

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Dasar Kanker

1. Definisi kanker

Kanker adalah penyakit di mana beberapa sel tubuh tumbuh tak terkendali dan menyebar ke bagian tubuh lainnya (National Cancer Institute, 2023). Senada dengan definisi tersebut ahli lain menguraikan bahwa kanker adalah pembentukan sel abnormal yang cepat yang tumbuh melampaui batas normalnya, dan yang kemudian dapat menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan menyebar ke organ lain (World Health Organization, 2023). Ahli lain juga menguraikan bahwa kanker merupakan sekelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan sel yang tidak terkontrol akibat gangguan regulasi siklus sel, sehingga sel ganas terus membelah dan membentuk tumor pada jaringan lain (American Association for Cancer Research, 2023).

Berdasarkan tiga pendapat di atas maka yang dimaksud dengan kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali, tumbuh melampaui batas normal, membentuk tumor, menyerang bagian tubuh yang berdekatan, serta menyebar ke bagian tubuh atau organ lain.

2. Penyebab kanker

Kanker merupakan penyakit genetik yang terjadi akibat kerusakan materi genetik sel, khususnya DNA, yang dikenal sebagai mutasi genetik. Mutasi genetik ini mengganggu mekanisme regulasi sel normal yang berfungsi mengendalikan pertumbuhan sel serta mengarahkan sel yang telah rusak atau menua untuk mengalami kematian sel terprogram (apoptosis). Akibat gangguan tersebut, sel

yang mengalami mutasi genetik tidak lagi menjalani apoptosis sebagaimana mestinya, melainkan terus bertahan hidup, berkembang, dan berproliferasi secara tidak terkendali di dalam tubuh (Glaviano *et al.*, 2025). Mutasi genetik yang mendasari terjadinya kanker dapat dipicu oleh berbagai faktor risiko, baik faktor internal maupun faktor eksternal. Faktor internal meliputi predisposisi genetik atau riwayat keluarga terkait pewarisan mutasi genetik secara turun – temurun. Selain faktor genetik, faktor eksternal mempunyai peran besar dalam memicu mutasi genetik, salah satunya melalui paparan zat karsinogen seperti asap rokok, paparan polusi udara dan asap kendaraan, makanan cepat saji, dan obesitas (Lewandowska *et al.*, 2019).

3. Faktor yang mempengaruhi terjadinya kanker

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya kanker yaitu dari faktor internal, dan faktor eksternal melalui paparan zat karsinogenik

a. Faktor Internal

Faktor internal meliputi predisposisi genetik atau riwayat keluarga, yaitu kondisi ketika individu mewarisi gen yang telah mengalami mutasi dari orang tua, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap terjadinya kanker di kemudian hari (Basu, 2018).

b. Faktor eksternal

Faktor eksternal mempunyai peran besar dalam memicu mutasi genetik, salah satunya melalui paparan zat karsinogen seperti asap rokok, paparan polusi udara / asap kendaraan, makanan cepat saji, dan obesitas (Lewandowska *et al.*, 2019).

1) Asap rokok

Asap rokok merupakan salah satu sumber utama zat karsinogen yang dapat

menyebabkan mutasi genetik baik secara langsung maupun tidak langsung melalui mekanisme kerusakan DNA. Asap rokok mengandung Nitrosamin spesifik tembakau, seperti 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) dan N-nitrosornicotine (NNN). Sebagai agen karsinogen kuat, kehadiran zat nitrosamin dalam tubuh menjadi pemicu utama terjadinya kerusakan pada materi genetik dan gangguan pada sistem kontrol sel (Hecht & Hatsukami, 2022).

2) Paparan polusi udara dan asap kendaraan

Paparan polusi udara dan asap kendaraan merupakan faktor risiko lingkungan yang signifikan terhadap risiko kanker. Kualitas udara yang buruk dengan konsentrasi particulate matter (PM 2.5 dan PM10) yang tinggi bertindak sebagai agen berbahaya karena partikel ini dapat masuk jauh ke dalam sistem pernapasan. Udara yang terkontaminasi gas polutan seperti nitrogen oksida (Nox), sulfur dioksida (SO₂), dan ozon (O₃) menciptakan lingkungan yang tidak sehat dan meningkatkan ancaman kerusakan seluler. Selain itu, paparan terhadap senyawa berbahaya seperti PAHs (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) dan logam berat yang terkandung dalam asap polusi menjadi faktor pemicu utama kerusakan materi genetik. Keberadaan unsur – unsur polutan ini di lingkungan secara kolektif meningkatkan kerentanan seseorang terhadap terjadinya mutasi genetik (Lim & Kim, 2024).

3) Makanan cepat saji

Konsumsi makanan cepat saji juga berperan dalam meningkatkan risiko karsinogenesis melalui kandungan zat aditif seperti nitrit dan nitrat. Di dalam tubuh, senyawa tersebut dapat bertransformasi menjadi nitrosamin, sebuah zat karsinogenik kuat yang memicu kerusakan genetik dengan cara berikatan langsung

pada rantai DNA. Ikatan kimia yang abnormal ini membentuk DNA *adduct*, yaitu suatu kompleks kerusakan molekuler yang mengganggu replikasi sel dan memicu kesalahan pembacaan kode genetik. Jika DNA *adduct* ini tidak diperbaiki oleh sistem reparasi seluler, maka akan terjadi mutasi genetik permanen yang pada akhirnya menyebabkan pertumbuhan sel kanker yang tidak terkontrol (*Alizadeh et al.*, 2025).

4) Obesitas

Obesitas juga merupakan faktor risiko penting dalam terjadinya kanker, meskipun tidak secara langsung menyebabkan mutasi DNA, namun menciptakan biologi lingkungan yang mendukung terjadinya kerusakan genetik melalui inflamasi kronik tingkat rendah, peningkatan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, peningkatan stres oksidatif, hiperinsulinemia, peningkatan insulin-like growth factor-1 (IGF-1), serta perubahan hormonal seperti peningkatan kadar estrogen. Kondisi-kondisi tersebut secara keseluruhan merangsang proliferasi sel, menghambat apoptosis, menurunkan kemampuan perbaikan DNA, dan meningkatkan risiko terjadinya inisiasi serta progresi kanker (*Tybjerg et al.*, 2022).

4. Patofisiologi kanker

Kanker dapat disebabkan oleh faktor eksternal berupa paparan zat karsinogen seperti polusi udara yang mengandung particulate matter (PM 2.5 dan PM10), asap rokok serta makanan cepat saji yang mengandung nitrosamin. Setelah terpapar zat karsinogenik, molekul karsinogen dapat berikatan dengan basa nitrogen DNA, dimana basa guanin merupakan basa yang paling rentan mengalami kerusakan. Ikatan antara zat karsinogen dengan basa guanin tersebut menyebabkan perubahan struktur heliks ganda pada DNA. Perubahan struktur ini terjadi karena terbentuknya

DNA adduct yang menempel pada rantai DNA. DNA adduct adalah DNA asli yang berubah bentuknya karena ada paparan zat karsinogenik. Keberadaan DNA adduct ini menjadi pemicu utama terjadinya mutasi genetik. Mutasi genetik terjadi karena perubahan struktur DNA mengganggu proses transkripsi dan replikasi DNA, menyebabkan proses penyalinan DNA menjadi RNA terganggu karena untai DNA-nya berubah dari bentuk aslinya. Pada saat proses replikasi DNA berlangsung, enzim DNA polimerase yang seharusnya membaca dan mencocokkan basa nitrogen secara tepat menjadi tidak mampu mengenali basa guanin yang telah rusak akibat paparan karsinogenik (Johnston, Cline and Strobel, 2022).

Akibat gangguan tersebut, enzim DNA polimerase memasukkan basa nitrogen yang salah secara acak. Dalam kondisi normal, pasangan basa DNA adalah guanin dengan sitosin serta adenin dengan timin, namun akibat adanya kerusakan pada basa guanin yang membentuk DNA adduct, guanin tersebut justru dipasangkan secara keliru dengan adenin oleh DNA polimerase. Hal ini menyebabkan pasangan basa asli guanin-sitosin hilang dan digantikan secara permanen oleh pasangan adenin-timin. Peristiwa ini disebut mutasi transversi guanin ke adenin. Paparan zat karsinogenik yang tinggi dan berlangsung terus-menerus juga menyebabkan perbaikan sistem DNA menjadi tidak berfungsi secara optimal. Sistem perbaikan DNA yang dimaksud adalah perbaikan eksisi nukleotida (NER), yaitu mekanisme seluler yang berfungsi mengenali kerusakan DNA dan memperbaiki kerusakan DNA. Pada kondisi normal, sistem NER akan memotong bagian DNA yang rusak, kemudian enzim DNA polimerase akan menggantinya dengan urutan DNA yang benar. Namun apabila paparan karsinogenik terlalu tinggi, seperti akibat paparan

asap rokok, polusi udara dan radiasi ultraviolet, maka sistem NER gagal melakukan perbaikan DNA secara efektif (Kucab *et al.*, 2019)..

Kegagalan sistem NER ini menyebabkan terjadinya fiksasi mutasi permanen, terutama pada gen penekan tumor. Salah satu gen penekan tumor yang paling sering mengalami kerusakan adalah gen TP53. Gangguan sistem NER juga menyebabkan kesalahan DNA terus menumpuk karena tidak dapat diperbaiki, sehingga kehilangan kemampuan untuk mengoreksi kerusakan genetik. Selain itu gangguan sistem NER juga memicu yang terjadinya amplifikasi gen, yaitu peningkatan jumlah salinan suatu segmen DNA secara tidak normal di dalam satu sel. Dalam kondisi normal, manusia memiliki dua salinan gen yang diwarisi dari ibu dan ayah, namun paada sel kanker jumlah salinan gen meningkat menjadi belasan, puluhan, bahkan ratusan kali akibat rusaknya sistem NER. Akumulasi kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki ini menyebabkan sel kehilangan kemampuan untuk menjalani kematian sel terprogram (apoptosis). Peningkatan jumlah salinan gen tersebut akan diikuti oleh peningkatan jumlah mRNA, karena proses transkripsi berlangsung secara terus-menerus akibat banyaknya salinan gen yang aktif. Kondisi ini menyebabkan sel kanker tidak mampu memproduksi mRNA dalam jumlah yang jauh lebih besar dibandingkan sel normal. Produksi protein yang berlebihan mendorong proliferasi sel yang cepat dan tidak terkontrol, sehingga terjadi akumulasi sel abnormal yang membentuk massa tumor (Johnston, Cline & Strobel, 2022).

Setelah sel kanker berhasil membelah diri dan menetap, mereka membentuk sebuah ekosistem mandiri yang dikenal sebagai lingkungan mikro tumor (*tumour microenvironment* / TME). Lingkungan ini tidak hanya berisi sel kanker, tetapi juga

secara aktif merekrut sel-sel imun tubuh untuk memicu inflamasi kronis yang bersifat *non-resolving* (tidak dapat pulih). Menanggapi adanya jaringan abnormal, sel imun bawaan berupa monosit dari pembuluh darah bermigrasi melewati sel endotel vaskular menuju area TME akibat ditarik oleh faktor kemokin tumor (seperti M-CSF dan CCL2). Di dalam TME, monosit ini mengalami diferensiasi dan polarisasi menjadi *Tumor-Associated Macrophages* (TAMs). Berdasarkan stimulus dan fungsi dinamisnya, makrofag di dalam TME ini memiliki plastisitas tinggi untuk terpolarisasi menjadi beberapa fenotipe, salah satunya adalah fenotipe makrofag M1 (klasik/*proinflammatory*). Makrofag M1 mengalami perubahan metabolik yang drastis, di mana mereka meningkatkan fluks glikolisis aerobik secara tajam (bergantung pada glikolisis anaerobik melalui aktivasi u-PFK2 akibat regulasi faktor hipoksia (HIF-1 α)). Akibatnya, siklus TCA (Kreb) di dalam mitokondria makrofag M1 menjadi terputus, memicu akumulasi metabolit antara suksinat dan sitrat, serta meningkatkan rasio NADH/NAD. Sebagai konsekuensi dari pemrograman ulang metabolik ini, makrofag M1 secara aktif mensintesis, melepaskan, dan membanjiri jaringan interstitial tumor dengan berbagai sitokin proinflamasi dosis tinggi, seperti *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF α), Interleukin-1 beta (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), dan Interleukin-18 (IL-18). Sitokin proinflamasi seperti TNF alpha ini berikatan dengan reseptor membran sel tumor untuk mengaktifkan jalur sinyal NF-kB, yang mempercepat ekspresi gen anti-apoptosis (BCL2) dan memicu ekspresi enzim COX-2 (*cyclooxygenase-2*) yang memproduksi prostaglandin proinflamasi (PGE2) dari asam arakidonat. Meskipun makrofag M1 awalnya bersifat sitotoksik dan anti-tumor, paparan asam laktat yang berlebih, pH rendah (asam), dan kondisi rendah glukosa di dalam TME lambat laun

mendidik makrofag ini untuk beralih fungsi menjadi fenotipe makrofag M2 (alternatif/imunosupresif). Makrofag M2 menggeser metabolisemenya ke arah *Fatty Acid Oxidation* (FAO) dan meningkatkan aktivitas enzim Arginase-1 (Arg1). Makrofag M2/TAMs ini meredam aktivitas sel T sitotoksik, melepaskan faktor pertumbuhan seperti VEGF, melarutkan matriks stroma pembungkus tumor, serta memicu angiogenesis dan metastasis sel kanker. Akumulasi sup sitokin proinflamasi (TNF-alpha, IL-1beta, IL-6) yang dilepaskan oleh makrofag M1, ditambah dengan adanya tekanan mekanis dari massa tumor yang terus membesar, bertindak sebagai ligan kimiawi kuat di dalam mikrolingkungan tumor. Ligan-ligan inflamasi ini berikatan secara spesifik dengan reseptor permukaan pada ujung saraf sensorik aferen primer (nosiseptor) yang menginervasi jaringan kanker tersebut (Zhao *et al.*, 2021).

Ikatan ligan inflamasi pada reseptor nosiseptor memicu jalur transduksi sinyal intraseluler yang mengaktifkan ekspresi materi genetik spesifik di dalam inti sel neuron sensorik, yaitu gen TAC1 (*Tachykinin Precursor 1*). Begitu gen TAC1 teraktivasi, sel saraf memulai proses transkripsi dan translasi untuk memproduksi protein prekursor peptida vasoaktif yang disebut *tachykinin*. Protein prekursor peptida ini kemudian diangkut menuju aparatus golgi dan mengalami pemotongan enzimatis pascatranslasi untuk menghasilkan neuropeptida aktif berukuran kecil yang disebut Substansi P. Substansi P yang telah matang disimpan di dalam vesikel sinaptik dan dilepaskan melalui proses eksositosis dari ujung saraf sensorik perifer tepat di area mikrolingkungan tumor. Pelepasan Substansi P ini memicu peradangan baru yang disebut Inflamasi Neurogenik (*neurogenic inflammation*). Substansi P berikatan dengan reseptor *Neurokinin-1* (NK-1R) pada sel endotel pembuluh darah

dan sel imun di sekitarnya. Ikatan ini menyebabkan vasodilatasi ekstrem pembuluh darah, edema lokal, serta merangsang degranulasi sel mast di sekitar tumor untuk melepaskan histamin, amina vasoaktif, protease, dan eicosanoid secara masif. Semua mediator kimia ini bekerja sinergis menurunkan ambang batas aktivasi dari ujung saraf sensorik di sekitarnya sebuah fenomena neurobiologi yang disebut sensitisasi perifer. Akibat sensitisasi perifer ini, ujung saraf nosiseptor menjadi sangat hipersensitif (Zhao *et al.*, 2021).

B. Konsep Intensitas Nyeri Kanker

1. Pengertian intensitas nyeri kanker

Intensitas nyeri kanker adalah tingkat atau ukuran kehebatan rasa sakit yang dirasakan akibat penyakit pertumbuhan sel abnormal (Yoong and Poon, 2018). Senada dengan definisi tersebut ahli lain menguraikan bahwa intensitas nyeri kanker adalah ukuran subjektif tingkat keparahan rasa sakit yang dialami pasien, akibat pertumbuhan tumor atau pengobatannya (Caraceni & Shkodra, 2019).

Berdasarkan kedua pendapat diatas maka yang dimaksud dengan intensitas nyeri kanker adalah derajat kehebatan atau keparahan sensasi nyeri yang dirasakan secara subjektif oleh pasien, yang muncul sebagai konsekuensi dari progresivitas massa tumor maupun efek samping dari terapi kanker.

2. Penyebab nyeri kanker

Nyeri kanker disebabkan oleh tiga faktor utama, yaitu penekanan mekanis, iskemia, serta inflamasi neurogenik yang dimediasi oleh Substansi P di dalam lingkungan mikro tumor (*Tumor Microenvironment/TME*) :

- a. Penekanan mekanis terjadi akibat proliferasi sel abnormal yang tidak terkendali setelah mengalami fiksasi mutasi permanen pada gen penekan tumor seperti

TP53 (*guardian of the genome*) akibat paparan karsinogenik tinggi. Massa neoplastik yang progresif dan invasif ini memberikan tekanan fisik langsung pada jaringan stroma serta mengompresi serabut saraf sensorik perifer di sekitarnya. Sifat kanker yang invasif memungkinkan sel maligna menembus pembungkus saraf (*perineurium*) atau jaringan lunak, yang secara konstan merangsang nosiseptor (reseptor nyeri) dan memicu penembakan (*firing*) sinyal nyeri kronis secara terus-menerus ke sistem saraf pusat.

- b. Iskemia jaringan bermanifestasi ketika kompresi mekanis oleh massa tumor yang membesar mulai menyumbat dan menghambat aliran darah pada pembuluh vaskular lokal. Hambatan perfusi ini memicu kondisi hipoksia jaringan yang memaksa sel kanker dan sel imun di dalam TME beralih ke jalur glikolisis anaerobik. Kondisi ini menciptakan lingkungan mikro yang sangat asam (asidosis jaringan) akibat akumulasi asam laktat dan ion hidrogen (H^+). Lingkungan asam ini berikatan dengan reseptor nosiseptor dan merangsang pelepasan bradikinin secara langsung. Selain itu, iskemia yang persisten memicu lisis sel dan kebocoran intraseluler, yang membanjiri TME dengan mediator nyeri tambahan seperti ATP, kalium, dan laktat, yang secara sinergis menurunkan ambang batas aktivasi (*threshold*) saraf nosiseptif.
- c. Substansi P dan inflamasi neurogenik. Sebagai respons terhadap kerusakan jaringan dan paparan sup sitokin di TME, materi genetik di dalam inti sel neuron sensorik, yaitu gen *TAC1* (*Tachykinin Precursor 1*), teraktivasi untuk mensintesis neuropeptida Substansi P. Substansi P disimpan dalam vesikel sinaptik dan dilepaskan dari ujung saraf sensorik aferen primer menuju kornu dorsalis medula spinalis (sinapsis neuron ordo kedua) sebagai neurotransmiter

utama yang mentransmisikan sinyal nyeri dari jaringan terinfiltrasi tumor ke korteks somatosensorik otak. Di dalam lingkungan mikro kanker, Substansi P yang dilepaskan ke jaringan interstitial menginduksi lingkaran setan peradangan dengan mengaktifkan reseptor *Neurokinin-1* (NK-1R) pada berbagai sel imun. Substansi P merangsang sel mast untuk mengalami degranulasi dan melepaskan amina vasoaktif seperti histamin yang memperparah edema dan inflamasi lokal. Substansi P berinteraksi kuat dengan makrofag yang terpolarisasi di dalam TME. Stimulasi inflamasi kronis dan kondisi TME meretas metabolisme makrofag menjadi fenotipe makrofag M1 (proinflamasi), yang mengalami lonjakan glikolisis aerobik akibat regulasi faktor hipoksia (HIF-1 α). Makrofag M1 yang teraktivasi ini dipicu untuk mensintesis enzim COX-2 (*cyclooxygenase-2*) guna memproduksi prostaglandin (PGE2) dari asam arakidonat, yang secara drastis meningkatkan kepekaan nosiseptor perifer (sensitisasi perifer). Makrofag M1 bersama sel tumor juga secara masif melepaskan gelombang sitokin proinflamasi mutakhir, termasuk *Interleukin-1 beta* (IL-1 β), *Interleukin-6* (IL-6), dan *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α). Melalui kaskade intraseluler jalur sinyal NF-kB, sitokin-sitokin ini memperberat inflamasi non-resolving dengan cara meningkatkan densitas reseptor nyeri pada membran neuron sensorik. Kondisi nyeri kronis ini disempurnakan oleh pelepasan *Nerve Growth Factor* (NGF) yang merangsang *sprouting* atau pertumbuhan serabut saraf nosiseptif baru yang abnormal di sekitar massa tumor, menciptakan jaringan persarafan hipersensitif yang menetap, dan mengunci pasien dalam siklus nyeri kanker yang tak berkesudahan (Zhao *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2023).

3. Faktor yang mempengaruhi nyeri kanker

Menurut Aridamayanti, B et al. (2025) Beberapa faktor yang mempengaruhi tingkat keparahan dan jenis nyeri pada pasien kanker antara lain, lokasi dan jenis kanker, stadium kanker, pengobatan yang diterima, serta skala nyeri > 5:

a. Lokasi dan Jenis Kanker

Kanker yang menyerang organ vital atau jaringan yang mengandung banyak saraf sering kali menyebabkan nyeri yang lebih parah dan sulit dikendalikan.

- 1) Kanker yang menyerang organ vital : Kanker yang menyerang organ vital seperti paru – paru, hati, pankreas, atau ginjal sering kali menyebabkan nyeri visceral. Nyeri ini cenderung lebih tumpul dan kurang terlokasi, tetapi bisa sangat mengganggu dan sulit diatasi.
- 2) Kanker yang menyerang tulang : kanker yang menyebar ke tulang, seperti kanker payudara, prostat, atau kanker paru – paru metastasis, sering menyebabkan nyeri somatik yang tajam dan terlokalisir. Nyeri tulang dapat sangat mengganggu pasien, terutama ketika tumor menekan atau merusak struktur tulang atau saraf yang ada di sekitarnya.
- 3) Kanker yang menyerang sistem saraf : nyeri neuropatik sering kali terjadi pada pasien yang mengalami kanker yang menyerang atau dekat dengan sistem saraf. Ini termasuk tumor di otak atau tulang belakang, atau hasil dari perawatan seperti kemoterapi yang merusak saraf.

b. Stadium Kanker

- 1) Stadium awal : pada kanker stadium awal, nyeri biasanya terbatas pada area tumor utama. Beberapa pasien mungkin tidak mengalami nyeri sama sekali atau

hanya mengalami rasa sakit ringan yang dapat dikelola dengan analgesik ringan seperti NSAID atau paracetamol.

- 2) Stadium lanjut dan metastasis : pada stadium lanjut atau ketika kanker telah menyebar ke organ vital atau tulang (metastasis), pasien lebih sering mengalami nyeri kronis yang lebih sulit dikelola. Nyeri pada tahap ini juga cenderung lebih melibatkan gangguan neurologis atau visceral, yang memerlukan pendekatan yang lebih kompleks dalam pengobatan.

c. Pengobatan yang diterima

- 1) Kemoterapi : kemoterapi menggunakan obat – obatan seperti cisplatin, oxaliplatin, dan paclitaxel yang menyerang sel kanker, namun obat – obat ini juga dapat merusak sel sehat, termasuk saraf. Ini dapat menyebabkan neuropati perifer, yaitu nyeri dan kesemutan pada tangan dan kaki. Beberapa pasien mengalami nyeri hebat akibat kerusakan saraf yang ditimbulkan oleh kemoterapi.
- 2) Radioterapi : Radioterapi dapat mengurangi tumor dan membantu mengatasi nyeri, namun efek sampingnya juga dapat menyebabkan iritasi pada jaringan tubuh yang sehat. Nyeri akibat radiasi sering kali bersifat lokal dan dapat mempengaruhi area yang dirawat, seperti kulit, otot, atau jaringan dalam tubuh.
- 3) Pembedahan : Pembedahan untuk mengangkat tumor atau metastasis dapat menyebabkan nyeri setelah prosedur, tergantung pada jenis operasi dan lokasi tubuh yang terlibat. Setelah operasi, pasien sering mengalami nyeri postoperatif yang membutuhkan pengelolaan dengan analgesik atau terapi fisik untuk pemulihan (Aridamayanti, Bernadetta. et al, 2025).

d. Skala nyeri ≥ 5

Pada pasien kanker dengan skala nyeri ≥ 5 , sistem sarafnya sudah mengalami fenomena *wind up*, yang artinya saraf tulang belakang menjadi terlalu peka (hipereksitabel), sehingga sentuhan kecil pun bisa dirasakan sebagai nyeri hebat karena ambang batas nyerinya sudah sangat rendah (Woolf, 2012).

4. Patofisiologis nyeri kanker

Penekanan mekanis, iskemia, serta inflamasi neurogenik yang dimediasi oleh Substansi P di dalam lingkungan mikro tumor merangsang nosiseptor, proses ini memicu transmisi sinyal melalui serabut saraf A-delta dan serabut C menuju kornu dorsalis di medula spinalis. Di terminal saraf ini, substansi P dan glutamat dilepaskan untuk menyeberangkan sinyal ke neuron orde kedua yang berada di substansia gelatinosa. Selanjutnya, impuls bergerak menanjak melintasi traktus spinotalamikus lateral, menyilang di sumsum tulang belakang, dan melesat menuju talamus yang berfungsi sebagai pusat integrasi sensorik utama (Kendroud, S et al., 2022).

Talamus bertugas memilah dan mendistribusikan informasi tersebut ke berbagai area otak. Sebagian besar sinyal diproyeksikan ke korteks somatosensorik primer dalam pemrosesan dimensi sensorik diskriminatif, untuk menentukan lokasi serta intensitas nyeri secara akurat. Sebagian sinyal dialihkan melalui traktus spinoretikuler menuju amigdala dan sistem limbik yang berperan sebagai pusat *punishment* (hukuman). Rangsangan pusat *punishment*, memicu persepsi penderitaan, ketakutan, dan kecemasan mendalam yang khas pada pasien kanker (Galdino, G., Veras & Garcia, D., 2024).

Kondisi emosional negatif pada pasien kanker memicu amigdala untuk melakukan amplifikasi nyeri melalui jalur modulasi desenden. Amigdala yang mengalami hipereksitabilitas akan mengirimkan sinyal ke batang otak (*Periaqueductal Gray* dan *Rostral Ventromedial Medulla*) untuk mengubah fungsi kontrol nyeri yang seharusnya menghambat nyeri justru beralih fungsi menjadi memfasilitasi nyeri (*descending facilitation*), sehingga memperkuat sinyal nosisptif yang sampai ke kesadaran (Zharova *et al.*, 2026).

Setelah nyeri dipersepsikan secara fisik dan emosional, informasi diteruskan ke korteks motorik sebagai pusat perintah gerak. Melalui jalur desenden, perintah dikirim kembali ke kornu anterior untuk mengeksekusi respons motorik protektif. Sebagian sinyal juga dialihkan melalui interneuron medula spinalis yang memicu ketegangan otot atau spasme (*guarding*) di sekitar area tumor. Meskipun awalnya bertujuan untuk melindungi organ, spasme otot yang berkelanjutan ini justru memperburuk kompresi pembuluh darah, memperparah iskemia jaringan, dan meningkatkan intensitas nyeri lokal (Arna and Rahayu, 2024).

Kondisi ini diperparah oleh mekanisme sensitisasi sentral. Paparan neuropeptida substansi P yang terjadi secara terus-menerus menyebabkan neuron di medula spinalis menjadi sensitif. Stimulasi kronis ini menurunkan ambang batas aktivasi neuron sehingga sinyal nyeri dihantarkan dengan lebih cepat dan kuat (fenomena *wind-up*), menyebabkan intensitas nyeri yang dirasakan pasien meningkat jauh melampaui derajat kerusakan jaringan yang sebenarnya (Nijs *et al.*, 2021).

Meskipun tubuh memiliki mekanisme inhibisi alami melalui pelepasan endorfin yang seharusnya menutup gerbang nosiseptif di kornu dorsalis, namun pada nyeri kanker yang bersifat progresif, produksi Substansi P yang sangat masif seringkali

melampaui kapasitas fungsional endorfin untuk menutup jalur tersebut. Akibatnya, sistem kontrol alami ini gagal meredam nyeri, sehingga terjadi pembukaan jalur nosiseptif secara persisten. Jalur yang terbuka ini mencakup traktus spinothalmikus lateral dan traktus spinoretikuler, di mana gerbang sinaptik di kornu dorsalis tetap terbuka akibat dominasi neurotransmitter eksitatori yang meluap. Kegagalan gerbang biologis ini menyebabkan sinyal nyeri melesat tanpa hambatan menuju otak, sehingga terciptalah persepsi nyeri kronis yang sangat hebat, menetap, dan sulit dikendalikan (Haroun, W & Sikandar, 2023).

5. Penatalaksanaan nyeri kanker

Penatalaksanaan nyeri pada pasien kanker dapat dilakukan dengan pendekatan yang multidisipliner, menggabungkan berbagai terapi untuk meminimalkan nyeri dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Berikut adalah pendekatan utama dalam pengelolaan nyeri kanker (Aridamayanti, Bernadetta. et al, 2025):

a. Penatalaksanaan farmakologis

Terdapat berbagai jenis obat yang digunakan tergantung pada jenis, intensitas, dan penyebab nyeri yang dialami oleh pasien.

1) Analgesik non-opioid

Obat-obatan ini digunakan untuk mengelola nyeri ringan hingga sedang, terutama pada nyeri somatik. Paracetamol dan NSAID (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*), seperti ibuprofen atau naproxen, digunakan untuk mengurangi peradangan dan nyeri yang disebabkan oleh kanker yang menyerang tulang, otot, atau jaringan lainnya.

2) Analgesik opioid

Sesuai panduan WHO, opioid digunakan untuk nyeri sedang hingga nyeri berat.

Obat opioid seperti morfina, oksikodon, dan fentanil sangat efektif untuk mengatasi nyeri visceral dan neuropatik yang umum pada pasien kanker dengan stadium lanjut atau metastasis.

3) Obat adjuvan

Obat adjuvan seperti antikonvulsan (misalnya gabapentin) dan antidepresan (seperti amitriptilin), digunakan untuk meredakan nyeri neuropatik yang sering dialami oleh pasien yang mendapatkan pengobatan kemoterapi atau yang memiliki kerusakan saraf akibat kanker.

b. Penatalaksanaan Non Farmakologis

Selain obat-obatan, beberapa terapi non farmakologis digunakan untuk mengelola nyeri pada pasien kanker. Terapi ini membantu mengurangi ketergantungan pada obat-obatan dan meningkatkan kenyamanan pasien. Diantaranya, fisioterapi dan latihan fisik, akupuntur, teknik relaksasi, teknik pijat, reward

1) Fisioterapi dan latihan fisik

Fisioterapi dapat membantu mengurangi kekakuan otot dan meningkatkan mobilitas, yang berguna untuk pasien yang mengalami nyeri somatik atau akibat metastasis pada tulang atau sendi. Latihan ringan seperti peregangan atau latihan kekuatan juga dapat mengurangi nyeri otot dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

2) Akupuntur

Akupuntur terbukti efektif dalam mengurangi nyeri somatik dan visceral dengan merangsang titik tertentu pada tubuh untuk melepaskan endorfin dan meningkatkan aliran energi. Akupuntur membantu pasien merasa lebih rileks dan

mengurangi persepsi nyeri.

3) Teknik relaksasi

Teknik relaksasi seperti pernapasan dalam, meditasi, biofeedback, dan hipnoterapi digunakan untuk membantu pasien mengelola stres dan kecemasan yang sering memperburuk persepsi nyeri. Relaksasi mengaktifkan sistem saraf parasimpatis yang membantu mengurangi ketegangan tubuh dan rasa sakit.

4) Teknik pijat

Terapi pijat atau *massage therapy* telah terbukti mengurangi ketegangan otot dan meningkatkan aliran darah ke area yang nyeri, yang membantu mengurangi rasa sakit dan meningkatkan kenyamanan pasien.

5) *Reward*

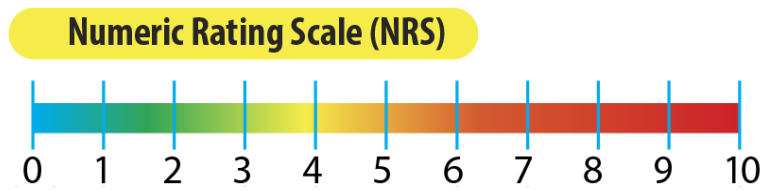
Intervensi non farmakologi seperti terapi musik, imajinasi terbimbing, dan terapi tertawa dilakukan dengan tujuan utama merangsang pusat *reward* di otak. Melalui penciptaan rasa nyaman dan kesenangan, pusat *reward* akan melepaskan dopamin yang secara aktif memitigasi amplifikasi nyeri di amigdala dan menginisiasi penutupan jalur nosiseptif, sehingga intensitas nyeri dapat berkurang secara signifikan.

6. Pengukuran intensitas nyeri kanker

Terdapat beberapa metode untuk mengkaji intensitas nyeri kanker, diantaranya adalah *Verbal Rating Scale*, *Numeric Rating Scale*, *Visual Analogue Scale*, dan *Face Pain Scale Revised* (FPS-R). Di antara metode – metode tersebut, *Numeric Rating Scale* (NRS) merupakan instrumen sederhana dan paling sering digunakan karena menghasilkan data bersifat numerik secara langsung, sehingga memudahkan proses klasifikasi dan analisis data. Metode NRS ini mengukur intensitas nyeri secara semi

kuantitatif dengan meminta pasien memilih angka antara 0 hingga 10. Dengan keterangan:

- 0 : Tidak ada rasa sakit sama sekali.
- 1 : Seperti pegal yang hampir tidak terasa, dan tidak mengganggu aktivitas.
- 2 : Nyeri ringan sesekali, seperti rasa tertarik, ngilu, atau pegal ringan pada area yang sakit.
- 3 : Nyeri ringan yang mulai disadari dengan jelas, seperti rasa tertekan atau tertusuk ringan, tetapi masih mudah diabaikan.
- 4 : Nyeri mulai mengganggu kenyamanan, terasa seperti tertusuk atau berdenyut ringan dan muncul lebih sering.
- 5 : Nyeri sedang yang dirasakan terus-menerus, seperti ditekan atau ditusuk dari dalam, sehingga mulai mengganggu konsentrasi dan aktivitas.
- 6 : Nyeri cukup kuat dan menetap, seperti tertusuk berulang atau sensasi terbakar yang membuat pasien sering memikirkan rasa sakitnya.
- 7 : Nyeri berat yang sangat mengganggu aktivitas, seperti tertusuk benda tajam terus-menerus atau tertekan kuat pada area kanker.
- 8 : Nyeri sangat berat, terasa menusuk, terbakar, atau menjalar sehingga pasien sulit beristirahat dan sulit melakukan aktivitas sehari-hari.
- 9 : Nyeri luar biasa berat yang hampir tidak tertahankan, membuat pasien sulit berkonsentrasi, sulit tidur, dan hanya fokus pada rasa sakit yang dialami.
- 10 : Nyeri paling hebat yang dapat dibayangkan, terasa sangat menusuk, menekan, atau membakar secara terus-menerus hingga pasien merasa tidak sanggup menahannya lagi (Nugent *et al.*, 2021).



Sumber: <https://www.perawatpicu.com/2023/07/penilaian-nyeri-dengan-numerical-rating.html>

Gambar 1 Skala Pengukuran *Numeric Rating Scale (NRS)*

C. Konsep Hand Massage

1. Pengertian *hand massage*

Hand massage adalah tindakan pemberian stimulasi pada jaringan superfisial tangan melalui sentuhan dan tekanan lembut yang dilakukan secara perlahan untuk menimbulkan rasa nyaman dan relaksasi pada pasien (Bear *et al.* 2020). Senada dengan definisi tersebut ahli lain menguraikan bahwa *hand massage* merupakan intervensi non farmakologi berupa pemberian sentuhan dan tekanan lembut pada area tangan yang bertujuan meningkatkan rasa nyaman, relaksasi, serta menurunkan persepsi nyeri (Yunitasari & Kusuma, 2022).

Berdasarkan dua pendapat diatas maka yang dimaksud *hand massage* adalah intervensi nonfarmakologis berupa pemberian sentuhan dan tekanan lembut secara perlahan pada jaringan superfisial tangan yang bertujuan menimbulkan rasa nyaman dan relaksasi serta membantu menurunkan persepsi nyeri pada pasien.

2. Anatomis jaringan superfisial tangan

Jaringan superfisial tangan mencakup kulit glabrous yang memiliki lapisan epidermis dan dermis dengan struktur histologis kompleks yang memungkinkan fungsi proteksi dan sensasi sentuhan pada telapak tangan serta ujung-ujung jari, di mana kulit terdiri dari epidermis superfisial dan dermis vaskular yang kaya akan

ujung saraf sensorik serta pembuluh darah *superficial* yang sangat penting untuk nutrisi dan respons mekanik jaringan tersebut (Hugo *et al.*, 2023). Kulit ini ditandai oleh lapisan epidermis yang berkeratin dan dermis yang mengandung banyak reseptor sensoris serta jaringan ikat yang mendukung fungsi mekanosensori dan perlindungan dari trauma mikro yang berada di tangan manusia. Di bawah lapisan dermis terdapat jaringan subkutan (hipodermis) yang terdiri dari lemak dan jaringan ikat longgar yang memungkinkan mobilitas kulit serta menjadi bantalan mekanik sekaligus lokasi vena superfisial seperti jaringan vena dorsal dan vena palmar yang penting dalam drainase balik darah dari tangan.

Superfisial tangan dipersarafi oleh cabang saraf kutaneus dari saraf radial, medianus, dan ulnaris, di mana masing-masing memberikan distribusi sensasi pada wilayah kulit tertentu di telapak dan dorsum tangan sehingga memungkinkan persepsi sentuhan, tekanan, dan posisi kulit (Yousef, H *et al.*, 2024). Selain itu, di dalam dermis dan subkutan terdapat berbagai mekanoreseptor kulit yang berbeda fungsinya, termasuk korpuskula *Meissner* yang sensitif terhadap sentuhan ringan, korpuskula *Pacini* yang merespons vibrasi atau perubahan tekanan, serta sel-sel Merkel yang mendeteksi sentuhan halus dan bentuk objek, semua berkontribusi terhadap kemampuan taktil tinggi dari kulit telapak tangan yang diperlukan untuk manipulasi objek halus. Struktur-struktur sensorik ini bekerja bersama untuk mentransduksi informasi mekanik dari permukaan kulit ke sistem saraf pusat yang mendasari sensasi sentuhan diskriminatif dan umpan balik proprioseptif pada tangan (Iheanacho, F & Vellipuram, A., 2023).

3. Teknik manipulasi mekanoreseptor di telapak tangan

Manipulasi mekanoreseptor di telapak tangan merupakan bentuk stimulasi

somatosensorik yang menargetkan reseptor sentuhan non-nosiseptif pada kulit glabrous telapak tangan, yang diketahui memiliki kepadatan mekanoreseptor tertinggi dibandingkan area kulit lainnya. Stimulasi ini dilakukan melalui teknik sentuhan terapeutik seperti usapan, tekanan ringan hingga sedang, getaran, peregangan kulit, dan sentuhan statis yang bekerja pada jaringan superfisial tangan, termasuk epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. Usapan ringan yang dilakukan secara lambat dan ritmis terutama mengaktivasi *Meissner corpuscles* dan *Merkel cellneurite complexes*, yang berperan dalam persepsi sentuhan halus dan tekanan statis serta berkontribusi terhadap efek relaksasi. Pemberian tekanan berkelanjutan dan peregangan kulit pada telapak tangan mengaktivasi *Ruffini endings* yang sensitif terhadap regangan jaringan dan berperan dalam modulasi ketegangan jaringan lunak serta proprioepsi lokal. Getaran dan tekanan dinamis terutama menstimulasi *Pacinian corpuscles* yang peka terhadap perubahan mekanik cepat dan getaran frekuensi tinggi, sehingga meningkatkan aktivitas serabut saraf A-beta (Corniani & Saal, 2020).

Aktivasi mekanoreseptor kulit melalui stimulasi sentuhan pada telapak tangan meningkatkan transmisi impuls sensorik melalui serabut A-beta menuju sistem saraf pusat melalui jalur columna dorsalis, yang kemudian diproses di korteks somatosensorik. Pada tingkat segmental, dominasi aktivitas A-beta mengaktifkan interneuron inhibitorik di substansia gelatinosa yang menekan transmisi impuls nosiseptif dari serabut A- δ dan C (Bear *et al.*, 2020).

4. Prosedur *hand massage*

Hand massage diberikan selama 10 menit dilakukan 2 kali sehari dalam 3 hari dengan berpedoman dari standar operasional prosedur (Mantika, Idu and

Hambali, 2023). Menurut Barbara and Kevin Kunz (2015), teknik *hand massage* sesuai dengan titik refleksi dapat dilakukan sebagai berikut:

- a. Atur posisi klien senyaman mungkin, dan *hand massage* dilakukan oleh keluarga terdekat di ruangan yang tenang dan penerangan yang cukup.
- b. Gunakan minyak yang bertekstur halus misalnya minyak zaitun karena dapat memberikan kenyamanan pada pasien dan kelembaban pada kulit.
- c. Pijat tangan klien dari bawah ke atas sampai batas siku selama 5 kali balikan, lakukan di kedua tangan
- d. Peganglah pergelangan tangan, Jepit tangan klien (posisi supinasi) menggunakan celah antara jari manis dan kelingking.
- e. Pijat telapak tangan klien secara melingkar dari dalam keluar menggunakan ibu jari sebanyak 30 kali, lakukan di kedua tangan
- f. Jepit tangan klien (posisi pronasi) menggunakan celah antara jari manis dan kelingking
- g. Pijat punggung tangan klien secara melingkar dari dalam keluar menggunakan ibu jari sebanyak 30 kali, lakukan di kedua tangan
- h. Pijat kembali tangan klien dari bawah ke atas sampai batas siku selama 5 kali balikan, lakukan di kedua tangan
- i. Tarik satu persatu jari klien menggunakan ibu jari dan telunjuk (1 jari 3 kali tarikan). Penarikan tidak boleh mengeluarkan bunyi. Perlahan-lahan terapkan teknik menarik jari- jari, dimulai dari ibu jari dan seterusnya secara bergiliran, lakukan di kedua tangan
- j. Tarik satu persatu jari klien menggunakan jari telunjuk dan tengah (1 jari 3 kali tarikan). Penarikan tidak boleh mengeluarkan bunyi. Perlahan - lahan terapkan

teknik menarik jari- jari, dimulai dari ibu jari dan seterusnya secara bergiliran, lakukan di kedua tangan

- k. Posisikan telapak tangan klien dan keluarga terdekat seperti bergandengan tangan.
- l. Gerakkan tangan klien arah memutar ke kanan 5 kali dan kekiri 5 kali kemudian Dorong pergelangan tangan klien ke depan 5 kali dan ke belakang 5 kali, lakukan di kedua tangan

D. Konsep Keluarga Terdekat

1. Definisi keluarga terdekat

Keluarga terdekat merupakan dua orang atau lebih yang hidup bersama dengan ikatan dan kedekatan emosional baik yang tidak memiliki hubungan darah, perkawinan, atau adopsi dan tidak memiliki batas keanggotaan dalam keluarga (Salamung *et al.*, 2021). Senada dengan definisi tersebut ahli lain menguraikan bahwa keluarga terdekat adalah dua orang atau lebih yang disatukan oleh kebersamaan dan kedekatan emosional serta yang mengidentifikasi dirinya bagian dari keluarga (Husnaniyah, Riyanto & Kasmari, 2022).

Berdasarkan dua pendapat diatas maka yang dimaksud keluarga terdekat ialah dua orang atau lebih yang hidup bersama atau memiliki kedekatan emosional yang kuat, baik memiliki hubungan darah maupun tidak, serta saling mengidentifikasi diri sebagai satu kesatuan keluarga yang berperan dalam memberikan dukungan dan perawatan.

2. Mekanisme perbedaan efektivitas *hand massage* berdasarkan hubungan keluarga terdekat (pasangan/anak/ orang tua)

Efektivitas intervensi *hand massage* dalam menurunkan nyeri pada pasien

kanker dapat bervariasi secara signifikan meskipun memberikan stimulasi sensorik yang serupa, karena dipengaruhi oleh jenis hubungan emosional antara pasien dan *caregiver*, seperti pasangan, anak/orangtua :

a. Intervensi yang dilakukan oleh pasangan (suami/istri)

Efektivitas *hand massage* dalam menurunkan nyeri tidak hanya berasal dari stimulasi mekanik, tetapi juga dari regulasi emosional yang kuat. Berdasarkan *Social Baseline Theory* yang dikemukakan oleh Coan dan Sbarra (2015), kedekatan dengan pasangan memungkinkan otak manusia berfungsi secara lebih efisien melalui mekanisme *load sharing*, yaitu pembagian beban emosional. Dalam kondisi ini, ketika pasangan memberikan sentuhan seperti memijat tangan pasien, otak pasien tidak lagi memproses nyeri sebagai ancaman individual, melainkan sebagai pengalaman yang dibagi, sehingga persepsi ancaman menurun secara signifikan.

Sentuhan interpersonal dalam bentuk *handholding* memicu fenomena sinkronisasi antar otak (*brain-to-brain coupling*), yaitu keselarasan aktivitas neural antara pasien dan pasangan. Sinkronisasi ini, khususnya pada gelombang otak tertentu, terbukti berkorelasi langsung dengan penurunan intensitas nyeri serta peningkatan empati *caregiver*. Dengan kata lain, semakin tinggi tingkat sinkronisasi otak antara pasangan, semakin besar efek analgesik yang dirasakan pasien. Secara neurobiologis, fenomena ini berdampak pada penurunan aktivitas di area otak yang berperan dalam pemrosesan stres dan ancaman, seperti amigdala dan korteks prefrontal. Penurunan aktivitas tersebut diikuti oleh penurunan kadar hormon stres (kortisol) serta peningkatan pelepasan oksitosin yang memperkuat rasa aman dan keterikatan emosional. Dalam kondisi yang lebih relaks, sistem modulasi nyeri desenden menjadi lebih aktif dan memicu sekresi opioid endogen

seperti endorfin dan enkephalin yang berfungsi menghambat transmisi impuls nyeri pada tingkat sentral (Goldstein *et al.*, 2018).

b. Intervensi yang dilakukan oleh anak atau orang tua

Mekanisme analgesik lebih dominan melalui aktivasi sistem *reward* yang berkaitan dengan makna emosional hubungan tersebut. Hubungan ini dijelaskan melalui *Attachment Theory* oleh John Bowlby, yang menekankan bahwa ikatan emosional memberikan rasa aman dan perlindungan psikologis sepanjang kehidupan. Sentuhan dari anak atau orang tua, khususnya pada pasien kanker usia lanjut, memunculkan perasaan keberhargaan dan makna hidup yang kuat (Milberg & Friedrichsen, 2017).

Secara neurobiologis, sentuhan ini merangsang jalur dopaminergik dari *Ventral Tegmental Area* menuju *Nucleus Accumbens*, yang merupakan pusat *reward* di otak. Pelepasan dopamin dari jalur ini menghasilkan perasaan senang dan nyaman yang mampu mengalihkan fokus otak dari stimulus nyeri menuju pengalaman emosional positif. Mekanisme ini menurunkan amplifikasi nyeri pada sistem limbik, terutama pada komponen afektif nyeri. Selain itu, aktivasi sistem *reward* juga berinteraksi dengan sistem opioid endogen, sehingga memperkuat efek analgesik melalui pelepasan endorfin. Di sisi lain, stimulasi mekanoreseptor tetap berperan dalam menutup jalur nosiseptif pada tingkat spinal, sehingga kontribusi mekanisme perifer tetap berlangsung (Moberg and Petersson, 2022).

Secara keseluruhan, perbedaan jenis hubungan *caregiver* menunjukkan bahwa efektivitas *hand massage* tidak hanya bergantung pada stimulasi fisik, tetapi juga pada makna emosional yang melekat pada hubungan tersebut. Semua *caregiver* berkontribusi melalui mekanisme penutupan jalur nosiseptif, namun pasangan lebih

dominan dalam regulasi stres dan pelepasan oksitosin, sedangkan anak atau orang tua lebih dominan dalam aktivasi sistem *reward* dopaminergik. Hal ini menegaskan bahwa manajemen nyeri kanker merupakan proses multidimensional yang melibatkan interaksi kompleks antara sistem saraf, hormonal, dan psikososial.

E. Pengaruh *Hand Massage* Oleh Keluarga Terdekat Terhadap Intensitas Nyeri Kanker

Rangsangan mekanik berulang dari *hand massage* mengawali jalur impuls dengan mengaktivasi mekanoreseptor berambang rendah di kulit dan jaringan lunak tangan, seperti *Meissner corpuscles* dan *Merkel discs*. Aktivasi ini memicu transmisi impuls melalui serabut saraf aferen besar (A- β) yang memiliki kecepatan hantar sangat tinggi. Di dalam kornu dorsalis medula spinalis, dominasi sinyal A- β ini mengaktifkan interneuron penghambat yang secara otomatis menutup jalur bagi sinyal nosiseptif (jalur nyeri yang dibawa oleh serabut nyeri A- δ dan C). Penutupan gerbang ini secara langsung menghambat pelepasan neurotransmiter nyeri seperti substansi P dan glutamat, sehingga sinyal nyeri dari area tumor terhenti di tingkat spinal sebelum mencapai otak (Bear *et al.*, 2020).

Tahap modulasi ini berlanjut ke tingkat supraspinal, di mana makna emosional dari siapa yang memberikan sentuhan menjadi faktor penentu efektivitas analgesia. Ketika intervensi dilakukan oleh pasangan (suami/istri), mekanisme yang mendominasi adalah *Social Baseline Theory*. Melalui prinsip *load sharing* (pembagian beban), otak pasien tidak lagi mempersepsikan nyeri sebagai ancaman individual yang menakutkan, melainkan sebagai pengalaman yang dibagi bersama pasangan (Gross & Medina devilliers, 2020). Fenomena ini memicu *brain-to-brain coupling* atau sinkronisasi aktivitas neural antara pasien dan pasangan, yang secara

efektif menurunkan aktivitas di Amigdala dan Korteks Prefrontal. Dampaknya, terjadi penurunan hormon stres (kortisol) secara drastis disertai peningkatan pelepasan oksitosin yang memperkuat rasa aman dan keterikatan emosional (Goldstein *et al.*, 2018).

Di sisi lain, jika intervensi dilakukan oleh anak atau orang tua, mekanisme analgesik bekerja lebih dominan melalui aktivasi sistem *reward* yang berkaitan erat dengan *Attachment Theory*. Bagi pasien kanker, sentuhan dari anak atau orang tua membangkitkan perasaan keberhargaan dan makna hidup (*meaning of life*). Secara neurobiologis, hal ini merangsang jalur dopaminergik dari *Ventral Tegmental Area* (VTA) menuju *Nucleus Accumbens* (NAc). Pelepasan Dopamin dari jalur ini menghasilkan perasaan senang dan nyaman yang mampu mengalihkan fokus utama otak dari persepsi penderitaan menuju persepsi kenyamanan, sehingga secara efektif mengurangi amplifikasi nyeri secara emosional (Moberg and Petersson, 2022).

Aktivasi pusat *reward* dan sistem limbik menstimulasi hipotalamus dan kelenjar pituitari untuk memicu pelepasan opioid endogen yang diproduksi secara internal, khususnya β -endorfin dan enkephalin yang berfungsi sebagai morfin alami. Penelitian oleh Utami, Sumarni & Ramlan (2021) membuktikan bahwa intervensi *foot and hand massage* secara signifikan meningkatkan kadar β -endorfin plasma dari rata – rata 46,67 ng/dl menjadi 88,41 ng/dl. Peningkatan kadar β -endorfin sebesar 41,73 ng/dl ini berkorelasi langsung dengan penurunan skala nyeri secara signifikan ($p = 0,000$). Aktivasi ini juga melibatkan pusat modulasi nyeri di batang otak khususnya *Periaqueductal Gray*, yang menginisiasi jalur inhibisi desenden melalui *nucleus raphe magnus*. Opioid endogen berikatan dengan reseptor opioid μ

(μ) dan δ (delta) yang terletak di ujung – ujung serabut saraf. Ikatan tersebut menyebabkan saluran kalsium prasinaps menutup, sementara saluran kalium pascasinaps membuka. Kondisi tersebut memicu hiperpolarisasi pada sel – sel saraf yang membawa sinyal nyeri. Melalui jalur mekanisme biokimia ini secara efektif meningkatkan ambang batas nyeri dan memperkuat penghentian transmisi pada jalur nosiseptif, sehingga menghasilkan efek analgesia alami yang bersifat jangka panjang dan mampu meredakan nyeri kronis pada pasien kanker. (Meijer *et al.*, 2022).