

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker

Kanker adalah suatu penyakit neoplasma ganas yang mempunyai spektrum sangat luas dan kompleks. Penyakit ini mulai dari neoplasma ganas yang paling jinak sampai neoplasma ganas yang paling ganas (Sukardja, 2000). Sedangkan menurut Japaries (2007), kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan tidak terkendali sel tubuh tertentu yang berakibat merusak sel dan jaringan tubuh lain. Sarkar (2009) menyatakan bahwa kanker adalah penyakit kompleks yang terjadi sebagai akibat dari akumulasi progresif penyimpangan genetik dan perubahan epigenetik yang memungkinkan pelarian dari kontrol seluler dan lingkungan normal. Menurut Maharani (2009) Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat, tidak terkendali dan akan terus membelah diri. Sel-sel tersebut lalu menyusup ke jaringan sekitarnya dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah, serta menyerang organ-organ penting dan saraf tulang belakang. Kanker terjadi saat sel-sel normal melipatgandakan diri lebih cepat dari seharusnya, kehilangan kemampuan mereka untuk berdiferensiasi (tidak menjadi dewasa) dan mengurangi tingkat apoptosis (kematian sel) yang makin berkurang. Kanker akan muncul saat DNA sebuah sel telah rusak secara permanen dan kerusakan tersebut luput dari sistem pendeteksian tubuh yang normal (Lee dkk, 2008).

Menurut *National Cancer Institute*, kanker dapat mulai hampir di mana saja di tubuh manusia, yang terdiri dari triliunan sel. Biasanya, sel manusia tumbuh dan membelah untuk membentuk sel-sel baru ketika tubuh membutuhkannya. Ketika sel-sel menjadi tua atau menjadi rusak, mereka mati, dan sel-sel baru mengambil tempat mereka. Ketika kanker berkembang, bagaimanapun, proses yang teratur ini rusak. Ketika sel-sel menjadi lebih dan lebih tidak normal, sel-sel yang tua atau rusak bertahan hidup ketika mereka harus mati, dan sel-sel baru terbentuk ketika mereka tidak diperlukan. Sel-sel ekstra ini

dapat membelah tanpa henti dan dapat membentuk pertumbuhan yang disebut tumor. Chyntia (2009) menyatakan bahwa, kanker adalah golongan penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis). Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut disebabkan kerusakan DNA, menyebabkan mutase di gen vital yang mengontrol pembelahan sel.

Brown (2011) menyatakan tumor ganas adalah kanker. Sel kanker yang tumbuh dan membelah diri diluar control; sel tersebut juga menjadi tak terdefinisi yang berarti kehilangan ciri pembeda dari jaringan asal. Mereka dapat meenyenang dan merusak jaringan dan organ sekitar. Sel kanker jugadapat lepas dari tumor ganas dan memasuki aliran darah atau system limfatik. Penyebaran kanker disebut juga metastasis. Kanker umumnya memiliki dua bentuk: karsinoma, yang terbentuk di sel permukaan (atau epitelial) jaringan yang berbeda, dan sarcoma, yang terbentuk di jaringan kolektif. Jenis-jenis kanker yang telah dikenal saat ini menurut Chyntia (2009) yaitu :

a) Karsinoma

Yaitu jenis kanker yang berasal dari sel yang melapisi permukaan tubuh atau permukaan saluran tubuh, misalnya jaringan seperti sel kulit, testis, ovarium, kelenjar mucus, sel melanin, payudara, leher rahim, kolon, rectum, lambung, pankreas, dan esofagus

b) Limfoma

Yaitu jenis kanker yang berasal dari jaringan yang membentuk darah, misalnya jaringan limfe, lacteal, limfa, berbagai jaringan limfe, timus, dan sum-sum tulang. Limfoma spesifik antara lain adalah penyakit Hodgkin (kelenjar limfe dan limfa)

c) Leukemia

Kanker jenis ini tidak membentuk massa tumor, tetapi memenuhi pembuluh darah dan mengganggu fungsi sel darah normal.

d) Sarcoma

Yaitu jenis kanker dimana jaringan penunjang yang berada di permukaan tubuh seperti jaringan ikat, termasuk sel-sel yang ditemukan di otot dan tulang

e) Glioma

Yaitu kanker susunan syaraf, misalnya sel-sel glia (jaringan penunjang) di susunan syaraf pusat

f) Karsinoma in situ

Yaitu istilah yang digunakan untuk menjelaskan sel epitel abnormal yang masih terbatas di daerah tertentu sehingga masih dianggap lesi pra-invasif (kelainan/luka yang belum menyebar).

Menurut Baradero, dkk (2008), ada tiga langkah perkembangan kanker, yaitu inisiasi, promosi, dan progresi. *Inisiasi* atau tahap awal yang dimulai dengan sel-sel yang normal mengadakan kontak dengan karsinogen, yaitu zat-zat yang dapat menyebabkan kanker. Karsinogen yang meliputi radiasi, bahan kimia, obat, dan virus menyebabkan kerusakan genetic yang ireversibel dan proses ini disebut mutase atau perubahan. *Promosi* atau tahap kedua, yang dapat berlangsung beberapa tahun. Termasuk dalam factor-faktor promosi, yaitu rokok, penyalahgunaan alcohol, dan komponen makanan yang terus-menerus memengaruhi sel-sel yang sudah mengadakan mutase atau perubahan. Faktor-faktor promotor ini menambah perubahan struktur sel, sehingga kecepatan mutase spontan juga bertambah. Selain itu, jumlah sel-sel yang tidak normal juga meningkat. Pada tahap akhir, yaitu *progresi* terjadi pertumbuhan yang tidak terkendali dari tumor malignan yang dapat bermetastasis.

B. Kanker Serviks

1. Definisi

Menurut Smart (2010), kanker serviks atau kanker leher rahim merupakan kanker yang menyerang kaum wanita dan jumlah penderitanya meningkat beberapa tahun belakangan. Dari seluruh penderita kanker di Indonesia, sepertiganya adalah penderita kanker serviks. Kanker serviks atau yang lebih dikenal dengan istilah kanker leher rahim adalah tumbuhnya sel-sel tidak normal pada leher rahim.

Sel-sel yang tumbuh tidak normal ini berubah menjadi sel kanker. Kanker serviks adalah kanker yang berasal dan tumbuh pada serviks, khususnya berasal dari epitel atau lapisan luar permukaan serviks dan 99,7% disebabkan oleh infeksi virus HPV. Oleh karena itu, adanya pengembangan vaksin virus HPV, diharapkan perkembangan kanker ini dapat dikendalikan, terutama di negara yang masih sulit melaksanakan program skrining (Samadi, 2011). Infeksi *human papillomavirus* (HPV) risiko tinggi sangat kuat berkorelasi dengan kanker serviks, dan risiko tinggi persisten infeksi HPV adalah faktor risiko utama berkembangnya *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) yang berkembang menjadi karsinoma serviks invasif. (Sasaki dkk, 2016).

Kanker serviks terjadi pada mulut rahim. Letak mulut rahim itu adalah di bagian paling bawah rahim, berdekatan dengan vagina. Dilihat dari usia penderita, penyakit kanker serviks rata-rata dialami perempuan pada rentang usia 40 sampai 50 tahun. Dengan perhitungan masa inkubasi 7-10 tahun, berarti penderita mulai terjangkit *human papilloma virus* (HPV) (virus penyebab kanker serviks) adalah usia produktif, yaitu sekitar 40 sampai 40 tahun (Tanjung, 2011).

Kanker serviks merupakan keganasan yang berasal dari serviks. Serviks merupakan sepertiga bagian bawah uterus, berbentuk silindris, menonjol dan berhubungan dengan vagina melalui ostium uteri eksternum (Kemenkes RI, 2018). Kanker serviks dimulai pada sel-sel yang melapisi serviks - bagian bawah rahim (rahim). Ini kadang-kadang disebut serviks uterus. Sebagian besar kanker serviks dimulai di sel-sel di zona transformasi. Sel-sel ini tidak tiba-tiba berubah menjadi kanker. Sebaliknya, sel-sel normal leher rahim pertama secara bertahap mengembangkan perubahan pra-kanker yang berubah menjadi kanker. Dokter menggunakan beberapa istilah untuk menggambarkan perubahan pra-kanker ini, termasuk *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN), lesi skuam intraepitelial (SIL), dan displasia. Perubahan ini dapat dideteksi dengan tes Pap dan diobati untuk mencegah kanker berkembang (*American Cancer Society*, 2018).

Shanty (2011) menyatakan, kanker serviks disebabkan infeksi virus HPV (*human papilloma virus*) atau virus papilloma manusia. HPV menimbulkan kutil pada pria maupun wanita. Kanker serviks atau kanker leher rahim bias terjadi jika terdapat infeksi yang tidak sembuh-sembuh untuk waktu lama. Jika kekebalan tubuh berkurang, infeksi HPV akan mengganas dan bias menyebabkan terjadinya kanker serviks. Risiko terinfeksi HPV dan beberapa kondisi lain seperti perilaku seksual, kontrasepsi, atau merokok akan mempromosi terjadinya kanker serviks. Mekanisme timbulnya kanker serviks ini merupakan suatu proses yang kompleks dan sangat bervariasi hingga sulit untuk dipahami (Prawirohardjo, 2010).

2. Etiologi

Menurut Prawirohardjo (2010), sel kanker serviks pada awalnya berasal dari sel epitel serviks yang mengalami mutasi genetic sehingga merubah perilakunya. Sel yang bermutasi ini melakukan pembelahan sel yang tidak terkendali, immortal, dan menginvasi jaringan stroma di bawahnya. Keadaan yang menyebabkan mutasi genetic yang tidak dapat diperbaiki akan menyebabkan terjadinya pertumbuhan kanker ini,

Penyebab utama kanker serviks adalah infeksi virus HPV (*human papilloma virus*). Lebih dari 90% kanker serviks jenis skuamosa mengandung DNA virus HPV dan 50% kanker serviks berhubungan dengan HPV tipe 16. Penyebaran virus ini terutama melauli hubungan seksual. Dari banyak tipe HPV, tipe 16 dan 18 mempunyai peranan yang penting melalui sekuensi gen E6 dan E7 dengan mengode pembentukan protein-protein yang penting dalam replikasi virus.

Onkoprotein dari E6 akan mengikat dan menjadikan gen penekan tumor (p53) menjadi tidak aktif, sedangkan onkoprotein E7 akan berikatan dan menjadikan produk retinoblastoma (pRb) menjadi tidak aktif. Faktor lain yang berhubungan dengan kanker serviks adalah aktivitas seksual terlalu muda (<16 tahun), jumlah pasangan seksual yang tinggi (>4 orang), dan adanya riwayat infeksi berpapil (warts). Karena hubungannya yang erat dengan infeksi HPV, wanita yang mendapat atau menggunakan penekan kekebalan (*immunosuppressive*)

dan penderita HIV berisiko menderita kanker serviks. Bahan karsinogenik spesifik dari tembakau dijumpai dalam lender serviks wanita perokok. Bahan ini dapat merusak DNA sel epitel skuamosa dan bersama dengan infeksi HPV mencetuskan transformasi maligna.

3. Histologi dan Patologi

Banyak kepustakaan yang menulis sekitar 85-90% kanker serviks berjenis karsinoma sel skuamosa, selebihnya dari jenis histologi lain. Dengan demikian, kebanyakan data klinik dan epidemiologic dilaporkan dari jenis skuamosa ini (Prawirohardjo, 2010). Secara hispatologi kanker serviks terdiri atas berbagai jenis. Dua bentuk yang sering dijumpai adalah karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma. Sekitar 85% merupakan karsinoma, dan 5% adalah jenis adenoskuamosa, *clear cell*, *small cell*, *verucous* dan lain-lain. Berikut merupakan tabel klasifikasi histopatologi kanker serviks menurut WHO 1975 dan WHO 1994:

Tabel. 1 Klasifikasi histo PA kanker serviks WHO 1975 & WHO

WHO 1975	WHO 1994
<i>Karsinoma sel skuamosa</i>	<i>Karsinoma sel skuamosa</i>
Dengan pertandukan	Dengan pertandukan
Tipe sel besar tanpa pertandukan	Tanpa pertandukan
Tipe sel kecil tanpa pertandukan	Tipe verukosa
	Tipe kandilomatosa
	Tipe kapiler
	Tipe limfoepitelioma
<i>Adenokarsinoma</i>	<i>Adenokarsinoma</i>
Tipe endoserviks	Tipe musinosa
Tipe endometrioid	Tipe mesonefrik
	Tipe <i>clear cell</i>
	Tipe serosa
	Tipe emdometrioid
<i>Karsinoadenoskuamosa</i>	<i>Karsinoadenoskuamosa</i>
(<i>adenoepidermoi</i>)	Karsinoma <i>glassy cell</i>
Karsinoma adenoid kistik	Karsinoma sel kecil

WHO 1975	WHO 1994
Adenokarsinoma mesonefroid	Karsinoma adenoid basal
	Tumor karsinoid
	Karsinoma adenoid kistik
<i>Tumor mesenkhim</i>	<i>Tumor mesekhim</i>
Karsinoma tidak berdiferensiasi	Karsinoma tidak berdiferensiasi
Tumor metastasis	

Sumber: Rasjidi, 2009.

Tipe Histopatologi menurut Rasjidi (2009)

- a) Cervical intraepithelial neoplasia, Grade III
- b) Squamous cell carcinoma *in situ*
- c) Squamous cell carcinoma:
 - Keratinizing
 - Nonkeratinizing
 - Verrucous
- d) Adenocarcinoma *in situ*
- e) Adenocarcinoma *in situ*, endocervical type
- f) Endometrioid adenocarcinoma
- g) Clear cell adenocarcinoma
- h) Adenosquamous carcinoma
- i) Adenoid cystic carcinoma
- j) Small cell carcinoma
- k) Undifferentiated carcinoma

Derajat/*grade* (G) histopatologi sebsgai berikut :

- a) Gx – Derajat tidak dapat dinilai
- b) G1 – Well differentiated
- c) G2 – Moderately differentiated
- d) G3 – Poorly or undifferentiated

4. Staging

Stadium kanker serviks ditemukan melalui pemeriksaan klinik dan sebaiknya pemeriksaan dilakukan di bawah pengaruh anesthesia umum. Stadium tidak dipengaruhi adanya penyebaran penyakit yang ditemui

setelah tindakan bedah atau setelah diberikan tindakan terapi (Prawirohardjo, 2010).

Stadium yang dipakai adalah stadium klinik menurut *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) dalam buku Rasjidi (2009).

Tabel. 2 Stadium kanker serviks

Stadium FIGO	Kategori	TNM
	Tumor primer tidak bisa digambarkan	TX
	Tidak ada bukti adanya tumor primer	TO
0	Karsinoma In Situ (preinvasive carcinoma)	Tis
I	Proses terbatas pada serviks walaupun ada perluasan ke korpus uteri	T1
IA	Karsinoma mikroinvasif	T1a
IA1	Kedalaman invasi stroma tidak lebih dari 3 mm dan perluasan horizontal tidak lebih dari 7 mm	T1a1
IA2	Kedalaman invasi stroma lebih dari 3 mm dan tidak lebih dari 5 mm dan perluasan horizontal 7 mm atau kurang	T1a2
IB	Secara klinis sudah diduga adanya tumor mikroskopik lebih dari IA2 atau T1a2	T1b
IB1	Secara klinis lesi berukuran 4 cm atau kurang pada dimensi terbesar	T1b1
IB2	Secara klinis lesi berukuran lebih dari 4 cm pada dimensi terbesar	T1b2
II	Tumor menyebar keluar dari serviks, tetapi tidak sampai dinding panggul atau sepertiga bawah vagina	T2
IIA	Tanpa invasi parametrium	T2a
IIB	Dengan invasi parametrium	T2b
III	Tumor menyebar ke dinding panggul dan/atau sepertiga bawah vagina yang menyebabkan hidronefrosis atau penurunan fungsi ginjal	T3
IIIA	Tumor menyebar sepertiga bawah vagina tetapi tidak sampai ke dinding panggul	T3a
IIIB	Tumor menyebar ke dinding panggul menyebabkan penurunan fungsi ginjal	T3b
IVA	Tumor menginvasi mukosa buli-buli atau rectum dan keluar panggul	T4
IVB	Metastase jauh	M1

Sumber: Rasjidi, 2009.

5. Faktor Risiko

Sejumlah data epidemiologic memastikan peran factor-faktor risiko berikut untuk neoplasia serviks, yang semuanya menunjukkan interaksi kompleks antara pejamu dan virus (Kumar dkk, 2010).

- a) Usia dini saat berhubungan kelamin pertama kali
- b) Banyak pasangan seks
- c) Memiliki pasangan pria yang memiliki riwayat berhubungan dengan banyak pasangan seksual
- d) Adanya HPV terkait-kanker
- e) Terdeteksinya HPV risiko-tinggi secara persisten, terutama dalam konsentrasi tinggi (*viral load*)
- f) Subtype HLA dan virus tertentu
- g) Pejaman kontrasepsi oral dan nikotin
- h) Infeksi genital (klamida)

Sedangkan factor penyebab menurut Smart (2010) adalah :

- a) Menikah di usia muda.

Menikah di usia muda merupakan factor pendukung timbulnya kanker serviks. Transisi dari masa kanak-kanak ke masa dewasa ditandai dengan menstruasi yang melibatkan berbagai macam perubahan, terutama perubahan hormon. Munculnya hormone estrogen pada masa itu membuat sel-sel pada dinding vagina menebal. Selain itu, juga pada masa ini terdapat glikogen yang oleh bakteri yang bermanfaat diubah menjadi asam vagina. Pada dasarnya, asam vagina ini berfungsi melakukan proteksi terhadap infeksi. Akibat suasana vagina yang menjadi asam, jaringan epitel di sekitarnya menjadi berlapis-lapis. Apabila pada situasi yang penuh perubahan itu termasuk sperma, perubahan akan semakin mejadi-jadi. Apalagi, bila terjadi luka akibat gesekan. Sel-sel epitel akan terganggu dan kadang akan menjadi tidak normal. Maka, wanita yang menikah di usia muda lebih berpeluang terkena kanker serviks.

- b) HPV (*Human Papilloma Virus*)
HPV adalah virus penyebab kutil genitalis (*kondiloma akuminata*) yang ditularkan melalui hubungan seksual. Varian yang sangat berbahaya adalah HPV tipe 16, 18, 45, dan 56.
- c) Wanita dengan aktivitas seksual yang tinggi dan sering berganti-ganti pasangan.
Seorang wanita sehat pun bisa terinfeksi HIV dari pasangan seksnya. Meskipun laki-laki memiliki virus tersebut, mereka tidak mengidap kanker. Ada 80 jenis tipe HIV, namun yang menyebabkan kanker serviks adalah tipe 16, 18, dan 31.
- d) Kebersihan genital tidak terjaga.
Kurang menjaga kebersihan alat kelamin dapat menjadi penyebab terjangkitnya kanker leher rahim.
- e) Wanita yang merokok.
Hindari rokok karena banyak bukti menunjukkan penggunaan tembakau dapat meningkatkan risiko terkena kanker serviks.
- f) Riwayat penyakit kelamin, seperti herpes dan kulit genital.
- g) Kehamilan yang terlalu sering.
Pada wanita yang memiliki banyak anak, apalagi dengan jarak kelahiran yang terlalu dekat, berisiko tinggi terkena kanker serviks.
- h) Defisiensi zat gizi dan asam folat dapat meningkatkan risiko terjadinya displasia ringan dan sedang, serta mungkin juga meningkatkan terjadinya kanker serviks pada wanita yang mengonsumsi beta karoten dan vitamin A dalam jumlah rendah
- i) Traumatic kronis pada serviks, seperti persalinan, infeksi dan iritasi menahun, terkena mikroba, radiasi, atau pencemaran oleh bahan kimia.
- j) Hindari penggunaan antiseptic.
Hindari kebiasaan pencucian vagina dengan menggunakan obat-obatan antiseptic maupun deodorant karena akan mengakibatkan iritasi di mulut rahim yang merangsang terjadinya kanker.

k) Hindari pemakaian bedak.

Hindari pemakaian bedak pada vagina wanita usia subur karena pemakaian tersebut justru bisa mengakibatkan kanker ovarium (indung telur). Jangan menggunakan estrogen pada wanita yang terlambat menopause.

6. Gambaran Klinis

Tanda dan Gejala

Gambaran klinis menurut Otto (2005), adalah :

- a) Pendarahan abnormal dari vagina-peningkatan jumlah, frekuensi dan/atau lamanya
- b) Perdarahan kontak saat berhubungan seksual
- c) Urgensi berkemih, disuria, dan hematuria

Gejala klinis jika sudah menjadi kanker serviks dapat dibedakan dalam beberapa tahapan/stadium kanker serviks menurut Samadi (2011), yaitu sebagai berikut :

1. Gejala Awal

- a. Perdarahan per vagina/lewat vagina, berupa perdarahan pascasenggama atau perdarahan spontan di luar masa haid. Perdarahan pascasenggama bisa terjadi bukan disebabkan oleh adanya kanker serviks, melainkan karena iritasi atau mikro lesi atau luka-luka kecil di vagina saat bersenggama. Serviks yang normal konsistensinya kenyal dan permukaannya licin. Adapun serviks yang sudah berubah menjadi kanker bersifat rapuh, mudah berdarah, dan diameternya biasanya membesar. Serviks yang rapuh tersebut akan mudah berdarah pada aktivitas seksual sehingga terjadi perdarahan pascasenggama. Oleh karena itu, apa pun bentuk perdarahan pascasenggama, sudah seharusnya diperiksa dengan seksama untuk melihat adakah tanda-tanda kanker pada serviks.
- b. Keputihan yang berulang, tidak sembuh-sembuh walaupun telah diobati. Keputihan biasanya berbau, gatal, dan panas karena sudah ditumpangi infeksi sekunder. Artinya, cairan

yang keluar dari lesi prakanker atau kanker tersebut ditambah infeksi oleh kuman, bakteri, ataupun jamur.

2. Gejala lanjut: cairan keluar dari liang vagina berbau tidak sedap, nyeri (panggul, pinggang, dan tungkai), gangguan berkemih, nyeri di kandung kemih dan rectum/anus. Keluhan ini muncul karena pertumbuhan kanker tersebut menekan/mendesak ataupun menginvasi organ sekitarnya.
3. Kanker telah menyebar/metastasis: timbul gejala sesuai dengan organ yang terkena, misalnya penyebaran di paru-paru, lier, atau tulang.
4. Kambuh/residif: bengkak/edema tungkai satu sisi, nyeri panggul menjalar ke tungkai, dan gejala pembuntuan saluran kencing obstruksi ureter.

7. Penatalaksanaan

Tatalaksana kanker serviks menurut Kemenkes RI (2018)

a. Tatalaksana Lesi Prakanker

Tatalaksana lesi pra kanker disesuaikan dengan fasilitas pelayanan kesehatan, sesuai dengan kemampuan sumber daya manusia dan sarana prasarana yang ada. Pada tingkat pelayanan primer dengan sarana dan prasarana terbatas dapat dilakukan program skrining atau deteksi dini dengan tes IVA. Skrining dengan tes IVA dapat dilakukan dengan cara *single visit approach* atau *see and treat program*, yaitu bila didapat temuan IVA positif maka selanjutnya dapat dilakukan pengobatan sederhana dengan krioterapi oleh dokter umum atau bidan yang sudah terlatih.

Pada skrining dengan tes *Pap smear*, temuan hasil abnormal direkomendasikan untuk konfirmasi diagnostik dengan pemeriksaan kolposkopi. Bila diperlukan maka dilanjutkan dengan tindakan *Loop Excision Electrocauter Procedure* (LEEP) atau *Large Loop Excision of the Transformation Zone* (LLETZ) untuk kepentingan diagnostik maupun sekaligus terapeutik. Bila hasil elektrokauter tidak mencapai bebas batas sayatan, maka bisa dilanjutkan dengan tindakan konisasi atau histerektomi total.

Berbagai metode terapi lesi prakanker serviks :

1. Terapi NIS dengan Destruksi Lokal

Beberapa metode terapi destruksi lokal antara lain: krioterapi dengan N₂O dan CO₂, elektrokauter, elektrokoagulasi, dan laser. Metode tersebut ditujukan untuk destruksi lokal lapisan epitel serviks dengan kelainan lesi prakanker yang kemudian pada fase penyembuhan berikutnya akan digantikan dengan epitel skuamosa yang baru.

b. Tatalaksana Kanker Serviks Invasif

Stadium 0/KIS (Karsinoma In Situ)

Konisasi (*Cold Knife Conization*). Bila margin bebas, konisasi sudah adekuat pada yang masih memerlukan fertilitas. Bila tidak bebas, maka diperlukan re-konisasi. Bila fertilitas tidak diperlukan histerektomi total. Bila hasil konisasi ternyata invasif, terapi sesuai tatalaksana kanker invasif.

Stadium IA1

Konisasi (*Cold Knife*) bila *free margin* (terapi adekuat) apabila fertilitas dipertahankan. (Tingkat evidens B) Bila tidak *free margin* dilakukan rekonisasi atau simple histerektomi. Histerektomi Total apabila fertilitas tidak dipertahankan.

Stadium IA1 (LVSI Positif)

Operasi trakelektomi radikal dan limfadenektomi pelvik apabila fertilitas dipertahankan. Bila operasi tidak dapat dilakukan karena kontraindikasi medik dapat dilakukan brakhiterapi.

Stadium IA2, IB1, IIA1

Pilihan :

1. Operatif

Histerektomi radikal dengan limfadenektomi pelvik.

(Tingkat evidens 1 / Rekomendasi A)

Ajuvan Radioterapi (RT) atau Kemoradiasi bila terdapat faktor risiko yaitu metastasis KGB, metastasis parametrium, batas sayatan tidak bebas tumor, *deep stromal invasion*, LVSI dan faktor risiko lainnya.

Hanya ajuvan radiasi eksterna (EBRT) bila metastasis KGB saja. Apabila tepi sayatan tidak bebas tumor / *closed margin*, maka radiasi eksterna dilanjutkan dengan brakhiterapi.

2. Non Operatif

Radiasi (EBRT dan brakiterapi)

Kemoradiasi (Radiasi : EBRT dengan kemoterapi konkuren dan brakiterapi)

Stadium IB2 dan IIA2

Pilihan :

1. Operatif (Rekomendasi A)

Histerektomi radikal dan pelvik limfadenektomi

Tata laksana selanjutnya tergantung dari faktor risiko, dan hasil patologi anatomi untuk dilakukan ajuvan radioterapi atau kemoterapi.

2. Neoajuvan Kemoterapi (Rekomendasi C)

Tujuan dari Neoajuvan Kemoterapi adalah untuk mengecilkan massa tumor primer dan mengurangi risiko komplikasi operasi.

Tata laksana selanjutnya tergantung dari faktor risiko, dan hasil patologi anatomi untuk dilakukan ajuvan radioterapi atau kemoterapi.

Stadium IIB

Pilihan :

1. Kemoradiasi (Rekomendasi A)

2. Radiasi (Rekomendasi B)

3. Neoajuvan kemoterapi (Rekomendasi C)

Kemoterapi (tiga seri) dilanjutkan radikal histerektomi dan pelvik limfadenektomi.

4. Histerektomi ultraradikal, *laterally extended parametrectomy* (dalam penelitian)

Stadium IIIA dan IIIB

1. Kemoradiasi (Rekomendasi A)
2. Radiasi (Rekomendasi B)

Stadium IIIB dengan CKD

1. Nefrostomi/hemodialisa bila diperlukan
2. Kemoradiasi dengan regimen non cisplatin atau
3. Radiasi

Stadium IVA tanpa CKD

1. Pada stadium IVA dengan fistula rekto-vaginal, direkomendasi terlebih dahulu dilakukan kolostomi, dilanjutkan :
2. Kemoradiasi Paliatif, atau
3. Radiasi Paliatif

Stadium IVA dengan CKD, IVB

1. Paliatif
2. Bila tidak ada kontraindikasi, kemoterapi paliatif/radiasi paliatif dapat dipertimbangkan.

Dukungan Nutrisi

Penderita kanker membutuhkan nutrisi yang baik dari makanan. Sebagian besar penderita kanker mengalami penurunan berat badan. Nutrisi tidak hanya penting bagi penderita yang sedang menjalani terapi dan pemulihan dari terapi. Pada dasarnya nutrisi makanan dan kanker adalah dua hal yang tidak dapat dipisahkan. Oleh karena itu, nutrisi makanan sangat penting bagi penderita kanker. Menurut Smart (2010), ada tiga hal yang memengaruhi atau menimbulkan masalah gizi pada penderita kanker, yaitu kemoterapi, radiasi, dan pembedahan. Hal ini dimungkinkan karena kemoterapi bisa menimbulkan efek samping, seperti mual, muntah, gangguan saluran cerna, dan perubahan berat badan. Pada buku Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks, kebutuhan nutrisi penderita kanker berbeda antara satu dan yang lainnya. Ada penderita yang membutuhkan lebih

banyak, ada pula yang sedikit. Kebutuhan itu pun berubah-ubah dari waktu ke waktu selama perjalanan penyakit serta tergantung dari terapi yang dijalankan. Namun secara umum, kebutuhan kalori yang dianjurkan adalah 25/35 kalori/kg berat badan/hari, protein 1-2 gram/kg berat badan/hari. Suplementasi vitamin sesuai dengan kebutuhan, terutama yang tidak dapat mengkonsumsi makanan bergizi seimbang.

Terapi nutrisi pada pasien kanker serviks perlu dilakukan secara individual sesuai dengan kondisi pasien.

1. Kebutuhan Nutrisi Umum

a. Kebutuhan Energi

Idealnya, kebutuhan energi ditentukan dengan kalorimetri indirek, namun apabila tidak tersedia, dapat dihitung dengan formula standar, misalnya rumus Harris Benedict yang ditambahkan dengan faktor stres dan aktivitas, tergantung dari kondisi dan terapi yang diperoleh pasien saat itu.

Penghitungan kebutuhan energi pada pasien kanker juga dapat dilakukan dengan rumus *rule of thumb* :

- Pasien ambulatory : 30-35 kkal/kg BB/hari
- Pasien *bedridden* : 20-25 kkal/kg BB/hari
- Pasien obesitas : menggunakan BB ideal

b. Kebutuhan Protein

1,2-2,0 g/kg BB/hari, pemberian protein perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati.

c. Kebutuhan Lemak

25-30% dari energy total untuk pasien kanker secara umum, 35-50% dari energy total untuk pasien kanker stadium lanjut dengan penurunan BB.

d. Kebutuhan Karbohidrat

Kebutuhan karbohidrat: sisa dari perhitungan protein dan lemak

e. Mikronutrien

Direkomendasikan pemberian vitamin dan mineral sebesar satu kali angka kecukupan gizi (AKG)

f. Cairan

Kebutuhan cairan pada pasien kanker umumnya sebesar:

- Usia kurang dari 55 tahun : 30-40 mL/kg BB/hari
- Usia 55-65 tahun : 30 mL/kg BB/hari

8. Deteksi dan Pencegahan

Berikut adalah berbagai metode deteksi dini adanya infeksi HPV dan kanker serviks menurut Shanty (2011) :

1. IVA

IVA adalah singkatan Inspeksi Visual dengan Asam Asetat. Metode pemeriksaan ini adalah dengan mengolesi serviks atau leher rahim dengan asam asetat. Setelah leher rahim diolesi asam asetat, kemudian diamati apakah ada kelainan seperti area berwarna putih. Jika tidak ada perubahan warna, dapat dianggap tidak ada infeksi pada serviks.

2. Pap Smear

Metode tes *pap smear* yang umum, yaitu dokter menggunakan pengerik atau sikat untuk mengambil sedikit sampel sel-sel serviks atau leher rahim. Kemudian, sel-sel tersebut akan dianalisis di laboratorium. Tes itu dapat menyingkapkan apakah ada infeksi, radang, atau sel-sel abnormal. Menurut laporan para ahli, dengan menggunakan tes *pap smear* secara teratur, akan mengurangi jumlah kematian akibat kanker serviks.

3. Thin Prep

Metode *thin prep* lebih akurat dibandingkan *pap smear*. Jika *pap smear* hanya mengambil sebagian dari sel-sel di serviks atau leher rahim, metode *thin prep* akan memeriksa seluruh bagian serviks atau leher rahim. Dengan pemeriksaan secara menyeluruh ini, tentu hasilnya akan jauh lebih akurat dan tepat.

4. Kolposkopi

Jika semua hasil tes pada metode sebelumnya menunjukkan adanya infeksi atau kejanggalan, prosedur kolposkopi akan dilakukan dengan menggunakan alat yang dilengkapi lensa pembesar untuk mengamati bagian yang terinfeksi. Tujuannya adalah untuk menentukan apakah ada lesi atau jaringan yang tidak normal pada serviks atau leher rahim. Jika ada yang tidak normal, biopsy pengambilan sejumlah kecil jaringan dari tubuh dilakukan dan pengobatan kanker serviks segera dimuali sedini mungkin.

Pencegahan terhadap kanker serviks menurut Smart (2010) adalah sebagai berikut :

1. Dapatkan Pemeriksaan Terbaik

Kebanyakan kasus kanker serviks disebabkan infeksi HPV, sejenis virus yang tersebar lewat kontak seksual. Sekitar 90% dari HPV sembuh dengan sendirinya. Namun, jika tidak, HPV dapat menyebabkan terbentuknya sel-sel prakanker. Pemeriksaan *pap smear* merupakan standar untuk mendeteksi sel-sel ini, tapi beberapa studi terkini mengungkapkan, pemeriksaan untuk HPV bisa secara lebih mudah menghentikan kanker sebelum dimulai.

2. Makan Sereal Sarapan yang Difortifikasi

Makan sereal atau roti yang difortifikasi asam folat sekitar 400mcg setiap, atau dalam bentuk suplemen, dapat membantu.

3. Makan Sayuran Pembasmi HPV

Perempuan yang diet tinggi sayuran berisiko lebih rendah 50% menderita infeksi HPV yang berlangsung lama, yang juga berarti berkemungkinan lebih kecil mengembangkan kanker serviks.

4. Jangan Merokok

Infeksi HPV berlangsung lebih lama pada perempuan yang merokok dibandingkan yang tidak, dan meningkatkan risikokanker serviks. Sedapat mungkin, cegah kanker serviks dengan menghindari merokok.

5. Pelumas Organ Intim
Menggunakan pelumas organ intim yang dibuat dari *carrageenan*, senyawa pengental yang berasal dari rumput laut, menghentikan HPV bertahan dalam sel-sel sehat.
6. Makan Brokoli dan Kerabatnya
Senyawa tumbuhan di dalam brokoli, kembang kol, dan lain-lain dapat membantu sel-sel yang terinfeksi HPV menghancurkan diri. Cara ini alamiah untuk menghilangkan sel-sel yang tidak sehat sehingga dapat meminimalkan risiko terkena kanker serviks.
7. Tingkatkan Akurasi Pemeriksaan *Pap Smear*
Untuk mendapatkan hasil yang akurat, jadwalkan pemeriksaan antara 10-20 hari sesudah hari pertama mens terakhir. Jadwalkan ulang jika mens pada hari pemeriksaan yang direncanakan. Jangan menggunakan *foam*, krim, obat atau pembasuh vagina selama dua hari sebelum pemeriksaan. Jangan berhubungan intim 48 jam sebelum hari pemeriksaan.
8. Vaksin HPV
Vaksin ini bisa membantu mencegah kanker serviks. Pencegahan pajanan terhadap tipe HPV risiko tinggi dengan vaksinasi dapat terbukti menjadi intervensi preventif yang paling efisien dan layak secara logis untuk kanker serviks (Bosch dkk, 2002).

C. Kemoterapi

1. Definisi

Kemoterapi adalah penggunaan zat kimia untuk pengobatan suatu penyakit. Dalam penggunaan modernnya, istilah ini hampir merujuk secara eksklusif kepada obat sitostatik/obat untuk menghentikan pertumbuhan/mematikan sel yang digunakan untuk merawat kanker. Dalam penggunaan non-onkologisnya, istilah ini dapat juga menunjuk kepada antibiotik (kemoterapi antibakteri).

Obat kemoterapi sebagian besar dimasukkan melalui infus sehingga akan mengalir atau menyebar ke seluruh tubuh. Cara lain adalah melalui tablet dan ada juga yang dimasukkan ke dalam rongga perut, rongga dada, atau paru-paru, dan sebagainya. Penggunaan obat kemoterapi harus dibatasi pada pasien yang telah dibuktikan jenis keganasannya,

misalnya dengan biopsi. Keputusan pemberian kemoterapi juga bergantung pada pengetahuan tentang penyebaran atau metastase penyakit pada pasien serta kecepatan metastasenya (Samadi, 2011).

2. Prinsip Dasar

Menurut Samadi (2011), jaringan normal terbagi dalam 3 kategori, sebagai berikut:

1. *Stasic cell population* (populasi sel yang statis), yaitu sel-sel yang berdiferensiasi baik, jarang dalam fase pembelahan, serta tidak aktif berproliferasi/berkembang/membelah, misalnya sel-sel otot dan sel syaraf.
2. *Expanding cell population* (populasi sel yang berkembang), yaitu sel-sel yang tidak berproliferasi secara cepat, contohnya sel-sel hati atau hepar
3. *Renewing cell population* (populasi sel yang mengalami pembaharuan), yaitu sel-sel pada jaringan normal yang selalu berproliferasi, mengalami pembaharuan secara konstan dalam pembelahan sel, contohnya adalah sumsum tulang dan mukosa gastrointestinal/lapisan saluran pencernaan.

Kemoterapi, terutama berefek pada sel yang membelah diri. Oleh karena itu, efek terhadap tumor/kanker menjadi lebih besar dibandingkan dengan sel-sel tubuh yang normal karena sel-sel do tumor atai kanker selalu aktif membelah.

Meskipun jaringan normal yang cepat membelah diri, seperti lapisan dalam usus dan sumsum tulang juga bersifat sensitive dan ikut menentukan toksisitas, jaringan ini mempunyai toleransi yang lebih besar karena mungkin cadangan sel induk yang diperlukan untuk adaptasi fisiologiknya lebih besar. Pemberian kemoterapi harus didasarkan pada pemahaman mendalam tentang cara kerja obat, efektifitas, tingkat keamanan, efek samping, dan direncang khusus untuk kondisi pasien secara individual.

3. Efek Samping

Obat kemoterapi selain bekerja pada sel-sel tumor, juga mempunyai pengaruh yang sama pada sel-sel normal tubuh yang lain. Sel normal tubuh yang terpengaruh obat kemoterapi itu terutama adalah sel yang

tumbuh secara cepat, misalnya sel hepar, mukosa gastrointestinal, dan sumsum tulang.

Efek yang merugikan terhadap jaringan normal ini merupakan konsekuensi pemberian obat sitotoksik. Efek ini terbagi dilihat dari timbulnya efek yang merugikan pada pemakaian kemoterapi.

1. *Immediate effects*/efek seketika pemberian kemoterapi
 - a. Timbul dalam 24 jam setelah pemberian obat, yang meliputi *nausea* dan *vomiting* (mual muntah), nekrosis (melepuh), dan rusaknya jaringan akibat ekstrasvasi (keluarnya obat dari jarum infus), flebitis (radang pada pembuluh darah), hyperuricemia (gangguan pada ginjal), dan reaksi hipersensitif (alergi).
 - b. Efek yang terkait dengan obat tertentu, misalnya demam dan menggigil yang terjadi dalam 24 jam pertama setelah pemberian bleomycin (nama obat kemoterapi).
2. *Early effects* atau efek dini
 - a. Timbul beberapa hari sampai beberapa minggu setelah pemberian obat yang meliputi leukopenia, trombositopenia (turunnya sel darah putih dan sel trombosit), stomatitis/radang lapisan dalam mulut/sariawan, dan diare.
 - b. Efek yang terkait obat tertentu, seperti ileus paralitik (pergerakan usus menurun atau hilang dan pasien kembung akibat pemberian vinca alkaloid, terutama vincristine), gagal ginjal, toksisitas/efek samping pada saraf pendengaran.
3. *Late effects* atau efek lambat

Timbul berminggu-minggu sampai bertahun-tahun kemudian setelah pemberian obat, yang meliputi alopecia (kebotakan), fibrosis paru, sterilitas (tidak subur), keganasan sekunder, dan gangguan pada jantung. Keganasan sekunder adalah kanker yang terjadi karena pengaruh pemberian kemoterapi. Khususnya sangat jarang, tetapi harus tetap diwaspadai dan diperhatikan (Samadi, 2011).

4. Gangguan Hematologi

Prawirohardjo (2010) menyatakan bahwa pemberian kemoterapi sebagai salah satu modalitas terapi kanker telah terbukti dapat memperbaiki hasil pengobatan kanker, baik untuk meningkatkan angka kesembuhan, ketahanan hidup, maupun masa bebas penyakit dan kualitas hidup penderita. Namun, kemoterapi juga membawa serta berbagai efek samping pemberian kemoterapi yang paling sering ditemukan, dibandingkan dengan efek toksik terhadap system lainnya. Sel-sel seri eritroid, meiloid, dan megakariosit dari sumsum tulang sangat rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh obat-obat antineoplastic. Granulositopenia (leukopenia, neutropenia) dan trombositopeni merupakan efek samping yang sering terjadi pada pemberian obat antitumor dan didapatkan pada semua kemoterapi kombinasi yang efektif. Berat dan lamanya efek samping sangat bervariasi dan bergantung pada obat yang diberikan, dosis, jadwal pemberian, dan diberikannya radiasi atau kemoterapi sebelumnya. Karena sifat mielosupresif obat-obat sistematika, pasien kanker ginekologi yang mendapat kemoterapi dapat mengalami efek toksik berupa anemia, neutropenia, atau trombositopenia.

Anemia merupakan masalah umum pada pasien kanker ginekologi yang mendapat kemoterapi karena dapat terjadi akibat dari kankernya atau sebagai komplikasi pemberian kemoterapi. Sebanyak 67-81% pasien yang menerima kemoterapi berbasis platinum dilaporkan menderita anemia, sementara pada kemoterapi tanpa platinum diderita oleh 47-89% pasien. Sebagian peneliti menentukan derajat anemia akibat kemoterapi dengan menggunakan system penilaian gradasi toksisitas, seperti derajat toksisitas yang dipakai oleh *the Gynecologic Oncology Group* (GOC) atau *the Eastern Cooperative Oncology Group* (EGOC). Sebagian yang lain lebih suka menggunakan tingkat penurunan kadar hemoglobin (Prawirohardjo, 2010).

Anemia dapat menyebabkan berbagai gejala yang mengganggu kualitas hidup, seperti lesu, lemah, sesak, palpitasi, dan juga gangguan kognitif. Pada keadaan berat atau pada pasien yang sebelumnya pernah menderita kelainan jantung, dapat timbul angina atau kelainan

kardiovaskular. Terjadi anemia pada pemberian antikanker dapat menyebabkan hasil pengobatan mejadi kurang efektif. Di samping itu, respon terhadap radioterapi bisa menurun, demikian juga ketahanan hidup penderita yang sedang mendapat radioterapi atau kemoradioterapi (Prawirohardjo, 2010).

D. Gagal Ginjal Kronis

1. Definisi

Gagal ginjal merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang ireversibel pada suatu derajat dimana memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Salah satu sindrom klinik yang terjadi pada gagal ginjal adalah uremia. Hal ini disebabkan karena menurunnya fungsi ginjal (Sudoyo, 2009).

Kriteria penyakit GGK menurut KDOQI (2012), adalah:

- a) Kerusakan ginjal yang terjadi lebih dari tiga bulan, berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan GFR, dengan manifestasi:
 - Kelainan patologis
 - Terdapat tanda kelainan ginjal, termasuk kelainan dalam komposisi darah atau urin
- b) GFR < 60 ml/menit/1,73m² selama minimal 3 bulan (KDIGO, 2012).

2. Staging

Menurut Harrison (2012), berikut ini adalah klasifikasi dari GGK berdasarkan GFR, yaitu:

Tabel. 3 Klasifikasi GGK (Harris, 2012)

Stage	Keterangan	GFR (ml/menit/1,73m ²)
0	Memiliki faktor risiko	≥ 90 dengan faktor risiko
1	Kerusakan ginjal dengan GFR normal atau meningkat	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan GFR ringan	60 – 89

Stage	Keterangan	GFR (ml/menit/1,73m ²)
3	Kerusakan ginjal dengan GFR sedang	30 – 59
4	Kerusakan ginjal dengan GFR berat	15 – 29
5	Gagal ginjal	≤ 15

3. Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi dari GJK berbeda-beda antara satu negara dengan negara lain. Menurut Pernefri (2011), penyebab GJK paling banyak di Indonesia adalah hipertensi (34%), nefropati diabetika (27%), dan obesitas (26,6%). Faktor risiko GJK terdiri dari diabetes mellitus, berusia lebih dari lima puluh tahun, dan memiliki riwayat keluarga dengan penyakit ginjal (Harris, 2012).

a. Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam jangka waktu lama (persisten) dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal (gagal ginjal), jantung (penyakit jantung koroner) dan otak (menyebabkan stroke) bila tidak dideteksi secara dini dan mendapat pengobatan yang memadai (Kemenkes RI).

Tabel. 4 Klasifikasi hipertensi menurut JNC VII

Klasifikasi	TD Sistolik (mmHg)	TD Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120 – 139	80 – 89
Hipertensi Stage 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensi Stage 2	160 atau >160	100 atau >100

Sumber: JNC VII (2003), dalam Infodatin Hipertensi (2014)

Tingginya tekanan darah (hipertensi) juga menyebabkan terjadi GJK. Tekanan darah yang tinggi menyebabkan perlukaan pada arteriol aferen ginjal sehingga dapat terjadi penurunan filtrasi. Ketika terjadi tekanan darah tinggi, maka sebagai kompensasi, pembuluh darah akan melebar. Namun di sisi lain, pelebaran ini juga menyebabkan pembuluh darah menjadi lemah dan akhirnya tidak dapat bekerja dengan baik untuk membuang kelebihan air serta zat sisa dari dalam tubuh. Kelebihan cairan yang terjadi di dalam tubuh kemudian dapat menyebabkan tekanan darah menjadi lebih meningkat, sehingga keadaan ini membentuk suatu siklus yang berbahaya (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2014).

Obesitas dapat menyebabkan hipertensi dan penyakit kardiovaskular melalui mekanisme pengaktifan sistem renin-angiotensin-aldosteron, peningkatan aktivitas simpatis, peningkatan aktivitas procoagulatory, dan disfungsi endotel. Selain hipertensi, timbunan adiposa abdomen juga berperan dalam patogenesis penyakit jantung koroner, sleep apnea, dan stroke. Makin besar massa tubuh, makin banyak pula suplai darah yang dibutuhkan untuk memasok oksigen dan nutrisi ke jaringan tubuh. Hal ini mengakibatkan volume darah yang beredar melalui pembuluh darah akan meningkat sehingga tekanan pada dinding arteri menjadi lebih besar (Kartikasari, 2011).

Komplikasi hipertensi dapat mengenai berbagai organ target seperti jantung (penyakit jantung iskemik, hipertrofi ventrikel kiri, gagal jantung), otak (stroke), ginjal (gagal ginjal), mata (retinopati), dan juga arteri perifer (klaukasio intermiten). Kerusakan organ-organ tersebut bergantung pada tingginya tekanan darah pasien dan berapa lama tekanan darah tinggi tersebut tidak terkontrol dan tidak diobati (Muhadi, 2016).

b. Nefropati Diabetika

Nefropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes. Nefropati diabetik didefinisikan sebagai sindrom klinis pada penderita DM yang ditandai dengan albuminuria menetap yaitu > 300 mg/24 jam pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan (Hendromartono, 2009).

Nefropati diabetik (ND) ditandai dengan adanya albuminuria (mikro/ makroalbuminuria). Diabetes yang menyerang pembuluh darah kecil ginjal berakibat pada efisiensi ginjal sehingga penyaringan darah terganggu. Keadaan normal ginjal tidak dapat ditembus oleh protein, namun jika sel ginjal mengalami kerusakan maka pembuluh darah dapat dilewati oleh protein dan masuk ke saluran urin (Kariadi, 2009). Keluhan yang timbul pada penderita komplikasi nefropati adalah pembengkakan pada kaki, sendi kaki, dan tangan, sesak nafas, hipertensi, bingung atau sukar berkonsentrasi, nafsu makan menurun, kulit menjadi kering, dan gatal, capek (Tandra, 2008).

Beberapa faktor klinis yang dapat mempengaruhi timbulnya ND pada penderita DM adalah faktor genetis, kelainan hemodinamik, hipertensi sistemik, sindrom resistensi insulin (sindroma metabolik, gangguan metabolik, pelepasan *growth factors*, kelainan metabolisme karbohidrat/lemak/protein, dislipidemia (Hendromartono, 2009).

c. Obesitas

Obesitas merupakan faktor risiko kuat terjadinya penyakit ginjal. Obesitas meningkatkan risiko dari faktor risiko utama dari penyakit gagal ginjal kronik seperti hipertensi dan diabetes. Pada obesitas, ginjal juga harus bekerja lebih keras menyaring darah lebih dari normal untuk memenuhi kebutuhan metabolik akibat peningkatan berat badan. Peningkatan fungsi ini dapat merusak ginjal dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit gagal ginjal kronik dalam jangka panjang (Kemkes RI, 2017).

4. Patofisiologi

Pada penderita diabetes melitus, terjadi hambatan aliran pembuluh darah sehingga terjadi nefropati diabetik, dimana terjadi peningkatan tekanan glomerular sehingga terjadi ekspansi mesangial, hipertrofi glomerular. Semua itu akan menyebabkan berkurangnya area filtrasi yang mengarah pada glomerulosklerosis (Sudoyo, 2009).

Pada glomerulonefritis, saat antigen dari luar memicu antibodi spesifik dan membentuk kompleks imun yang terdiri dari antigen, antibodi, dan sistem komplemen. Endapan kompleks imun akan memicu 14 proses inflamasi dalam glomerulus. Endapan kompleks imun akan mengaktifkan jalur klasik dan menghasilkan Membrane Attack Complex yang menyebabkan lisisnya sel epitel glomerulus (Sudoyo, 2009).

Pada pasien GGK, terjadi peningkatan kadar air dan natrium dalam tubuh. Hal ini disebabkan karena gangguan ginjal dapat mengganggu keseimbangan glomerulotubular sehingga terjadi peningkatan intake natrium yang akan menyebabkan retensi natrium dan meningkatkan volume cairan ekstrasel (Harris, 2012). Reabsorpsi natrium akan menstimulasi osmosis air dari lumen tubulus menuju kapiler peritubular sehingga dapat terjadi hipertensi (Tortora, 2011). Hipertensi akan menyebabkan kerja jantung meningkat dan merusak pembuluh darah ginjal. Rusaknya pembuluh darah ginjal mengakibatkan gangguan filtrasi dan meningkatkan keparahan dari hipertensi (Saad, 2014).

Gangguan proses filtrasi menyebabkan banyak substansi dapat melewati glomerulus dan keluar bersamaan dengan urin, contohnya seperti eritrosit, leukosit, dan protein. Penurunan kadar protein dalam tubuh mengakibatkan edema karena terjadi penurunan tekanan osmotik plasma sehingga cairan dapat berpindah dari intravaskular menuju interstitial (Harris, 2012). Sistem renin-angiotensin-aldosteron juga memiliki peranan dalam hal ini. Perpindahan cairan dari intravaskular menuju interstitial menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal. Turunnya aliran darah ke ginjal akan mengaktifkan sistem reninangiotensin-aldosteron sehingga terjadi peningkatan aliran darah (Tortora, 2011).

Gagal ginjal kronik menyebabkan insufisiensi produksi eritropoetin (EPO). Eritropoetin merupakan faktor pertumbuhan hemopoetik yang mengatur diferensiasi dan proliferasi prekursor eritrosit. Gangguan pada EPO menyebabkan terjadinya penurunan produksi eritrosit dan mengakibatkan anemia (Harris 2012).

E. Pansitopenia

1. Definisi

Pansitopenia adalah keadaan berkurangnya jumlah sel dari semua jalur sel darah utama dari eritrosit, leukosit, dan trombosit. Penurunan sel darah merah ditandai dengan menurunnya tingkat hemoglobin dan hematokrit. Keadaan tersebut sebagai akibat meningkatnya destruksi perifer atau menurunnya produksi sumsum tulang. Kemungkinan penyebab pansitopenia adalah anemia aplastik/hipoplastik karena sebab-sebab seperti; infeksi virus (dengue/hepatitis), infeksi mikrobakterial, kehamilan, penyakit Simmond, sklerosis tiroid, infiltrasi sumsum tulang (leukemia, mieloma multipel, metastasis karsinoma, dll), anemia defisiensi folat dan vitamin B12, lupus eritematosus sistemik, serta *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Gambaran klinis pansitopenia biasanya konsekuensi dari faktor atau kombinasinya yang mengarah ke infeksi yang mengancam jiwa atau perdarahan pada tahap akhir penyakit (Dahyu, 2013).

2. Etiologi

Menurut penelitian pada jurnal Dasgupta, dkk (2015) berikut adalah distribusi etiologi dari pansitopenia; anemia aplastik, anemia megaloblastik, leishmaniasis, hipersplenisme, TBC, gangguan jaringan ikat, *Myelodysplastic syndrome*, *multiple myeloma*, aleukemic leukemia, karsinoma metastase, krisis aplastik anemia sel sabit 1 dan infeksi HIV.

Weinzierl (2013) menyatakan, terdapat beberapa etiologi dalam pansitopenia yaitu:

a. *Congenital Bone Marrow Failure Syndromes*

Banyak penyakit dapat menyebabkan kegagalan sumsum tulang, sehingga sangat berkurang hingga tidak ada hematopoiesis dengan pansitopenia berikutnya. Penyebab kegagalan sumsum tulang yang diwariskan mencakup

kelompok kecil namun penting. Meskipun jarang, penyakit ini harus selalu dianggap sebagai penyebab potensial pansitopenia onset baru pada anak-anak karena mereka memiliki implikasi klinis dan pengobatan yang serius.

b. Anemia Aplastik

Selain penyebab bawaan dari kegagalan sumsum tulang, ada banyak penyebab kegagalan sumsum tulang. Memang, anemia aplastik relatif umum, dan terlihat pada anak-anak dan orang dewasa. Meskipun sebagian besar kasus adalah idiopatik, penyakit ini dapat disebabkan oleh banyak etiologi, termasuk obat-obatan, bahan kimia, radiasi, virus, anoreksia, dan bahkan kehamilan. Pasien sering datang dengan pansitopenia tiba-tiba dan seluleritas sumsum tulang yang sangat berkurang

c. Penyakit Autoimun

Penyakit autoimun juga dapat muncul dengan pansitopenia onset baru, yang dapat memiliki beberapa faktor etiologi. Memang, kelainan hematologis sering menjadi bagian dari kriteria diagnostik untuk penyakit tersebut, Termasuk *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE). Sekitar 57% hingga 78% pasien dengan SLE mengalami anemia, kemungkinan karena kombinasi anemia dari penyakit kronis, insufisiensi ginjal, anemia hemolitik autoimun, dan anemia hemolitik mikroangiopatik.

d. Splenomegali

Splenomegali terjadi dengan banyak penyakit dan diketahui menyebabkan hipersplenisme akibat pansitopenia. Mekanisme pansitopenia semacam itu telah lama dianggap sebagai kombinasi dari hemolisis, sekuestrasi, dan penghancuran premature sel darah. Lebih dari 90% massa platelet perifer, 30% massa sel darah merah, dan 65% granulosit dapat diasingkan dalam limpa masif. Temuan sumsum tulang yang sering proliferasif dalam kasus seperti itu mungkin tidak membantu kecuali jika membantu

menjelaskan penyebab mendasar dari splenomegali, seperti limfoma. Tidak disangka-sangka, pada pasien yang sitopenia disebabkan oleh sekuestrasi lien, splenektomi pada dasarnya dapat menyembuhkan.

e. Defisiensi Zat Gizi

Pansitopenia onset baru kadang-kadang dapat terjadi akibat defisiensi nutrisi. Kekurangan tembaga, yang dapat terjadi karena nutrisi parenteral total jangka panjang, operasi gastrointestinal, operasi penurunan berat badan, asupan seng yang berlebihan, dan bahkan gagal ginjal, dapat menyebabkan kelainan hematologis, termasuk pansitopenia. Defisiensi folat dan B12 adalah penyebab klasik anemia megaloblastik, dan meskipun defisiensi ini biasanya disertai dengan anemia dan trombositopenia, mereka kadang-kadang dapat disertai pansitopenia. Studi tambahan dari India menemukan defisiensi B12 dan folat menjadi penyebab signifikan pansitopenia. Dalam satu penelitian, 72% kasus pansitopenia dikaitkan dengan anemia megaloblastik yang disebabkan oleh defisiensi folat dan / atau B12, dan dalam penelitian lain, 22% kasus dikaitkan dengan etiologi yang sama.

f. *Marrow Space Infiltrating Lesions*

Sel hematopoietik umumnya diproduksi di sumsum tulang; oleh karena itu, masuk akal bahwa entitas yang menempati ruang sumsum dapat menyebabkan pansitopenia melalui penggantian langsung, gangguan dengan hematopoiesis yang sedang berlangsung, atau fibrosis yang terjadi bersamaan. Etiologi umum termasuk neoplasma dan metastasis hematopoietik. Tinjauan umum untuk yang paling umum dari entitas ini disediakan di sini.

3. Patofisiologi

Penyebab anemia aplastik sulit ditentukan, terutama karena banyak kemungkinan yang harus disingkirkan. Jika tidak ditemukan penyebab yang pasti maka digolongkan ke dalam penyebab idiopatik. Pendapat lain

menyatakan bahwa penyebab terbanyak dari kegagalan sumsum tulang adalah iatrogenik karena kemoterapi sitostatik atau terapi radiasi. Kerusakan yang terjadi pada anemia aplastik terdapat pada sel induk dan ketidakmampuan jaringan sumsum tulang untuk memberi kesempatan sel induk untuk tumbuh dan berkembang dengan baik. Hal ini berkaitan erat dengan mekanisme yang terjadi seperti toksisitas langsung atau defisiensi sel-sel stromal. Penyimpangan proses imunologis yang terjadi pada anemia aplastik berhubungan dengan infeksi virus atau obat-obatan yang digunakan, atau zat-zat kimia. Anemia aplastik dapat terjadi secara heterogen melalui beberapa mekanisme yaitu kerusakan pada lingkungan mikro, gangguan produksi atau fungsi dan faktor-faktor pertumbuhan hematopoetik, dan kerusakan sumsum tulang melalui mekanisme imunologis.

Diagnosis anemia aplastik ditegakkan berdasarkan keadaan pansitopenia yang ditandai oleh anemia, leukopenia dan trombositopenia pada darah tepi. Keadaan inilah yang menimbulkan keluhan pucat, perdarahan dan demam yang disebabkan oleh infeksi. Pada pemeriksaan fisik, tidak ditemukan hepatosplenomegali atau limfadenopati. Di samping keadaan pansitopenia, pada hitung jenis juga menunjukkan gambaran limfositosis relatif. Diagnosis pasti anemia aplastik ditentukan berdasarkan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang yang menunjukkan gambaran sel yang sangat kurang, terdapat banyak jaringan ikat dan jaringan lemak, dengan aplasi sistem eritropoetik, granuloopoetik dan trombopoetik, (Isyanto, 2005).

4. Komplikasi

Komplikasi yang dapat terjadi sebagai dampak dari pemeriksaan laboratorium menurut Dahyu (2013), adalah sebagai berikut:

1. Gagal jantung dan kematian akibat beban jantung yang berlebihan dapat terjadi pada anemia berat.
2. Kematian akibat infeksi dan perdarahan apabila sel darah putih atau trombosit juga terlibat.

F. Asuhan Gizi

Proses asuhan gizi terstandar (PAGT) harus dilaksanakan secara berurutan dimulai dari langkah asesmen, diagnosis, intervensi dan monitoring dan evaluasi gizi (ADIME). Langkah-langkah tersebut saling berkaitan satu dengan lainnya dan merupakan siklus yang berulang terus sesuai respon/perkembangan pasien (Depkes RI, 2014).

1. Pengkajian Gizi (*Assessment*)

Pengkajian gizi dikelompokkan dalam 5 kategori yaitu anamnesis riwayat gizi, pengukuran antropometri, data biokimia, tes medis dan prosedur (termasuk data laboratorium), pemeriksaan fisik klinis dan riwayat personal (Kemenkes RI, 2013). Tujuan dari pengkajian gizi sendiri yaitu mengidentifikasi problem gizi dan faktor penyebabnya melalui pengumpulan, verifikasi dan interpretasi data secara sistematis (Depkes RI, 2014).

a. Anamnesis Riwayat Gizi (FH)

Pengumpulan data riwayat gizi dilakukan dengan cara interview, termasuk interview khusus seperti recall makanan 24 jam, food frequency questioner (FFQ) atau dengan metoda asesmen gizi lainnya. Berbagai aspek yang digali adalah:

- Asupan makanan dan zat gizi, yaitu pola makanan utama dan snack, menggali komposisi dan kecukupan asupan makan dan zat gizi.
- Cara pemberian makan dan zat gizi yaitu menggali mengenai diet saat ini dan sebelumnya, adanya modifikasi diet, dan pemberian makanan enteral dan parenteral.
- Penggunaan medika mentosa dan obat komplemenalternatif (interaksi obat dan makanan) yaitu menggali mengenai penggunaan obat dengan resep dokter ataupun obat bebas, termasuk penggunaan produk obat komplemen-alternatif.
- Pengetahuan/Keyakinan/Sikap yaitu menggali tingkat pemahaman mengenai makanan dan kesehatan, informasi dan pedoman mengenai gizi yang dibutuhkan, selain itu juga mengenai keyakinan dan sikap yang kurang sesuai mengenai gizi dan kesiapan pasien untuk mau berubah.

- Perilaku yaitu menggali mengenai aktivitas dan tindakan pasien yang berpengaruh terhadap pencapaian sasaran-sasaran yang berkaitan dengan gizi
 - Faktor yang mempengaruhi akses ke makanan yaitu mengenai faktor yang mempengaruhi ketersediaan makanan dalam jumlah yang memadai, aman dan berkualitas.
 - Aktivitas dan fungsi fisik yaitu menggali mengenai aktivitas fisik, kemampuan kognitif dan fisik dalam melaksanakan tugas spesifik seperti menyusui atau kemampuan makan sendiri.
- b. Antropometri (AD)
Pengukuran tinggi badan, berat badan, perubahan berat badan, indeks masa tubuh, pertumbuhan dan komposisi tubuh.
- c. Laboratorium (BD)
Keseimbangan asam basa, profil elektrolit dan ginjal, profil asam lemak esensial, profil gastrointestinal, profile glukosa/endokrin, profil inflamasi, profil laju metabolik, profil mineral, profil anemia gizi, profil protein, profil urine, dan profil vitamin.
- d. Pemeriksaan Terkait Gizi (PD)
Evaluasi sistem tubuh, wasting otot dan lemak subkutan, kesehatan mulut, kemampuan menghisap, menelan dan bernafas serta nafsu makan.
- e. Riwayat Klien (CH)
Informasi saat ini dan masa lalu mengenai riwayat personal, medis, keluarga dan sosial. Data riwayat klien tidak dapat dijadikan tanda dan gejala (signs/symptoms) problem gizi dalam pernyataan PES, karena merupakan kondisi yang tidak berubah dengan adanya intervensi gizi. Riwayat klien mencakup riwayat personal, riwayat medis/kesehatan pasien dan riwayat sosial.

2. Diagnosa Gizi

Diagnosis gizi sangat spesifik dan berbeda dengan diagnosis medis. Diagnosis gizi bersifat sementara sesuai dengan respon pasien. Tujuan dari diagnosis gizi adalah Mengidentifikasi adanya problem gizi, faktor penyebab yang mendasarinya, dan menjelaskan tanda dan gejala yang

melandasi adanya problem gizi. Diagnosis gizi dikelompokkan dalam 3 (tiga) domain yaitu:

1. Domain Asupan
2. Domain Klinis
3. Domain Perilaku-Lingkungan

3. Intervensi Gizi

Intervensi gizi adalah suatu tindakan yang terencana yang ditujukan untuk merubah perilaku gizi, kondisi lingkungan, atau aspek status kesehatan individu. Tujuan dari intervensi gizi adalah Mengatasi masalah gizi yang teridentifikasi melalui perencanaan dan penerapannya terkait perilaku, kondisi lingkungan atau status kesehatan individu, kelompok atau masyarakat untuk memenuhi kebutuhan gizi klien. Intervensi gizi terdiri dari 2 (dua) komponen yang saling berkaitan yaitu perencanaan dan Implementasi. Intervensi gizi sendiri dikelompokkan dalam 4 (empat) kategori sebagai berikut:

1. Pemberian Makanan/Diet (Kode internasional – *ND-Nutrition Delivery*)
2. Edukasi (Kode internasional – *E- Education*)
3. Konseling (C)
4. Koordinasi Asuhan Gizi (RC)

4. Monitoring dan Evaluasi Gizi

Tujuan kegiatan ini untuk mengetahui tingkat kemajuan pasien dan apakah tujuan atau hasil yang diharapkan telah tercapai. Hasil asuhan gizi seyogyanya menunjukkan adanya perubahan perilaku dan atau status gizi yang lebih baik. Tiga langkah kegiatan monitoring dan evaluasi gizi yaitu:

1. Monitor Perkembangan
2. Mengukur Hasil
3. Evaluasi Hasil