

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TINJAUAN PUSTAKA

1. KANKER

a. Definisi Kanker

Kanker merupakan pertumbuhan abnormal dari sel. Kanker dapat terjadi karena hilangnya kemampuan sel untuk menghentikan pertumbuhan dari sel itu sendiri. Seiring dengan berjalannya waktu sel yang terus berkembang ini akan semakin membesar di dalam organ atau tubuh dan sering kali terdeteksi secara tidak sengaja oleh petugas laboratorium atau radiologi ketika pasien memeriksakan keluhan yang lain. Pada titik ini sering pertumbuhan abnormal sel disebut massa, tumor, nodul, bintik, bengkak, jejas atau keganasan (Sekeres, 2004).

Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel ganas. Sifat ganas atau sering disebut dengan fenotip ini bisa berasal dari translokasi kromosom atau memang dari gen yang secara normal terdapat dalam sel (proto-onkogen). Karena adanya mutasi somatik, proto-onkogen ini dapat berubah menjadi onkogen. Onkogen inilah yang nantinya mengubah perangai sel dari yang normal menjadi sel kanker (Karsono, 2009).

b. Epidemiologi

Menurut *International Agency for Research on Cancer* (2014) kanker menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, sebanyak 14 juta kasus baru mengenai kanker dan 8,2 juta kasus kanker yang mengarah ke kematian tercatat di tahun 2012. Jumlah kasus baru ini diperkirakan akan terus meningkat sebanyak 70% selama dua dekade mendatang. Negara-negara seperti Afrika, Asia, Amerika Tengah dan Amerika Selatan memiliki lebih dari 60% total kasus baru tiap tahunnya yang menjadikan negara-negara tersebut sebagai penyumbang 70% kematian akibat kanker di dunia.

Pada tahun 2013 prevalensi kanker di Indonesia pada semua umur tercatat sebesar 1,4‰ atau kurang lebih 347.792 orang. Prevalensi kanker tertinggi terdapat pada kelompok umur 75 tahun ke atas sebesar 5,0‰. Sedangkan prevalensi kanker terendah pada kelompok umur 1-4 tahun dan 5-14 tahun yaitu sebesar 0,1‰.

Prevalensi penderita kanker berada di D.I. Yogyakarta sebesar 4,1‰ atau kurang lebih 14.596. Terdapat tiga jenis kanker yang sering terjadi di provinsi D.I. Yogyakarta yaitu kanker serviks, kanker payudara dan kanker prostat. Kanker serviks memiliki prevalensi 1,5‰ dan memiliki estimasi jumlah absolut sebesar 2.703 kasus. Kanker payudara memiliki prevalensi 2,4‰ yang merupakan prevalensi penyakit kanker terbesar dibandingkan provinsi-provinsi lain di Indonesia. Kanker prostat

dengan prevalensi sebesar 0,5‰ dengan estimasi jumlah absolut sekitar 879 (Depkes, 2015).

c. Etiologi

Selama ini penyebab pasti dari kanker belum diketahui secara pasti. Namun menurut Stern dan Sekeres (2004) dalam bukunya yang berjudul *Facing Cancer: A Complete Guide for People with Cancer, Their Families, and Caregivers* mengungkapkan bahwa terdapat tiga penyebab yang membuat sel kanker dapat tumbuh yaitu genetik, lingkungan dan kombinasi genetik dan lingkungan.

Secara genetik, DNA berada di dalam gen yang terdapat di dalam kromosom di sel. Setiap sel yang membelah sesuai dengan sifat yang terdapat pada induknya juga akan secara otomatis menyalin gen dan DNA ke sel anaknya. Ketika sel membelah kemungkinan untuk terjadinya *genetical error* akan ada yang menyebabkan sel tersebut berkembang secara terus menerus dan membentuk massa yang disebut dengan kanker. Secara normal sel memiliki mekanisme *quality-control* yang akan membenahi gen-gen rusak atau *error*. Namun dengan perbandingan 1:1000 gen yang rusak tadi tidak terkoreksi oleh mekanisme *quality control* sehingga terjadilah sel yang membelah secara terus menerus dan gagal untuk melakukan apoptosis atau kematian sel terprogram (Sekeres, 2004).

Penyebab kedua adalah lingkungan, banyak hal dari lingkungan yang menyebabkan seseorang dapat terkena kanker. Faktor gaya hidup

seseorang sangat mempengaruhi kesehatan tubuh. Gaya hidup seperti merokok, diet tinggi lemak, alkohol, obesitas dan kurangnya aktivitas fisik dapat memicu timbulnya kanker. Selain itu, faktor paparan dari radiasi, zat-zat kimia dan virus serta kondisi saat lahir (kongenital) seperti sindrom Down dan anemia Fanconi juga sebagai pemicu dari munculnya kanker sendiri (Sekeres, 2004).

Penyebab ketiga dan merupakan penyebab yang cukup banyak terjadi yaitu kombinasi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Hal ini lebih menyulitkan lagi sebab bisa jadi seseorang memiliki genetik pembawa kanker dan lingkungannya mendukung untuk terjadinya kanker tersebut. Seperti yang telah dijelaskan di awal jika seseorang memiliki sel yang rusak walaupun kejadiannya sangat sedikit namun jika lingkungan sekitarnya mendukung maka sel yang rusak tersebut tidak dapat diperbaiki oleh mekanisme *quality control* dan membelah terus menerus hingga menjadi kanker. Keadaan ini akan diperparah jika faktor lingkungan mendukung, misalnya ketika seseorang terkena paparan radiasi. Radiasi menyebabkan kemampuan sel untuk menyalin DNA secara akurat menjadi berkurang. Sehingga paparan radiasi dalam jangka waktu yang lama akan membuat kemampuan sel untuk membenahi dirinya sendiri menjadi lebih berkurang (Sekeres, 2004).

d. Patofisiologi Kanker

Siklus mengenai replikasi dan pengaturan sel telah menjadi subjek studi yang terus menerus dipelajari untuk memahami mengenai proses

perkembangan kanker (karsinogenesis). Agen karsinogen seperti radiasi, zat kimia tertentu dan virus bersifat mutagenik yaitu mampu menyebabkan mutasi genetik. Pada sebagian besar kanker terjadi yang namanya mutasi (perubahan rangkaian rantai nukleotida DNA) yang menyebabkan kondisi gawat. Dikatakan gawat sebab sel mutasi tersebut dapat menghasilkan klon keganasan dan berproliferasi tanpa memperhatikan kebutuhan tubuh. Terdapat empat faktor yang mempengaruhi faktor pertumbuhan dan siklus dari sel yaitu protoonkogen, gen supresi tumor, gen pengatur apoptosis dan gen yang memperbaiki DNA (Price S. A., Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, Vol. 1, 2006).

Protoonkogen adalah gen seluler yang berfungsi untuk mendorong dan meningkatkan pertumbuhan dan pembelahan pada sel normal. Protoonkogen yang bermutasi dinamakan onkogen. Onkogen dapat bermutasi lagi menjadi onkogen karsinogenik. Adanya onkogen karsinogenik menyebabkan protoonkogen menjadi aktif dan menggandakan sel yang berlebih. Protoonkogen untuk menjadi onkogen akan melalui empat mekanisme dasar yaitu :

- a. Mutasi poin, mekanisme ini melibatkan substansi dalam rantai DNA yang mengakibatkan terjadinya kesalahan pengkodean protein di dalam DNA.
- b. Amplifikasi gen, menyebabkan sel butuh meningkatkan jumlah salinan dari protoonkogen sehingga produksi menjadi berlebih. Semakin

banyak salinan sel maka akan semakin buruk kondisinya, begitu pula prognosinya.

- c. Pengaturan kembali kromosomal, terjadi translokasi kromosomal yang membawa protoonkogen ke tempat kromosom lain sehingga fungsi pada kromosom tersebut hidup.
- d. Inseri genom virus ke genom hospes sehingga terjadi kekacauan kromosom dan disregulasi genetik (Price S. A., 2006).

Faktor dari gen supresor tumor yaitu menghambat pertumbuhan dan siklus pembelahan sel secara normal. Gen supresor tumor inilah yang menggagalkan pertumbuhan berlebih dengan cara membuat sel kanker menjadi autonom sehingga gagal untuk merespon pertumbuhan. Namun pada sel yang bermutasi, gen supresor tumor menjadi mengabaikan sinyal penghambat yang pada akhirnya menyebabkan pertumbuhan sel menjadi tidak terkendali (Price S. A., 2006).

Apoptosis bertujuan untuk menyingkirkan sel-sel dari organisme. Apoptosis memerlukan pengaturan dan koordinasi dengan gen-gen khusus. Beberapa dari gen akan menghambat dan meningkatkan apoptosis. Ekspresi berlebih dari gen penghambat apoptosis menyebabkan kegagalan sel untuk mati sebagaimana seharusnya menyebabkan penumpukan limfosit B dalam kelenjar getah bening dan limfoma (Price S. A., 2006).

Gen perbaikan DNA normalnya berfungsi untuk mengoreksi kesalahan yang terjadi saat sel menduplikasi DNA sebelum pembelahan sel. Namun mutasi dapat menyebabkan gen perbaikan DNA gagal untuk

memperbaiki kesalahan. Individu yang lahir dengan mutasi herediter gen perbaikan DNA ini beresiko lebih tinggi untuk menderita kanker sebab sel yang terkena tidak bisa memperbaiki kesalahan duplikasi DNA (Price S. A., 2006).

e. Terapi Kanker

Obat sitotoksik akan mempengaruhi DNA, RNA atau protein yang terdapat pada pertumbuhan sel kanker, sehingga sel kanker dapat mati. Namun pada saat sel-sel berada pada fase G_0 (fase istirahat pada saat pembelahan sel) tidak terjadi sintesis makromolekul sehingga pada fase ini obat sitotoksik tidak dapat bekerja secara efektif.

Kematian sel tidak langsung terjadi ketika sel terpapar langsung oleh obat melainkan hanya sebagian saja. Sehingga diperlukan terapi yang berkelanjutan agar semakin banyak sel-sel kanker yang mati. Jika terapi ini gagal dalam membunuh galur sel yang sensitif dapat disebabkan karena pertumbuhan jumlah sel sudah sangat tinggi pada saat awal terapi. Biasanya sel kanker baru dapat terdeteksi jika sudah dalam jumlah yang sangat besar sehingga akan sulit untuk mengurangi jumlah dari sel yang abnormal tersebut.

Berdasarkan Model Gompertzian dijelaskan bahwa pertumbuhan dari tumor sangat fluktuatif. Pada awal kecepatan pertumbuhan akan sangat cepat dan setelah mencapai titik tertentu kecepatan pertumbuhan akan melambat. Jika pada stadium lanjut dari kanker dilakukan kemoterapi yang mana pada kondisi ini pertumbuhan dari sel sudah melambat akan

menjadi tidak efektif. Sehingga disarankan kemoterapi untuk dilakukan sedini mungkin agar tetap efektif (Price S. A., 2006).

Kemoterapi merupakan salah satu dari tiga pilar dalam terapi kanker bersamaan dengan operasi dan terapi radiasi. Penggunaan kemoterapi bertujuan untuk menyembuhkan, memperpanjang harapan hidup, atau paliatif. Secara umum, rekomendasi klinis untuk terapi kanker bergantung pada tipe kanker yang metastasis atau tidak metastasis, begitu pula dengan upaya dan respon dari kemoterapi tersebut. Penggunaan kemoterapi secara umum didiskripsikan dengan istilah-istilah berikut :

- a. *Neoadjuvant chemotherapy* : kemoterapi yang diberikan sebelum prosedur operasi, berguna untuk mengkerutkan kanker sehingga tidak diperlukan pembedahan yang luas.
- b. *Adjuvant chemotherapy* : kemoterapi yang diberikan setelah tumor dibuang melalui operasi untuk menurunkan rekurensi dari kanker.
- c. *Induction chemotherapy* : kemoterapi yang diberikan untuk mendorong remisi.
- d. *Consolidation chemotherapy* : kemoterapi yang diberikan setelah remisi tercapai untuk mempertahankan remisi tersebut.
- e. *Maintenance chemotherapy* : kemoterapi yang diberikan setelah kemoterapi awal untuk respon perpanjangan.
- f. *Palliative chemotherapy* : kemoterapi yang diberikan secara spesifik untuk mengatasi manajemen gejala.

- g. *First line chemotherapy* : kemoterapi pertama yang digunakan untuk terapi kanker yang telah metastasis.
- h. *Second line chemotherapy* : kemoterapi yang diberikan ketika penyakit kambuh lagi atau pasien tidak merespon pada *first line chemotherapy*.
- i. *Third and fourth line chemotherapy* : kemoterapi yang diberikan ketika penyakit kambuh kembali atau pasien tidak merespon pada *second* dan *third line chemotherapy*.

Walaupun kemoterapi membunuh sel-sel kanker, namun juga dapat merusak sel-sel normal dan memberikan efek samping yang signifikan. Efek sampingnya sangat bervariasi bergantung pada obat, dosis, cara pemberian dan karakteristik pasien yang menerima kemoterapi tertentu. Beberapa efek samping kemoterapi dapat berefek cukup parah hingga dibutuhkan operasi. Efek samping kemoterapi antara lain, penekanan sumsum tulang, kerusakan dan iritasi sel-sel yang berjarak pada saluran pencernaan dan menimbulkan mual, muntah dan diare, hilangnya nafsu makan, perubahan rasa, penurunan berat badan, nyeri di mulut dan kerongkongan, konstipasi, infertilitas dan kerontokan rambut (Fitch & Pyenson, 2010).

2. DEPRESI

a. Definisi Depresi

Depresi adalah gangguan mental umum yang menunjukkan perasaan tertekan, kehilangan minat, penurunan energi, perasaan bersalah atau rendah diri, gangguan tidur atau nafsu makan terganggu dan kurangnya konsentrasi. Depresi sering datang bersamaan dengan gejala kecemasan. Masalah ini dapat menjadi berlangsung secara terus menerus atau sembuh namun kambuh lagi dan menyebabkan kesusahan individu untuk melakukan aktivitasnya sehari-hari. Hal terburuk adalah depresi dapat menyebabkan bunuh diri. Hampir satu juta orang meninggal karena bunuh diri setiap tahunnya atau terjadi 3000 kematian akibat bunuh diri setiap harinya (WHO, 2012).

b. Tanda dan Gejala Depresi

Merujuk dari Maslim (2013) di dalam bukunya disebutkan bahwa episode depresif memiliki dua gejala yaitu gejala mayor dan gejala minor yang dijelaskan sebagai berikut :

- 1) Gejala Mayor Depresi
 - a. Afek depresif atau tertekan
 - b. Kehilangan minat dan semangat
 - c. Berkurangnya energi sehingga sering mudah lelah dan aktivitas menurun
- 2) Gejala Minor Depresi
 - a. Konsentrasi dan perhatian berkurang
 - b. Harga diri dan kepercayaan diri berkurang

- c. Merasa bersalah dan tidak berguna
- d. Memandang masa depan dengan suram dan pesimis
- e. Keinginan untuk bunuh diri
- f. Tidur terganggu
- g. Nafsu makan berkurang

Gejala-gejala tersebut diperlukan waktu minimal dua minggu untuk penegakan diagnosis depresi, namun jangka waktu tersebut bisa lebih cepat jika gejala terlihat sangat berat dan berlangsung cepat (Maslim, 2013).

c. Kriteria Diagnosis Depresi

Setelah diketahui tanda dan gejala dari depresi maka dapat dikelompokkan depresi yang diderita masuk dalam kelompok yang mana. Pengelompokan tingkat depresi menurut Maslim (2013) dijelaskan sebagai berikut :

1) Depresi Ringan

Dapat dikategorikan depresi ringan jika memenuhi persyaratan yaitu memiliki minimal dua dari tiga gejala mayor depresi dan ditambah minimal dua dari gejala minor. Lamanya episode ini sedikitnya selama dua minggu. Kehidupan sosial dan pekerjaan hanya sedikit yang terganggu oleh depresi ringan.

2) Depresi Sedang

Disebut depresi sedang jika terdapat minimal dua dari tiga gejala mayor depresi dan ditambah minimal tiga (dan sebaiknya

empat) dari gejala minor. Episode ini berlangsung minimal selama dua minggu. Penderita biasanya mengalami kesulitan yang jelas untuk melakukan kegiatan sosial, pekerjaan dan urusan rumah tangga.

3) Depresi Berat tanpa Gejala Psikotik

Dapat dikatakan depresi berat jika terdapat tiga gejala mayor dan ditambah minimal empat dari gejala minor. Penegakan diagnosis dilaksanakan jika sudah terjadi episode ini selama dua minggu, namun onset bisa lebih cepat jika gejala sangat berat dan beronset sangat cepat. Pasien tidak mungkin bisa meneruskan kegiatan sosialnya, pekerjaannya atau urusan rumah tangga.

4) Depresi Berat dengan Gejala Psikotik

Dikatakan depresi berat dengan gejala psikotik jika terdapat tiga gejala mayor ditambah minimal empat dari gejala minor dan disertai waham, halusinasi atau stupor depresif. Waham yang muncul biasanya melibatkan ide tentang dosa, rasa bersalah, kemiskinan atau malapetaka.

d. Etiologi Depresi

Penyebab depresi secara biologis maupun psikososial secara pasti belum diketahui dikarenakan populasi pasien yang sangat berbeda-beda. Untuk faktor penyebab depresi dapat diketahui melalui faktor biologis,

faktor genetika dan faktor psikososial. Ketiga faktor tersebut akan saling mempengaruhi satu sama lain sehingga muncullah depresi.

Faktor biologis dapat diketahui bahwa gangguan *mood* berhubungan dengan disregulasi heterogen pada amin biogenik. Terdapat dua amin biogenik yang paling sering mempengaruhi gangguan *mood* yaitu norepinefrin dan serotonin. Penurunan norepinefrin dapat disebabkan oleh aktivasi reseptor reseptor adrenergik-alfa2. Reseptor tersebut juga terdapat pada neuron serotonergik yang mengatur jumlah serotonin. Penurunan serotonin dapat menginisiasi depresi.

Pola penurunan depresi secara genetik adalah jelas dengan melewati mekanisme yang rumit. Tetapi faktor genetik bukanlah satu-satunya sebagai penyebab dari terjadinya depresi sebab efek psikososial dan faktor non-genetik juga memainkan peranan.

Faktor psikososial seperti peristiwa dalam kehidupan dan tekanan dari lingkungan sekitar juga menjadi faktor penyebab depresi. Peristiwa kehidupan yang menyebabkan stres dan berlangsung dalam jangka waktu yang lama dapat mengubah kondisi biologi otak. Perubahan tersebut termasuk hilangnya neuron dan penurunan besar dalam kontak sinaptik yang mengubah keadaan fungsional berbagai neurotransmitter dan pemberi sinyal intraneuronal (Kaplan & Sadock, 2010).

e. Terapi Depresi

Banyak di antara para peneliti yang beranggapan bahwa kombinasi psikoterapi dan farmakoterapi efektif untuk depresi berat, namun beberapa

peneliti juga mengungkapkan bahwa penggunaan salah satu terapi saja sudah cukup. Terapi kombinasi yang teratur juga menambah biaya terapi dan dapat pula menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan pada pasien (Kaplan & Sadock, 2010).

Terdapat tiga psikoterapi jangka pendek yang sering diaplikasikan pada pasien dengan depresi berat, yaitu terapi kognitif, terapi interpersonal dan terapi perilaku. Untuk terapi kognitif bertujuan menghilangkan episode depresi dan mencegah rekuren dengan membantu pasien untuk mengidentifikasi dan uji kognitif negatif, mengembangkan cara berpikir alternatif, fleksibel dan positif, serta melatih kembali respon kognitif dan perilaku yang baru (Kaplan & Sadock, 2010).

Terapi interpersonal dengan memusatkan pada satu atau dua masalah interpersonal penderita depresi yang dialami sekarang, dengan menggunakan dua anggapan. Anggapan yang pertama masalah yang sekarang ini mungkin memiliki akar pada hubungan awal disfungsional. Anggapan kedua masalah yang sekarang mungkin terlibat dalam mencetuskan atau memperberat gejala depresi yang dialami sekarang (Kaplan & Sadock, 2010).

Dasar dari terapi perilaku adalah pada hipotesis bahwa perilaku maladaptif menyebabkan seseorang mendapatkan respon berbeda dari lingkungan sekitarnya dan penolakan. Terapi ini memusatkan pada perilaku maladaptif tersebut sehingga penderita depresi berusaha untuk

berperilaku dimana mereka mendapatkan dorongan positif (Kaplan & Sadock, 2010).

3. DEPRESI PADA PENDERITA KANKER

Ketika seseorang didiagnosis menderita kanker maka kehidupannya otomatis akan berubah, biasanya perubahan ini mengarah ke hal-hal yang menyedihkan. Keadaan ini sering mengarah ke kecemasan dan depresi yang merupakan respon normal dan dapat ditoleransi. Titik yang paling mengkhawatirkan adalah ketika seseorang didiagnosis kanker, berusaha untuk mendapatkan terapi, kanker yang kambuh, gagal terapi dan penghetian terapi. Kondisi-kondisi tersebut kerap menyebabkan penderita kanker mengalami depresi. Biasanya penderita kanker akan meragukan mengenai informasi yang diberikan dan merasakan perasaan yang bercampur aduk antara depresi, cemas, mudah marah dan gangguan tidur. Kondisi ini bisa bertahan sampai beberapa minggu dan derajat dari kondisi-kondisi tersebut akan sangat dipengaruhi oleh keadaan medis, masalah psikologis dan faktor sosial (Price L. F., 2004).

Pasien kanker memiliki prevalensi tinggi untuk menderita depresi mayor. Keterbatasan secara fungsional dengan penyakit tersebut sering menyebabkan depresi. Pasien yang menderita depresi bersamaan dengan penyakit medis cenderung memiliki gejala yang parah, sebab lebih sulit untuk beradaptasi dengan kondisi kesehatan dan lebih menghabiskan biaya untuk pengobatan (Wang & Gorenstein, 2013). Diagnosis dari depresi dan kecemasan pada orang dengan kanker bisa sangat menantang dalam beberapa

alasan. Gejala fisik dari depresi dan kecemasan tumpang tindih dengan gejala fisik dari kanker dan terapi kanker. Sebagai contoh kelelahan, susah tidur dan nafsu makan yang berkurang dapat disebabkan dari kanker itu sendiri atau efek samping dari kemoterapi atau gejala dari gangguan mood. Faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat depresi seseorang antara lain sejarah gangguan jiwa, kurang mampu untuk beradaptasi dengan kondisinya, dukungan sosial yang kurang dan tidak dapat optimal dalam kegiatan sehari-hari (Price L. F., 2004).

Lebih dari 3 dekade terakhir ini, penelitian klinis dan epidemiologi telah mengidentifikasi mengenai hubungan faktor psikososial seperti tekanan/stres, depresi kronik dan kurangnya dukungan sosial sebagai faktor resiko dari laju pertumbuhan kanker (Moreno-Smith, 2010). Pada penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Chida *et al.* (2008) menunjukkan bahwa stres berkaitan dengan faktor psikososial memiliki insidensi kanker lebih tinggi bahkan pada populasi yang sehat. Dilaporkan pula bahwa pengalaman hidup yang penuh dengan tekanan memiliki andil dalam kelangsungan hidup yang lebih sulit pada penderita kanker dan angka kematian yang lebih tinggi.

Organisme multiseluler melindungi diri dari tekanan atau stres melalui aktivasi dua sistem utama yaitu, *hypothalamic—pituitary—adrenal axis* dan sistem *sympathoadrenomedullary* (SAM). Serta adanya pelepasan kortisol dan katekolamin, adrenalin dan noradrenalin, secara berangsur-angsur. Efek katekolamin memperantarai interaksi antara α - dan β -*adrenoreceptor* (Guimaraes & Moura, 2001). Stres secara presisten akan menghasilkan

produksi berlebih dari katekolamin yang berakibat prognosis kanker dan kematian (Tang *et al.*, 2013).

Noradrenalin adalah neurotransmitter pada sentral dan tepi sistem saraf. Adrenalin disintesis dari noradrenalin melalui *demethylation*, yang diproduksi oleh sel kromafin pada medulla adrenal dan mengeluarkannya pada pembuluh darah yang menstimulasi sistem saraf simpatik. Noradrenalin dan adrenalin beraksi pada *7-transmembrane*, reseptor *G-protein-coupled* yang dinamakan adreno reseptor. Adreno reseptor ini terdiri dari tipe α_1 , α_2 dan β -adreno reseptor (β -AR). Aktivasi β -AR mendorong perubahan tingkat cAMP intraseluler yang dapat mempengaruhi proliferasi sel, diferensiasi dan inaktivasi (Perez-Sayans *et al.*, 2010).

Inflamasi saat ini telah menjadi tanda khas ke-7 dari kanker dan secara luas dipertimbangkan sebagai salah satu faktor dari patogenesis kanker ovarium. Pada tumor dan sel stroma di *microenvironment* tumor memproduksi *inflammatory cytokine interleukin* (IL-6) yang mendorong pertumbuhan tumor dan penyebarannya. Efek langsung dari sitokin inflamasi seperti IL-6 pada pertumbuhan tumor dapat mempengaruhi sistem saraf pusat dan menimbulkan "*sickness behavior*" seperti tidak ingin makan, kelelahan, anhedonia dan letargi. Pada beberapa penelitian dinyatakan bahwa IL-6 memiliki hubungan dengan penurunan daya gerak dan perilaku mirip dengan depresi (Schrepf, *et al.*, 2013).

Kortisol merupakan hormon glukokortikoid yang dikeluarkan oleh *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) pada respon dari inflamasi, stres dan

stimulus lainnya (Schrepf, *et al.*, 2013). Stressor psikologis mengaktifkan nukleus paraventricular dari hipotalamus. Kortikotropin atau *adrenocorticotropin hormone* (ACTH) disekresi dari pituitari anterior sebagai respon terhadap *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dari hipotalamus. Pada jalur ini *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) yang termasuk dalam gelombang kedua dari respon stres dimana ACTH menstimulus cortex adrenal untuk mensekresi glukokortikoid seperti kortisol. Kortisol yang melewati *blood brain barrier* mempengaruhi tubuh dan jaringan otak yang merespon secara normal terhadap homeostasis baru melalui umpan balik negatif (Stegeren, *et al.*, 2007).

Hubungan antara depresi dan variabel psikologis lain dengan perubahan pada fungsi hormon dapat mempengaruhi inflamasi dan progresi kanker. Pada sistem saraf pusat, glukokortikoid (termasuk kortisol) menyediakan satu hubungan antara saraf dan sistem endokrin. Kortisol berikatan dengan reseptor glukokortikoid pada sitoplasma dan berpindah menuju nukleus sebagai pengatur transkripsi gen, sehingga mengarah ke perubahan seluler. Depresi dan kortisol memiliki mekanisme yang berhubungan dengan hipoaktifitas reseptor glukokortikoid pada sel imun dan area limbik otak. Pada beberapa penelitian dijelaskan bahwa depresi berhubungan dengan peningkatan ekspresi leukosit sitokin pro-inflamasi dan produk gen lainnya yang dapat berkontribusi pada progresi kanker melalui ekspresi dari gen pro-metastasis oleh *tumor-associated macrophages* (Cohen, *et al.*, 2012).

Sekitar 25% penderita kanker mengalami episode depresi berat. Sehingga dibutuhkan terapi yang sesuai untuk mencegah progresi lebih lanjut, lebih patuh menjalani terapi dan membenahi kualitas hidup pasien (Price L. F., 2004). Pengenalan dini mengenai cara mengatasi depresi dapat mempercepat proses kesembuhan dan mengurangi masa perawatan pasien di rumah sakit (Wang & Gorenstein, 2013).

4. BDI-II (*BECK DEPRESSION INVENTORY—II*)

Menurut Beck., *et al* (1996, dalam Vanheule., *et al*, 2008) BDI-II merupakan alat untuk menilai gejala kognitif umum depresi menggunakan pertanyaan yang berjumlah 21 buah dan sudah dianggap valid serta dapat digunakan untuk skrining depresi pada populasi umum. BDI-II secara luas digunakan pada percobaan mengenai depresi. BDI-II mengukur keparahan gejala depresi yang terjadi dalam kurun waktu dua minggu terakhir, menurut kriteria DSM-IV.

Aaron T. Beck mengembangkan 21 pertanyaan di BDI ini pada 1961 untuk membantu penilaian psikoterapi pada depresi. Penerapan yang mudah dan dapat diukur ini menjadi terkenal kegunaannya pada berbagai sampel. Penemuan ini sudah direvisi sebanyak dua kali di tahun 1978 menjadi BDI-I_A dan di tahun 1996 menjadi BDI-II. Pada BDI-I_A terdapat empat poin yang diubah dari sebelumnya yaitu berat badan turun, perubahan bentuk tubuh, *somatic preoccupation*, dan tidak mampu untuk bekerja diganti dengan agitasi, rasa tidak berharga, kesulitan konsentrasi, dan kehilangan tenaga. Pada BDI-II tidak merefleksikan keterangan khusus mengenai teori depresi berbeda dengan versi aslinya. Akhir-akhir ini BDI-II sering sekali diaplikasikan untuk mengukur depresi pada pasien yang menjalani terapi di layanan kesehatan. Pelaksanaan BDI-II pada pasien dengan penyakit medis yang sering mengeluhkan sakit fisiknya sangat berbeda dengan pelaksanaan pada pasien yang tidak memiliki penyakit secara medis, pada pasien dengan gejala psikologis memiliki ciri-ciri yang paling menonjol. Jumlah skor yang

akan di dapat dari tes BDI-II adalah 0-13 (minimal), 14-19 (ringan), 20-28 (sedang), dan 29-63 (berat) (Wang & Gorenstein, 2013).

5. TERAPI SEFT (*SPIRITUAL EMOTIONAL FREEDOM TECHNIQUE*)

a. Pengertian SEFT

EFT (*Emotional Freedom Technique*) yang diperkenalkan oleh Craig David dikenal sebagai terapi yang berbasis pada psikologi yang dapat menurunkan kondisi psikologis dan psikosomatis seseorang dengan ketukan (*tapping*) pada *meridian acupoints*. Teknik ini menerapkan teknik psikoterapi sebagai jaminan ketika pengaplikasian ketukan. Dengan mengakses memori lama dan trauma yang pernah dialami, EFT membantu mengurangi pengaruh memori dan trauma tersebut pada masa yang sekarang. Melalui proses ini diharapkan EFT dapat menurunkan emosi traumanya. Pada penelitian-penelitian terbaru membuktikan bahwa EFT telah terbukti efektif dalam menurunkan gejala seperti pusing, trauma, depresi, fobia, insomnia, dan cemas (Suh., *et al*, 2015).

EFT di Indonesia saat ini dikembangkan kembali menjadi SEFT (*Spiritual Emotional Freedom Technique*) yang diperkenalkan oleh Ahmad Faiz Zainuddin. Titik ketukan yang digunakan oleh EFT dan SEFT sendiri sama letaknya sebab sejak 5000 tahun yang lalu pun titik-titik tersebut sudah digunakan oleh acupunture, moxa, akupresur dan sebagainya. Terdapat beberapa perbedaan antara EFT dan SEFT yang pertama, filosofi dasar yang digunakan pada EFT asumsi kesembuhan adalah pada diri sendiri namun pada SEFT asumsi kesembuhan berasal

dari Tuhan dengan konsep ikhlas dan pasrah. Perbedaan yang kedua terletak pada sikap saat *tapping* pada EFT dilaksanakan pada suasana yang santai sebab terfokus pada diri sendiri sedangkan pada SEFT dilakukan dengan penuh keyakinan bahwa kesembuhan datangnya dari Tuhan. Perbedaan ketiga pada *tune in*, saat EFT *tune in* yang disebutkan mendetail kepada masalah yang dihadapi namun pada SEFT lebih fokus terhadap 3 hal yaitu rasa sakit, lokasi sakit dan ikhlas serta pasrah bahwa kesembuhan itu berasal dari Tuhan. Perbedaan yang terakhir dan sangat terlihat jelas dari perbedaan nama keduanya adalah unsur spiritualitas tidak diusung pada EFT (Zainuddin, 2012)

SEFT adalah gabungan antara spiritual dan energi psikologi yang menimbulkan efek pelipatgandaan (*amplifying effect*). Energi psikologi berasumsi bahwa terdapat beberapa ingatan tentang masa lalu dapat membangkitkan gangguan psikologis namun proses ini memiliki perantara tidak secara langsung yang dinamakan “gangguan sistem tubuh”. Terganggunya sistem energi tubuh inilah yang akan menyebabkan gangguan emosi. SEFT berurusan langsung dengan ”gangguan sistem energi tubuh” tersebut untuk menyingkirkan emosi negatif dengan memotong mata rantai di tengah-tengah. Cukup dengan menyelaraskan kembali sistem energi yang berada di tubuh kita sehingga emosi negatif yang dirasakan akan hilang dengan sendirinya (Zainuddin, 2012)

Pada penelitian yang dilakukan di Harvard Medical School menggunakan fMRI dan PET menunjukkan bahwa stimulasi *acupoints*

tertentu dapat mendeaktivasi amygdala secara luas dan beberapa area pada sistem limbik. Energi psikologi dan *acupoint tapping* berhubungan dengan aktivasi emosi yang tidak diinginkan melalui paparan imajiner dengan memancing ingatan yang bermasalah. Hal ini secara terus menerus akan meningkatkan stimulasi emosi (melalui imajinasi yang muncul) dan juga pada saat yang bersamaan menurunkan stimulasi emosi (melalui *tapping*). Sinyal yang saling berlawanan tersebut membuat otak dapat mengikutsertakan memori atau *trigger* tanpa stimulasi limbik (Feinstein, 2012).

Proses *tapping* diawali dengan stimulasi *acupoint* yang akan memicu piezoelectricity (aliran yang diproduksi oleh tekanan mekanik). Aliran tersebut dikirim ke sel, organ, dan sistem biologis tubuh lainnya melalui jaringan tubuh. Dengan *tapping* pada *acupoint* yang telah ditentukan akan menurunkan stimulasi limbik. Proses kedua, *tapping* menimbulkan peningkatan yang besar dari gelombang delta pada area otak yang bersangkutan dengan rasa takut. Secara spesifik, reseptor glutamat pada sinapsis yang memperantarai memori takut akan menurun dengan gelombang-gelombang tersebut. Mengirimkan sinyal deaktivasi kepada amygdala dan memicu gelombang delta merupakan dua jalan yang membangkitkan energi untuk mempengaruhi aktivitas otak dalam bentuk terapeutik (Feinstein, 2012).

b. Langkah Melakukan SEFT

Terdapat dua versi dalam melakukan SEFT, yang pertama adalah versi lengkap dan yang kedua versi ringkas. Keduanya sama-sama memiliki tiga langkah sederhana (*set-up, tune-in, tapping*), perbedaanya terdapat pada langkah ketiga yaitu *tapping*. Pada versi ringkas dilakukan *tapping* pada 9 titik dan pada versi lengkap dilakukan pada 18 titik (Zainuddin, 2012).

i. Versi Lengkap SEFT

a. The Set-up

Memiliki tujuan untuk memastikan aliran energi pada tubuh terarah dengan tepat untuk menetralkan perlawanan psikologis yang berupa pikiran negatif spontan atau keyakinan bawah sadar negatif. Cara yang digunakan adalah dengan mengucapkan contoh kalimat seperti ini “Ya Allah, meskipun saya (sampaikan keluhan), saya ikhlas menerima sakit/masalah ini, saya pasrahkan pada-Mu kesembuhan saya.” Ucapkan kalimat tersebut dengan rasa khusyu’, ikhlas dan pasrah sebanyak tiga kali sembari menekan dada kita tepat di bagian “*sore spot*” yaitu daerah di sekitar dada atas yang bila ditekan terasa sedikit sakit. Selain “*sore spot*” bisa juga mengetuk pada bagian “*karate chop*” yaitu di bagian area bawah kelingking sebelah luar (lateral) (Zainuddin, 2012).

b. The Tune-in

Proses ini disesuaikan dengan masalah yang dialami, pada masalah fisik dilakukan dengan cara mengarahkan pikiran kita ke rasa sakit disertai mengatakan “Ya Allah saya ikhlas, saya pasrah.” Untuk masalah emosi *tune-in* dilakukan dengan cara memikirkan peristiwa spesifik yang membangkitkan emosi negatif yang ingin dihilangkan. Ketika reaksi seperti marah, takut, sedih, dan sebagainya, hati serta mulut mengatakan “Ya Allah saya ikhlas, saya pasrah.” Bersamaan dengan proses ini dilakukan juga proses yang ketiga (Zainuddin, 2012).

c. *The Tapping*

Tapping dilakukan dengan mengetuk kedua ujung jari tangan secara ringan ke titik-titik tertentu pada tubuh sembari terus melakukan proses kedua (*tune-in*). Pengetukan pada titik-titik tersebut membantu menetralsir gangguan emosi atau rasa sakit yang dirasakan sebab aliran energi tubuh berjalan dengan normal dan seimbang kembali. Berikut adalah titik-titik yang digunakan :

1. Titik di bagian atas kepala,
2. Permulaan alis mata,
3. Di atas tulang di samping mata,
4. 2 cm di bawah mata,
5. Bawah hidung,
6. Di antara dagu dan bagian bawah bibir,

7. Di ujung tempat bertemunya tulang dada, tulang klavikula, dan tulang rusuk,
8. Di bawah ketiak,
9. 2,5 cm di bawah puting susu (untuk pria) atau di bagian tengah tali bra (pada wanita),
10. Di bagian dalam telapak tangan yang berbatasan dengan telapak tangan,
11. Di bagian luar tangan yang berbatasan dengan telapak tangan,
12. Ibu jari samping luar di bawah kuku,
13. Jari telunjuk samping luar bagian bawah kuku,
14. Jari tengah samping luar bagian bawah kuku,
15. Jari manis samping luar bagian bawah kuku,
16. Jari kelingking samping luar bagian bawah kuku,
17. *Karate chop*,
18. Gamut *spot*, bagian di antara perpanjangan tulang jari manis dan tulang jari kelingking.

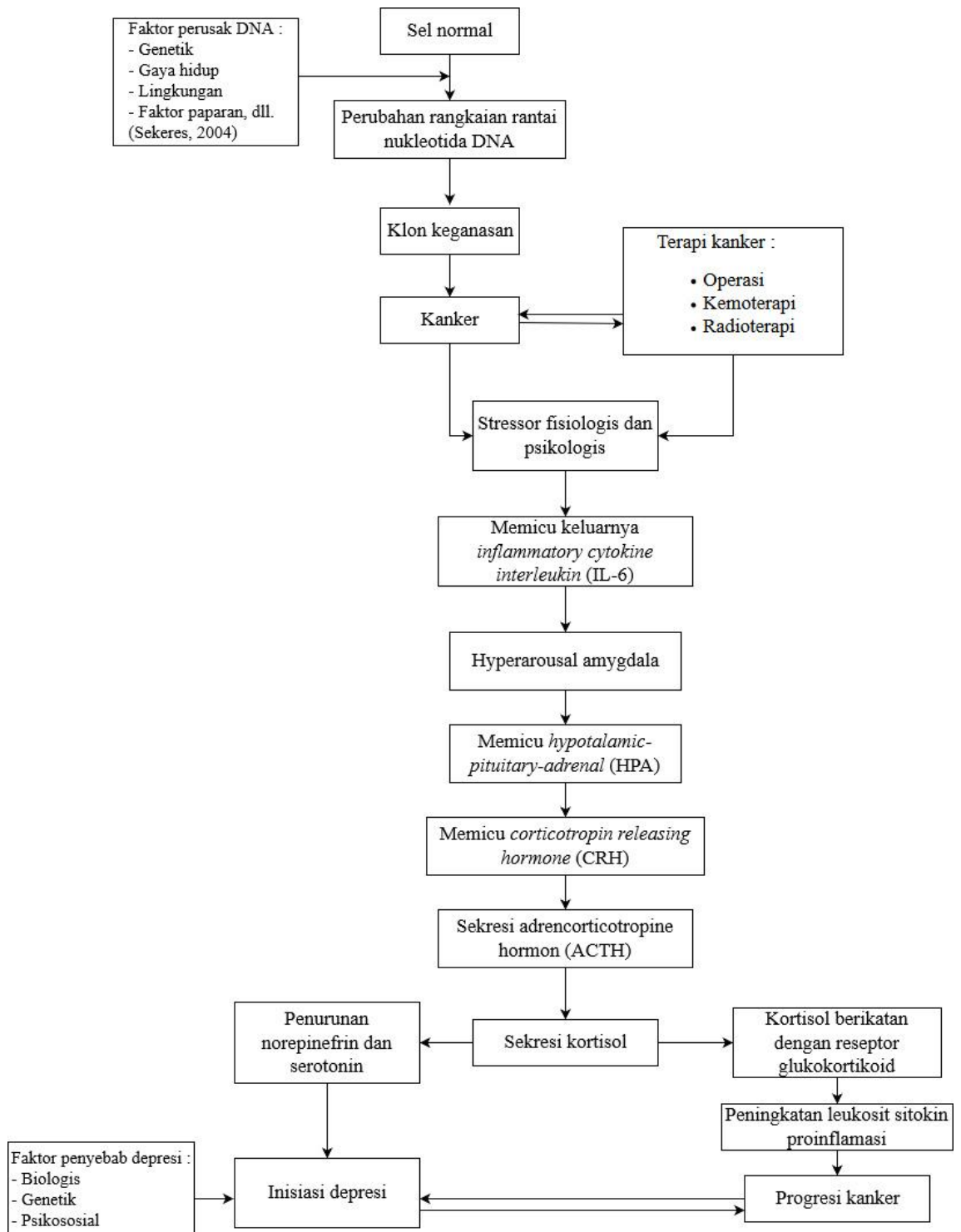
Setelah *tapping* pada 18 titik tersebut diakhiri dengan mengambil nafas panjang dan menghembuskannya sambil mengucapkan rasa syukur (Zainuddin, 2012).

ii. Versi Ringkas SEFT

Pertama-tama adalah melakukan *set-up* dilanjutkan dengan *tune-in*, kedua proses ini sistemnya sama persis dengan versi lengkap SEFT. Namun pada proses ketiga yaitu *tapping* hanya dilakukan titik nomor 1

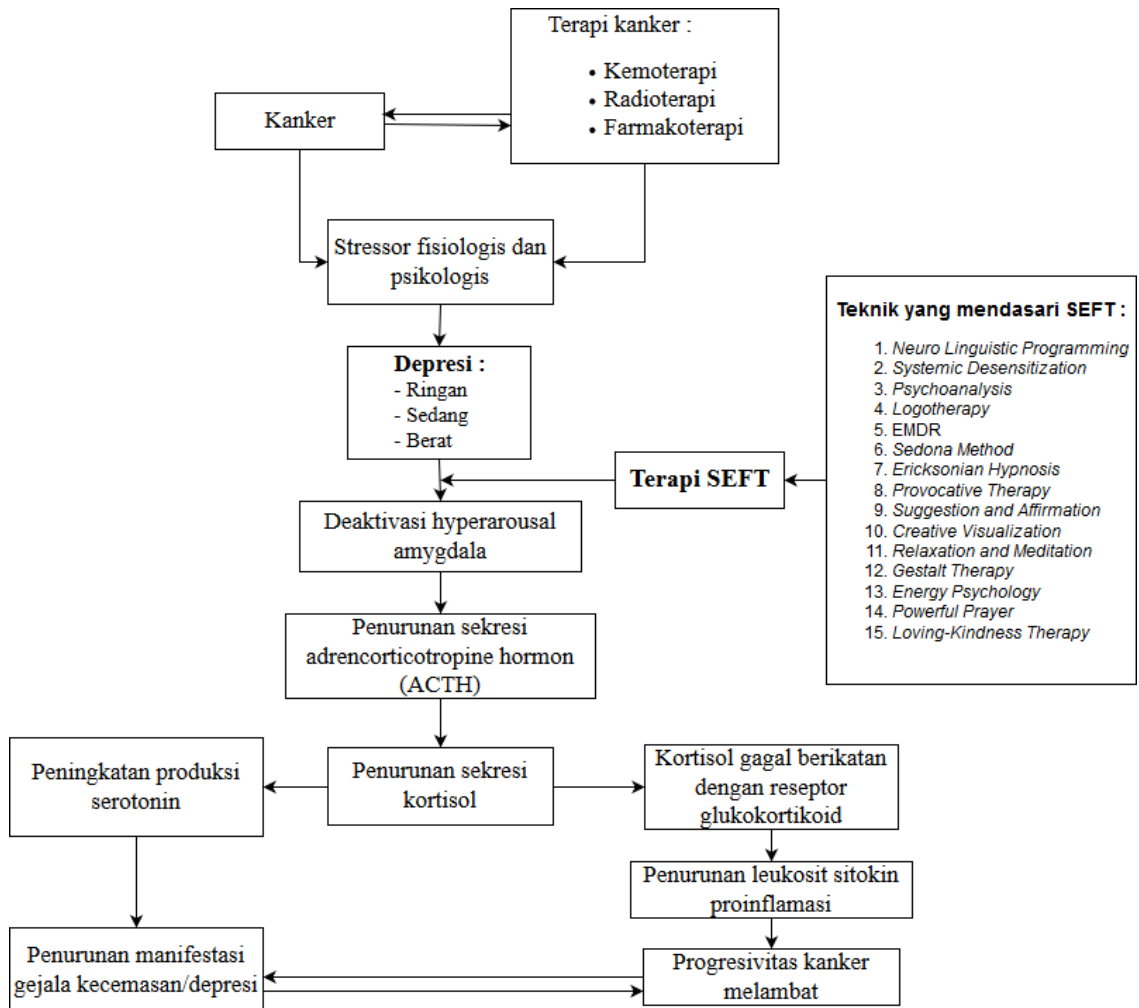
sampai dengan 9 saja. Selanjutnya menarik nafas dalam-dalam dan menghembuskannya sembari mengucapkan rasa syukur.

B. KERANGKA TEORI



Gambar 1. Kerangka teori

C. KERANGKA KONSEP



Gambar 2. Kerangka konsep

D. HIPOTESIS

H_0 : Penderita kanker yang menderita depresi dan mendapat terapi SEFT tidak mengalami penurunan skor skrining depresi dibandingkan dengan penderita kanker yang menderita depresi namun tidak mendapat terapi SEFT.

H_1 : Penderita kanker yang menderita depresi dan mendapat terapi SEFT mengalami penurunan skor skrining depresi dibandingkan dengan penderita kanker yang menderita depresi namun tidak mendapat terapi SEFT.