HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN USIA DEBUT SEXUAL DENGAN KANKER SERVIKS PADA USIA REPRODUKTIF

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

RAISSYA KEIKAZITA ARVASABELLA, 030002300194

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JULI dan 2026

Bidang Ilmu : Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

Hubungan Usia Menarche dan Usia Debut Sexual dengan Kanker Serviks pada Usia Reproduktif

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

RAISSYA KEIKAZITA ARVASABELLA, 030002300194

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN USIA DEBUT SEXUAL DENGAN KANKER SERVIKS PADA USIA REPRODUKTIF

Raissya Keikazita Arvasabella

030002300194

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu, Tanggal 18 Juni 2026

Pembimbing



(Prof. Dr. dr. Raditya Wratsangka, Sp.OG, Subsp. Obginsos)

NIK: 1588/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN USIA DEBUT SEXUAL DENGAN KANKER SERVIKS PADA USIA REPRODUKTIF

Nama Mahasiswa: Raissya Keikazita Arvasabella

NIM: 030002300194

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari ……., Tanggal……2026

Ketua Penguji

Nama: …….

NIK: ……

Anggota Penguji I

Nama: Prof. Dr. dr. Raditya Wratsangka, Sp.OG, Subsp. Obginsos

NIK: 1588/USAKTI

Anggota Penguji II

Nama: ……

NIK: …….

Jakarta, …… 2026

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny,Sp.FK

NIK: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama	: Raissya Keikazita Arvasabella
NIM	: 030002300194
Program Studi	: Pendidikan Dokter
Alamat Korespondensi	: Jl. Pisangan Raya No. 107, Cirendeu, Ciputat Timur, Tangerang Selatan, Banten.
Telepon/ mobile	: 08111182835
E-mail	: raissya.arvasabella@gmail.com
Judul Skripsi	: Hubungan Usia Menarche dan Usia Debut Sexual dengan Kanker Serviks pada Usia Reproduktif

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi ataas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana semestinya.



Jakarta, 18 Juni 2026

Raissya Keikazita Arvasabella

030002300194

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL……....i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING……..ii
HALAMAN PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI iv
DAFTAR TABEL vii
DAFTAR GAMBAR viii
DAFTAR LAMPIRAN ix
DAFTAR ARTI SINGKATAN x
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 3
1.3 Tujuan 3
1.3.1 Tujuan umum 3
1.3.2 Tujuan khusus 3
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3
BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 5
2.1 Tinjauan Pustaka 5
2.1.1 Anatomi dan histologi serviks uteri 5
2.1.2 Kanker serviks ……...6
2.1.3 Menarche 15
2.1.4 Debut Seksual 16
2.1.7 Hubungan Usia Menarche dan Usia Debut Sexual..... 19
2.2 Ringkasan pustaka 20
BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 24
3.1 Kerangka konsep 24
3.2. Definisi operasional 25
BAB IV METODE 29
4.1 Desain 29
4.2 Lokasi dan waktu 29
4.2.1 Lokasi penelitian 29
4.2.2 Waktu penelitian 29
4.3 Populasi dan subjek 29

4.3.1 Populasi..... 29
4.3.1.1 Populasi target..... 29
4.3.2 Subjek 30
4.3.3 Kriteria pemilihan subjek..... 30
4.4 Bahan dan instrumen..... **31**
4.5 Analisis statistik..... **32**
4.7 Etika penelitian..... **33**
4.8 Penjadwalan penelitian..... **34**
DAFTAR PUSTAKA..... 35
LAMPIRAN……..39

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan pustaka 20
Tabel 3. Definisi operasional 25
Tabel 4. Penjadwalan pelaksanaan penelitian 34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi serviks uteri 6
Gambar 2. Kerangka teori 23
Gambar 3. Kerangka konsep 24
Gambar 4. Alur kerja 33

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Informed consent 40
Lampiran 2. Formulir persetujuan 41
Lampiran 3. Lembar kuesioner 42
Lampiran 4. Dummy tabel 43

DAFTAR ARTI SINGKATAN

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AFSI	Age at First Sexual Intercourse
AOR	Adjusted Odds Ratio
ARV	Antiretroviral
ASR	Age-Standardized Rate
CI	Confidence Interval
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CPS	Combined Positive Score
CTRT	Chemoradiotherapy / Kemoradioterapi
DKI	Daerah Khusus Ibukota
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EBRT	External Beam Radiotherapy
ESI	Early Sexual Intercourse
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
ESP	European Society of Pathology
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
HDI	Human Development Index
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPO	Hipotalamus–Hipofisis–Ovarium
HPV	Human Papillomavirus
HR-HPV	High-Risk Human Papillomavirus
HSIL	High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICC	Invasive Cervical Cancer
IFLS	Indonesian Family Life Survey
IGBT	Image-Guided Brachytherapy

IMS	Infeksi Menular Seksual
IPM	Indeks Pembangunan Manusia
KB	Keluarga Berencana
LH	Luteinizing Hormone
LR-HPV	Low-Risk Human Papillomavirus
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
Rb	Retinoblastoma (protein)
RSCM	Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SCJ	Squamocolumnar Junction
SD	Standar Deviasi
SDKI	Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia
SK	Surat Keputusan
SLN	Sentinel Lymph Node
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Tumor, Node, Metastasis
VIA	Visual Inspection with Acetic Acid
VVF	Vesicovaginal Fistula
WHO	World Health Organization

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker serviks merupakan keganasan yang menyerang sel-sel epitel serviks, yaitu bagian inferior uterus yang menghubungkan korpus uteri dengan vagina. Kanker serviks berkembang melalui proses karsinogenesis yang diawali oleh perubahan zona transformasi serviks, yang dikenal sebagai lesi prakanker dan berkembang menjadi kanker serviks invasif.[1]

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), terdapat 662.301 kasus baru dan 348.874 kematian pada tahun 2022.[2] Berdasarkan data registrasi kanker berbasis rumah sakit di RS Kanker Dharmais tahun 2023, menunjukkan bahwa kanker serviks menempati peringkat kedua kanker terbanyak pada perempuan, dengan proporsi 10,4% dari total 4.889 kasus kanker pada perempuan, setelah kanker payudara (41,2%). Tingginya peringkat ini menegaskan bahwa kanker serviks masih menjadi beban keganasan utama pada populasi perempuan di Indonesia, khususnya pada layanan rujukan tersier.[3]

Dari sisi kesintasan, data pasien kanker tahun 2018 yang dipantau hingga akhir 2023 menunjukkan bahwa angka survival kanker serviks di RS Kanker Dharmais mengalami penurunan progresif, dari 69,9% pada tahun pertama menjadi 46,2% pada tahun kelima. Angka kesintasan ini secara konsisten lebih rendah dibandingkan kanker payudara dan kanker kolorektal, yang mengindikasikan prognosis kanker serviks yang relatif buruk.[3]

Infeksi persisten oleh *Human papillomavirus* risiko tinggi (*high-risk HPV*/HR-HPV) merupakan faktor etiologi utama kanker serviks dan terdeteksi pada hampir seluruh kasus kanker serviks invasif.[4] HPV ditularkan terutama melalui kontak seksual. Dari lebih dari 100 genotipe HPV, tipe 16 dan 18 bertanggung jawab atas sekitar 70% kasus kanker serviks.[5]

Dampak penyakit ini tidak hanya terbatas pada mortalitas, tetapi juga mencakup penurunan kualitas hidup akibat nyeri kronis, gangguan fungsi

reproduksi, serta efek samping terapi jangka panjang. Di negara berpenghasilan rendah, kanker serviks semakin berat akibat keterbatasan akses terhadap skrining dan tata laksana, sehingga sebagian besar kasus terdeteksi pada stadium lanjut.[6] Kondisi tersebut berdampak dengan kemungkinan kesembuhan yang menurun drastis dari 80-93% pada stadium awal menjadi kurang dari 15% pada stadium lanjut.

Kejadian kanker serviks merupakan penyakit multifaktorial yang dipengaruhi oleh karakteristik sosiodemografi, faktor perilaku (usia menarche, usia debut seksual, riwayat persalinan, penggunaan kontrasepsi hormonal, kebiasaan merokok), serta faktor medis (riwayat IMS, infeksi HPV, status vaksinasi HPV).[7] Di antara faktor-faktor tersebut, usia menarche dan usia debut sexual menarik perhatian karena keduanya menandai dimulainya paparan epitel serviks terhadap perubahan hormonal dan risiko infeksi HPV, namun bukti epidemiologis mengenai peran usia menarche secara khusus masih inkonsisten.

Penelitian Sharma (2018) melaporkan bahwa wanita yang mengalami menarche pada usia 13-14 tahun memiliki peluang mengalami kanker serviks 2,9 kali lipat lebih tinggi dibandingkan wanita dengan usia menarche >14 tahun (OR = 2,91; 95% CI: 1,18–7,20).[8] Secara terpisah, Kusuma (2019) menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara usia debut sexual <20 tahun dengan kejadian kanker serviks (OR = 2,061).[9]

Secara biologis, periode setelah menarche dikenal sebagai *window of vulnerability*, yaitu ketika epitel serviks masih berada dalam proses maturasi dan metaplasia aktif sehingga lebih rentan terhadap infeksi HPV. Hipotesis ini menyatakan bahwa semakin pendek interval antara menarche dan usia debut seksual, semakin tinggi risiko infeksi HPV.[4] Namun, beberapa studi, termasuk laporan Adhikari, *et al* (2019), tidak menemukan bukti konsisten mengenai hubungan langsung antara interval tersebut dan risiko infeksi atau lesi serviks.[10]

Temuan tersebut menunjukkan adanya inkonsistensi antara teori biologis dan data epidemiologis, sehingga memerlukan klarifikasi lebih lanjut melalui penelitian pada populasi spesifik. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk

menganalisis distribusi dan rerata kedua faktor tersebut serta hubungannya dengan kejadian kanker serviks pada wanita usia reproduktif di Indonesia.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara usia menarche dan debut sexual dengan kanker serviks pada wanita usia reproduktif?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk menurunkan angka kejadian kanker serviks pada wanita usia reproduktif di Indonesia.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengidentifikaasi karakteristik sosiodemografi subjek.
2. Untuk mengidentifikasi distribusi usia menarche pada wanita usia reproduktif.
3. Untuk mengidentifikasi distribusi usia debut seksual pada wanita usia reproduktif.
4. Untuk menganalisis hubungan usia menarche dengan kejadian kanker serviks pada wanita usia reproduktif.
5. Untuk menganalisis hubungan usia debut seksual dengan kejadian kanker serviks pada wanita usia reproduktif.

1.4 Hipotesis

- Terdapat hubungan antara usia menarche dengan kejadian kanker serviks pada wanita usia reproduktif.
- Terdapat hubungan antara usia debut seksual dengan kejadian kanker serviks pada wanita usia reproduktif.

1.5 Manfaat

- Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

  Diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan peneliti dalam penerapan ilmu di bidang studi riset kedokteran, khususnya mengenai faktor resiko kanker serviks. Proses penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kemampuan berpikir kritis, sistematis, dan analitis.

- Bagi profesi

Diharapkan dapat menjadi bahan referensi bagi tenaga kesehatan dalam mengidentifikasi faktor risiko kanker serviks sejak dini. Pemahaman mengenai hubungan usia menarche dan usia debut seksual dengan kanker serviks dapat mendukung upaya skrining yang lebih terarah serta memperkuat konseling kesehatan reproduksi pada wanita usia reproduktif di tingkat layanan primer.

- Bagi masyarakat

  Diharapkan dapat memberikan informasi dan meningkatkan pengetahuan masyarakat, khususnya wanita usia reproduktif, mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks. Masyarakat diharapkan lebih sadar akan pentingnya menjaga kesehatan reproduksi serta melakukan upaya pencegahan dan deteksi dini.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Anatomi dan histologi serviks uteri

Uterus memiliki panjang sekitar 8 cm, lebar 5 cm, dan ketebalan 2–3 cm. Uterus terdiri atas korpus uteri dengan fundus uteri di bagian superior, dan leher (*serviks uteri*) di bagian inferior. Di antara korpus uteri dan serviks terdapat isthmus uteri, yaitu daerah penyempitan dengan panjang sekitar 1 cm.[14] Serviks merupakan organ fibromuskular yang berbentuk seperti silinder dengan saluran sentral yang disebut kanalis servikalis.[11] Kanalis servikalis bermuara ke kavum uteri melalui ostium internum dan ke vagina melalui ostium eksternum.[12,13]

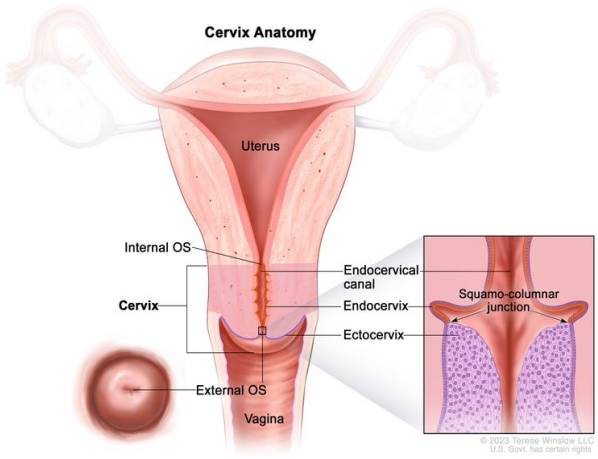
Serviks terbagi menjadi 2 bagian utama, yaitu endoserviks dan ektoserviks. Endoserviks adalah bagian dalam serviks yang melapisi kanalis servikalis menuju uterus sedangkan ektoserviks adalah bagian luar serviks yang berbentuk bulat dan menghadap ke vagina. Endoserviks dilapisi oleh epitel kolumnar selapis (*simple columnar epithelium*) yang terdiri dari sel sekretorik penghasil mukus dan sel siliata, serta berkesinambungan dengan epitel kavum uteri. Sebaliknya, ektoserviks dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis tidak berkeratin (*stratified squamous non-keratinized epithelium*) yang berkesinambungan dengan epitel vagina. Pada ektoserviks, struktur kelenjar hampir tidak ditemukan sehingga menjadi salah satu perbandingan histologis dengan endoserviks.[14]

Pertemuan antara endoserviks dan ektoserviks membentuk *squamocolumnar junction* (SCJ). SCJ bersifat dinamis dan lokasinya berubah sepanjang kehidupan perempuan, dipengaruhi oleh usia, hormon, kehamilan, serta proses persalinan. *Original* SCJ, yang sudah terbentuk sejak masa embriologi, pada masa kanak-kanak hingga sekitar awal menstruasi terletak sangat dekat dengan ostium uteri eksternum.[15]

Memasuki masa pubertas, peningkatan kadar estrogen menginduksi pembesaran serviks dan pemanjangan kanalis servikalis sehingga terjadi eversi epitel kolumnar ke permukaan ektoserviks, yang dikenal sebagai ektropion. Secara

klinis, ektropion tampak sebagai area kemerahan pada ektoserviks akibat tipisnya lapisan epitel kolumnar sehingga vaskularisasi stroma di bawahnya lebih terlihat. Akibat proses ini, terjadi pergeseran original SCJ ke arah luar. Paparan epitel kolumnar dengan lingkungan vagina yang bersifat asam dapat memicu terjadinya metaplasia skuamosa, yaitu penggantian epitel kolumnar oleh epitel skuamosa baru, yang selanjutnya membentuk SCJ baru. Area antara original SCJ dan SCJ baru disebut sebagai zona transformasi.[15]

Pada remaja dan perempuan usia reproduktif awal, zona transformasi di dominasi oleh epitel skuamosa imatur yang relatif luas. Ketiadaan *microridge*s – struktur protektif yang ditemukan pada epitel skuamosa matur – membuat area ini lebih rentan terhadap infeksi HPV.[16] Sebaliknya pada masa perimenopause dan pascamenopause, penurunan kadar estrogen menyebabkan atrofi serviks sehingga SCJ mengalami regresi ke dalam kanalis servikalis. Dengan demikian, SCJ dan zona transformasi merupakan lokasi predileksi terjadinya displasia dan karsinoma serviks.[15]



Gambar 1. Anatomi serviks uteri

2.1.2 Kanker serviks

2.1.2.1 Definisi kanker serviks

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai oleh proliferasi sel yang tidak terkendali akibat terjadinya mutasi genetik serta gangguan regulasi siklus sel normal. Keganasan yang tejadi pada organ reproduksi perempuan dikategorikan sebagai kanker ginekologi, yang mencakup lima jenis utama yaitu kanker serviks,

kanker ovarium, kanker uterus, kanker vagina, dan kanker vulva.[17] Kanker serviks adalah keganasan yang berasal dari epitel serviks – baik epitel skuamosa maupun epitel glandular – yang berkembang secara bertahap melalui tahap lesi prakanker (*cervical intraepithelial neoplasia*/CIN) sebagai akibat dari infeksi persisten *Human Papillomavirus* (HPV) onkogenik.[18]

2.1.2.2 Epidemiologi

Kanker serviks menempati peringkat keempat sebagai kanker pada perempuan yang paling banyak terjadi di seluruh dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, tercatat 662.301 kasus baru kanker serviks dengan *Age-Standardized Rate* (ASR) sebesar 14,1 per 100.000 perempuan serta 348.874 kematian akibat kanker serviks dengan ASR mortalitas sebesar 7,1 per 100.000 perempuan pada tahun 2022.[2] Tingginya rasio mortalitas terhadap insidens (~52%) mencerminkan besarnya proporsi kasus yang terdiagnosis pada stadium lanjut, terutama di negara berkembang. Secara distribusi geografis, Asia menyumbang 60% kasus baru dan 57,3% kematian akibat kanker serviks secara global. Kawasan dengan insiden ASR tertinggi meliputi Afrika Timur, Afrika Selatan, dan Asia Tenggara.[19] Pola ini menunjukkan rendahnya cakupan skrining dan vaksinasi HPV di kawasan tersebut dibandingkan Eropa Barat dan Amerika Utara.

Berdasarkan data registrasi kanker berbasis rumah sakit di RS Kanker Dharmais tahun 2023, menunjukkan bahwa kanker serviks menempati peringkat kedua kanker terbanyak pada perempuan, dengan proporsi 10,4% dari total 4.889 kasus kanker pada perempuan, setelah kanker payudara (41,2%). Tingginya peringkat ini menegaskan bahwa kanker serviks masih menjadi beban keganasan utama pada populasi perempuan di Indonesia, khususnya pada layanan rujukan tersier. Dari sisi kesintasan, data pasien kanker tahun 2018 yang dipantau hingga akhir 2023 menunjukkan bahwa angka survival kanker serviks di RS Kanker Dharmais mengalami penurunan progresif, dari 69,9% pada tahun pertama menjadi 46,2% pada tahun kelima.[3]

Kanker serviks tidak hanya menjadi masalah dari sisi besarnya angka insidens dan mortalitas, tetapi juga karena secara tidak proporsional membebani perempuan pada usia reproduktif. Insidens kanker serviks mulai meningkat signifikan sejak usia 20-25 tahun dan mencapai puncaknya pada usia 40-45 tahun, dengan variasi antar kelompok negara bergantung pada tingkat pembangunan dan cakupan skrining. Pola ini semakin tampak pada data peringkat insidens kelompok usia 15-44 tahun, di mana kanker serviks menempati peringkat pertama di 32 negara, dengan distribusi terbesar di kawasan Afrika, Asia Tenggara dan Amerika Latin. Di kawasan dengan *Human Development Index* (HDI) rendah-menengah, termasuk Asia Tenggara, tingginya beban kanker serviks pada kelompok usia reproduktif diduga mencerminkan meningkatnya paparan HPV yang tidak diimbangi cakupan skrining yang memadai.[19]

2.1.2.3 Etiologi

Infeksi persisten *Human papillomavirus* (HPV) merupakan penyebab utama kanker serviks dan terdeteksi pada hampir seluruh kasus kanker serviks invasif.[20] HPV merupakan virus DNA beruntai ganda yang termasuk dalam famili *Papillomaviridae* dan memiliki tropisme terhadap sel epitel skuamosa pada kulit maupun mukosa, khususnya daerah anogenital.[6]

Kementerian Kesehatan RI (2024) melaporkan bahwa lebih dari 75% kasus kanker serviks di Indonesia disebabkan oleh HPV risiko tinggi tipe 16 dan 18.[21] International Agency for Research on Cancer (IARC) telah mengidentifikasi 229 genotipe HPV dan terus berkembang seiring kemajuan penelitian. Dari sekian banyak genotype, HPV 16 dan 18 merupakan kelompok high-risk (HR-HPV).[6] Di sisi lain, low-risk (LR-HPV) seperti HPV 6 dan HPV 11, umumnya hanya menginduksi lesi jinak pada genitalia, anus, mulut, dan tenggorokan dengan potensi transformasi maligna yang sangat rendah.[5]

Infeksi HPV ditularkan terutama melalui kontak saat hubungan seksual, termasuk seks vaginal, anal, maupun oral.[22] Pada perempuan, virus masuk melalui mikroabrasi atau luka kecil pada epitel serviks yang timbul selama hubungan seksual, sehingga memungkinkan virus mencapai lapisan sel basal dan menginisiasi infeksi.[5,6,23,24]

Secara geografis, terdapat kesenjangan yang nyata dalam distribusi infeksi HPV. Prevalensi HPV di negara berkembang jauh lebih besar (42,2%) dibandingkan negara maju (22,6%). Negara berpenghasilan rendah dan menengah, khususnya di Amerika Selatan, Afrika, dan Asia tercatat masih menanggung beban kanker serviks yang sangat tinggi.[19]

Pada infeksi HR-HPV, DNA virus dapat berintegrasi ke dalam genom sel inang, suatu peristiwa yang hampir selalu ditemukan pada karsinoma serviks invasif maupun lesi metastatiknya. Integrasi ini menimbulkan perubahan genetik yang memengaruhi genom virus dan sel inang, terutama melalui gangguan atau hilangnya gen E2 yang berfungsi menekan transkripsi gen onkogen E6 dan E7. Kehilangan regulasi oleh E2 menyebabkan peningkatan ekspresi E6 dan E7 secara berlebihan. Onkoprotein E6 kemudian berikatan dengan protein penekan tumor p53 dan memicu degradasinya, sehingga fungsi p53 dalam menghentikan siklus sel pada fase G1, memperbaiki kerusakan DNA, serta menginduksi apoptosis menjadi terganggu. Sementara itu, E7 berinteraksi dengan protein retinoblastoma (Rb) dan melepaskan faktor transkripsi E2F dari kompleks Rb–E2F, yang selanjutnya mengaktifkan gen-gen yang diperlukan untuk transisi menuju fase S dan sintesis DNA. Selain itu, protein E5 turut meningkatkan aktivitas jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), yang memperkuat respons proliferatif sel terhadap faktor pertumbuhan serta menghambat diferensiasi sel. Inaktivasi p53 dan Rb yang berlangsung terus-menerus menyebabkan instabilitas genom, peningkatan proliferasi sel, serta akumulasi kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki, sehingga mendorong terjadinya transformasi sel menuju fenotipe ganas.[16,18]

2.1.2.4 Faktor Resiko

1. Perilaku seksual

Riwayat seksual merupakan salah satu faktor determinan yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko kanker serviks karena berkaitan erat dengan peluang terpapar HPV. Usia pertama kali melakukan hubungan seksual (*age at first sexual intercourse*/AFSI) merupakan salah satu faktor risiko perilaku yang paling banyak diteliti dalam kaitannya dengan kanker serviks.[25] Studi Mendelian randomization yang dilakukan oleh Zhou et al. (2024) mengkonfirmasi hubungan kausal langsung

antara AFSI dan kejadian kanker serviks. Secara biologis, hubungan seksual pada usia muda dikaitkan dengan kondisi epitel serviks yang belum matur, khususnya zona tranformasi. Selain itu, inisiasi seksual dini berkolerasi dengan rendahnya kesadaran tentang skrining kanker serviks, lebih rendahnya cakupan vaksinasi HPV, serta kecenderungan lebih besar untuk terlibat dalam perilaku seksual berisiko lainnya.[22]

Memiliki lebih dari satu pasangan seksual merupakan salah satu faktor risiko perilaku yang paling konsisten dengan kejadian kanker serviks. Transmisi HPV umumnya terjadi melalui kontak genital dan aktivitas seksual, sehingga memiliki banyak pasangan seksual – atau memiliki pasangan yang sendirinya memiliki banyak pasangan – secara signifikan meningkatkan risiko paparan terhadap HPV.[26] Penelitian di RSUP Prof Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada 81 responden menemukan 51,9% penderita kanker serviks memiliki jumlah pasangan seksual lebih dari 1 orang.[27]

2. Riwayat reproduksi

Penggunaan kontrasepsi hormonal, terkhusus kontrasepsi oral telah lama dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker serviks. Mekanisme yang diusulkan mencakup efek imunosupresif estrogen dan progesteron terhadap respon imun lokal serviks, yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap persistensi HPV onkogenik. Penelitian di Indonesia yang dilakukan di beberapa rumah sakit, dilaporkan proporsi penggunaan kontrasepsi hormonal yang cukup tinggi pada kelompok kanker serviks, berkisar 54-60%. Efek kontrasepsi hormonal terhadap risiko kanker serviks bersifat *duration-dependent*, di mana risiko meningkat seiring dengan lamanya penggunaan dan cenderung menurun setelah penghentian kontrasepsi.[28]

3. Paritas

Paritas tinggi secara konsisten diidentifikasi sebagai kofaktor penting dalam karsinogenesis serviks.[4] Secara patogenesis, paritas tinggi diduga meningkatkan risiko karsinoma sel skuamosa serviks pada wanita HPV-positif melalui paparan berulang terhadap kadar estrogen yang tinggi selama kehamilan, di mana estrogen secara fisiologis berperan dalam eversi epitel kolumnar ke ektoserviks sehingga memperluas zona transformasi yang rentan terhadap infeksi.[16] Selain itu, trauma

serviks saat persalinan yang memfasilitasi persistensi virus, serta imunomodulasi terkait kehmailan yang mengganggu klirens HPV dari tubuh. Berbagai penelitian di Indonesia juga menunjukkan perbedaan risiko yang nyata berdasarkan jumlah paritas. Pada penelitian di RSUD Dr. Moewardi Surakarta, menunjukkan bahwa paritas tinggi berhubungan signifikan dengan stadium kanker serviks yang lebih lanjut.[16]

4. Merokok

Asap tembakau telah diakui secara luas sebagai kofaktor penting dalam kasinogenesis epitel serviks. Secara historis, hipotesis mengenai hubungan antara merokok dan *squamous cell carcinoma* (SCC) serviks pertama kali dikemukakan oleh Winkelstein pada tahun 1977, yang menyatakan bahwa sebagian besar kanker serviks merupakan SCC, maka tumor ini diperkirakan memiliki asosiasi dengan paparan asap tembakau. International Agency for Research on Cancer (IARC) secara resmi menetapkan wanita perokok lebih rentan dibandingkan non-perokok, sekaligus mengklasifikasikan asap tembakau sebagai karsinogen manusia. Pada analisis terhadap 16 studi, Nagelhouet et al. (2021) menemukan asosiasi positif yang signifikan antara merokok dan kanker serviks (OR= 2,65%). Temuan ini memiliki implikasi penting bahwa merokok berpotensi menjadi faktor risiko independen kanker serviks.[25]

Asap tembakau merupakan campuran kompleks yang mengandung lebih dari 4.500 senyawa kimia. Dari keseluruhan senyawa tersebut, sekitar 60 di antaranya terbukti memiliki sifat onkogenik. Asap tembakau berkolaborasi dengan HR-HPV melalui jaringan interaksi molekuler yang kompleks, mencakup peningkatan replikasi HPV, upregulasi ekspresi oncoprotein E6/E7, amplifikasi kerusakan DNA, imunosupresi lokal dan sistemik, serta konvergensi jalur sinyal onkogenik. Relevansi langsung paparan senyawa tersebut terhadap jaringan serviks telah dibuktikan melalui identifikasi metabolit BaP dan nitrosamine spesifik tembakau pada mucus serviks wanita perokok, yang mengkonfirmasi adanya kontak langsung antara karsinogen tembakau dengan epitel serviks – terlepas dari data bahwa serviks bukan merupakan organ yang terpapar asap rokok secara langsung.[29]

2.1.2.5 Patofisiologi

Infeksi *human papillomavirus* (HPV) yang persisten, khususnya tipe risiko tinggi, dapat memicu proses onkogenik di zona transformasi, terutama pada area metaplasia aktif. Integrasi DNA virus ke dalam sel basal epitel serviks di wilayah ini dapat menyebabkan imortalitas sel dan peningkatan proliferasi sel basal secara cepat. Perubahan maturasi epitel yang tidak teratur tersebut dikenal sebagai *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN), yang merupakan lesi intraepitel tanpa penetrasi membran basal.[30]

Pada infeksi oleh HPV tipe risiko tinggi, seperti HPV 16 dan 18, DNA virus dapat berintegrasi ke dalam genom sel inang, suatu peristiwa yang hampir selalu ditemukan pada karsinoma serviks invasif maupun lesi metastatiknya. Integrasi ini menimbulkan perubahan genetik yang memengaruhi baik genom virus maupun sel inang, terutama melalui gangguan atau hilangnya gen E2 yang secara normal berfungsi menekan transkripsi gen onkogen E6 dan E7. Kehilangan regulasi oleh E2 menyebabkan peningkatan ekspresi E6 dan E7 secara berlebihan. Onkoprotein E6 kemudian berikatan dengan protein penekan tumor p53 dan memicu degradasinya, sehingga fungsi p53 dalam menghentikan siklus sel pada fase G1, memperbaiki kerusakan DNA, serta menginduksi apoptosis menjadi terganggu. Sementara itu, E7 berinteraksi dengan protein retinoblastoma (Rb) dan melepaskan faktor transkripsi E2F dari kompleks Rb–E2F, yang selanjutnya mengaktifkan gen-gen yang diperlukan untuk transisi menuju fase S dan sintesis DNA. Selain itu, protein E5 turut meningkatkan aktivitas jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), yang memperkuat respons proliferatif sel terhadap faktor pertumbuhan serta menghambat diferensiasi sel. Inaktivasi p53 dan Rb yang berlangsung terus-menerus menyebabkan instabilitas genom, peningkatan proliferasi sel, serta akumulasi kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki, sehingga mendorong terjadinya transformasi sel menuju fenotipe ganas.[16]

2.1.2.6 Komplikasi

Komplikasi genitouria merupakan salah satu dampak klinis yang signifikan pada kanker serviks. Peerenboom et al. (2024) dalam studi retrospektifnya pada 366 penyintas kanker serviks melaporkan bahwa komplikasi genitourinaria menjadi

penyebab rawat inap pada 33% pasien, mencakup fistula vesicovaginal, hidronefrosis, cedera ginjal akut, hematuria, serta gangguan elektrolit.[31]

Salah satu komplikasi yang paling bermakna adalah hidronefrosis, yang terjadi akibat parametrium yang menyebabkan obstruksi ureter. Hidronefrosis adalah pelebaran pelvikalises ginjal akibat terhambatnya aliran urin dari ginjal ke kandung kemih, sehingga urin menumpuk di ginjal. Ditemukan bahwa dari 2.225 pasien kanker serviks yang di analisis selama 12 tahun, sebanyak 445 pasien (20%) mengalami hidronefrosis sebagai komplikasi penyakitnya. Keberadaan hidronefrosis juga berkaitan erat dengan peningkatan mortalitas, dilaporkan bahwa pasien kanker serviks dengan hidronefrosis memiliki *all-case mortality* lebih dari tiga kali lipat dibandingkan tanpa hidronefrosis.[32]

Komplikasi genitourinaria lain yang tidak kalah berat adalah fistula vesicovaginal (VVF), yakni terbentuknya hubungan abnormal antara kandung kemih dan vagina yang menyebabkan inkontinensia urin persisten dan penurunan kualitas hidup yang bermakna. Almogahed, *et al* (2024) melaporkan bahwa paparan radiasi menyebabkan fragilitas jaringan dan penurunan kapasitas penyembuhan, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap pembentukan fistula. VVF terbentuk pada 4% kasus akibat paparan radiasi, pada 85% kasus pasca-bedah ginekologi, dan pada 11% kasus pasca-persalinan. Aspek yang patut mendapat perhatian khusus adalah bahwa onset gejala VVF akibat radiasi dapat tertunda bertahun-tahun setelah terapi selesai.[33]

Kanker serviks beserta modalitas terapinya berkontribusi terhadap morbiditas jangka panjang, salah satunya tercermin dari tingginya frekuensi rawat inap setelah penyelesaian pengobatan. Pada 366 penyintas kanker serviks, di dapatkan hampir separuh pasien (43%) memerlukan perawatan rumah sakit setidaknya satu kali akibat komplikasi yang berkaitan dengan penyakit maupun efek terapi. Angka tersebut semakin mengkhawatirkan mengingat sebagian besar pasien yang dirawat (67%) membutuhkan hospitalisasi ulang, bahkan 41% di antaranya dirawat tiga kali atau lebih, suatu pola yang mencerminkan sifat komplikasi yang kompleks dan berulang.[32]

2.1.2.7 Tata laksana

Stadium kanker serviks memegang peranan sentral dalam penentuan strategi terapi dan estimasi prognosis pasien. Panduan ESGO/ESTRO/ESP 2023 menetapkan bahwa penentuan stadium dilakukan secara terintegrasi menggunakan klasifikasi TNM yang didokumentasikan bersama sistem staging FIGO.[34]

Pada stadium awal, tindakan bedah radikal menjadi pilihan terapi utama. Laparotomi ditetapkan sebagai pendekatan baku untuk prosedur yang melibatkan parametrektomi radikal, sedangkan teknik *minimally invasive* hanya dipertimbangkan secara terbatas pada tumor berukuran di bawah 2 cm. Evaluasi status limfonodi melalui biopsi *sentinel lymph node* (SLN) dengan teknik *indocyanine green* direkomendasikan sebagai tahap awal manajemen bedah. Bila terdapat keterlibatan limfonodi dan terkonfirmasi pada saat operasi, histerektomi radikal harus ditinggalkan dan pasien dialihkan untuk menjalani kemoradioterapi definitif (CTRT).[34]

Pada stadium lokal lanjut, CTRT definitif yang dikombinasikan dengan *image-guided brachytherapy* (IGBT) merupakan standar penanganan yang berlaku. Radioterapi eksternal (EBRT) diberikan bersamaan dengan cisplatin mingguan dosis 40 mg/m² sebagai agen radiosensitizer standar. Perlu ditekankan bahwa histerektomi adjuvan setelah penyelesaian CTRT tidak dianjurkan, mengingat prosedur tersebut tidak memberikan manfaat terhadap ketahanan hidup dan sebaliknya dikaitkan dengan peningkatan morbiditas baik pada periode perioperatif maupun jangka panjang.[34]

Pada kasus penyakit rekuren atau metastatik, kemoterapi berbasis platinum yang dikombinasikan dengan bevacizumab menjadi pilihan terapi bagi pasien dengan kondisi umum yang baik. Selain itu, penambahan pembrolizumab diindikasikan pada pasien dengan ekspresi PD-L1 positif (*combined positive score*/CPS ≥1), sementara cemiplimab menjadi pilihan pada pasien yang mengalami progresi pasca lini pertama platinum dan belum pernah mendapatkan imunoterapi sebelumnya.[34]

Penanganan kanker serviks tidak terhenti pada selesainya terapi primer, melainkan berlanjut dalam bentuk pemantauan terstruktur terhadap komplikasi dan

kebutuhan *survivorship* jangka panjang. Program follow-up dirancang sesuai profil risiko masing-masing pasien. Pemantauan berkala mencakup berbagai efek samping jangka panjang meliputi disfungsi seksual, limfaedema, gejala menopause dan osteoporosis, gangguan genitouria dan gastrointestinal, nyeri kronik, serta fatigue.[35]

Pasien pascaterapi CTRT dan *brachytherapy* perlu mendapatkan konseling rehabilitasi seksual, termasuk panduan penggunaan vaginal dilator dan estrogen topikal. Kompleksitas kebutuhan penyintas kanker serviks ini menegaskan bahwa penanganan yang optimal hanya dapat tercapai melalui pendekatan multidisiplin yang menyeluruh, melibatkan berbagai profesi kesehatan, mulai dari dokter ginekologi, psikolog, fisioterapi, hingga pekerja sosial guna mendukung pemulihan fisik, psikologis, dan kualitas hidup pasien secara komprehensif dan berkesinambungan.[34,35]

2.1.3 Menarche

Menarche adalah istilah medis yang diartikan sebagai peristiwa menstruasi pertama yang terjadi pada perempuan sebagai salah satu bagian dari proses perkembangan pubertas. Menarche menjadi biomarker penting dari rangkaian perubahan yang terjadi pada remaja putri yang menginjak dewasa.

Menarche merupakan manifestasi klinis dari maturasi aksis hipotalamus–hipofisis–ovarium (HPO) yang menandai dimulainya fungsi reproduksi perempuan. Proses ini diawali dengan peningkatan sekresi *gonadotropin–releasing hormone* (GnRH) secara pulsatif yang merangsang pelepasan *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle–stimulating hormone* (FSH). Melalui mekanisme dua sel–dua gonadotropin, terjadi peningkatan estradiol yang memicu perkembangan seksual sekunder dan proliferasi endometrium. Produksi estradiol yang berlangsung terus-menerus selama sekitar satu tahun memungkinkan terjadinya perdarahan uterus pertama, yaitu menarche.[35]

Menurut Syrjänen, *et al* (2008) mendefinisikan menarche dini sebagai terjadinya menstruasi pertama pada usia <13 tahun. Sementara itu, menarche terlambat didefinisikan sebagai tidak terjadinya menstruasi pertama hingga usia 15

tahun atau lebih, dan secara klinis di definisikan sebagai primary amenorrhea apabila menarche belum terjadi lebih dari tiga tahun setelah telarke atau melewati 16 tahun.[36]

Di Indonesia, data Indonesian Family Life Survey (IFLS) tren penurunan angka usia menarche yang signifikan, yakni dari rerata usia 14,4 tahun pada dekade 1940-an menjadi 13,4 tahun pada dekade 1990-an, dengan penurunan lebih cepat pada perempuan perkotaan dibandingkan pedesaan.[22] Tren penurunan ini sejalan dengan temuan di kawasan Asia secara keseluruhan, di mana *pooled analysis* terhadap 548.830 perempuan dari enam negara Asia mencatat rerata usia menarche 14,0 tahun (SD 1,4) dengan penurunan konsisten selama lebih dari 100 tahun terakhir di seluruh negara yang diteliti.[37]

Perempuan dengan usia menarche dini (≤12 tahun) lebih sering mengalami siklus mestruasi yang lebih lama, nyeri saat menstruasi atau dismenore, dan obesitas dibandingkan mereka yang mengalami usia menarche pada usia >12 tahun.[21] Menarche dini juga dikaitkan dengan paparan estrogen yang lebih awal sehingga berpotensi menyebabkan fusi dini lempeng epifisis, tinggi badan akhir yang lebih rendah, serta peningkatan risiko berbagai penyakit kronis, termasuk penyakit kardiovaskular.[35]

Usia menarche dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti status gizi, aktivitas fisik, kondisi psikososial dan lingkungan. Asupan protein hewani yang tinggi, status gizi baik, indeks massa tubuh yang lebih tinggi serta status sosial ekonomi yang lebih baik cenderung mempercepat menarche, sedangkan malnutrisi dan aktivitas fisik daoat menundanya.[22] Selain itu, stress keluarga dan lingkungan perkotaan juga dikaitkan dengan menarche yang lebih dini, kemungkinan melalui peningkatan cadangan lemak ekresi GnRH oleh leptin.

2.1.4 Debut Seksual

Debut seksual atau age of sexual debut merujuk pada usia pertama kali seseorang melakukan hubungan seksual.[38] Wulandari V. (2016) menetapkan inisiasi seksual di bawah usia 16 tahun dikategorikan sebagai debut seksual dini (*early sexual intercourse*/ESI).

Debut seksual dini telah dilaporkan berhubungan dengan peningkatan risiko berbagai masalah kesehatan, seperti infeksi menular seksual (IMS), kehamilan tidak direncanakan, serta gangguan kesehatan mental dan perkembangan sosial pada remaja.[38] Pada skala global, debut seksual dini pada remaja perempuan dilaporkan terjadi dengan prevalensi yang cukup tinggi. Mengutip dari berbagai negara, menunjukkan bahwa di Argentina, Botswana, dan Nigeria, masing-masing 44%, 45% dan 52% perempuan usia 13-19 tahun melaporkan pernah melakukan hubungan seksual.[39]

Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) Kesehatan Reproduksi Remaja tahun 2017, sebagian besar perempuan usia 15–24 tahun memulai hubungan seksual pertama pada usia 15–19 tahun, dengan usia 17 tahun sebagai usia yang paling sering dilaporkan. Debut seksual pada usia yang lebih muda memperpanjang periode paparan terhadap infeksi HPV, sehingga berpotensi meningkatkan risiko terjadinya lesi prakanker dan kanker serviks di kemudian hari.

Berbagai faktor diketahui berhubungan dengan terjadinya debut seksual dini, meliputi pengalaman berpacaran, pengaruh teman sebaya, pendidikan kesehatan reproduksi, komunikasi mengenai kesehatan reproduksi, serta akses terhadap informasi kesehatan reproduksi. Pengalaman berpacaran dan pengaruh teman sebaya meningkatkan risiko terjadinya debut seksual dini, sedangkan pendidikan kesehatan reproduksi, komunikasi yang baik mengenai kesehatan reproduksi, dan akses terhadap informasi kesehatan reproduksi berperan sebagai faktor protektif.[40]

2.1.5 Hubungan Usia Menarche dan Kanker Serviks

Secara biologis, terdapat plausibilitas ilmiah yang menjelaskan mengapa usia menarche yang lebih awal dapat berkontribusi terhadap risiko kanker serviks. Periode sekitar menarche merupakan masa perubahan fisiologis yang mendalam pada serviks, di mana peningkatan kadar estrogen memicu eversi epitel kolimnar endoserviks ke ektoserviks, membentuk zona transformasi yang aktif mengalami metaplasia skuamosa.[4] Zona transformasi yang sedang aktif berproliferasi ini merupakan lokasi biologis yang tepat di mana hampir seluruh infeksi HPV dan karsinogenesis serviks terjadi. Sehingga terdapat suatu hipotesis bahwa menarche

lebih awal meniptakan "*window of vulnerability*" yang lebih awal dan/atau lebih berkepanjangan pada serviks terhadap infeksi HPV.[4]

Hubungan antara usia menarche dan kanker serviks juga didukung oleh penelitian di Indonesia. Penelitian cross-sectional yang dilakukan oleh Putri et al. di RS Kanker Dharmais, Jakarta, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara usia menarche dengan kejadian kanker serviks (p = 0,001). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa usia menarche merupakan salah satu faktor reproduksi yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks pada populasi yang diteliti.[41]

2.1.6 Hubungan Usia Debut Seksual dengan Kanker Serviks

Debut seksual dini merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker serviks. Semakin muda usia saat pertama kali melakukan hubungan seksual, semakin dini pula paparan terhadap *Human papillomavirus* (HPV) sebagai penyebab utama kanker serviks. Paparan HPV pada usia remaja meningkatkan peluang terjadinya infeksi persisten karena serviks, khususnya zona transformasi, masih berada dalam tahap maturasi dan lebih rentan terhadap infeksi virus. Berbagai penelitian di Indonesia maupun internasional menunjukkan bahwa perempuan yang memulai hubungan seksual sebelum usia 16 tahun memiliki risiko kanker serviks sebesar 1,6–58 kali lebih tinggi dibandingkan mereka yang memulai hubungan seksual pada usia yang lebih matang.[42]

Peningkatan risiko tersebut didukung oleh karakteristik biologis serviks pada masa remaja. Pada usia sekitar 12–17 tahun, zona transformasi masih mengalami proses metaplasia skuamosa sehingga epitel serviks belum matang dan lebih rentan terhadap infeksi HPV. Selain itu, perubahan hormonal yang dipengaruhi estrogen pada masa remaja menyebabkan eversi epitel kolumnar serta meningkatkan luas zona transformasi yang terekspos. Apabila infeksi HPV terjadi pada fase ini, peluang terjadinya infeksi persisten, neoplasia intraepitel serviks (*cervical intraepithelial neoplasia*/CIN), hingga perkembangan menjadi kanker serviks akan meningkat.[39]

Hubungan antara usia debut seksual dan kanker serviks juga didukung oleh penelitian di Indonesia. Penelitian *case-control* yang dilakukan oleh Amin *et al.* di RS Undata, Provinsi Sulawesi Tengah, menunjukkan bahwa perempuan yang melakukan hubungan seksual pertama pada usia dini memiliki risiko 2,33 kali lebih tinggi mengalami kanker serviks dibandingkan perempuan yang memulai hubungan seksual pada usia yang lebih tua (OR = 2,333; 95% CI: 1,029–5,292).[43]

2.1.7 Hubungan Usia Menarche dan Usia Debut Sexual

Usia menarche merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan usia debut seksual. Menarche menandai dimulainya kematangan biologis sistem reproduksi perempuan, sehingga perempuan yang mengalami menarche pada usia lebih dini cenderung memasuki masa reproduksi lebih awal. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa menarche dini berhubungan dengan peningkatan kemungkinan melakukan hubungan seksual pada usia yang lebih muda dibandingkan perempuan yang mengalami menarche pada usia lebih lambat..[44] Hubungan tersebut dipengaruhi oleh kombinasi faktor biologis, psikologis, dan sosial. Pubertas yang lebih awal menyebabkan percepatan perkembangan fisik dan hormonal, yang dapat meningkatkan ketertarikan terhadap aktivitas seksual. Selain itu, remaja yang mengalami pubertas dini sering kali berinteraksi dengan teman sebaya yang lebih tua dan menghadapi ekspektasi sosial yang berbeda, sehingga meningkatkan peluang terjadinya debut seksual pada usia yang lebih muda.[44]

Di Indonesia, Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) 2017 menunjukkan bahwa perempuan dengan tingkat pendidikan dan status sosial ekonomi yang lebih rendah cenderung memiliki median usia pertama kali melakukan hubungan seksual yang lebih muda.[40] Dalam perspektif evolusioner, hubungan antara menarche dini dan debut seksual dini dapat dijelaskan melalui konsep *fast life history strategy*. Teori ini menyatakan bahwa individu yang mengalami maturasi reproduksi lebih awal cenderung memiliki pola reproduksi yang lebih cepat, termasuk usia pertama melakukan hubungan seksual dan usia pertama melahirkan yang lebih dini.

2.2 Ringkasan pustaka

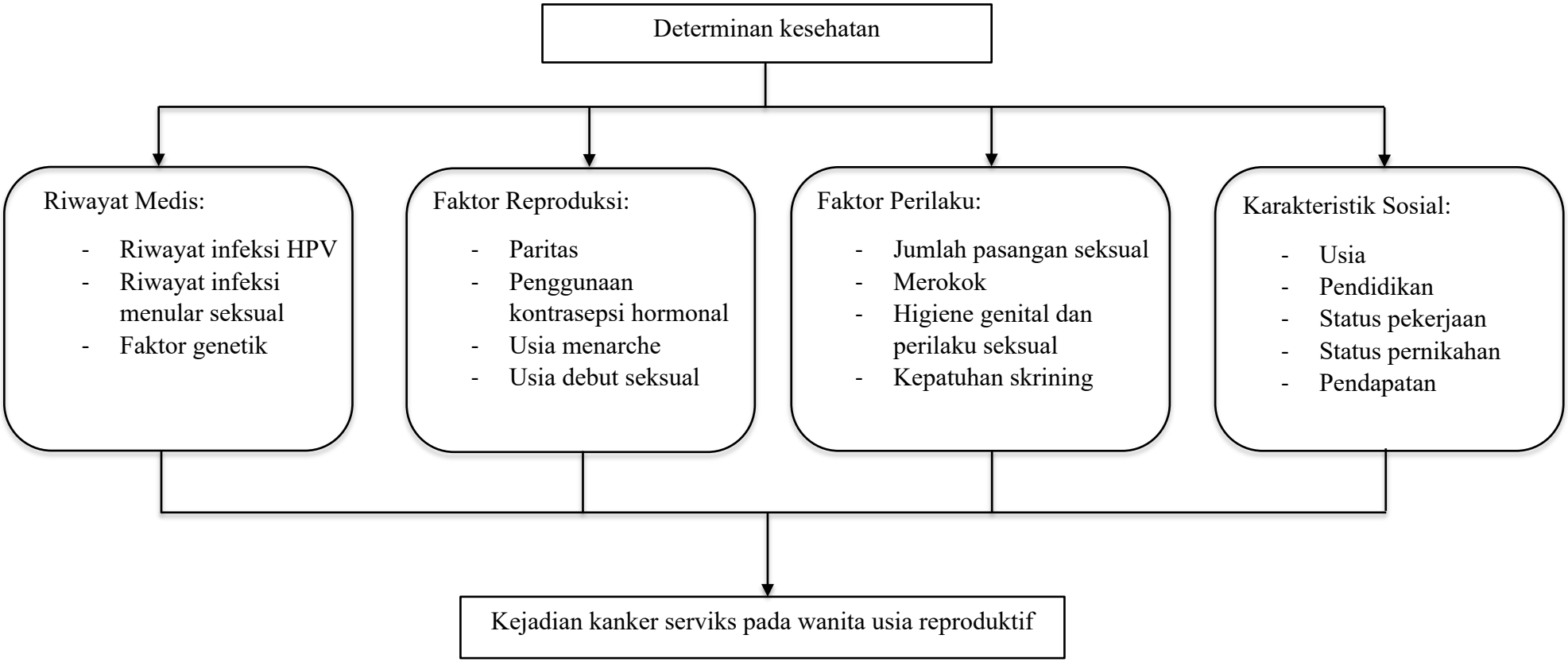
Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Sharma, *et al*.[8]	Gynaecology Clinic, India. 2018	*Case-control*	273 responden (91 cases and 182 controls)	**Variabel dependen:** kejadian kanker serviks. **Variabel independen:** usia menarche, usia debut sexual, paritas, status menopause, dan faktor reproduksi lainnya.	Tidak disebutkan secara spesifik	Menarche usia 13–14 tahun: OR = 2,91 (95% CI: 1,18–7,20) secara signifikan meningkatkan risiko kanker serviks dibanding menarche >14 tahun.
Furhman, *et al*.[45]	Amerika Serikat dan Eropa. 2021	*Prospective cohort*	536.450 wanita tanpa riwayat kanker pada awal penelitian	**Variabel dependen:** kejadian kanker (termasuk kanker serviks). **Variabel independen:** usia menarche, indeks masa tubuh, faktor reproduksi, penggunaan kontrasepsi oral, terapi hormon menopause, dan faktor gaya hidup.	Median follow up ± 12-15 tahun	Tidak ditemukan asosiasi independen yang signifikan antara usia menarche dengan risiko kanker serviks setelah penyesuaian faktor perancu.

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Bangar, *et al*[4].	*Systematic review* terhadap penelitian dari berbagai negara yang dipublikasikan hingga tahun 2024.	*Systematic review* (PRISMA 2020)	17 penelitian observasional yang terdiri atas studi case-control, cohort, cross-sectional, pooled analysis, dan meta-analysis mengenai faktor reproduksi dan kanker serviks.	**Variabel independen:** usia menarche dan usia debut seksual. **Variabel dependen:** kejadian kanker serviks.	Tidak disebutkan	Hubungan usia menarche dengan kanker serviks masih belum konsisten**.** Beberapa penelitian melaporkan bahwa menarche dini meningkatkan risiko kanker serviks, sedangkan penelitian kohort dan pooled analysis tidak menemukan hubungan yang bermakna setelah penyesuaian terhadap faktor perancu, terutama usia debut seksual. Sebaliknya, usia debut seksual dini secara konsisten dilaporkan sebagai faktor risiko yang lebih kuat terhadap kanker serviks**,** sehingga usia menarche diduga berperan secara tidak langsung melalui usia pertama kali melakukan hubungan seksual.
Kusuma W.[9]	RSUP Dr. Sardjito (Yogyakarta), RSUP Dr. Kariadi (Semarang), dan RSUD Dr. Moewardi (Surakarta), Indonesia. 2019.	*Case-control*	232 responden	**Variabel dependen:** kejadian kanker serviks. **Variabel independen:** usia pertama kali berhubungan seksual, penggunaan kontrasepsi hormonal, paritas, tingkat pendidikan, dan faktor reproduksi lainnya.	±5 bulan	Terdapat hubungan bermakna antara usia pertama kali berhubungan seksual <20 tahun dengan kejadian kanker serviks (OR = 2,061; p = 0,015). Wanita yang melakukan hubungan seksual pertama sebelum usia 20 tahun memiliki risiko sekitar 2,1 kali lebih besar mengalami kanker serviks dibandingkan wanita yang memulai hubungan seksual pada usia ≥20 tahun.

Peneliti	Lokasi & waktu	*Desain*	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Amin, *et al*.[23]	RS Undata, Provinsi Sulawesi Tengah, Indonesia. 2022.	*Case-control*	96 responden, terdiri dari 48 kasus kanker serviks dan 48 kontrol.	**Variabel dependen:** kejadian kanker serviks. **Variabel independen:** usia pertama kali melakukan hubungan seksual, paritas, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan paparan asap rokok.	Tidak disebutkan secara spesifik	Wanita yang melakukan hubungan seksual pertama pada usia dini memiliki risiko lebih tinggi mengalami kanker serviks dibandingkan wanita dengan usia debut seksual lebih tua (OR = 2,333; 95% CI: 1,029–5,292).
Adhikari, et al. [10]	Finlandia, 2019	*Population-based cohort study*	913 wanita dari lengan kontrol (kelompok vaksin hepatitis A) trial PATRICIA	**Variabel independen:** usia menarche, usia debut seksual, usia mulai penggunaan kontrasepsi oral. **Variabel dependen**: infeksi HPV 16/18 dan *Chlamydia trachomatis*.	4 tahun	Interval pendek (<3 tahun) antara menarche dan FSI tidak berhubungan bermakna dengan risiko atipia serviks (OR = 0,7; 95% CI: 0,4–1,3 pada analisis univariat; OR = 0,9; 95% CI: 0,8–1,0 saat interval diperlakukan sebagai variabel kontinu).

2.3 Kerangka Teori



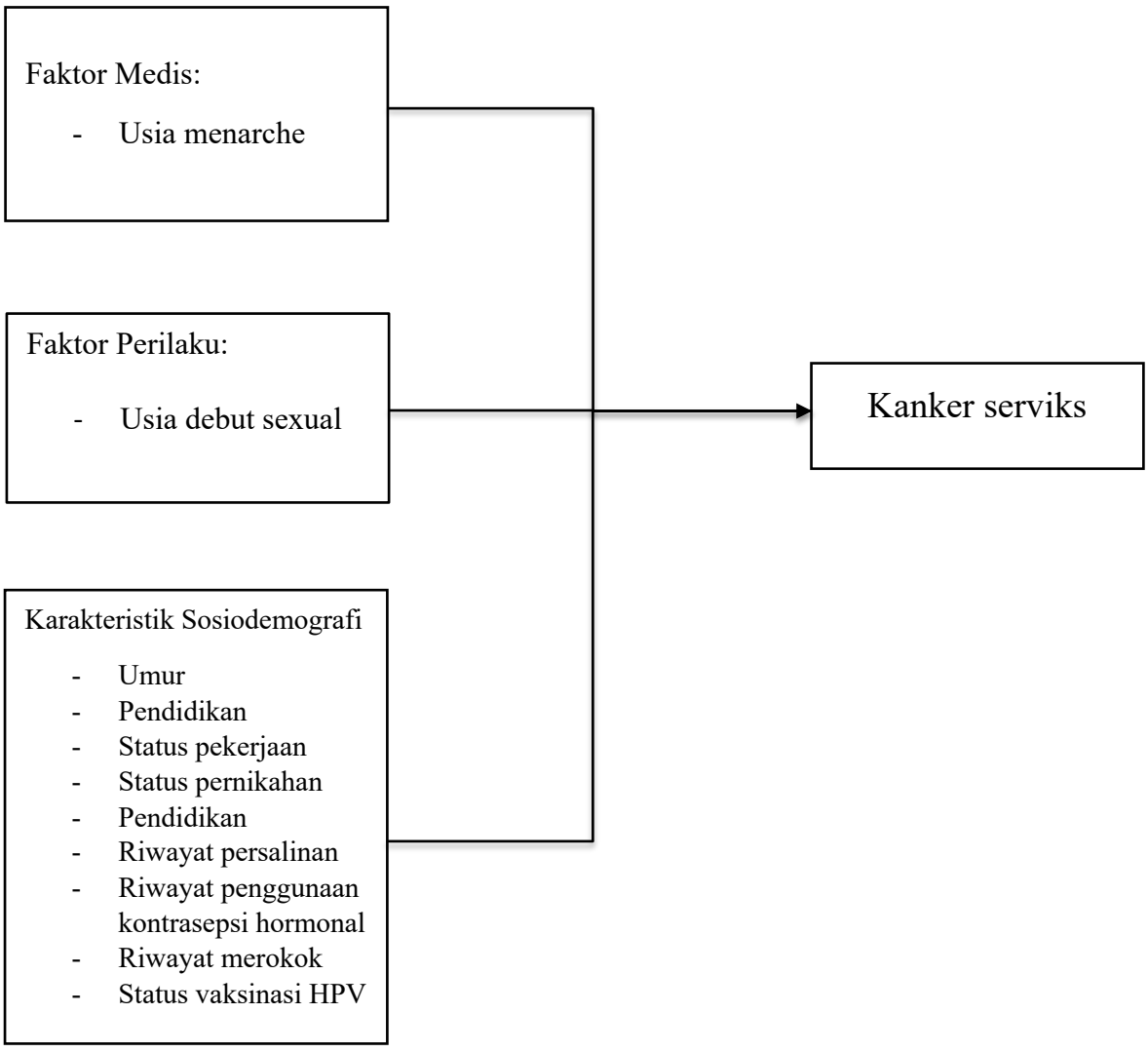
Gambar 2. Kerangka teori

Sumber kerangka teori. [23,24,43]

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

Sumber kerangka konsep. [8,23,38,43,46]

3.2. Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Usia menarche	Usia pertama kali mengalami menstruasi.	Kuesioner terstruktur	Menerima rekam medis kemudian mengkontak pasien yang di dapatkan dari rekam medis dan menanyakan usia menarche.	Menarche dini: <13 tahun Menarche normal: 13-14 tahun Menarche terlambat: ≥15 tahun	Numerik	Syrjänen et al. (2008)
Usia debut seksual	Usia pertama kali responden melakukan hubungan seksual vaginal.	Kuesioner terstruktur	Menerima rekam medis kemudian mengkontak pasien yang di dapatkan dari rekam medis dan menanyakan usia debut seksual.	Debut seksual dini: <18 tahun Debut seksual tidak dini: ≥18 tahun	Numerik	Wulandari V. (2016)

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Kanker serviks	Kanker serviks adalah neoplasma ganas yang berasal dari serviks uteri dan telah ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi (biopsi) dan/atau diagnosis dokter spesialis obstetri dan ginekologi.	Rekam medis	Hasil biopsi serviks dan diagnosa dokter.	1. Ya 2. Tidak	Nominal	PNPK Kanker Serviks, Kementerian Kesehatan RI (2021)
Pendidikan	Proses yang dirancang secara sadar dan sistematis guna menciptakan suasana belajar yang mendukung peserta didik dalam mengembangkan potensi yang dimiliki, dibagi dalam pendidikan dasar, menengah dan tinggi.	Rekam medis	Mencatat pendidikan terakhir yang tertera dalam rekam medis.	Pendidikan dasar (SD/MI/, SMP/MTS), Pendidikan menengah (SMA,MA,SMK, MK), Pendidikan tinggi (Diploma, Sarjana, Magister, Diploma)	Nominal	Republik Indonesia No 20 Tahun 2003 (33)
Pekerjaan	Ada atau tidaknya aktivitas yang dilakukan secara rutin dan menghasilkan pendapatan.	Rekam medis	Mencatat pekerjaan yang tertera dalam rekam medis.	Tidak bekerja = 0 Bekerja = 1	Nominal	Notoatmodjo (2018)

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara Mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Pendapatan	Rata-rata pendapatan responden per bulan yang dibandingkan dengan Upah Minimum Provinsi (UMP) DKI Jakarta tahun 2026, yaitu Rp5.729.876 per bulan.	Rekam medis	Mencatat pendapatan yang tertera dalam rekam medis.	< UMP DKI Jakarta = 0 ≥ UMP DKI Jakarta = 1	Nominal	PP No 51 Tahun 2023 tentang Pengupahan
Status pernikahan	Status pernikahan responden sebagaimana tercatat dalam rekam medis.	Rekam medis	Mencatat status pernikahan yang tertera dalam rekam medis.	Belum/tidak menikah = 0 Sudah menikah = 1 Cerai = 2	Nominal	Badan Pusat Statistik (Konsep Pernikahan)
Paritas	Jumlah persalinan yang dialami dengan usia kehamilan telah mencapai viabilitas, baik lahir hidup maupun lahir mati.	Rekam medis	Mencatat riwayat persalinan yang tertera dalam rekam medis.	Nullipara: belum pernah melahirkan Primipara: 1x melahirkan Multipara: 2-4x melahirkan Grandemultipara: >4x melahirkan	Nominal	Zahro, M, & Cholifah S. 2024 (35)

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Riwayat merokok	Ada atau tidaknya kebiasaan mengonsumsi rokok atau produk tembakau yang pernah atau sedang dilakukan responden.	Rekam medis	Mencatat riwayat merokok yang tertera dalam rekam medis.	Tidak merokok = 0 Merokok = 1	Nominal	Mekonnen & Mittiku (2023)
Riwayat vaksinasi HPV	Status penerimaan vaksin Human Papillomavirus (HPV) yang pernah diterima responden.	Rekam medis	Mencatat riwayat vaksinasi HPV yang tertera dalam rekam medis.	Belum vaksinasi = 0 Sudah vaksinasi = 1	Nominal	World Health Organization (2024)
Riwayat penggunaan kontrasepsi	Ada atau tidaknya penggunaan metode kontrasepsi apapun yang pernah atau sedang digunakan responden untuk mencegah kehamilan.	Rekam medis	Mencatat riwayat penggunaan kontrasepsi yang tertera dalam rekam medis.	Tidak menggunakan = 0 Menggunakan = 1	Nominal	Puspadewi et al. (2024)

BAB IV
METODE

4.1 Desain

Penelitian ini adalah penelitian obervasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* yang menggunakan kombinasi data sekunder dan data primer. Pemilihan periode rekam medis disesuaikan dengan ketersediaan data rekam medis yang diberikan oleh pihak rumah sakit.

4.2 Lokasi dan waktu

4.2.1 Lokasi penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Rumah Sakit Fatmawati, Jakarta.

4.2.2 Waktu penelitian

Pengambilan dan pengolahan data akan dilaksanakan pada bulan Agustus hingga Desember 2026.

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi

4.3.1.1 Populasi target

Populasi target pada penelitian ini adalah perempuan usia 15-49 tahun di poliklinik ginekologi Rumah Sakit Fatmawati.

4.3.1.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh perempuan berusia 15-49 tahun yang datang ke poli ginekologi Rumah Sakit Fatmawati di Jakarta selama periode waktu tertentu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan diagnosis dokter yang tercantum dalam rekam medis, yaitu kelompok pasien dengan kanker serviks dan kelompok pasien tanpa kanker serviks. Masing-masing kelompok akan terdiri atas 140 rekam medis.

Pengambilan sampel penelitian akan dilakukan dengan teknik *consecutive non-random sampling.*

4.3.2 Subjek

4.3.3 Kriteria pemilihan subjek

Kriteria Inklusi

1. Perempuan usia 15-49 tahun yang datang ke Poli Ginekologi RS Fatmawati Jakarta.
2. Sudah mengalami menstruasi.
3. Sudah pernah melakukan hubungan seksual.
4. Memiliki data rekam medis yang memuat informasi sesuai dengan variabel dan karakteristik sosisodemografi yang dibutuhkan.
5. Memiliki status diagnosis yang jelas berdasarkan rekam medis, terdiagnosis kanker serviks dan tidak terdiagnosis kanker serviks.
6. Dapat diwawancarai secara langsung untuk memperoleh informasi mengenai usia menarche dan usia debut sexual.

Kriteria eksklusi

1. Menggunakan kontrasepsi hormonal >10 tahun.

Perhitungan jumlah subjek

Perkiraan besar sampel pada penelitian ini akan dihitung dengan menggunakan rumus populasi infinit dan populasi finit.

a. Rumus populasi infinit

$$n_0 = \frac{z^2 \; x \; p \; x \; q}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{1{,}96^2 \; x \; 0{,}104 \; x \; 0{,}896}{0{,}05^2}$$

n_0 = 143,19 ≈ 144 responden

Keterangan:

n_0 = besar sampel optimal yang dibutuhkan

z = Tingkat kepercayaan yang dikehendaki 95% besarnya 1,96

p = prevalensi kanker serviks berbasis rumah sakit di RS Kanker Dharmais 10,4%[3]

q = prevalensi yang tidak mengalami peristiwa yang diteliti 1 – p (1 – 0,104 = 0,896)

d = akurasi dari ketepatan pengukuran, ditetapkan sebesar 0,05

Setelah diketahui nilai n0 yaitu besar sampel optimal yang dibutuhkan, selanjutnya angka tersebut dimasukkan kedalam rumus populasi finit.

b. Rumus populasi finit

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n0+1}{N}}$$

$$n = \frac{144}{1 + \frac{144-1}{4.676}}$$

n = 139,72 ≈ 140 responden

n = jumlah besar sampel yang diperlukan

n_0 = besar sampel dari populasi infinit (144)

N = jumlah populasi wanita usia reproduktif yang datang ke poli ginekologi RSUD Tarakan pada tahun 2025 (4.676)

Untuk mengantisipasi kejadian drop out sampel karena tidak sesuai kriteria yang diinginkan, maka jumlah sampel ditambah 15% dari nilai n yang di dapatkan. Jadi jumlah sampel keseluruhan yang dibutuhkan adalah:

n = 123 + 15% = 140 sampel

Penelitian ini melibatkan dua kelompok subjek, yaitu kelompok pasien dengan kanker serviks dan kelompok pasien tanpa kanker serviks. Oleh karena itu, jumlah sampel yang diambil adalah masing-masing 140 responden pada setiap kelompok, sehingga total sampel penelitian sebanyak **280 responden.**

4.4 Bahan dan instrumen

Penelitian ini akan menggunakan data rekam medis pasien di poliklinik ginekologi Rumah Sakit Fatmawati Jakarta periode.

4.5 Analisis statistik

Setelah data yang diperlukan didapat dan dikoreksi kemudian tahap selanjutnya akan dilakukan pengolahan dan analisis data dengan menggunakan *software Statistical Package for the Social Science* (SPSS) 32. Analisis data dilakukan menggunakan:

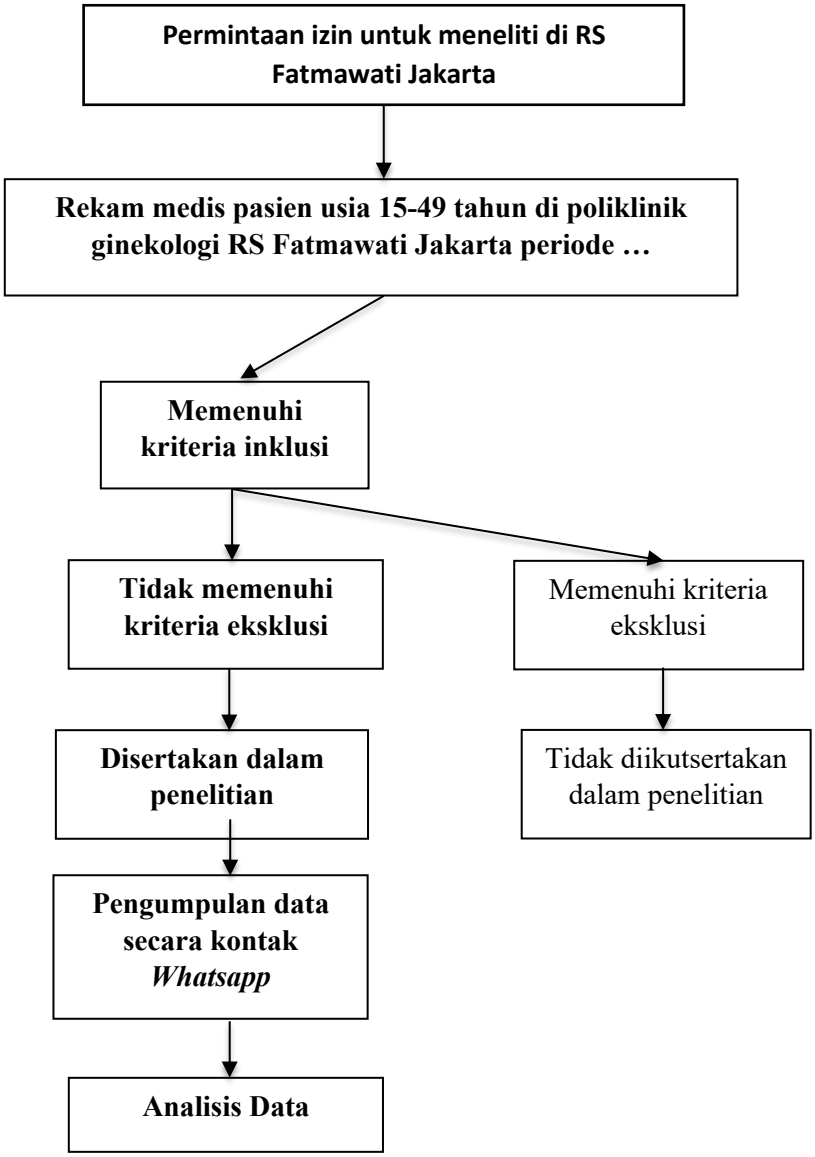
1. Analisis univariat

Analisis univariat bertujuan untuk menggambarkan distribusi frekuensi dan proporsi masing-masing variabel penelitian, meliputi karakteristik responden (pendidikan, pekerjaan, pendapatan, status pernikahan, paritas, riwayat merokok, riwayat vaksinasi HPV, riwayat penggunaan kontrasepsi). Hasil analisis univariat akan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi, persentase, rerata, dan simpangan baku sesuai dengan jenis data yang digunakan.

2. Analisis bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel yaitu usia menarche dan kanker serviks serta usia debut seksual dan kanker serviks. Pada penelitian ini data akan dianalisis menggunakan *Chi-square* dengan tingkat kemaknaan sebesar 0,05 dan derajat kepercayaan 95%. Perbedaan antar dua variabel dikatakan bermakna jika memiliki $p < 0,05$, namun apabila $p \geq 0,05$ berarti tidak terdapat hubungan yang bermakna antara variabel tergantung dan variabel bebas yang diteliti. Besarnya kekuatan hubungan antara usia menarche dan usia debut sexual dengan angka kejadian kanker serviks dinyatakan dengan Odds Ratio (OR) beserta 95% Confidence Interval (CI).

4.6 Alur kerja penelitian



Gambar 4. Alur kerja

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos Kaji Etik dari Komite Etik Riset Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti dengan Nomor

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

z	WAKTU											
	Januari		Februari		Maret		April		Mei		Juni	
	1	3	1	3	1	3	2	3	1	3	1	3
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. American Cancer Society. What Is Cervical Cancer?
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3). doi:10.3322/caac.21834
3. RS Dharmais Jakarta. REGISTRASI KANKER RS Kanker Dharmais [Internet]. [cited 2026 Jul 14]. Available from: https://cancerreg.rskdharmais.go.id
4. Bangar Parlinggoman Tua, Yahya Nurlianto, Mutia Juliana, Lina Haryani, Nanik Cahyati. The Association Between Early Menarche and Increased Risk of Cervical Cancer: A Systematic Review. The Indonesian Journal of General Medicine. 2025;19(2). doi:10.70070/gpe4zr59
5. Ribeiro AA, Costa MC, Alves RRF, Villa LL, Saddi VA, Carneiro MADS, et al. HPV infection and cervical neoplasia: Associated risk factors. Infect Agent Cancer. 2015;10(1). doi:10.1186/s13027-015-0011-3
6. Baba SK, Alblooshi SSE, Yaqoob R, Behl S, Al Saleem M, Rakha EA, et al. Human papilloma virus (HPV) mediated cancers: an insightful update. Journal of Translational Medicine. 2025. doi:10.1186/s12967-025-06470-x
7. Zuhratul Aini1 MRS 2, NPDAA 3. Determinan Faktor Risiko Terjadinya Kanker Serviks. INDONESIAN HEALTH ISSUE. 2025. doi:10.47134/inhis.v4i1.78
8. Sharma P, Pattanshetty SM. A study on risk factors of cervical cancer among patients attending a tertiary care hospital: A case-control study. Clin Epidemiol Glob Health. 2018;6(2). doi:10.1016/j.cegh.2017.10.001
9. Erlinda Kusuma W. Faktor-Faktor Risiko Kejadian Kanker Serviks. Program Magister Keperawatan, Universitas Gadjah Mada.; 2019.
10. Adhikari I, Eriksson T, Luostarinen T, Apter D, Lehtinen M. Is the risk of cervical atypia associated with the interval between menarche and the start of sexual activity? A population-based cohort study. BMJ Open. 2019;9(9). doi:10.1136/bmjopen-2019-030091
11. Xia E. Anatomy and Histology in Hysteroscopy. In: Practical Manual of Hysteroscopy. 2022. doi:10.1007/978-981-19-1332-7_3

12. Tortora GJ, College V. Principles of Anatomy \& Physiology 15th Edition. Principles of Anatomy \& Physiology. 2017.

13. Baker GF, Tortora GJ, Nostakos NPA. Principles of Anatomy and Physiology. Am J Nurs. 1976;76(3). doi:10.2307/3423898

14. Meschel AL. Histologi Dasar JUNQUEIRA Teks & Atlas. Histologi Dasar JUNQUEIRA Teks & Atlas. 2012.

15. Prendiville Walter, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical precancer. International Agency for Research on Cancer. 2017.

16. Bhat D. The “Why and How” of Cervical Cancers and Genital HPV Infection. CytoJournal. 2022. doi:10.25259/CMAS_03_03_2021

17. Prevention C for DC and. Gynecologic Cancers Basics. Gynecologic Cancers | CDC. 2024.

18. Niu L, Hoyt LT, Salandy A, Nucci-Sack A, Shankar V, Strickler H, et al. The interaction between pubertal timing and childhood maltreatment on the risk of human papillomavirus infection among adolescent girls and young women. Prev Med (Baltim). 2020;138. doi:10.1016/j.ypmed.2020.106126

19. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(2). doi:10.1016/S2214-109X(19)30482-6

20. Asrullah M, L’Hoir M, Feskens EJM, Melse-Boonstra A. Trend in age at menarche and its association with body weight, body mass index and non-communicable disease prevalence in Indonesia: evidence from the Indonesian Family Life Survey (IFLS). BMC Public Health. 2022;22(1). doi:10.1186/s12889-022-12995-3 PubMed PMID: 35361192.

21. Dr. Siti Nadia Tarmizi ME. Kemenkes Bertekad Mempercepat Eliminasi Kanker Serviks [Internet]. 2024 [cited 2026 Jul 14]. Available from: https://kemkes.go.id/id/%20kemenkes-bertekad-mempercepat-eliminasi-kanker-serviks

22. Zhou Y yuan, Chang M, Li C ping, Han X ling, Fang P, Xia X ping. Causal effect of age first had sexual intercourse and lifetime number of sexual partners on cervical cancer. Heliyon. 2024;10(1). doi:10.1016/j.heliyon.2023.e23758

23. Syahadat DS, Eviyulianti NM, Rau MuhJ, Mantao E, Krisnasari S. The Risks of Sexual and Reproductive Activity on the Occurrence of Cervical Cancer

in Central Sulawesi Province: Case Study of patients of Undata Hospital. Journal of Health and Nutrition Research. 2022;1(3):171–7. doi:10.56303/jhnresearch.v1i3.87

24. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese Journal of Cancer Research. 2020;32(6). doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05

25. Nagelhout G, Ebisch RM, Van Der Hel O, Meerkerk GJ, Magnée T, De Bruijn T, et al. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis. Expert Review of Anticancer Therapy. 2021. doi:10.1080/14737140.2021.1888719

26. Adewumi BE, Dare J kolajo, Alabi RO, Komolafe RO, Atinge S, Olatoye EO, et al. Prevalence of cervical dysplasia and its relationship with socio-demographic characteristics in a low-resource setting. Discover public health. 2025;22(1). doi:10.1186/s12982-025-00692-6

27. Wangi NLPAP, Erawati NLPS erawati, Purnamayanti NMD. RISIKO WANITA DENGAN KANKER SERVIKS DI POLIKLINIK KEBIDANAN RUMAH SAKIT UMUM PUSAT PROF DR I.G.N.G NGOERAH DENPASAR. Maternity and Neonatal : Jurnal Kebidanan. 2024;12(1A). doi:10.30606/jmn.v12i1a.2739

28. Jahanfar S, Mortazavi J, Lapidow A, Cu C, Al Abosy J, Morris K, et al. Assessing the impact of contraceptive use on reproductive cancer risk among women of reproductive age—a systematic review. Frontiers in Global Women's Health. 2024. doi:10.3389/fgwh.2024.1487820

29. Aguayo F, Muñoz JP, Perez-Dominguez F, Carrillo-Beltrán D, Oliva C, Calaf GM, et al. High-risk human papillomavirus and tobacco smoke interactions in epithelial carcinogenesis. Cancers. 2020. doi:10.3390/cancers12082201

30. Monga A. Gynaecology by Ten Teachers, 18th Edition. Gynaecology by Ten Teachers, 18th Edition. 2013. doi:10.1201/b13199

31. Peerenboom R, Ackroyd S, Lee N. The burden of cervical cancer survivorship: Understanding morbidity and survivorship needs through hospital admissions. Gynecol Oncol Rep. 2024;51. doi:10.1016/j.gore.2024.101328

32. Yang YR, Chen SJ, Yen PY, Huang CP, Chiu LT, Lin WC, et al. Hydronephrosis in patients with cervical cancer is an indicator of poor outcome: A nationwide population-based retrospective cohort study. Medicine (United States). 2021;100(6). doi:10.1097/MD.0000000000024182

33. Almogahed M, Wang J, Wu D, Gao X, Baldi S. Vesicovaginal Fistula and Hydronephrosis Post-radiation for Cervical Cancer: Challenges and Strategies in Management. Cureus. 2024. doi:10.7759/cureus.63195

34. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023∗. International Journal of Gynecological Cancer. 2023;33(5). doi:10.1136/ijgc-2023-004429

35. Lacroix AE, Gondal H, Langaker MD. Physiology, Menarche. StatPearls. 2021.

36. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. Obstetrics and gynecology. 2015;126(6). doi:10.1097/AOG.0000000000001215

37. Abe SK, Nishio M, Huang HL, Leung CY, Islam MR, Rahman MS, et al. Age at menarche by birth cohort: A pooled analysis of half a million women in Asia. Public Health. 2024;237. doi:10.1016/j.puhe.2024.09.020

38. Reis LF, Surkan PJ, Atkins K, Garcia-Cerde R, Sanchez ZM. Risk Factors for Early Sexual Intercourse in Adolescence: A Systematic Review of Cohort Studies. Child Psychiatry Hum Dev. 2024;55(6). doi:10.1007/s10578-023-01519-8

39. Louie KS, De Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X, Herrero R, Meijer CJ, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. Br J Cancer. 2009;100(7). doi:10.1038/sj.bjc.6604974

40. Sulistiawan D, Arifa RF, Matahari R, Chakranon P. Individual and community factors of early sexual debut among adolescents in Indonesia: Evidence from demographic and health survey. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia. 2025;191–203. doi:10.20885/jkki.vol16.iss2.art5

41. Meilani Putri S, Ayuningtyas Kusumastuti N. Kedokteran (JUKIK) HUBUNGAN USIA MENARCHE, DISMENORE DAN SIKLUS MENSTRUASI DENGAN KEJADIAN KANKER SERVIKS PADA PASIEN KANKER SERVIKS DI RS KANKER DHARMAIS TAHUN 2024. Jurnal Kesehatan dan Ilmu [Internet]. 2025. Available from: https://journalversa.com/s/index.php/jukik

42. Ramadhaningtyas A, Besral B. Hubungan Seksual Usia Dini Dapat Meningkatkan Risiko Kanker Serviks. Jurnal Biostatistik, Kependudukan, dan Informatika Kesehatan. 2020;1(1). doi:10.51181/bikfokes.v1i1.4054

43. Syahadat DS, Eviyulianti NM, Rau MuhJ, Mantao E, Krisnasari S. The Risks of Sexual and Reproductive Activity on the Occurrence of Cervical Cancer in Central Sulawesi Province: Case Study of patients of Undata Hospital. Journal of Health and Nutrition Research. 2022;1(3):171–7. doi:10.56303/jhnresearch.v1i3.87

44. Palmer MJ, Clarke L, Ploubidis GB, Mercer CH, Gibson LJ, Johnson AM, et al. Is “Sexual Competence” at First Heterosexual Intercourse Associated With Subsequent Sexual Health Status? J Sex Res. 2017;54(1). doi:10.1080/00224499.2015.1134424

45. 00085472can193093-sup-230101_2_supp_6847198_qmy485.

46. Kassa RT. Risk factors associated with precancerous cervical lesion among women screened at Marie Stops Ethiopia, Adama town, Ethiopia 2017: A case control study. BMC Res Notes. 2018;11(1). doi:10.1186/s13104-018-3244-6

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Informed consent*

INFORMED CONSENT

Penelitian ini dilaksanakan sebagai kegiatan untuk menyelesaikan proses kegiatan belajar dan persyaratan mencapai derajat sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Penelitian ini mengenai **"Hubungan Usia Menarche Dan Usia Debut Sexual Dengan Kanker Serviks Pada Usia Reprodukti"**.

Oleh karena itu, saya mengharapkan Saudari untuk ikut serta dalam penelitian ini sebagai responden. Bila Saudari bersedia, maka saya akan melakukan wawancara mengenai usia menarche dan usia debut sexual, diharapkan responden memberikan informasi dengan benar dan mengikuti instruktur yang ada. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini akan dijaga kerahasiaannya dan tidak akan disebarluaskan kepada pihak lain selain pihak yang berkepentingan dengan penelitian ini.

Responden bebas untuk bersedia ikut dalam penelitian ini. Bila Saudari bersedia ikut dalam penelitian in kami mohon untuk membubuhkan tanda tangan pada formular persetujuan bawah ini.

Terima kasih saya ucapkan kepada responden yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini. Apabila terdapat hal-hal yang belum jelas, maka dapat menghubungi saya Raissya Keikazita Arvasabella melalui nomor telepon 08111182835.

Jakarta, …… 2026

Hormat saya,

Raissya Keikazita Arvasabella

Lampiran 2. Formulir persetujuan

FORMULIR PERSETUJUAN

Semua penjelasan di atas telah disampaikan kepada saya dan telah saya pahami. Dengan menandatangani formular ini saya SETUJU SECARA SUKARELA untuk ikut dalam penelitian ini.

Nama peserta penelitian :

Usia :

Nomor telepon :

Jakarta, ...2026

(Nama lengkap dan tanda tangan)

Lampiran 3. Lembar kuesioner

KUESIONER

No. responden :

Nama :

Usia :

1. Sosiodemografi

    1) Berapakah pendapatan Anda? Apakah pendapatan Anda lebih dari Rp. 5.729.876 per bulan?

        a. Ya
        b. Tidak

2. Berapa usia Anda pertama kali mengalami menstruasi? …. tahun

3. Berapa usia Anda pertama kali melakukan hubungan seksual? ….. tahun

Lampiran 4. *Dummy tabel*

Karakteristik	Kanker Serviks	Tidak kanker serviks
	N (%)	N (%)
Pendidikan		
• Dasar		
• Menengah		
• Tinggi		
Pekerjaan		
• Bekerja		
• Tidak bekerja		
Pendapatan		
• < UMP DKI Jakarta		
• ≥ UMP DKI Jakarta		
Status pernikahan		
• Menikah		
• Belum/tidak menikah		
• Cerai		
Riwayat persalinan		
• Nullipara		
• Primipara		
• Multipara dan grandemultipara		
Riwayat merokok		
• Ya		
• Tidak		
Riwayat vaksinasi HPV		
• Ya		
• Tidak		
Penggunaan kontrasepsi		
• Ya		
• Tidak		

Variabel	Kanker serviks		Nilai p
	Ya, n (%)	Tidak, n (%)	
Usia menarche			
• Dini			
• Nornal			
• Terlambat			
Usia debut seksual			
• Dini			
• Tidak dini			

Analisis data menggunakan uji chi-square. Batas kemaknaan statistik yang digunakan adalah $p<0,05$.