

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Non Hodgkin Limpoma (NHL)*

2.1.1 Definisi *Non Hodgkin Limpoma (NHL)*

Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) adalah jenis kanker yang berasal dari sel-sel limfatik, terutama limfosit, yang merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh. NHL dapat berkembang di kelenjar getah bening (limfoma nodal) atau di luar kelenjar getah bening, seperti di organ atau jaringan lain (limfoma extranodal) (Dr. Jesline Rupa, 2023). Penyakit ini dapat mempengaruhi berbagai bagian tubuh, termasuk kulit, sistem pencernaan, paru-paru, dan rongga hidung. NHL berkembang ketika sel limfosit tumbuh dan membelah secara tidak terkendali, mengganggu fungsi normal sistem kekebalan tubuh dan dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya. Penyebab pasti NHL masih belum sepenuhnya diketahui, namun faktor risiko termasuk kelainan genetik, infeksi virus, serta faktor lingkungan seperti paparan radiasi atau bahan kimia (Ma et al., 2021).

2.1.2 Epidemiologi

Limfoma non-Hodgkin (LNH) adalah jenis kanker yang berasal dari sistem limfatik dan merupakan salah satu keganasan hematologis paling umum di dunia. Berdasarkan data epidemiologi terbaru, pada tahun 2020 diperkirakan terdapat sekitar 544.000 kasus baru LNH secara global, dengan sekitar 260.000 kematian terkait penyakit ini (Antony, 2021).

Distribusi kasus menunjukkan bahwa Asia Timur menyumbang 24,9% dari total kasus global, diikuti oleh Amerika Utara sebesar 15,1%, dan Asia Selatan-Tengah sebesar 9,7% . LNH juga lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan wanita, dengan pola geografis yang serupa di berbagai wilayah (Mafra et al., 2022).

Di Amerika Serikat, LNH tercatat sebagai kanker ketujuh paling umum, dengan peningkatan insidensi mencapai 168% sejak tahun 1975. Faktor risiko yang berkontribusi terhadap peningkatan kasus ini meliputi usia di atas 65 tahun, riwayat penyakit autoimun, serta adanya riwayat keluarga dengan keganasan hematologis (Thandra et al., 2021)

Limfoma non-Hodgkin (LNH) adalah salah satu jenis kanker yang berdampak signifikan di Indonesia. Berdasarkan data GLOBOCAN 2020, tercatat 16.125 kasus baru LNH di Indonesia, yang mencakup 4,1% dari total kasus kanker dan menempatkannya sebagai kanker dengan insidensi tertinggi ke-7. Selain itu, LNH menyebabkan 9.024 kematian, atau 3,8% dari total kematian akibat kanker, menjadikannya penyebab kematian kanker terbanyak ke-9 (Kemenkes RI, 2021)

Sebuah studi retrospektif di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (2009–2023) menganalisis 7.368 pasien LNH. Mayoritas kasus (90,6%) merupakan limfoma sel B, dengan subtype paling umum adalah diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) sebesar 68,8%, diikuti follicular lymphoma (8,8%) dan marginal zone lymphoma (5,8%). Limfoma sel T yang paling sering ditemukan adalah extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, sebesar 26,3%. Studi ini juga mencatat bahwa LNH lebih sering terjadi pada pria (57,7%) dengan rentang usia 50–59 tahun (Harahap et al., 2024).

Data Kementerian Kesehatan tahun 2013 mencatat angka kejadian limfoma di Indonesia sebesar 0,06%, dengan estimasi 14.905 pasien. Insidensi LNH di Indonesia terus meningkat, sejalan dengan tren global yang menunjukkan kenaikan rata-rata 3-4% dalam empat dekade terakhir, dengan kenaikan lebih tinggi pada pria (6%) dibandingkan wanita (4,1%) (Setyowati et al., 2017).

2.1.3 Klasifikasi

Klasifikasi *Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)* didasarkan pada jenis sel yang terlibat, seperti limfosit B, T, atau sel NK, serta sifat agresivitas tumor.

Berdasarkan klasifikasi terbaru dari *World Health Organization (WHO)*, NHL dapat dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu limfoma agresif dan limfoma indolen (pergerakan lambat). Limfoma agresif, yang mencakup sekitar 85-90% kasus NHL, termasuk subtipe seperti *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)*, *Mantle cell lymphoma (MCL)*, dan *Burkitt lymphoma (BL)*, yang memerlukan pengobatan segera karena perkembangannya yang cepat. Sebaliknya, limfoma indolen, yang lebih jarang dan berkembang lebih lambat, mencakup jenis-jenis seperti *Follicular lymphoma*, *Chronic lymphocytic leukemia/small-cell lymphoma (CLL/SLL)*, dan *Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma*. Klasifikasi ini penting dalam menentukan pendekatan terapeutik yang paling tepat untuk setiap pasien (Gessese et al., 2023).

2.1.4 Etiologi

Etiologi *Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)* melibatkan berbagai faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit ini. Penyebab utama belum sepenuhnya dipahami, tetapi ada beberapa faktor risiko yang diketahui, termasuk:

1. **Infeksi kronis:** Infeksi seperti *Helicobacter pylori* (terkait dengan limfoma zona marginal lambung), virus hepatitis C, *Campylobacter jejuni*, dan *Chlamydia psittaci* dapat menyebabkan inflamasi kronis yang memicu limfoma tertentu (Antony, 2021)
2. **Gangguan sistem imun:** Individu dengan sistem imun yang lemah, seperti penderita HIV/AIDS, atau yang menerima imunosupresan setelah transplantasi organ, memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan NHL (Chu et al., 2023)
3. **Paparan lingkungan:** Paparan bahan kimia seperti pestisida, herbisida, dan pelarut industri dapat meningkatkan risiko NHL. Radiasi juga dianggap berkontribusi, meskipun mekanismenya belum sepenuhnya jelas (Antony, 2021).

4. **Faktor genetik:** Riwayat keluarga dengan limfoma dapat meningkatkan risiko. Mutasi genetik yang memengaruhi regulasi limfosit juga menjadi perhatian (Chu et al., 2023).
5. **Gaya hidup dan usia:** Kebiasaan seperti merokok, pola makan tinggi lemak hewani, dan usia tua juga dikaitkan dengan peningkatan risiko (Chu et al., 2023).

Meskipun penelitian terus berkembang, pengelolaan risiko ini dan skrining dini pada individu dengan faktor risiko tinggi merupakan strategi penting dalam mencegah atau mendeteksi NHL lebih awal.

2.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis *Non-Hodgkin Lymphoma* (NHL) sangat bervariasi tergantung lokasi, tipe subtype, dan stadium penyakit. Gejala yang umum termasuk:

1. **Pembesaran Kelenjar Getah Bening:** Tidak nyeri, biasanya di leher, ketiak, atau pangkal paha.
2. **Gejala Sistemik:** Demam yang tidak diketahui penyebabnya, keringat malam berlebihan, dan penurunan berat badan signifikan tanpa sebab jelas ("B symptoms").
3. **Kelelahan:** Rasa lemah atau letih yang berkepanjangan.
4. **Gangguan Saluran Pernapasan:** Jika kelenjar getah bening membesar di dada, dapat menyebabkan batuk, nyeri dada, atau kesulitan bernapas.
5. **Gangguan Saluran Pencernaan:** Pada kasus NHL gastrointestinal, dapat muncul nyeri perut, mual, muntah, atau perubahan pola buang air besar.
6. **Gejala Kulit:** NHL kutaneus (kulit) dapat menimbulkan bercak, benjolan, atau lesi kulit yang gatal.
7. **Nyeri Tulang atau Tulang Rapuh:** Terutama jika limfoma menyebar ke sumsum tulang atau tulang lainnya.

Gejala-gejala ini seringkali menyerupai kondisi lain, sehingga diagnosis yang tepat melalui biopsi jaringan dan tes pencitraan sangat penting untuk memastikan NHL dan menentukan subtipe nya (misalnya, B-cell atau T-cell lymphoma (Dr. Jesline Rupa, 2023; Jaime R. Herndon, MS, 2022.))

2.1.6 Komplikasi

Komplikasi *Non-Hodgkin Lymphoma* (NHL) dapat berasal dari perkembangan penyakit atau efek pengobatan, meliputi:

1. Penyebaran Ekstranodul

NHL dapat menyebar ke organ-organ di luar sistem limfatik, seperti lambung, kelenjar ludah, rongga mulut, rahang, dan sistem saraf pusat (Primary Central Nervous System Lymphoma/PCNSL) (Daoud et al., 2023).

2. Komplikasi Gastrointestinal

NHL dapat menyerang saluran pencernaan, seperti perforasi, perdarahan, atau obstruksi pada lambung dan usus. Komplikasi ini dapat mengancam nyawa pasien (Song et al., 2020).

3. Gangguan Fungsi Ginjal

Keterlibatan ginjal merupakan komplikasi yang kurang dikenali pada NHL. Penurunan fungsi ginjal dapat menjadi tanda awal adanya NHL (Daoud et al., 2023).

4. Hiperkalemia

Hiperkalemia dapat terjadi pada pasien NHL akibat peningkatan produksi vitamin D oleh sel-sel limfoma (Khan et al., 2022).

5. Komplikasi Sumsum Tulang

Keterlibatan sumsum tulang dapat terjadi pada NHL, yang dapat mempengaruhi respons terhadap kemoterapi (Khan et al., 2022).

6. Komplikasi Pernapasan

Lesi mediastinal pada NHL dapat menyebabkan komplikasi pernapasan (Sabri et al., 2021).

7. Komplikasi Terkait Pengobatan

Komplikasi dapat timbul akibat efek samping pengobatan, seperti toksisitas kemoterapi atau komplikasi transplantasi sel punca (Sabri et al., 2021).

2.1.7 Patofisiologi

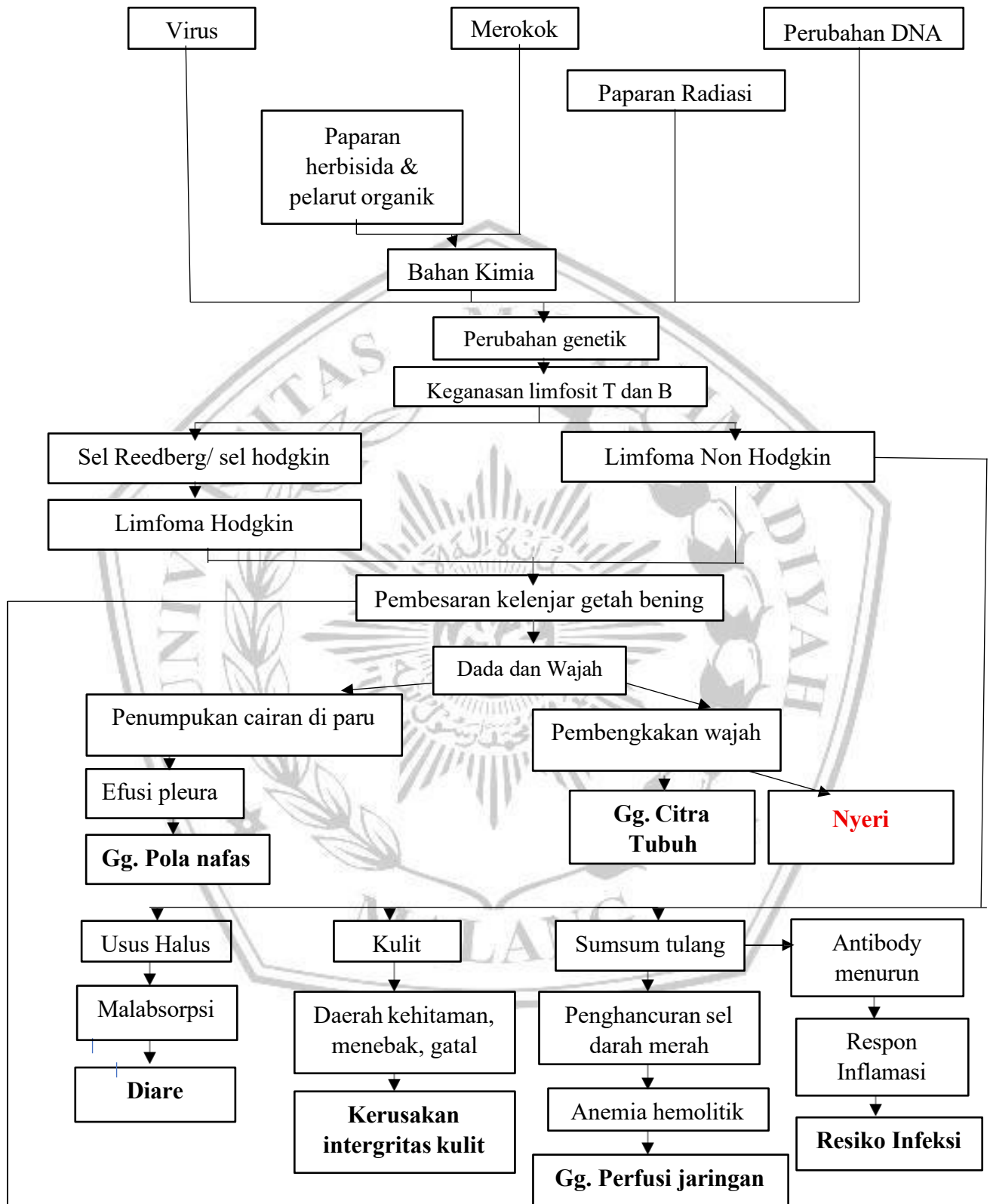
Patofisiologi *Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)* terjadi akibat mutasi genetik dan disfungsi regulasi seluler yang memengaruhi sel limfosit dalam sistem limfatik. Mutasi ini mengubah limfosit B atau T menjadi sel yang tidak terkendali, dengan siklus seluler yang abnormal dan resistensi terhadap apoptosis, atau kematian sel terprogram. Proses ini menyebabkan proliferasi sel kanker yang berlebihan. Salah satu faktor utama adalah gangguan regulasi genetik, seperti mutasi pada gen BCL-2 dan BCL-6, yang berperan dalam mekanisme apoptosis dan proliferasi sel. Aktivasi berlebihan jalur sinyal molekuler seperti PI3K/AKT/mTOR juga ditemukan pada banyak kasus NHL, yang mendukung pertumbuhan sel kanker, resistensi terhadap terapi, dan peningkatan metabolisme seluler. Selain itu, interaksi sel kanker dengan mikrolingkungan, seperti matriks ekstraseluler dan komponen imun, menciptakan kondisi yang mendukung pertumbuhan tumor lebih lanjut (Tamhid, 2019).

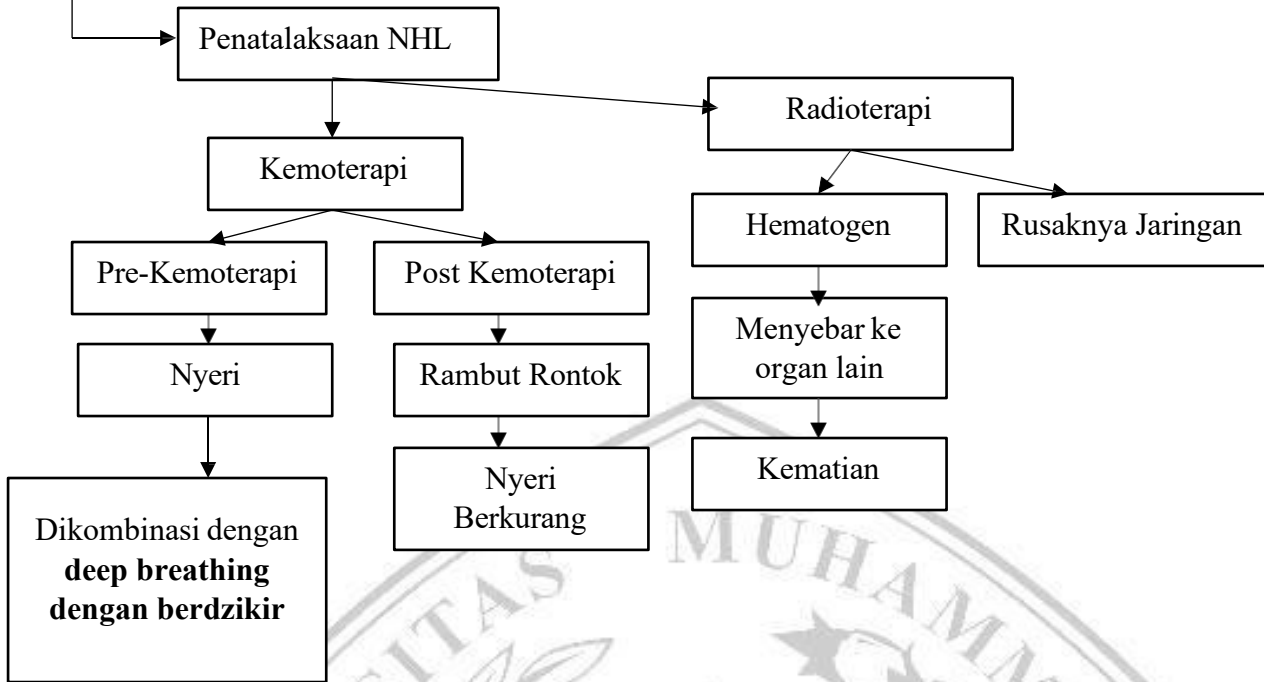
Kerusakan fungsi sistem imun akibat NHL memperburuk keadaan, memungkinkan penyebaran kanker ke organ lain seperti hati, sumsum tulang, atau sistem saraf pusat. Proses ini dapat menyebabkan gejala sistemik, termasuk pembengkakan kelenjar getah bening, penurunan berat badan, dan gejala lain yang bergantung pada lokasi kanker. Patofisiologi ini menjadi dasar bagi pendekatan diagnostik dan terapeutik, seperti menargetkan jalur sinyal molekuler untuk menghambat perkembangan kanker atau meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap apoptosis. Pemahaman

mendalam tentang mekanisme ini terus berkembang melalui penelitian mutakhir .



2.1.7 Pathway

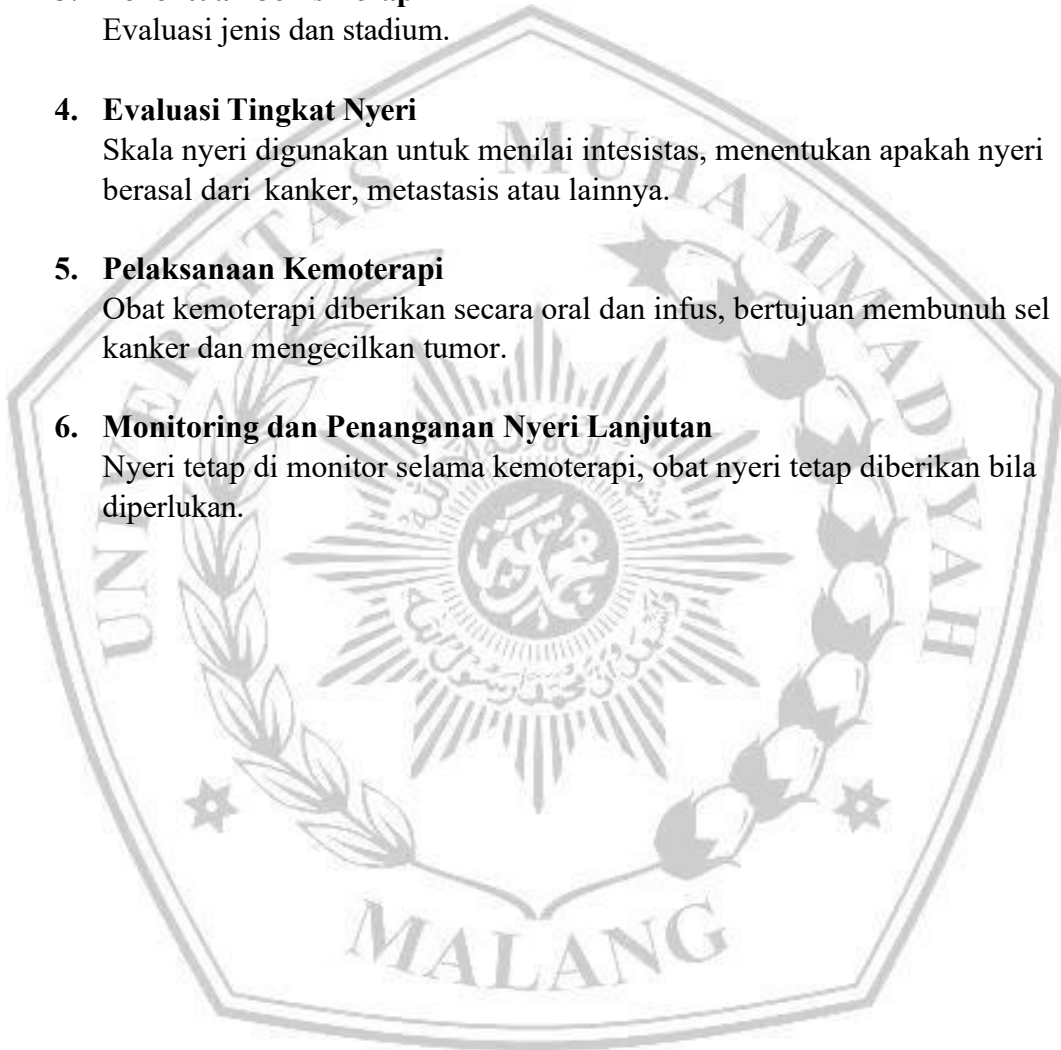




Sumber dikutip dari Artikel Faktor-Faktor Risiko Penyebab Timbulnya Limfoma Non-Hodgkin Dan Limfoma Hodgkin Oleh Nurida Fatmawati

Proses Nyeri Hingga Terjadinya Kemoterapi :

- 1. Munculnya Nyeri**
Nyeri yang tidak wajar, menetap, atau memburuk.
- 2. Pemeriksaan Medis dan Penetapan Diagnosis**
Anamnesis, Pemeriksaan Penunjang (CT Scan, MRI, Biopsi), Ditegakkan diagnosi.
- 3. Penentuan Jenis Terapi**
Evaluasi jenis dan stadium.
- 4. Evaluasi Tingkat Nyeri**
Skala nyeri digunakan untuk menilai intensitas, menentukan apakah nyeri berasal dari kanker, metastasis atau lainnya.
- 5. Pelaksanaan Kemoterapi**
Obat kemoterapi diberikan secara oral dan infus, bertujuan membunuh sel kanker dan mengecilkan tumor.
- 6. Monitoring dan Penanganan Nyeri Lanjutan**
Nyeri tetap di monitor selama kemoterapi, obat nyeri tetap diberikan bila diperlukan.



2.1.8 Penatalaksanaan

Menurut Liao et al., (2024) penatalaksanaan pada limfoma non- Hodgkin yaitu:

1. Kemoterapi yang agresif digunakan untuk penyakit tahap lanjut. Penyakit yang difusi biasanya memerlukan terapi yang lebih agresif.
2. Kombinasi obat yang diketahui sebagai CHOP (siklofosmid, doksorubisin, vonkristin, dan prednisone) ditambah terapi radioterapi adjuvant telah digunakan. Untuk klien berusia kurang dari 61 tahun yang menderita limfoma sel B luas yang terlokalisasi, regimen intensif dengan kombinasi obat lainnya. ACVBP (doksorubisin, siklofosmid, vindesin, bleomisin, prednisone), tampak kuat dari CHOP.
3. Kemoterapi konservatif mungkin digunakan untuk pertumbuhan limfoma yang lambat dan untuk terapi paliatif.
4. Radioterapi juga digunakan dan pembedahan untuk mengangkat tumor yang berukuran besar.
5. Transplantasi sumsum tulang mungkin dilakukan.

Sedangkan menurut Lynda (2024) penatalaksanaan Hodgkin menurut klasifikasi keganasan yaitu:

1. Derajat Keganasan Rendah (DRK)/indolen
 - a. Kemoterapi: obat tunggal atau ganda (per oral), jika dianggap perlu: COP (Cyclophosphamide, Oncovin, dan Prednisone)
 - b. Radioterapi : LNH sangat radiosensitive. Radioterapi ini dapat dilakukan untuk local dan paliatif. Radioterapi: Low Dose TOI + Involved Field Radiotherapy saja.
2. Derajat Keganasan Menengah (DKM)/agresif limfoma
 - a. Stadium I: kemoterapi (CHOP/CHVMP/BU) + radioterapi. CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydoughomycin, Oncovin, Prednisone)
 - b. Stadium II-IV: kemoterapi parenteral kombinasi, radioterapi berperan untuk tujuan paliasi.
3. Derajat Keganasan Tinggi (DKT)

DKT limfoblastik (LNH-Limfoblastik)

- a. Selalu diberikan pengobatan seperti Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)
- b. Re-evaluasi hasil pengobatan dilakukan pada:
 - 1). Setelah siklus kemoterapi ke-empat
 - 2). Setelah siklus pengobatan lengkap

2.1.9 Pemeriksaan

Menurut Gessese et al., (2023) pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada non-hodgkin limfoma meliputi:

- a. Biopsi sumsum tulang untuk mengidentifikasi sel-sel ganas dengan keterlibatan sumsum tulang
- b. Pungsi lumbal untuk menetapkan adanya sel ganas dalam sistem saraf pusat (SSP)
- c. Hitung darah lengkap diagnostic untuk disfungsi sumsum tulang, dapat memperlihatkan peningkatan kadar hemoglobin, hematokrit, dan hitung trombosit.
- d. Uji fungsi hati dan ginjal untuk nilai uji fungsi hati dapat meningkat jika hepar terkena, nilai uji fungsi ginjal dapat meningkat jika ginjal terkena.
- e. Kadar dehidrogenase laktat meningkat akibat lisis tumor 6) Kadar asam urat serum meningkat akibat beban sel tumor
- f. Virus Epstein Barr hasil positif telah dikaitkan dengan NHL
- g. Pemindaian tulang
- h. Radiografi dada
- i. CT dan MRI

2.2 Nyeri

2.2.1 Definisi Nyeri

Nyeri, menurut International Association for the Study of Pain (IASP), adalah pengalaman subjektif yang melibatkan sensasi fisik

dan emosional tidak menyenangkan. Hal ini dapat terjadi akibat kerusakan jaringan nyata, kemungkinan kerusakan, atau kondisi serupa, dipengaruhi oleh faktor biologis, psikologis, dan sosial. Nyeri sering digambarkan sebagai sensasi ditusuk, terbakar, atau melilit, disertai reaksi emosional seperti takut atau cemas, dengan intensitas yang bervariasi antar individu (Zheng & Wang, 2019).

2.2.2 Klasifikasi Nyeri

Klasifikasi nyeri dibagi menjadi 2, yaitu berdasarkan waktu dan penyebab (Lamb et al., 2023)

1. Berdasarkan waktu

a. Nyeri akut

Nyeri akut ditandai dengan munculnya secara tiba-tiba atau bertahap, dengan intensitas nyeri yang bervariasi dari ringan hingga berat, dan memiliki akhir yang dapat diperkirakan. Nyeri ini berlangsung dalam jangka waktu kurang dari enam bulan. Jika tidak segera ditangani, nyeri akut dapat memengaruhi proses pemulihan, memperpanjang durasi perawatan, serta memperlambat penyembuhan.

b. Nyeri Kronis

Nyeri kronis ditandai dengan kemunculan yang bisa tiba-tiba atau bertahap, dengan intensitas nyeri yang bervariasi dari ringan hingga berat, serta sering terjadi secara berulang tanpa akhir yang dapat diperkirakan. Nyeri ini

berlangsung lebih dari enam bulan, bersifat persisten, dan cenderung berlangsung lama.

2. Berdasarkan penyebab

a. Nyeri Nociceptive adalah jenis nyeri yang timbul akibat aktivasi reseptor nyeri, yang dikenal sebagai nociceptors. Aktivasi ini biasanya disebabkan oleh kerusakan atau iritasi jaringan. Nyeri ini diklasifikasikan menjadi dua jenis utama:

1) Nyeri somatik, yang dirasakan di area spesifik seperti otot, tulang, atau kulit.

- 2) Nyeri visceral, yang bersifat menyebar dan berasal dari organ dalam, seperti perut atau dada.
- b. Nyeri Neuropatik muncul akibat kerusakan atau gangguan pada sistem saraf somatosensorik, baik di saraf tepi maupun di sistem saraf pusat. Jenis nyeri ini sering dikaitkan dengan kondisi seperti neuropati diabetes, neuralgia pasca-herpes, atau cedera saraf.
- c. Nyeri Nociplastik adalah nyeri yang disebabkan oleh perubahan fungsi dalam sistem nociceptive, meskipun tidak ada kerusakan jaringan yang jelas atau gangguan signifikan pada sistem saraf. Dengan kata lain, meskipun tidak terdapat bukti kerusakan fisik, perubahan dalam cara otak dan tubuh memproses sinyal nyeri dapat menyebabkan timbulnya rasa sakit.

2.2.3 Mekanisme Nyeri NHL

Mekanisme terjadinya nyeri dengan adanya hubungan antara stimulus rusaknya jaringan dengan pengalaman subjektif nyeri dimana terdapat lima proses yakni transduksi, konduksi, modulasi, transmisi, dan persepsi. Transduksi adalah proses di mana rangsang noxius, yang dapat berupa mekanis, termal, atau kimiawi, diubah menjadi listrik pada nosiseptor pada ujung saraf. Transmisi adalah proses penyaluran impuls nyeri sampai mencapai ujungnya di medulla spinalis dan jaringan saraf yang membawa ujungnya ke otak.

Ada kemungkinan bahwa aktivitas saraf jalur desenden dari otak memengaruhi penyebaran nyeri setinggi medulla spinalis. Faktor kimia yang terlibat dalam modulasi juga dapat meningkatkan fungsi reseptor nyeri aferen perifer. Persepsi nyeri, yang merupakan pengalaman subjektif yang disebabkan oleh aktivitas transmisi nyeri oleh saraf, adalah tanda proses berakhir (Florea et al., 2023)

2.2.4 Pengukuran Nyeri

Nyeri diukur menggunakan alat seperti skala numerik (Numeric Rating Scale, NRS), skala visual analog (Visual Analog Scale, VAS), dan skala

wajah (Faces Pain Scale) (Loadsman & Craigie, 2019).

- a. Skala Penilaian Numerik (NRS): Salah satu alat yang paling sering digunakan untuk mengukur tingkat intensitas nyeri adalah skala numerik, di mana pasien diminta untuk memberikan skor dari 0 hingga 10—di mana 0 menunjukkan tidak ada nyeri sama sekali, dan 10 menunjukkan nyeri yang sangat berat, atau tidak tertahankan. Skala ini memungkinkan tenaga medis untuk mendapatkan gambaran kuantitatif tentang tingkat keparahan nyeri yang dirasakan pasien (Loadsman & Craigie, 2019)
- b. Skala Visual Analog (VAS): Alat yang lebih sederhana dan berbasis visual adalah skala visual analog. Pada skala ini, pasien diminta untuk menandai lokasi nyeri mereka dengan garis lurus yang panjangnya kira-kira sepuluh sentimeter. Garis biasanya dilabeli "tidak ada nyeri" di satu sisi, dan "nyeri terburuk yang bisa dibayangkan" di sisi lain. Pasien kemudian menandai titik pada garis, yang menunjukkan tingkat nyeri yang mereka alami. VAS memberikan gambaran yang lebih dinamis karena pasien dapat menilai nyeri secara visual (Loadsman & Craigie, 2019)

2.2.5 Faktor Yang Mempengaruhi Respon Nyeri

Faktor yang memengaruhi respons terhadap nyeri sangat beragam dan melibatkan aspek biologis, psikologis, sosial, serta pengalaman individu. Berikut beberapa penjelasan terkait faktor yang memengaruhi respons terhadap nyeri (Loadsmann & Craigie, 2019; Tan et al., 2024)

a. Faktor Biologis:

- Usia: Persepsi nyeri sering berbeda pada anak-anak dan orang dewasa.
- Jenis Kelamin: Perempuan memiliki ambang nyeri yang lebih rendah dibandingkan laki-laki, mungkin karena perbedaan hormonal. Lansia mungkin mengalami nyeri lebih lama.
- Genetik: Sensitivitas seseorang terhadap nyeri dan respons mereka terhadap analgesik dipengaruhi oleh faktor genetik.

b. Faktor Psikologis:

- Stres dan Emosi: Orang yang mengalami trauma fisik atau emosional mungkin lebih sensitif terhadap nyeri. Sebaliknya, dukungan emosional dapat meningkatkan toleransi nyeri.
- Pengalaman Sebelumnya: Orang-orang yang pernah mengalami trauma fisik atau emosional mungkin lebih sensitif terhadap nyeri.

c. Faktor Sosial dan Budaya:

- Budaya: Beberapa budaya memiliki toleransi yang lebih tinggi terhadap nyeri atau mengekspresikan nyeri secara berbeda.
- Status Sosial dan Dukungan: Ketersediaan dukungan sosial, seperti dari keluarga atau teman, memengaruhi seberapa parah nyeri yang dirasakan.

- d. Faktor Lingkungan: Lingkungan yang nyaman dan aman dapat membantu mengurangi intensitas nyeri.

2.2.6 Dampak Nyeri

Nyeri, baik kronis maupun akut, memiliki dampak besar terhadap kualitas hidup. Bagi penderita nyeri berkelanjutan, aktivitas sehari-hari seperti bekerja, berolahraga, atau bersosialisasi menjadi terbatas, menimbulkan frustrasi, rasa terisolasi, dan hilangnya kepuasan hidup. Bahkan nyeri sementara dapat menurunkan kualitas hidup jika tidak diatasi, karena dampaknya meluas ke berbagai aspek. Selain memengaruhi fisik, nyeri merusak keseimbangan psikologis. Rasa sakit yang intens dan berkepanjangan memicu keterbatasan gerak, ketergantungan, kecemasan, dan depresi. Ketidakmampuan menemukan solusi efektif sering menimbulkan rasa putus asa dan beban mental yang berat (Turk, 2013).

Nyeri kronis juga menimbulkan beban ekonomi, mulai dari hilangnya produktivitas hingga tingginya biaya pengobatan, yang memberatkan individu, keluarga, dan masyarakat. Jika tidak dikelola dengan baik, nyeri menciptakan efek domino pada fisik, mental, sosial, dan ekonomi. Oleh karena itu, pengelolaan nyeri yang tepat dan dukungan yang memadai sangat penting untuk meminimalkan dampaknya dan meningkatkan kualitas hidup (Wati et al., 2022).

2.2.7 Manajemen Nyeri

Metode dalam terapi nyeri dibagi menjadi dua yakni metode farmakologi dan nonfarmakologi (Wati et al., 2022).

1) Manajemen Farmakologi

Dalam manajemen farmakologi, pemberian obat bertujuan untuk mengurangi nyeri dengan memblokir transmisi rangsangan. Pemblokiran ini akan memengaruhi persepsi nyeri dan menurunkan respons kortikal. Obat-obatan yang digunakan untuk meredakan nyeri dikelompokkan

menjadi beberapa jenis, yaitu analgesik, NSAID, anestesi, dan opioid.

2) Manajemen Non Farmakologi

Penggunaan terapi farmakologi dalam manajemen nyeri sering kali menimbulkan efek samping yang kurang menguntungkan jika digunakan dalam jangka panjang, selain itu biayanya cenderung lebih tinggi. Kondisi ini membuat banyak dokter dan pasien merasa kurang puas. Sebagai respons, berbagai metode nonfarmakologi untuk mengatasi nyeri terus dikembangkan. Pendekatan nonfarmakologi dianggap lebih ekonomis, sederhana, bebas efek samping merugikan, dan mampu meningkatkan kepuasan pasien. Pada pasien dengan *Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)* dapat diberikan Teknik non farmakologi berupa Deep Breathing yang di kombinasi dengan berdzikir yang mana akan membuat pasien jauh lebih nyaman dan rileks dalam menerima pengobatan sehari-hari.

2.3 Deep Breathing Therapy

2.3.1 Definisi Deep Breathing

Metode pernapasan terkendali yang dikenal sebagai terapi *deep breathing* menggunakan pernapasan diafragma untuk meningkatkan pertukaran oksigen, mengurangi aktivitas sistem saraf simpatis, dan merangsang respons relaksasi tubuh. Teknik ini memanfaatkan pola pernapasan yang dalam dan lambat untuk meningkatkan relaksasi dan mengurangi stres atau kecemasan. Ketika digabungkan dengan latihan konsentrasi pada pola pernapasan, *deep breathing* sering digunakan untuk mengelola kecemasan, nyeri, hipertensi, dan gangguan tidur serta sebagai bagian dari pengobatan kesehatan mental. Klien dilatih untuk menarik napas dalam melalui hidung, menahan napas sejenak, dan kemudian menghembuskan napas perlahan melalui mulut. Hal ini menenangkan sistem

saraf dan meningkatkan tingkat ketenangan (Ridham Meghanathi & Dr. Anjali Suresh, 2024).

2.3.2 Tujuan dan Manfaat Terapi

Terapi pernapasan dalam (*deep breathing*) bertujuan untuk mengoptimalkan fungsi tubuh dengan menyeimbangkan sistem saraf otonom, menurunkan tingkat kecemasan, dan mendorong relaksasi. Teknik ini juga mendukung fungsi kardiovaskular dan respirasi dengan menurunkan tekanan darah, memperbaiki sirkulasi darah, serta meningkatkan kapasitas paru-paru. Selain itu, *deep breathing* merangsang aktivitas gelombang otak alfa, yang berperan dalam menciptakan ketenangan dan meningkatkan fokus mental. Manfaat terapi ini meliputi penurunan stres, kecemasan, dan depresi melalui aktivasi sistem saraf parasimpatis. Proses tersebut membantu mengurangi respons stres, seperti peningkatan denyut jantung dan tekanan darah, serta meningkatkan kemampuan individu dalam mengenali dan mengontrol kondisi tubuh (*interoception*), sehingga mendukung pengelolaan emosi yang lebih baik (Rushby, 2022).

Dalam pengelolaan nyeri, terapi pernapasan dalam bekerja dengan memodulasi sistem saraf otonom, merangsang respons parasimpatis, dan menurunkan kadar hormon stres (kortisol). Teknik ini menenangkan tubuh, mengurangi ketegangan otot, memperlambat denyut jantung, dan membantu pasien dalam mengelola nyeri secara emosional. Selain itu, dengan menurunkan kecemasan yang dapat memperburuk persepsi terhadap nyeri, terapi ini efektif untuk mengatasi kondisi nyeri baik akut maupun kronis (Song et al., 2020)

2.3.3 Prinsip Kerja Terapi

Prinsip kerja terapi *deep breathing* didasarkan pada kemampuan mengontrol pola pernapasan untuk memengaruhi sistem saraf otonom, terutama cabang parasimpatis, yang berperan dalam relaksasi dan pengurangan stres.

1. Pengaruh pada Sistem Saraf Otonom

Pernapasan dalam merangsang aktivitas parasimpatis, yang berkontribusi pada penurunan detak jantung, tekanan darah, serta tingkat stres. Mekanisme ini melibatkan peningkatan nada vagal (aktivitas saraf vagus), yang berfungsi mengurangi respons stres tubuh dan menciptakan rasa tenang.

2. Meningkatkan Efisiensi Pertukaran Gas

Pernapasan lambat dan dalam memungkinkan paru-paru terisi secara optimal, sehingga meningkatkan efisiensi pertukaran oksigen dan karbon dioksida di alveoli. Proses ini mendukung pemenuhan kebutuhan oksigen tubuh untuk aktivitas metabolik (Hoesny et al., 2020)

3. Mengurangi Ketegangan Otot

Pernapasan dalam membantu relaksasi otot melalui pelepasan endorfin, yaitu senyawa alami tubuh yang berfungsi sebagai pereda nyeri.

4. Pengendalian Respons Emosi

Fokus pada pola pernapasan dapat membantu individu mengurangi kecemasan dan meningkatkan kesadaran terhadap kondisi saat ini (mindfulness) (Tavoian & Craighead, 2023)

5. Regulasi Emosi dan Suasana Hati

Penelitian menunjukkan bahwa pernapasan dalam efektif untuk mengurangi kecemasan dan memperbaiki suasana hati dengan menekan respons fisiologis tubuh terhadap stres (Fitria et al., 2022).

2.3.4 Prosedur (SOP) Terapi

Berikut prosedur standar operasional (SOP) untuk terapi *deep breathing* (Dewi et al., 2022; Rianisa et al., 2024):

- Tujuan:
 - 1) Meningkatkan ventilasi paru.
 - 2) Mengurangi stres dan ketegangan otot.
 - 3) Mengurangi nyeri dengan meningkatkan oksigenasi.
- Persiapan:

- 1) Jelaskan tujuan dan manfaat terapi kepada pasien.
 - 2) Pastikan pasien berada dalam posisi nyaman, seperti duduk tegak atau berbaring dengan bantal di bawah kepala.
 - 3) Lingkungan harus tenang dan minim gangguan.
 - 4) Jelaskan tujuan terapi kepada pasien untuk meningkatkan partisipasi.
 - 5) Cek tanda-tanda vital pasien.
- Langkah-Langkah:
 1. Kontrol Pernapasan: Mulai dengan pernapasan relaksasi. Tarik napas pelan melalui hidung dan buang napas perlahan melalui mulut. Lakukan selama 1-2 menit.
 2. Pernapasan Dalam: Tarik napas panjang dan perlahan melalui hidung hingga terasa ekspansi penuh pada dada dan diafragma.
 3. Tahan napas selama 3-5 detik.
 4. Buang napas perlahan melalui bibir yang mengerucut (pursed lips).
 5. Ulangi 5-10 kali.
 6. Istirahat: Kembali ke pernapasan normal selama 1-2 menit sebelum mengulang siklus jika diperlukan.
 - Evaluasi:
 - 1) Tanyakan kepada pasien tentang perasaan setelah terapi.
 - 2) Catat perubahan tanda-tanda vital, dan tanda-tanda relaksasi (misalnya, otot tidak lagi tegang dan nyeri berkurang) setelah dilakukan terapi.

2.4 Terapi Dzikir

2.4.1 Definisi Dzikir

Dzikir adalah kalimat-kalimat yang baik yang diucapkan seseorang untuk mendekatkan diri kepada Allah. Selain itu, berdzikir juga membantu seseorang mengingat Allah dalam setiap hal yang mereka lakukan. Oleh karena itu, sangat penting untuk senantiasa berdzikir kapan saja dan di mana saja karena ini memungkinkan orang untuk selalu mengingat Allah dan memperkuat hubungan spiritual mereka dengan-Nya (Khaer, 2021). Chodjim berpendapat bahwa kata

"dzakara" berasal dari kata Arab "dzakara", yang berarti mengingat, memperhatikan, mengenang, mengambil pelajaran, serta mengenal atau memahami. Jadi, bagi seseorang yang berdzikir, itu berarti berusaha mengisi dan menuangkan kata-kata suci ke dalam pikiran dan hati mereka (Uliyah et al., 2023)

Studi ini memulai terapi dzikir dengan menyebut nama Allah secara lisan, seperti yang disebutkan dalam surah Al Baqarah ayat 200, "berdzikirlah dengan nama Allah." Dalam terapi dzikir, seseorang diminta untuk menenangkan diri terlebih dahulu sehingga mereka dapat fokus. Lafadz Allah pertama kali diucapkan secara lisan dalam terapi dzikir. Lafadz Allah kemudian dimasukkan ke dalam hati seseorang dan kemudian dimasukkan ke dalam titik latifah yang sudah diketahui. Untuk mendekatkan diri kepada Allah, para pemula atau orang awam dapat melakukan dzikir dalam terapi dzikir. Setelah terapi dzikir, Anda akan menjadi lebih tenang dan stres Anda akan mulai berkurang.

2.4.2 Tujuan dan Manfaat Dzikir

Dzikir mempunyai manfaat yang besar terutama dalam dunia modern seperti sekarang, manfaat dzikir dalam kehidupan menurut Amin Syukur dan Fathimah Utsman (2006) antara lain:

1. Dzikir dapat menghindarkan dari bahaya

Dalam kehidupan ini, seseorang tak bisa lepas dari kemungkinan datangnya bahaya. Hal ini dapat diambil pelajaran dari peristiwa Nabi Yunus As yang tertelan ikan. Pada saat itu, Yunus As berdoa "la ilaha illa anta subhanaka inni kuntu minadh dhalimin" (tiada Tuhan selain engkau, maha suci engkau, sesungguhnya aku adalah salah satu dari orang-orang yang dhalim) (AlAnbiya':27). Dengan doa dan dzikir itu Yunus As dapat keluar dari perut ikan

2. Dzikir dapat sebagai terapi

Melalui shalat dan dzikir yang penuh doa, agama Islam, agama rahmatan lil alamin, mengajarkan seseorang untuk menerapkan nilai-nilai ilahiah dalam kehidupan mereka. Shalat dan dzikir menjadi tempat perlindungan di dunia modern, memberikan ketenangan hati. Dzikir mendatangkan kebahagiaan, menenangkan jiwa, dan mengatasi penyakit hati. Mereka juga membantu

merelaksasi tubuh, mengurangi ketegangan otot, meredakan stres, dan meningkatkan kualitas tidur, yang pada gilirannya dapat mengurangi nyeri fisik.

2.4.3 Macam Dzikir

Dzikir kepada Allah secara umum dapat diklasifikasikan menjadi 2 bentuk atau jenis (Siti Yumnah, 2019) :

1. Dzikir Lisan

Mengucapkan kata-kata tertentu dari Al-Qur'an secara keras atau perlahan disebut dzikir lisan. Beberapa hal yang perlu diperhatikan saat berdzikir: pertama, niat untuk mendekatkan diri kepada Allah dan meminta ridha-Nya; kedua, melakukannya dengan wudhu; ketiga, memilih tempat yang mendukung kekhusyukan; keempat, memahami arti dzikir; kelima, menghilangkan semua hal selain Allah; dan keenam, menerapkan pesan dzikir dalam kehidupan.

2. Dzikir Qalbu

Dzikir Qalbu dilakukan dalam hati tanpa suara, hanya dengan mengisi qalbu dengan kesadaran yang mendalam akan kehadiran Allah seiring dengan detak jantung dan pernapasan. Dzikir ini disebut sebagai Living Presence (hidup dengan merasakan kehadiran Tuhan) dalam sufisme barat.

2.4.4 Lafadz Dzikir

Ada beberapa lafal dzikir yang bersumber dari Al-Qur'an maupun Hadist Nabi, diantaranya sebagai berikut :

- 1) Tahmid, yaitu mengucapkan al-hamdulillah (Segala puji bagi Allah).
- 2) Tasbih, yaitu mengucapkan Subhanallah (Maha suci Allah).
- 3) Takbir, yaitu mengucapkan Allahu akbar (Allah Maha besar).
- 4) Tahlil, yaitu mengucapkan Laa ilaha illa Allah (Tiada tuhan selain Allah).
- 5) Basmalah yaitu mengucapkan Bismillahirrahmani ar-rahim (Dengan nama Allah yang maha pengasih lagi maha penyayang).
- 6) Istighfar yaitu mengucapkan Astaghfirullah (Aku memohon ampun kepada Allah).

- 7) Hawqalah, yaitu mengucapkan *La hawla wala quwwata illa billah* (Tiada daya dan tiada kekuatan, kecuali daya dan kekuatan dari Allah) (Siti Yumnah, 2019).

2.4.5 Prinsip Kerja Terapi Dzikir

Terapi dzikir bekerja dengan mengulang lafaz tertentu yang diyakini mampu menenangkan pikiran dan meredakan stres. Proses ini menciptakan efek relaksasi dengan mengalihkan perhatian pada kalimat suci, sehingga mengurangi kecemasan dan rasa sakit. Dzikir membantu meningkatkan konsentrasi, membangkitkan rasa damai, dan menurunkan respons fisiologis terhadap stres, seperti detak jantung cepat atau pernapasan tidak teratur. Praktiknya dilakukan dengan mengulang kalimat seperti "Subhanallah," "Alhamdulillah," atau "Allahu Akbar" secara pelan dan terfokus dalam keadaan rileks. Penelitian menunjukkan bahwa terapi ini dapat menurunkan kadar kortisol, meningkatkan kualitas tidur, dan mendukung ketenangan mental (Duffy et al., 2023).

2.4.6 Prosedur (SOP) Dzikir

- Tujuan:
 - 1) Mengurangi kecemasan dan meningkatkan ketenangan batin.
 - 2) Membantu mengurangi persepsi nyeri melalui efek relaksasi.
- Persiapan:
 - 1) Jelaskan manfaat dzikir kepada pasien, terutama dalam meningkatkan ketenangan.
 - 2) Pastikan pasien berada di tempat yang tenang, dengan posisi duduk atau berbaring yang nyaman.
- Pelaksanaan:
 - 1) Instruksikan pasien untuk membaca dzikir sederhana seperti: Subhanallah, Alhamdulillah, Allahu Akbar (masing-masing 33 kali). *La ilaha illallah* (minimal 10 kali).
 - 2) Minta pasien melafalkan dzikir perlahan, dengan napas teratur, sambil memfokuskan pikiran kepada Allah.
 - 3) Terapis dapat memandu ritme dzikir untuk memastikan pasien dalam keadaan relaks.

- Evaluasi:

- 1) Tanyakan perasaan pasien setelah dzikir, apakah merasa lebih tenang atau rileks.
- 2) Amati tanda-tanda relaksasi seperti wajah yang lebih tenang dan pernapasan yang lebih lambat (Soehadi & Sragen, 2024).



2.4.7 Dampak/ Efek Dzikir Pada Pasien Nyeri

Dzikir, sebagai praktik spiritual dalam Islam, telah diteliti dampaknya terhadap penurunan intensitas nyeri pada pasien. Beberapa penelitian menunjukkan hasil positif dalam konteks ini:

1. **Penurunan Intensitas Nyeri Pasca Operasi:** Sebuah studi di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto menemukan bahwa terapi dzikir efektif menurunkan intensitas nyeri pada pasien pasca operasi kanker payudara. Pasien yang melakukan dzikir mengalami penurunan signifikan dalam skala nyeri dibandingkan dengan yang tidak melakukannya (Budyanto et al., 2015)
2. **Manajemen Nyeri Non-Farmakologis:** Dzikir digunakan sebagai intervensi spiritual dalam manajemen nyeri non-farmakologis. Praktik ini dianggap sebagai teknik yang murah, non-invasif, dan tanpa efek samping, yang dapat meningkatkan mekanisme coping pasien dalam menghadapi nyeri (Muzaenah & Hidayati, 2021).
3. **Peningkatan Adaptasi Psikologis:** Kombinasi edukasi nyeri dan meditasi dzikir dapat meningkatkan adaptasi psikologis pasien terhadap nyeri. Pendekatan ini membantu pasien mengelola respons fisiologis tubuh, seperti tekanan darah, nadi, dan pernapasan, yang terkait dengan persepsi nyeri (Nasriati et al., 2016)

Terapi napas dalam dan dzikir merupakan intervensi nonfarmakologis yang efektif dalam mengelola nyeri dan kecemasan pada pasien kanker, termasuk Limfoma Non-Hodgkin (LNH). Terapi napas dalam bekerja dengan merangsang respons relaksasi tubuh melalui pernapasan diafragma yang lambat dan dalam, sehingga meningkatkan oksigenasi darah, menurunkan tekanan darah, serta mengurangi ketegangan otot. Teknik ini membantu pasien kanker, khususnya yang menjalani kemoterapi, dalam mengurangi kecemasan dan nyeri. Dengan mencapai kondisi relaksasi, pasien dapat merasakan penurunan intensitas nyeri serta meningkatkan kenyamanan secara fisik dan mental (Mafra et al., 2022).

Selain itu, dzikir juga memiliki efek menenangkan yang dapat membantu mengurangi stres dan nyeri. Praktik dzikir melalui pengulangan lafaz-lafaz tertentu dalam tradisi Islam diketahui dapat menurunkan kadar hormon kortisol yang berhubungan dengan stres serta meningkatkan produksi endorfin yang memberikan efek rileks dan nyaman. Dzikir juga berperan dalam mengalihkan perhatian pasien dari rasa takut dan kecemasan, sehingga menciptakan ketenangan batin. Meskipun penelitian spesifik mengenai kombinasi terapi napas dalam dan dzikir pada pasien LNH masih terbatas, keduanya telah terbukti efektif dalam meredakan gejala kanker secara individu. Oleh karena itu, penerapan kedua terapi ini secara bersamaan berpotensi memberikan manfaat sinergis dalam manajemen nyeri dan kecemasan, serta meningkatkan kualitas hidup pasien secara fisik maupun psikologis (Nuritasari et al., 2023).

2.5 Kemoterapi

2.5.1 Definisi Kemoterapi

Kemoterapi adalah pemberian obat untuk membunuh sel kanker. Tidak seperti radiasi atau operasi yang bersifat local, kemoterapi merupakan terapi sistemik, yang berarti obat menyebar ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar jauh atau metastase ke tempat lain (Rasjidi, 2007).

Obat-obat anti kanker ini dapat digunakan sebagai terapi tunggal (active single agents), tetapi kebanyakan berupa kombinasi karena dapat lebih meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker. Selain itu sel-sel yang resisten terhadap salah satu obat mungkin sensitif terhadap obat lainnya

2.5.2 Tujuan Penggunaan Kemoterapi

a. Terapi adjuvant :

Kemoterapi yang diberikan sesudah operasi, dapat sendiri atau bersamaan dengan radiasi, dan bertujuan untuk membunuh sel yang telah bermetastase.

b. Terapi neoadjuvan :

Kemoterapi yang diberikan sebelum operasi untuk mengecilkan massa tumor, biasanya dikombinasi dengan radioterapi.

c. Kemoterapi primer:

Digunakan sendiri dalam penatalaksanaan tumor, yang kemungkinan kecil untuk diobati, dan kemoterapi digunakan hanya untuk mengontrol gejalanya.

d. Kemoterapi induksi:

Digunakan sebagai terapi pertama dari beberapa terapi berikutnya.

e. Kemoterapi kombinasi:

Menggunakan 2 atau lebih agen kemoterapi ()

2.5.3 Cara Pemberian Kemoterapi

a. Pemberian per oral

Beberapa jenis kemoterapi telah dikemas untuk pemberian peroral, diantaranya adalah chlorambucil dan etoposide (vp-16)

b. Pemberian secara intra-muskulus:

Pemberian dengan cara ini relative lebih mudah dan sebaiknya suntikan tidak diberikan pada lokasi yang sama dengan pemberian dua-tiga kali berturut-turut yang dapat diberikan secara intra-muskulus antara lain bleomicin dan methotrexate.

c. Pemberian secara intravena

Pemberian secara intravena dapat dengan bolus perlahan-lahan atau diberikan secara infuse (drip). Cara ini merupakan cara pemberian kemoterapi yang paling umum dan banyak digunakan .

d. Pemberian secara intra-arteri

Pemberian intra-arteri jarang dilakukan karena membutuhkan sarana yang cukup banyak antara lain alat radiologi diagnostic, mesin, atau alat filter, serta memerlukan keterampilan tersendiri.

2.5.4 Cara Kerja Kemoterapi

Suatu sel normal akan berkembang mengikuti siklus pembelahan sel yang teratur. Beberapa sel akan membelah diri dan membentuk sel baru dan sel yang lain akan mati. Sel yang abnormal akan membelah diri dan berkembang secara tidak terkontrol, yang pada akhirnya akan terjadi suatu masa yang dikenal sebagai tumor ().

Siklus sel secara sederhana dibagi menjadi 5 tahap yaitu:

1. Fase G₀, dikenal juga sebagai fase istirahat. Ketika ada sinyal untuk berkembang, sel ini akan memasuki fase G₁.
2. Fase G₁, pada fase ini sel siap untuk membelah diri yang diperantarai oleh beberapa protein penting untuk bereproduksi. Fase ini berlangsung 18-30 jam.
3. Fase S, disebut sebagai fase sintesis. Pada fase ini DNA sel akan di kopi. Fase ini berlangsung selama 18-20 jam.
4. Fase G₂, sintesis protein terus berlanjut. Fase ini berlangsung 2-10 jam.
5. Fase M, sel dibagi menjadi 2 sel baru. Fase ini berlangsung 30-60 menit.

Siklus sel sangat penting dalam kemoterapi sebab obat kemoterapi mempunyai target dan efek merusak yang berbeda bergantung pada siklus selnya. Obat kemoterapi aktif pada saat sel sedang bereproduksi (bukan pada fase G₀), sehingga sel tumor yang aktif merupakan target utama dari kemoterapi namun, oleh karena itu sel yang sehat juga bereproduksi, maka tidak tertutup kemungkinan mereka juga akan terpengaruh oleh kemoterapi, yang akan muncul sebagai efek samping obat ().

2.5.5 Efek Samping Kemoterapi

Efek samping dari kemoterapi meliputi, anemia, trombositopenia, leucopenia, mual dan muntah, alopecia (rambut rontok), stomatitis, reaksi alergi, neurotoksik, dan ekstrasvasasi (keluarnya obat vesikan atau iritan

ke jaringan subkutan yang berakibat timbulnya rasa nyeri, nekrosis jaringan, dan ulserasi jaringan) ()).

