam Asetat* (IVA).

3. Pencegahan Tersier

Pencegahan tersier merupakan upaya peningkatan penyembuhan, *survival rate*, kualitas hidup dalam terapi kanker. Terapi ditujukan pada penatalaksanaan nyeri, paliasi, dan rehabilitasi.

4. Pemberian Vaksin HPV

Vaksinasi HPV yang diberikan kepada pasien bisa mengurangi infeksi Human Papiloma Virus, karena mempunyai kemampuan proteksi >90%. Tujuan dari vaksin propilaktik dan vaksin pencegah adalah untuk mencegah perkembangan infeksi HPV dan rangkaian dari event yang mengarah ke kanker serviks (Rasjidi, 2009).

2.1.10 Terapi Kanker Serviks

Keberhasilan terapi kanker serviks tergantung stadium yang diderita. Kemungkinan keberhasilan di stadium I adalah 85%, stadium II adalah 60%, dan stadium III adalah 40%. Pengobatan kanker serviks berdasarkan stadium. Pada stadium IB-IIA dapat dilakukan dengan cara radiasi (penyinaran), pembedahan, dan kemoterapi, sedangkan untuk stadium IIB-IV dilakukan radiasi saja atau dikombinasikan dengan kemoterapi (*kemoradiasi*). Pembedahan biasanya mengambil daerah yang terserang kanker, biasanya uterus dan leher rahim (Trijayanti, 2017).

Pemilihan pengobatan untuk kanker serviks tergantung pada lokasi dan ukuran tumor, stadium penyakit, usia, keadaan umum penderita dan rencana penderita untuk hamil kembali (Trijayanti, 2017).

1. Pembedahan

Pembedahan pada *karsinoma in situ* (kanker yang terbatas pada lapisan serviks paling luar). Seluruh kanker dapat diangkat dengan bantuan pisau bedah. Dengan pengobatan tersebut penderita masih

bisa untuk hamil. Kanker bisa kembali kambuh, penderita dianjurkan menjalani pemeriksaan ulang dan *pap smear* setiap tiga bulan selama satu tahun pertama dan selanjutnya setiap 6 bulan. Jika penderita tidak memiliki rencana untuk hamil lagi disarankan untuk menjalani *histerektomi*. Pada kanker invasif, dilakukan *histerektomi* dan pengangkatan struktur disekitarnya (*histerektomi radikal*) serta kelenjar getah bening. *Histerektomi* adalah suatu tindakan pembedahan yang bertujuan untuk mengangkat uterus (rahim) dan serviks (total) ataupun salah satunya (subtotal).

2. Radioterapi

Terapi penyinaran (radioterapi) efektif untuk mengobati kanker invasif yang masih terbatas pada daerah panggul. Radioterapi ini menggunakan sinar berenergi tinggi untuk merusak sel-sel kanker dan menghentikan pertumbuhannya. Efek samping dari radioterapi ini biasanya iritasi *rectum* dan vagina, kerusakan kandung kemih, *rectum* dan ovarium berhenti berfungsi.

Radioterapi merupakan terapi yang menggunakan sinar ionisasi (sinar X) untuk merusak sel-sel kanker. Terapi radiasi bertujuan untuk merusak sel tumor pada serviks serta mematikan parametrial dan nodus limpa pada pelvik. Kanker serviks stadium II B, III, IV diobati dengan radiasi. Metoda radioterapi disesuaikan dengan tujuannya yaitu tujuan pengobatan kuratif atau paliatif. Pengobatan kuratif ialah mematikan sel kanker serta sel yang telah menjalar ke sekitarnya dan atau bermetastasis ke kelenjar getah bening panggul, dengan tetap mempertahankan sebanyak mungkin kebutuhan jaringan sehat di sekitar seperti rektum, vesika urinaria, usus halus, ureter. Radioterapi dengan dosis kuratif hanya akan diberikan pada stadium I sampai III B. Bila sel kanker sudah keluar rongga panggul, maka radioterapi hanya bersifat paliatif yang diberikan secara selektif pada stadium IV A (Susanti, 2017).

Ada 2 macam radioterapi, yaitu berupa radiasi eksternal yakni sinar berasal dari sebuah mesin besar penderita tidak perlu dirawat di rumah sakit, penyinaran biasanya dilakukan sebanyak 5 hari/minggu selama 5-6 minggu. Sedangkan radiasi internal merupakan zat radioaktif terdapat di dalam sebuah kapsul dimasukkan langsung ke dalam serviks. Kapsul ini dibiarkan selama 1-3 hari dan selama itu penderita dirawat di rumah sakit. Pengobatan ini bisa diulang beberapa kali selama 1-2 minggu. Efek samping dari terapi penyinaran adalah iritasi rektum dan vagina, kerusakan kandung kemih dan rectum, ovarium berhenti berfungsi (Susanti, 2017).

Selama menjalani radioterapi penderita tidak boleh melakukan hubungan seksual. Kadang setelah radiasi internal, vagina menjadi lebih sempit dan kurang lentur, sehingga bisa menyebabkan nyeri ketika melakukan hubungan seksual. Untuk mengatasi hal ini, penderita diajari untuk menggunakan dilator dan pelumas dengan bahan dasar air. Pada radioterapi juga bisa timbul diare dan sering berkemih (Susanti, 2017).

3. Kemoterapi

Kemoterapi dilakukan jika kanker telah menyebar keluar panggul. Obat anti kanker bisa diberikan melalui suntikan intravena atau melalui mulut. Kemoterapi diberikan dalam suatu siklus (periode pengobatan diselingi dengan periode pemulihan).

4. Terapi Biologis

Menggunakan zat-zat untuk memperbaiki sistem kekebalan tubuh dalam melawan penyakit. Terapi biologis dilakukan pada kanker yang telah menyebar ke bagian tubuh lainnya. Terapi biologis yang

paling sering digunakan adalah interferon, yang bisa dikombinasikan dengan kemoterapi.

2.1.11 Prognosis

Prognosis pada kanker serviks tergantung dari stadium kanker. Pada pengobatan 5 tahun pada stadium awal memiliki prognosis yang lebih baik atau invasif sebesar 92%, *survival rate* 5 tahun secara keseluruhan stadium kanker serviks sebesar 72%. Prognosis pada kanker yang sudah bermetastasis ke organ lain pasti memiliki prognosis yang lebih buruk dikarenakan pengobatan pada lesi lokal lebih baik dibandingkan pengobatan sistemik seperti kemoterapi. Dengan pengobatan 80-90% wanita dengan kanker stadium I dan 50%-65% dari mereka dengan kanker stadium II masih hidup 5 tahun kemudian setelah terdiagnosis. Sekitar 25%-35% pada wanita dengan kanker stadium III dan 15% atau lebih dari kanker stadium IV yang dapat hidup setelah 5 tahun (Trijayanti, 2017).

Faktor-faktor yang menentukan prognosis adalah usia penderita, keadaan umum, tingkat klinik keganasan, sitopatologi sel tumor, kemampuan ahli atau tim ahli yang menangannya, sarana pengobatan yang ada (Susanti, 2017).

Tabel 2.2 Persentase Prognosis Harapan Hidup Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Penyebarannya (Susanti, 2017)

Stadium	Penyebaran Kanker Serviks	% Harapan Hidup (Setelah 5 Tahun)
0	Karsinoma insitu	100%
I	Terbatas pada uterus	85%
II	Menyerang luar uterus tetapi meluas ke dinding pelvis	60%
III	Meluas ke dinding pelvis dan atau sepertiga bawah vagina atau hidronefrosis	33%
IV	Menyerang mukosa kandung kemih atau rektum (meluas keluar pelvis)	7%

Karsinoma Serviks yang tidak diobati atau tidak memberikan respons terhadap pengobatan, 95% akan mengalami kematian dalam 2 tahun setelah timbul gejala. Pasien yang menjalani histerektomi dan memiliki resiko tinggi terjadinya rekurensi harus terus diawasi karena lewat deteksi dini dapat diobati dengan radioterapi. Setelah histerektomi radikal, terjadi 80% rekurensi dalam 2 tahun (Susanti, 2017).

2.2 Kemoterapi

2.2.1 Definisi Kemoterapi

Pengobatan penyakit kanker telah dikembangkan menjadi berbagai macam pengobatan. Diantaranya terapi farmakologi, radioterapi, kemoterapi, hormonoterapi, imunoterapi dan tindakan pembedahan. Terapi tersebut dapat menimbulkan berbagai risiko, sehingga pasien penderita kanker memerlukan pendekatan sistemik pada pengobatan penyakit tersebut. Sebagian besar penderita kanker memilih untuk terapi kemoterapi, terapi ini menjadi pilihan utama yang tersedia saat ini untuk mengatasi kanker. Kemoterapi merupakan terapi kanker yang melibatkan penggunaan zat kimia ataupun obat-obatan yang tujuannya untuk membunuh sel-sel kanker (Trijayanti, 2017).

Kemoterapi adalah penatalaksanaan kanker dengan pemberian obat melalui infus, tablet, atau intramuskuler. Obat kemoterapi digunakan terutama untuk membunuh sel kanker dan menghambat perkembangannya. Tujuan pengobatan kemoterapi tergantung pada jenis kanker dan stadiumnya saat didiagnosis. Kemoterapi terkadang merupakan pilihan pertama dalam menangani kanker, karena kemoterapi bersifat sistemik berbeda dengan radiasi atau pembedahan yang bersifat lokal sehingga kemoterapi dapat menjangkau sel-sel kanker yang telah menjalar dan menyebar ke bagian tubuh yang lain (Mariani, 2018).

Pengobatan kemoterapi pada umumnya diberikan sesuai dengan siklus pada setiap jenis kanker. Distribusi berdasarkan jumlah kemoterapi dari sebuah penelitian menunjukkan paling banyak frekuensi kemoterapi yaitu 3-6 kali. Ada perbedaan siklus antar satu jenis kanker dengan jenis yang lainnya, pada umumnya jarak antar siklus yaitu selama 3 minggu. Satu pengobatan kemoterapi diperlukan waktu beberapa bulan, lama waktu yang diperlukan tergantung banyaknya faktor dan akan berbeda untuk setiap pasien (Trijayanti, 2017).

2.2.2 Tujuan Kemoterapi

Tujuan dilakukan kemoterapi pada pasien kanker yaitu (Mariani, 2018):

1. Sebagai terapi induksi sehingga kemoterapi merupakan satu-satunya pilihan terapi bagi pasien yang dikarenakan sel kanker telah menyebar dan tidak ada pilihan terapi lainnya.
2. Sebelum pembedahan dimana kemoterapi untuk mengecilkan ukuran tumor sebelum dibedah.
3. Setelah pembedahan, kemoterapi untuk mengurangi penyebaran atau kambuhnya kanker.
4. Sebagai pengobatan lokal, obat kemoterapi disuntikkan langsung ke dalam tumor.

Kemoterapi dapat digunakan sebagai (Susanti, 2017):

1. Terapi utama pada kanker stadium lanjut.
2. Terapi adjuvant atau tambahan setelah pembedahan untuk meningkatkan hasil pembedahan dengan menghancurkan sel kanker yang mungkin tertinggal dan mengurangi resiko kekambuhan kanker.
3. Terapi neoadjuvant yaitu sebelum pembedahan untuk mengurangi ukuran tumor dan untuk mengurangi gejala terkait kanker yang menyebabkan ketidaknyamanan serta memperbaiki kehidupan pasien (stadium lanjut atau terjadinya rekurensi).

4. Memperpanjang masa hidup pasien (stadium lanjut atau terjadinya rekurensi).

2.2.3 Mekanisme Kerja Kemoterapi

Obat kemoterapi terutama bekerja pada DNA yang merupakan komponen utama gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Oleh karena itu, obat kemoterapi tidak hanya bekerja pada sel kanker tetapi juga pada sel yang sehat. Mekanisme obat kemoterapi yaitu (Mariani, 2018):

1. Menghambat atau mengganggu sintesa DNA atau RNA.
2. Merusak replikasi DNA.
3. Mengganggu transkripsi DNA oleh RNA.
4. Mengganggu kerja gen.

2.2.4 Efek Samping Kemoterapi

Efek samping dari kemoterapi dapat berupa (Susanti, 2017):

1. Lemas yang terjadi mendadak atau perlahan dan tidak langsung menghilang saat beristirahat, kadang berlangsung terus sampai akhir pengobatan.
2. Mual dan muntah berlangsung singkat atau lama. Dapat diberikan obat anti mual sebelum, selama, dan sesudah pengobatan.
3. Gangguan pencernaan yang disebabkan oleh beberapa obat kemoterapi seperti dapat menyebabkan diare, bahkan hingga terjadi dehidrasi berat sehingga harus dirawat atau terjadinya sembelit. Bila terjadi diare disarankan mengurangi makan-makanan yang mengandung serat, buah dan sayur. Juga harus mengonsumsi air untuk mengatasi kehilangan cairan. Tetapi jika terjadi sembelit maka perlu mengonsumsi buah, sayur, dan makan-makanan yang berserat.
4. Sariawan, yang ditandai dengan luka dalam rongga mulut dan menimbulkan nyeri pada tenggorokan. Hal ini disebabkan karena

kemoterapi membuat rusaknya sel-sel yang melapisi bibir atau mulut.

5. Kerontokan rambut (*alopesia*) bersifat sementara, biasanya terjadi dua atau tiga minggu setelah kemoterapi dimulai. Dapat juga menyebabkan rambut patah didekat kulit kepala.
6. Otot dan saraf akibat beberapa obat kemoterapi dapat menyebabkan kesemutan dan mati rasa pada jari tangan dan kaki serta kelemahan pada otot kaki.
7. Efek pada darah akibat beberapa jenis obat kemoterapi dapat berpengaruh pada kerja sumsum tulang sehingga jumlah sel darah merah menurun. Yang paling sering adalah penurunan sel darah putih (leukosit). Penurunan sel darah terjadi setiap kemoterapi, dan tes darah biasanya dilakukan sebelum kemoterapi berikutnya untuk memastikan jumlah sel darah telah kembali normal.
8. Efek samping yang ditimbulkan akibat kemoterapi dapat berpengaruh terhadap psikologis seperti, kecemasan, stress, sering marah, tidak percaya diri dan pasien merasa menjadi beban dalam keluarga.

2.2.5 Obat Kemoterapi (Sitostatika)

Tabel 2.3 Penggolongan Obat Sitostatika berdasarkan Mekanisme Kerja (Mariani, 2018)

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Indikasi	Efek Samping	Jenis Obat	
				Generik	Brandname
<i>Alkylating agents</i>	Mengubah struktur dan fungsi DNA sehingga tidak dapat berkembangbiak	Leukemia, <i>myeloma multiple</i> , melanoma malignan, serviks dan kolon rectum	Mual, muntah, rambut rontok, iritasi kandung kemih, trombosit menurun	Busulfan Carboplatin Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide Ifosfamide Procarbazine Oxaliplatin Fluorourasil	Myleran dan busulfex Paraplatin Gliadel dan BiCNU Platinol & Platinol AQ Cytosan dan Neosar Ifex dan Holoxan Matulane Eloxatin Fluorouracil BDL 205, Curacil
Antimetabolit	Menghambat enzim-enzim yang digunakan sebagai bahan	Leukemia, kanker payudara, ovarium, serviks dan	Ruam kulit, warna kulit menjadi gelap, dan	Methotrexate	Methotrexat Ebewe, Methotrexat Kalbe dan Sanotrexat

	penyusun DNA	saluran pencernaan	gagal ginjal	Asparaginase Azatidine Cladribine Cytarabine Fludarabine Hydroxyurea Mercaptopurine Pentostatin Thioguanine Bleomycin Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Etoposide Gemcitabine Idarubicin Irinotecan Mitoxantrone Plicamycin Teniposide Topotecan Doxatacel Paclitaxel Vinblastine Vincristin Mytociin C	Leukoinase Optimine Leustatin Cytosar, Cytosar-U, dan Terabine Fludara dan Oforta Hydrea, Droxia, Siklos, dan Mytocel Purinetol dan Purixan Nipent Tabloid Bleocin Cosmegen Actinomycin Cerubidine Caelyx dan Sandobicin Rubisandin dan Estales Etopul dan Posyd Gemzar Idamycin PFS dan Idamycin Campto dan Romisan Novantrone Mitharain Vuman Hycamtin Taxotere dan Docefres Anzatex, Ebetaxel, Paxus, Santotaxel, dan Sindaxel Vinblastin sulfat DBL dan Vinblastin PCH Vincristine PCH dan Vincristin sulfat DBL Mitomycin dan Mutamycin
Topoisomerase Inhibitors	Mengganggu enzim topoisomerase sehingga DNA tidak terbentuk	Leukemia, paru-paru, ovarium, serviks dan saluran pencernaan	Fibrosis paru-paru, sakit dada, hipotensi, demam, dan panas dingin		
Penghambat microtubule	Menghalangi mitosis secara inhibisi fungsi kromatin	Paru-paru, payudara, myeloma, serviks, limfoma dan leukemia	Rontok rambut, mual muntah, nyeri otot, dan ruam kulit		
Antracycline	Membentuk ikatan kompleks untuk mengikat DNA sel	Ovarium, kandung kemih, kanker paru-paru, kanker serviks, kanker payudara, limfoma dan leukemia	Reaksi alergi, hilangnya nafsu makan, mual muntah, demam, dan kadar gula darah tinggi		
Hormon	Mempengaruhi sel kanker dengan reseptor hormon kompetitif inhibitor	Limfoma, leukimia, dan myeloma	Rambut rontok, nyeri dan ruam kulit	Estrogen Progestin Androgen	Tamoxifen dan Raloxifen Medroprogesteron

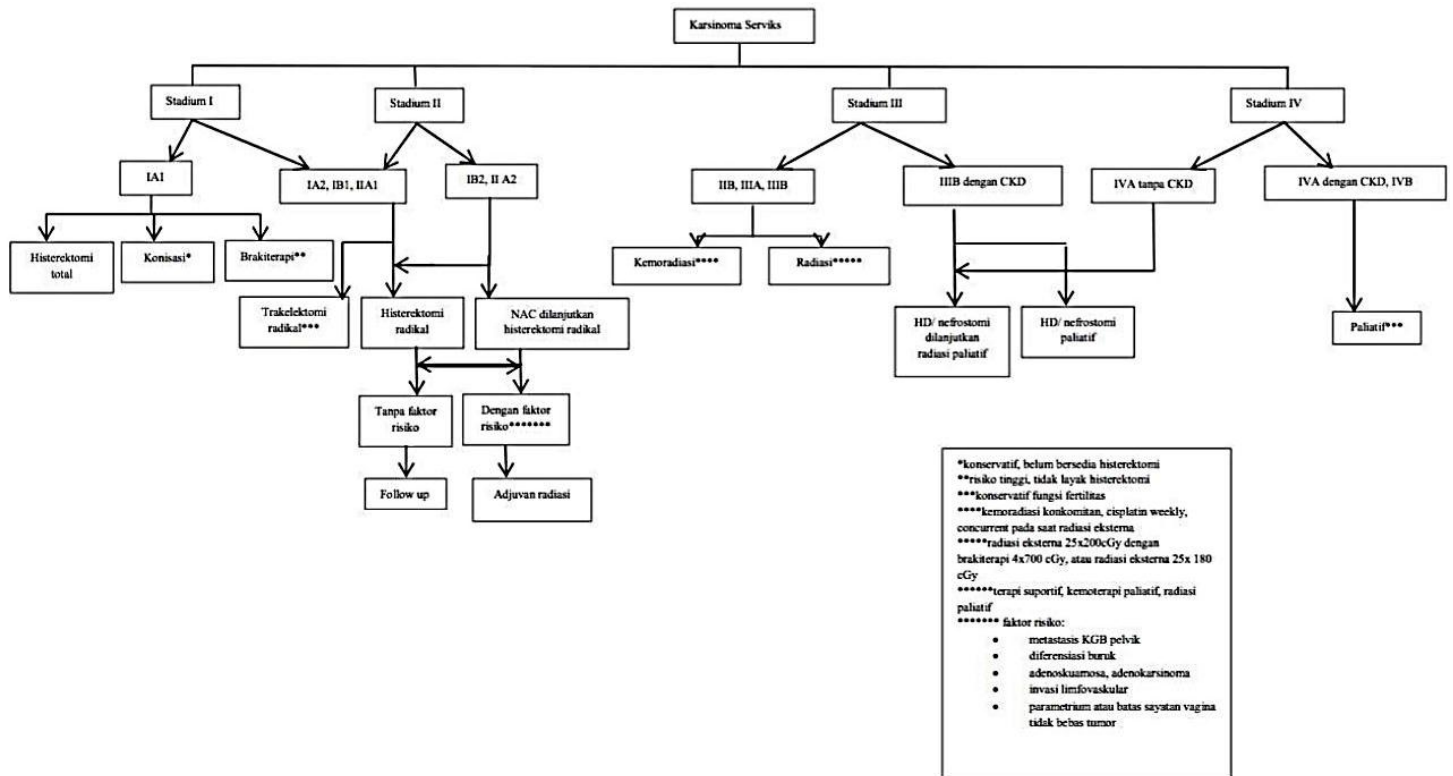
Beberapa kasus, kemoterapi kombinasi telah digunakan untuk penyakit metastase karena terapi dengan dosis tunggal belum memberikan keuntungan yang memuaskan. Contoh obat yang digunakan pada kasus kanker serviks antara lain CAP (*Cyclophosphamide Adriamycin Platamin*), PVB (*Platamin Vele Bleomycin*) dan lain – lain. Beberapa obat kemoterapi yang paling sering digunakan sebagai terapi awal atau bersamaan terapi radiasi pada stadium IIA, IIB, IIIA, IIIB, IVA adalah cisplatin dan fluoruracil. Sedangkan Obat kemoterapi yang paling sering digunakan untuk kanker serviks stage IVB atau *recurrent* adalah mitomycin, paclitaxel, dan ifosamide (Susanti, 2017).

Kemoterapi pada penderita kanker serviks dilakukan pada kasus kanker dengan stadium sedang dan lanjut pra-operasi atau kasus rekuren, metastasis. Tumor dengan ukuran besar dan relatif sulit diangkat dengan operasi dapat mengecil dengan kemoterapi, meningkatkan keberhasilan pada tindakan operasi dan tambahan kemoterapi yang tepat dapat meningkatkan sensitivitas terhadap tindakan radiasi. Kemoterapi yang sering digunakan pada penderita kanker serviks secara klinis adalah cisplatin, karboplatin, siklofosfamid, ifosfamid, taksan, irinotekan, bleomisin (Trijayanti, 2017).

Terapi paliatif (*supportive care*) merupakan terapi yang lebih difokuskan pada peningkatan kualitas hidup pasien, seperti mengonsumsi makanan yang mengandung nutrisi, pengontrol sakit (*pain control*). Manajemen Nyeri Kanker Berdasarkan kekuatan obat anti nyeri kanker, dikenal 3 tingkatan obat (Kumar, Cotran, 2015) yaitu antara lain:

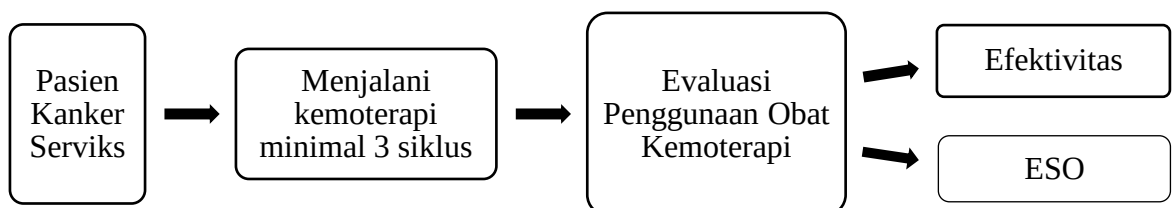
1. Nyeri ringan (VAS 1-4) dimana obat yang dianjurkan antara lain Asetaminofen atau golongan OAINS (Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid).
2. Nyeri sedang (VAS 5- 6) digunakan obat kelompok opioid ringan seperti kodein dan tramadol.

3. Nyeri berat (VAS 7-10) dimana obat yang dianjurkan adalah kelompok opioid kuat seperti morfin dan fentanyl.



Gambar 2.2 Algoritma Penanganan Kanker Serviks Invasif (Kemenkes, 2016)

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep Penelitian