

TESIS

**HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM DENGAN
INTENSITAS NYERI PADA NYERI PUNGGUNG
BAWAH KRONIK NONSPESIFIK**

***THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM MAGNESIUM
LEVELS WITH PAIN INTENSITY IN NON-SPECIFIC
CHRONIC LOW BACK PAIN***

Disusun dan diajukan oleh:

RUDI HERMAWAN

C155172003



**DEPARTEMEN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM DENGAN
INTENSITAS NYERI PADA NYERI PUNGGUNG
BAWAH KRONIK NONSPESIFIK**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis- 1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh

RUDI HERMAWAN

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**HUBUNGAN KADAR MAGNESIUM SERUM DENGAN
INTENSITAS NYERI PADA NYERI PUNGGUNG
BAWAH KRONIK NONSPESIFIK**

Disusun dan diajukan oleh

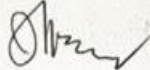
RUDI HERMAWAN

C155172003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi
Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 28 Desember 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

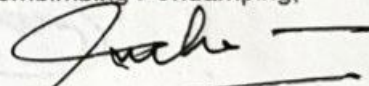
Menyetujui,

Pembimbing utama,



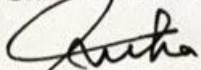
Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K)
NIP. 195706081984102001

Pembimbing Pendamping,



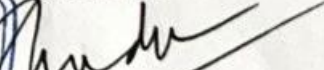
dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 196209211988111001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 196209211988111001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed.
NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Rudi Hermawan

No. Mahasiswa : C155172003

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul Hubungan Kadar Magnesium Serum Dengan Intensitas Nyeri Pada Nyeri Punggung Bawah Kronik Nonspesifik adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 28 Desember 2021

Yang menyatakan,



Rudi Hermawan

KATA PENGANTAR

Assalamu Alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala berkah dan rahmat yang diberikan kepada saya selaku penulis, sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan dan kerjasama dari berbagai pihak.

Penulis menyadari bahwa terwujudnya karya akhir ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak yang telah mendorong dan membimbing penulis, baik tenaga. Ide- ide, maupun pemikiran, serta bantuan moril maupun materil. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar- besarnya kepada segenap pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung.

Pertama- tama, penulis ucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orangtua tercinta bapak Supardi dan ibu Tukini, atas segala cinta dan doa restu, pengorbanan, kesabaran, dan dukungannya selama ini, tak henti- hentinya penulis menyampaikan doa dan rasa sangat bersyukur bahwa impian kedua orang tua penulis telah terkabul. Kepada

kakak tercinta Nita Suliyanti dan adik tercinta Muhammad Ghoza Ilmiansyah, serta seluruh keluarga besar yang selalu mendoakan, mendukung dan memberi semangat penulis selama masa pendidikan ini.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar- besarnya kepada Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K) sebagai ketua komisi penasihat serta pembimbing akademik saya, dan kepada dr. Muhammad Akbar, ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai anggota komisi penasihat sekaligus sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran UNHAS periode 2019-2023/ Kepala Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran UNHAS periode 2015-2019, serta kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Kepala Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran UNHAS periode 2019-2023/ Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran UNHAS periode 2015-2019 atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan dari sejak pendidikan dokter spesialis dimulai sampai dengan selesainya tesis ini.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan yang setinggi- tingginya kepada tim penguji: Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS; dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S(K); dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM, yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga dalam penyelesaian tesis ini.

Penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar- besarnya kepada para guru dan supervisor: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); dr. Louis Kwandou, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammase, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr.dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr.dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); dr. Muhammad Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S; dr. Andi Weri Somba, Sp.S; dr. Moch. Erwin Rachman, Sp.S, M.Kes; dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S; dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FINA, FIPM; dr. Nurussyariah Hammado, Sp.N, dan dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S yang telah dengan senang hati membimbing dan memberi petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan maupun untuk tesis ini. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala senantiasa merahmati.

Terima kasih kepada sejawat residen teman seperjuangan sejak tes masuk sampai selesai pendidikan, saudara- saudari saya Sekte Ubur-Ubur Januari 2018 (dr. Ade Sofyan, dr. Willy Candra, dr. Mustikayani Asrum, dr. Waode Syakinah, dr. Andi Israyanti Mawardi, dr. Candra Arisandi, dr. Edo Febrian Ananda, dr. Denise Dewanto Setiawan, dan dr. Ahmad Zaki Hanif). Terima kasih kepada teman- teman sejawat residen Neurologi UNHAS atas bantuannya selama penulis menjalani masa pendidikan. Terima kasih kepada staf Departemen Neurologi Fakultas

Kedokteran UNHAS Bapak Isdar Ronta, Ibu Masse, SE, Sdr. Syukur dan Sdr. Arfan yang setiap saat tanpa pamrih membantu, baik masalah administrasi maupun fasilitas perpustakaan, penyelesaian tesis ini serta bantuan- bantuan lain selama masa pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Penulis sangat berterima kasih kepada semua partisipan yang telah memberikan persetujuannya dalam penelitian ini. Terima kasih kepada teknisi laboratorium RS dr. Wahidin Sudirohusodo atas bantuannya.

Terakhir kepada berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati dan penuh syukur, saya mengucapkan terima kasih.

Makassar, 28 Desember 2021

Penulis

ABSTRAK

RUDI HERMAWAN. Hubungan Kadar Magnesium Serum dengan Intensitas Nyeri Pada Nyeri Punggung Bawah Kronik Nonspesifik (Dibimbing oleh Susi Aulina, Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Cahyono Kaelan, dan Andi Alfian Zainuddin).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada nyeri punggung bawah kronik nonspesifik.

Metode penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan desain kontrol kasus pada 45 sampel di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang memenuhi kriteria inklusi, sejak September 2021 hingga November 2021. Intensitas nyeri diukur pada saat kunjungan poliklinik dengan menggunakan skala tingkat nyeri numerik, pada hari yang sama kadar magnesium serum diukur dengan pengambilan darah vena 1 kali sebanyak 5 cc di laboratorium. Data dianalisis dengan analisis statistik uji Chi Square untuk menilai beda frekuensi, uji One Way ANOVA untuk menilai perbedaan rerata dan uji korelasi Pearson untuk menilai hubungan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada nyeri punggung bawah kronik nonspesifik, dengan nilai $p < 0,01$, dan kekuatan korelasi lemah, dimana semakin rendah kadar magnesium serum semakin berat intensitas nyeri.

Kata kunci : Intensitas nyeri, Magnesium, Nyeri punggung bawah kronik nonspesifik.



ABSTRACT

RUDI HERMAWAN. Relationship between Serum Magnesium Levels and Pain Intensity in Nonspecific Chronic Low Back Pain (Supervised by Susi Aulina, Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Cahyono Kaelan, and Andi Alfian Zainuddin).

This study aims to determine the relationship between serum magnesium levels and pain intensity in nonspecific chronic low back pain.

The research method used is analytic observational with case control design on 45 samples at dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar who met the inclusion criteria, from September 2021 to November 2021. Pain intensity was measured at the time of the polyclinic visit using a numerical pain level scale, on the same day serum magnesium levels were measured by taking 5 cc of venous blood 1 time in the laboratory. Data were analyzed by statistical analysis of Chi Square test to assess the difference in frequency, One Way ANOVA test to assess the difference in mean and Pearson's correlation test to assess the relationship.

The results showed that there was a significant relationship between serum magnesium levels and pain intensity in chronic nonspecific low back pain, with a p value of 0.01, and the strength of the correlation was weak, where the lower the serum magnesium level, the more severe the pain intensity.

Keywords: Pain intensity, Magnesium, Chronic nonspecific low back pain.



DAFTAR ISI

Halaman Judul	
Kepada:.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GRAFIK.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I.....	19
PENDAHULUAN.....	19
1.1 Latar Belakang	19
1.2 Rumusan Masalah	21
1.3 Tujuan Penelitian	22
1.3.1 Tujuan Umum	22
1.3.2 Tujuan Khusus	22
1.4 Hipotesis	22
1.5 Manfaat Penelitian	22
BAB II.....	24
TINJAUAN PUSTAKA.....	24
2.1 Nyeri punggung bawah non spesifik	24
2.1.1 Definisi	24
2.1.2 Epidemiologi	25
2.1.3 Patomekanisme	26
2.1.4 Faktor Risiko	29

2.2 Magnesium	33
2.2.1 Peran dan Sumber Magnesium	34
2.2.2 Metabolisme Magnesium dalam Tubuh	35
2.3 Peran Magnesium pada Sistem Saraf	36
2.4 Magnesium dan Nyeri Punggung Bawah Kronik Non Spesifik	37
2.6 Kerangka Teori	42
2.7 Kerangka konsep	43
BAB III	44
METODE PENELITIAN.....	44
3.1 Desain Penelitian	44
3.2 Tanggal dan Waktu Penelitian	44
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	44
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	45
3.4.1 Kriteria Inklusi	45
3.4.2 Kriteria Eksklusi	46
3.5 Perkiraan Besar Sampel	46
3.6 Pemeriksaan dan Pengambilan Data Sampel.....	47
3.6.1 Cara Kerja.....	47
3.6.2 Alat dan Bahan	47
3.6.3 Prosedur Penelitian	48
3.7 Identifikasi Variabel	48
3.9 Metode Analisis	53
3.10 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	53
3.11 Alur Penelitian	54
BAB IV	55
HASIL PENELITIAN.....	55
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian	55
4.2 Analisis Status Magnesium Serum Terhadap Intensitas Nyeri	58
4.3 Analisis Kadar Magnesium Serum terhadap Intensitas Nyeri	58
4.4 Hubungan Kadar Magnesium Serum Terhadap Durasi Onset, Frekuensi Serangan dan Intensitas Nyeri.....	59
BAB V	60

PEMBAHASAN.....	60
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	60
5.2 Analisis Hubungan Status Magnesium Serum terhadap Intensitas Nyeri.....	62
5.3 Analisis Hubungan Kadar Magnesium Serum terhadap Intensitas Nyeri.....	62
BAB VI.....	66
SIMPULAN DAN SARAN	66
6.1 Simpulan	66
6.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	68
Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik	79
Lampiran 2 Naskah Penjelasan Pada Subjek.....	80
Lampiran 3 Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	82
Lampiran 4 Hamilton Rating Scale For Anxiety.....	84
Lampiran 5 Formulir Penelitian	87
II. DATA PEMERIKSAAN PENUNJANG PASIEN	87
Lampiran 6 Raw Data Penelitian.....	88
Lampiran 7 Analisis Data.....	94

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Ilustrasi patomekanisme nyeri punggung bawah kronik.....	29
Gambar 2. Reseptor glutamatergik NMDA dengan Magnesium memblokade kanal Kalsium	37

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Distribusi Karakteristik Sampel Penelitian.....	57
Tabel 4. 2 Karakteristik Nyeri Punggung Bawah Kronik Nonspesifik Sampel Penelitian	57
Tabel 4. 3 Analisis Status Magnesium Serum terhadap Intensitas Nyeri	58
Tabel 4. 4 Analisis Kadar Magnesium Serum Terhadap Intensitas Nyeri	58
Tabel 4. 5 Hubungan Kadar Magnesium Serum dengan Intensitas Nyeri	59

DAFTAR GRAFIK

Grafik 0-1 Kadar Magnesium Serum terhadap Intensitas Nyeri.....	59
-----------------------------------------------------------------	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik	79
Lampiran 2 Naskah Penjelasan Pada Subjek	80
Lampiran 3 Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	82
Lampiran 4 Hamilton Rating Scale For Anxiety	84
Lampiran 5 Formulir Penelitian.....	87
Lampiran 6 Raw Data Penelitian	88
Lampiran 7 Analisis Data	94

DAFTAR SINGKATAN

AMPA α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor

ATP Adenosin Trifosfat

Ca²⁺ Kalsium

CGRP Calcitonin Gene-Related Peptide

COL Collagens

DCT Distal Convulated Tubule

DIV Diskus Intervertebralis

HARS Hamilton Anxiety Rating Scale

IMT Indeks Massa Tubuh

MMPS Matrix Metalloproteinase

MRI Magnetic Resonance Imaging

Mg²⁺ Magnesium

Na²⁺ Natrium

NMDA N-Metil D Aspartat

NMDAr N-Metil D Aspartat receptor

NPB Nyeri Punggung Bawah

NPRS Numeric Pain Rating Scale

NSAID Non-Steroidal- Anti-Inflammatory Drugs

OR Odd Ratio

PTH Paratiroid Hormon

RyRs Ryanodine Receptors

SP Substansi P

TALH thick ascending limb of loop of Henle

TENS Transcutaneous electrical Nerve Stimulation

VAS Visual Analog Scalae

VDR Vitamin D Receptor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri punggung bawah (NPB) kronik merupakan salah satu masalah kesehatan yang sangat sering ditemukan baik di Negara maju maupun berkembang (Williams et al., 2015). Dialami oleh 60-80% orang dewasa pada suatu masa dalam hidup mereka (Ganesan *et al.*, 2017), yang mempengaruhi kesejahteraan umum dan kinerja di tempat kerja sehingga berdampak pada beban ekonomi yang tinggi pada individu, keluarga, masyarakat dan pemerintah (Williams *et al.*, 2015). Nyeri punggung bawah membatasi mobilitas, mengganggu fungsi normal dan mengakibatkan rasa sakit seumur hidup (berlangsung kronis) dan cacat permanen. 2010 *Global Burden Disease Study* memperkirakan NPB berada diantara 10 besar penyakit penyumbang *Disability-adjusted Life Years* tertinggi di seluruh dunia (Hurwitz *et al.*, 2018).

Perkiraan prevalensi NPB semua umur di seluruh dunia bervariasi antara 54% hingga 84% (Freburger et al., 2009). Prevalensi NPB di Negara maju sebesar 22-65% pertahunnya. Di Indonesia prevalensi NPB sebesar 18-29% (Meliala L, 2004; Purwata T, 2015). Di Makassar sendiri belum ada data mengenai NPB ini secara umum namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa keluhan NPB ini termasuk keluhan

terbanyak di rumah sakit khususnya poli saraf rawat jalan (Sompa, AW and Andira, 2020).

Kurang dari 15% pasien dengan nyeri punggung bawah memiliki penyebab spesifik dibalik rasa sakitnya, sedangkan sekitar 85-95% merupakan NPB non-spesifik (Pereira, Roios and Pereira, 2017). Istilah nyeri punggung bawah non spesifik digunakan ketika penyebab patoanatomy dari rasa nyeri tidak dapat ditentukan (Maher C, Underwood M, 2017).

Karena faktor patologis atau penyebab nyeri yang mendasari pada nyeri punggung bawah kronik non spesifik belum dapat ditentukan, maka pengembangan terapi yang efektif masih terbatas (Ohtori *et al.*, 2015). Kualitas bukti efektivitas teknik manajemen nyeri seperti terapi nonintervensi (misalnya, terapi rehabilitasi olahraga, pijat, terapi traksi, ultrasound, stimulasi saraf listrik transkutan [TENS]), pengobatan farmakologis (misalnya, NSAID, relaksan otot, antidepresan, opioid), dan/atau metode intervensi (misalnya, blok saraf, prosedur denervasi) pada populasi pasien NPB kronik nonspesifik masih kurang (Manchikanti L, Kaye AD, 2015; Shaheed *et al.*, 2016; Chou *et al.*, 2017; Deckers *et al.*, 2018). Studi sistematis menunjukkan 33% pasien NPB mengalami pemulihan dalam 3 bulan pertama setelah mendapat terapi, dan 65% kembali mengeluhkan nyeri setelah 1 tahun onset. Tingkat kekambuhan satu tahun berkisar dari 24% sampai 80% (Casiano VE, Dydyk AM, 2021).

Sensitisasi sentral neuron medulla spinalis dan struktur yang lebih tinggi dari sistem saraf pusat merupakan salah satu penyebab intensifikasi nyeri dan bertanggung jawab untuk karakter kronis dari NPB (Yousef and Al-Deeb, 2013). Sejumlah studi terbaru mendukung peran magnesium dalam memblokir sensitisasi sentral melalui efeknya pada reseptor N-Metil D Aspartat (NMDA), yang dapat mempengaruhi nyeri inflamasi dan nyeri neuropatik (Hewitt, 2000; Recio-Pinto and Castillo, 2010). Hal ini akan memblokir masuknya kalsium melalui reseptor ini dan mencegah potensiasi sinyal nyeri. Magnesium diperkirakan menghasilkan efek antinosiseptif dan analgesik pada pasien dengan nyeri kronis (Fisher, Coderre and Hagen, 2000). Berdasarkan uraian tersebut penulis tertarik untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada nyeri punggung bawah kronik nonspesifik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada penderita nyeri punggung bawah kronis non spesifik.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada penderita nyeri punggung bawah kronis non spesifik.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar magnesium serum pada penderita nyeri punggung bawah kronis non spesifik.
- b. Mengukur skala intensitas nyeri pada penderita nyeri punggung bawah kronis non spesifik dengan NPRS.
- c. Menetapkan hubungan antara kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada penderita nyeri punggung bawah kronis non spesifik.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri punggung bawah kronis non spesifik, semakin rendah kadar magnesium serum maka semakin berat intensitas nyeri.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumber ilmu pengetahuan mengenai kadar magnesium serum dan hubungannya terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis non spesifik.

2. Kadar magnesium serum yang rendah dapat menjadi salah satu rujukan intensitas nyeri yang berat pada nyeri punggung bawah kronis non spesifik.
3. Kadar magnesium serum yang rendah dapat dijadikan salah satu rujukan untuk memberikan terapi tambahan berupa mikronutrien yaitu magnesium untuk mengurangi intensitas nyeri pada nyeri punggung bawah kronis non spesifik.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu kedokteran sehingga dapat menjadi rujukan untuk penelitian terkait selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri punggung bawah non spesifik

2.1.1 Definisi

Istilah nyeri punggung bawah non spesifik digunakan ketika penyebab patoanatomy dari rasa nyeri tidak dapat ditentukan (Maher C, Underwood M, 2017). Nyeri punggung bawah non-spesifik didefinisikan sebagai nyeri punggung bawah yang tidak disebabkan oleh patologi spesifik misalnya, infeksi, tumor, osteoporosis, fraktur, deformitas struktural, gangguan inflamasi, sindrom radikular, atau sindrom cauda equina (Torreelle *et al.*, 2004; Wand and O'Connell, 2008; Balagué *et al.*, 2012).

Nyeri punggung bawah non-spesifik umumnya dikategorikan dalam 3 subtipe: nyeri punggung bawah akut, sub-akut dan kronis. Pembagian ini didasarkan pada durasi nyeri punggung. Nyeri punggung bawah akut adalah episode nyeri punggung bawah selama < 6 minggu, nyeri punggung bawah sub-akut antara 6 - 12 minggu dan nyeri punggung bawah kronis \geq 12 minggu (Burton AK, Tillotson KM, Main CJ, 1995).

2.1.2 Epidemiologi

Prevalensi nyeri punggung bawah dilaporkan berkisar antara 54%-84%, dan perkiraan prevalensi nyeri punggung bawah kronis adalah sekitar 23% (Sribastav *et al.*, 2018). Kurang dari 15% pasien dengan nyeri punggung bawah memiliki penyebab spesifik dibalik rasa sakitnya, sedangkan sekitar 85- 95% merupakan NPB non-spesifik (Pereira, Roios and Pereira, 2017). 2010 *Global Burden Disease Study* memperkirakan NPB berada diantara 10 besar penyakit penyumbang *Disability-adjusted Life Years* tertinggi di seluruh dunia (Hurwitz *et al.*, 2018).

NPB adalah salah satu penyakit muskuloskeletal yang paling umum di antara pasien dengan nyeri kronis, dan 45-75% pasien melaporkan merasakan nyeri berulang 12 bulan setelah onset NPB (Hestbaek, Leboeuf-Yde and Manniche, 2003). Hasil studi epidemiologi skala besar menunjukkan bahwa salah satu karakteristik utama nyeri punggung bawah adalah kekambuhan (Stanton *et al.*, 2008; Costa *et al.*, 2009) dengan tingkat kekambuhan mencapai 60%. Semua kelompok umur dapat mengalami NPB. Jeff ries *et al* melaporkan bahwa prevalensi NPB pada remaja sama dengan orang dewasa. Survei di Inggris menunjukkan prevalensi untuk nyeri punggung bawah adalah 417 per 10.000 pasien terdaftar per tahun. Tingkat terendah tercatat pada kelompok usia 0 –14 tahun (30 per 10.000) dan tertinggi pada kelompok usia 45-64 tahun (536 per 10.000).

2.1.3 Patomekanisme

Faktor patologis atau penyebab nyeri yang mendasari pada nyeri punggung bawah kronik non spesifik belum dapat ditentukan (Ohtori *et al.*, 2015). Dengan mempertimbangkan mekanisme patologis perifer dan sentral pada NPB kronis, maka patogenesis yang terlibat mencakup stimulasi nosiseptif perifer, inflamasi perifer dan/atau sentral, abnormalitas jaringan modulasi nyeri sentral, dan campuran berbagai mekanisme patologis (Li *et al.*, 2021). Faktor nosiseptif memiliki peran utama pada kondisi nyeri akut. Komponen vertebra lumbar dan pelvis, seperti diskus intervertebralis, otot, fasia, sendi facet, sendi sakroiliaka, simfisis pubis, ligamen, dan kapsul sendi mengandung nosiseptor. Setiap peristiwa yang menyebabkan degenerasi jaringan tersebut akan mengaktifkan respon inflamasi masif yang menginfiltrasi DIV, sendi, otot, fasia, dan jaringan lain, kemudian merangsang reseptor nosiseptif untuk menginduksi zat inflamasi, yang secara langsung merusak akar saraf, dan menimbulkan nyeri.

Dua otot inti vertebra lumbar, yaitu lumbar multifidus dan erektor spinae berfungsi untuk menstabilkan perfoma vertebra lumbar. Oleh karena itu, setiap perubahan struktural pada otot-otot ini berkontribusi pada keterbatasan fungsional (Li *et al.*, 2021). Nyeri punggung bawah non spesifik dikaitkan dengan kelainan pada jaringan lunak, dapat berupa cedera otot, ligamen, spasmus atau keletihan otot (Deyo RA, 2001). Rasa nyeri dan peradangan yang persisten dapat menimbulkan atrofi, infiltrasi

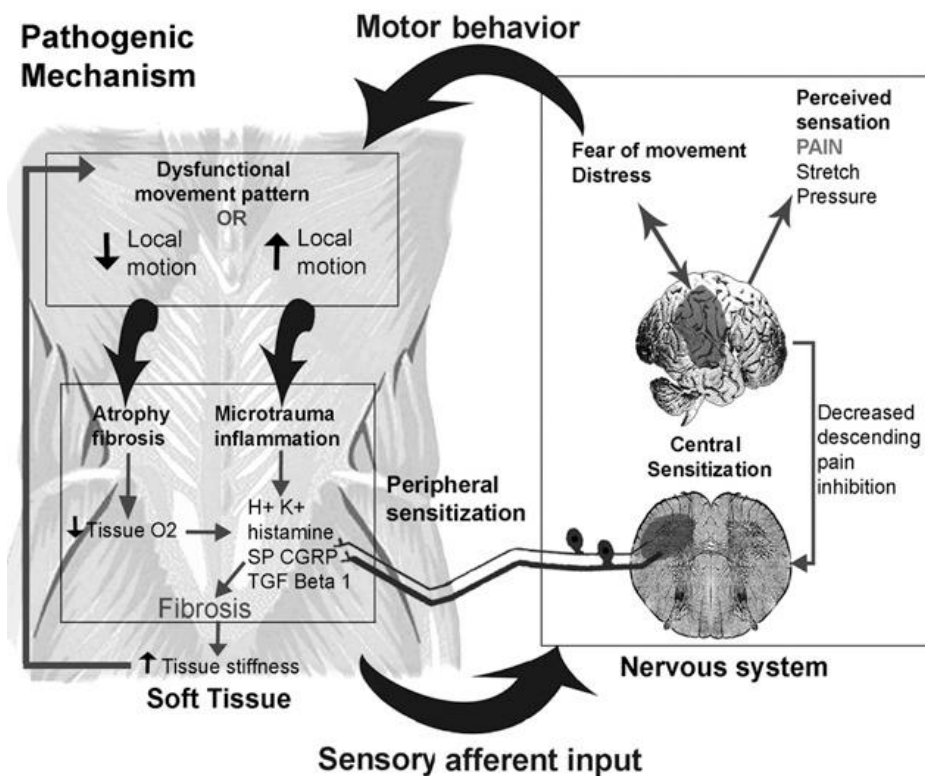
lemak, penurunan kekuatan/ daya tahan, dan hilangnya fungsi. Hubungan timbal balik dua arah yang kompleks ini sering mendorong siklus NPB yang berulang dan persisten (Ebenbichler GR, Oddsson LI, Kollmitzer J, 2001; Freeman MD, Woodham MA, 2010). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa NPB yang persisten dikaitkan dengan perubahan struktural otot (Mannion AF, Käser L, Weber E, Rhyner A, Dvorak J, 2000; Karayannis NV, Smeets RJ, van den Hoorn W, 2013; Claus AP, Hides JA, Moseley GL, 2018). Studi menunjukkan bahwa otot multifidus dan paraspinal secara signifikan lebih kecil pada pasien dengan nyeri punggung bawah kronis dibandingkan pada pasien kontrol yang sehat dan pada sisi gejala pasien dengan NPB kronis unilateral dibandingkan dengan sisi tanpa gejala (Fortin and Macedo, 2013). Pasien NPB kronik non spesifik yang persisten mengalami peningkatan infiltrasi adiposa, penurunan kualitas otot, dan penurunan efisiensi otot (Goubert D, De Pauw R, Meeus M, 2017).

Mekanisme sentral NPB kronis nonspesifik melibatkan perubahan pemrosesan sensorik di otak, seperti disfungsi sistem modulasi nyeri desenden, yang mengakibatkan amplifikasi informasi nyeri di otak. Metabolisme biokimia abnormal dan aktivasi sel glial di otak juga terbukti memainkan peran penting dalam NPB kronis. Namun, mekanisme yang tepat dan kontribusinya terhadap pengembangan NPB kronis non spesifik masih harus dipahami. Mengingat sifat patologi NPB kronis yang heterogen, ada kemungkinan bahwa satu mekanisme menimbulkan semua gangguan yang terlihat secara perifer dan sentral atau sejumlah

disregulasi mengakibatkan gangguan perifer dan sentral serta mengakibatkan NPB kronis (Li *et al.*, 2021).

Diharapkan bahwa dengan peningkatan pada resolusi teknologi pencitraan telah meningkatkan kemungkinan deteksi hubungan antara patologi pada vertebra lumbal dengan nyeri. Namun, penentuan sumber patoanatomi dari nyeri punggung bawah sangat sulit oleh karena tingkat temuan positif palsu pada studi pencitraan, yaitu, individu tanpa nyeri punggung bawah juga menunjukkan temuan abnormal. Sebagai contoh, ditemukan bukti adanya herniasi diskus pada computerized tomography (CT) scan, MRI, dan myelography pada 20% hingga 76% orang tanpa nyeri punggung bawah (Blanpied *et al.*, 2017). Savage et al, melaporkan bahwa 32% dari subjek asimtomatik mereka memiliki vertebra lumbal "abnormal" (bukti degenerasi diskus, bulging atau protusio diskus, hipertrofi faset, atau kompresi akar saraf) dan hanya 47% dari subjek mereka yang mengalami nyeri punggung bawah memiliki kelainan diidentifikasi. Dalam studi longitudinal, nyeri punggung bawah dapat berkembang tanpa adanya perubahan terkait pada hasil radiografi tulang belakang (Savage, R.A., G.H. Whitehouse, and N. Roberts, 1997). Boos et al, mengamati pasien tanpa gejala dengan herniasi diskus selama 5 tahun dan menentukan bahwa karakteristik pekerjaan fisik dan aspek psikologis lebih kuat daripada kelainan diskus dalam memprediksi kebutuhan untuk konsultasi medis terkait nyeri punggung bawah. Dengan demikian, hubungan antara keluhan klinis dan pemeriksaan patologis bersamaan

dengan temuan radiologis harus dipertimbangkan dengan hati-hati. Lebih lanjut, bahkan ketika ada kelainan, menetapkan sebab dan akibat langsung antara temuan patologis dan kondisi pasien telah terbukti sulit dipahami dan paling sering tidak banyak membantu dalam manajemen pasien (Blanpied *et al.*, 2017).



Gambar 1 Ilustrasi patomekanisme nyeri punggung bawah kronik

Sumber : (Langevin and Sherman, 2007)

2.1.4 Faktor Risiko

Nyeri punggung bawah dikaitkan dengan beberapa faktor risiko, termasuk individu (misalnya, jenis kelamin, usia, gaya hidup, kapasitas fisik, dan berat badan)(Iizuka *et al.*, 2017), psikososial (misalnya,

kecemasan, depresi, dukungan sosial, dan kepuasan kerja) (Seftel, 2015), dan faktor fisik (misalnya, pekerjaan manual yang berat, angkat berat, membungkuk atau memutar, dll (Kwon MA, et al, 2006).

Prevalensi keseluruhan NPB lebih tinggi pada perempuan daripada laki- laki (Leveille *et al.*, 2001; Balagué *et al.*, 2012; Maher C, Underwood M, 2017) dan lebih banyak pada kelompok usia 40 - 69 tahun daripada kelompok usia lain (Maher, Underwood and Buchbinder, 2017). Perempuan dikaitkan dengan kondisi nyeri kronis dan nyeri sistem muskuloskeletal dalam jumlah yang lebih besar daripada laki- laki (Leveille SG, Zhang Y, McMullen W, Kelly-Hayes M, 2005). Sensitivitas nyeri yang meningkat di antara perempuan dan fluktuasi sensitivitas nyeri pada siklus menstruasi, respon biologis terhadap kehamilan dan melahirkan anak, stres fisik membesarkan anak, penambahan berat badan perimenopause dapat menjelaskan perbedaan jenis kelamin dalam pelaporan nyeri (Wáng, Wáng and Káplár, 2016). Selain itu, sebuah penelitian menunjukkan bahwa ada korelasi antara tingkat keparahan NPB dan kontrol postural yang buruk pada wanita (Brech *et al.*, 2012).

Usia adalah salah satu faktor risiko paling umum untuk NPB. Data cross-sectional menunjukkan bahwa onset awal NPB umumnya terjadi sekitar usia 30 tahun, prevalensi keseluruhan meningkat sampai dengan usia 60-65 tahun, dan kemudian secara bertahap menurun (Sribastav *et al.*, 2018).

Beberapa penelitian telah dengan jelas menunjukkan bahwa orang dengan IMT tinggi lebih rentan terhadap NPB (Balagué *et al.*, 2012). Orang gemuk memiliki risiko NPB yang lebih tinggi daripada orang dengan berat badan normal, dan IMT yang tinggi secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan prevalensi NPB (Zhang *et al.*, 2018). Penjelasan yang mungkin didasarkan pada peningkatan beban fisik selama artikulasi dan modifikasi pada sumbu gravitasi karena peningkatan massa tubuh. Dalam penyelidikan oleh Sribastav *et al.*, 2018 menemukan bahwa pasien dengan IMT yang lebih tinggi memiliki intensitas nyeri yang lebih berat dibandingkan dengan pasien NPB kronik nonspesifik dengan berat badan normal.

Merokok meningkatkan risiko NPB di antara orang dewasa dengan cara yang bergantung pada dosis. Konsumsi harian >9 batang rokok dikaitkan dengan NPB persisten (Mikkonen *et al.*, 2008). Landry *et al.*, 2008 menemukan bahwa perokok (≥ 10 batang/hari) memiliki NPB nonspesifik yang lebih parah daripada bukan perokok, dan memiliki skor VAS lebih tinggi. Studi kohort menungkapkan sedikit hubungan antara nyeri punggung dan status merokok (OR untuk peningkatan insiden NPB pada perokok adalah sekitar 1.3; 1.11-1.55) (Balagué *et al.*, 2012). Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa perokok dan mantan perokok memiliki prevalensi NPB yang lebih tinggi daripada bukan perokok (Shiri *et al.*, 2010). Bukti dari model hewan dan studi biologis menunjukkan bahwa

merokok menyebabkan degenerasi diskus intervertebralis dan penurunan kepadatan mineral tulang vertebra lumbal(Sribastav *et al.*, 2018).

Status pendidikan yang rendah dikaitkan dengan peningkatan prevalensi NPB (Karunanayake *et al.*, 2013). Hasil dalam penelitian Sribastav *et al.*, 2018 menunjukkan bahwa pasien dengan hanya pendidikan sekolah dasar memiliki tingkat NPB nonspesifik yang lebih tinggi daripada mereka yang telah menyelesaikan pendidikan tingkat menengah atau universitas. Mereka dengan tingkat pendidikan yang lebih rendah memiliki risiko sekitar 4 kali lipat lebih besar untuk NPB jika dibandingkan dengan mereka yang memiliki tingkat pendidikan yang lebih tinggi (Schmidt *et al.*, 2011).

Faktor psikososial tampaknya memainkan peran penting dalam frekuensi nyeri punggung bawah. Orang dengan afektivitas negatif, rendahnya tingkat dukungan sosial di tempat kerja, rendahnya tingkat kontrol pekerjaan, tuntutan psikologis yang tinggi dan ketidakpuasan kerja serta stres, kecemasan, depresi lebih rentan terhadap nyeri punggung bawah(Ganesan *et al.*, 2017).

Faktor mekanis telah lama dianggap memiliki peran kausal pada NPB. Faktor pekerjaan seperti durasi duduk, berdiri, dan berjalan, membungkuk dan memutar tubuh, dan angkat berat yang lebih lama bukan penyebab independen NPB dan peran faktor risiko ini masih kontroversial (Sribastav *et al.*, 2018).

Peran faktor genetik telah banyak dibahas. Perkiraan heritabilitas untuk berbagai jenis masalah nyeri punggung berkisar antara 30% hingga 46% (Battié *et al.*, 2007). Variabilitas genetik, yang penting untuk perubahan degeneratif, peradangan atau persepsi nyeri mungkin memainkan peran dalam kondisi NPB (Bjorland *et al.*, 2016). Varian genetik pada gen yang mengkode protein seperti reseptor vitamin D (VDR), kolagen (COL) dan matriks metaloproteinase (MMPs) dapat mempengaruhi degenerasi diskus intervertebralis.

2.2 Magnesium

Magnesium (Mg^{2+}) merupakan kation intraseluler kedua paling banyak dalam tubuh setelah potasium, berfungsi kompleks sebagai *meso element*, dengan kadar total dalam tubuh sekitar 0,05% dari berat badan. Sebagai aktivator banyak enzim, magnesium terlibat dalam metabolisme dan transmisi neuron, serta memiliki efek pada regulasi plastisitas sinaptik. Defisiensi magnesium akut maupun kronis dapat mempengaruhi sistem saraf dengan gambaran klinis berupa halusinasi, depresi, delirium, letargi, kelemahan, parestesi, tremor, *premenstrual syndrome*, ekstremitas dingin, keram pada tangan dan kaki, kejang, aritmia ventrikular dan *congestive heart failure*. Hipermagnesium merupakan kondisi yang jarang, biasanya terjadi pada pasien dengan gagal ginjal atau yang mendapat terapi dengan obat yang mengandung magnesium seperti laxativ atau antasida, dengan gambaran klinis berupa mual, kelemahan otot, letargi, hipotensi

dan aritmia (Köseoglu *et al.*, 2008; Vink and Mirlai, 2011; Kirkland, Sarlo and Holton, 2018).

2.2.1 Peran dan Sumber Magnesium

Magnesium adalah ko-faktor pendamping bagi lebih dari 300 enzim dan mineral, dan merupakan nutrisi utama dalam mengatur berbagai reaksi biokimia, berbagai fungsi fisiologis dan seluler. Pada sel hidup, magnesium terlibat dalam homeostasis mineral lain seperti natrium, kalium, dan kalsium, serta dalam pembentukan, transfer, penyimpanan, dan pemanfaatan adenosin trifosfat (ATP) yang merupakan sumber energi utama. Pada tubuh manusia, magnesium terlibat dalam pemeliharaan fungsi normal otot dan saraf, irama jantung, kekuatan tulang, dan sistem kekebalan tubuh. Asupan magnesium yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah 300-420 mg/hari atau setara dengan 4,5mg/kg/hari (Vormann and Anke, 2002).

Magnesium dapat diperoleh dari semua jenis makanan yang kaya magnesium termasuk biji- bijian, kacang-kacangan, sayuran, buah-buahan dan air. Kadar magnesium dari sumber makanan yang sama dapat bervariasi, sebagai contohnya kadar magnesium pada air minum dengan merek berbeda dapat mengandung kadar magnesium yang berbeda (Xue *et al.*, 2019).

Keseimbangan magnesium dalam tubuh terutama dikendalikan oleh reabsorpsi ginjal dan absorpsi gastrointestinal. Penyerapan

gastrointestinal yang berubah karena obat- obatan seperti proton- pump inhibitor, kondisi malabsorpsi atau muntah dapat berkontribusi negatif pada keseimbangan magnesium dalam tubuh. Peningkatan ekskresi magnesium dapat terjadi pada penyakit ginjal, diabetes mellitus yang tidak terkontrol, dan obat-obatan (terutama loop diuretik dan kafein), penggunaan alkohol dan stress (Teigen and Boes, 2014).

2.2.2 Metabolisme Magnesium dalam Tubuh

Tubuh manusia dewasa normal mengandung kira-kira 1,000 mmol magnesium (22-26g), sekitar 67% magnesium ditemukan di tulang, 31% di dalam sel (intraselular) dan sekitar 2% di serum (ekstraselular). Pada dewasa normal, magnesium serum total berkisar antara 0,70 dan 1,10 mmol/L, sekitar 30% berikatan dengan protein (albumin 60-70% dan globulin), 56% terionisasi dan sisanya membentuk kompleks dengan berbagai anion seperti fosfat dan garam sitrat. Kebutuhan harian magnesium yang direkomendasikan pada dewasa adalah 4,5 mg/kg/hari.. Asupan magnesium rata-rata pada dewasa normal kurang lebih 12 mmol/hari, sekitar 24-76% diserap usus dan sisanya diekskresi melalui tinja dan urin (Seo and Park, 2008; Jahnhen-Dechent and Ketteler, 2012; Fender, 2014).

Homeostasis magnesium dipertahankan oleh usus, tulang dan ginjal. Magnesium terutama diserap di usus halus dan disimpan dalam tulang, serta kelebihan diekskresikan melalui ginjal dan tinja. Faktor yang mengontrol absorpsi magnesium belum sepenuhnya dipahami, studi

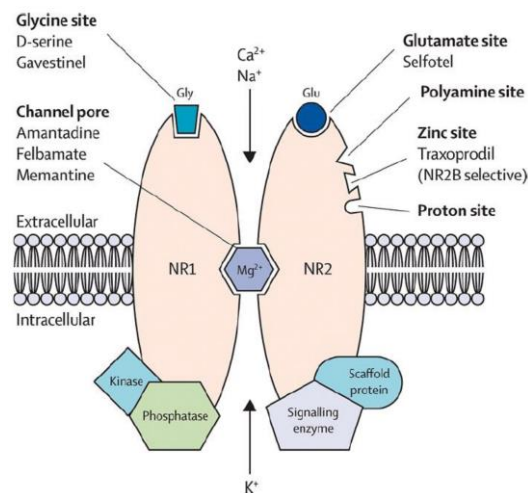
mengemukakan peran hormon paratiroid (PTH) dalam mengatur absorpsi magnesium. Ginjal berperan utama dalam hemostasis magnesium dan pemeliharaan konsentrasi magnesium plasma. Dibawah kondisi normal, bila 80% dari total plasma magnesium *ultrafiltrable*, 84 mmol magnesium disaring setiap hari dan sekitar 3-5 mmol ditemukan di urin. Sekitar 15-20% magnesium yang disaring diserap kembali di segmen tubulus proksimal, 65-75% di *thick ascending limb of loop of Henle* (TALH) dan 5-10% di *distal convulated tubule* (DCT) (Seo and Park, 2008; Jahnen-Dechent and Ketteler, 2012; Fender, 2014).

Saat ini belum terdapat metode pemeriksaan tunggal yang memuaskan untuk menilai status magnesium. Pemeriksaan yang paling sederhana, berguna dan mudah tersedia adalah pengukuran total magnesium serum dan uji toleransi magnesium (Seo and Park, 2008; Fender, 2014).

2.3 Peran Magnesium pada Sistem Saraf

Pada sistem saraf, magnesium penting untuk transmisi saraf yang optimal dan koordinasi neuromuskular, serta berfungsi untuk melindungi sistem saraf terhadap eksitotoksitas (eksitasi berlebihan yang menyebabkan kematian sel) (Vink, R.; Nechifor, 2011; Grober, U. Schmidt, J. Kisters, 2015). Salah satu fungsi neurologis utama magnesium adalah karena interaksinya dengan reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA). Magnesium berfungsi sebagai blokade saluran kalsium pada reseptor NMDA (Gambar 1) (Stroebel, Casado and Paoletti, 2018). Kadar magnesium

yang rendah secara teoritis dapat mempotensiasi neurotransmisi glutamatergik, sehingga cenderung mendukung untuk eksitotoksisitas, yang selanjutnya menyebabkan stres oksidatif dan kematian sel saraf. Neurotransmisi glutamatergik abnormal (hipereksitasi) telah terlibat dalam banyak gangguan neurologis dan psikiatri termasuk: migrain, nyeri kronis, epilepsi, Alzheimer, Parkinson, dan stroke, selain depresi dan kecemasan (Olloquequi *et al.*, 2018). Studi molekuler dan penelitian pada hewan telah menunjukkan peran neuroprotektif dari pemberian magnesium, membuat mineral ini sangat menarik untuk peran neuroprotektif potensial pada manusia (Lambuk *et al.*, 2017).



Gambar 2. Reseptor glutamatergik NMDA dengan Magnesium memblokade kanal Kalsium

2.4 Magnesium dan Nyeri Punggung Bawah Kronik Non Spesifik

Nyeri kronis secara luas didefinisikan sebagai nyeri persisten yang berlangsung setidaknya tiga bulan sering dipicu oleh amplifikasi nyeri sentral, meskipun mekanisme nyeri yang tepat dapat bervariasi (misalnya, nosiseptif, neuropatik, sentral, dll) atau kadang-kadang tidak teridentifikasi

(Crofford, 2015). Termasuk nyeri kronis diantaranya sindrom nyeri regional kompleks kronis, nyeri punggung bawah kronis, fibromyalgia, neuropati, atau nyeri yang berasal dari vaskular.

Nyeri punggung bawah kronis sering muncul dengan kondisi yang parah, persisten serta sering resisten terhadap pengobatan konvensional (Okon, 2007). Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa faktor patologis dari NPB kronik nonspesifik masih belum jelas. Dipertimbangkan adanya peran sentral, yakni salah satunya yang mungkin adanya abnormalitas sistem modulasi nyeri sentral, yang menyebabkan amplifikasi nyeri. Sensitisasi sentral neuron medulla spinalis dan struktur yang lebih tinggi dari sistem saraf merupakan salah satu penyebab intensifikasi nyeri dan bertanggung jawab untuk karakter nyeri kronis, yang secara klinis bermanifestasi sebagai hiperalgesia dan allodynia (Baranowski P, 2007). Sensitisasi sentral adalah hasil dari peningkatan sifat neuron di jalur nosiseptif sistem saraf pusat, dan dipicu oleh input aferen nosiseptif berulang, yang bermanifestasi sebagai pengurangan ambang nyeri yang berkepanjangan. Sensitisasi sentral menghasilkan hipersensitivitas nyeri, sehingga menyebabkan sensasi nyeri ketika rangsangan perifer tidak intens atau bahkan setelah rangsangan awal telah hilang (Woolf *et al.*, 2000; Latremoliere *et al.*, 2009).

Aktivasi reseptor NMDA telah terbukti penting untuk memulai dan mempertahankan sensitisasi sentral (Na, Ryu and Do, 2011). Mekanisme utamanya adalah masuknya ion kalsium ke dalam sel ketika reseptor

NMDA teraktivasi dan terbuka. Peningkatan kadar kalsium intraseluler memainkan peran utama dalam inisiasi sensitisasi sentral dan dikaitkan dengan pengaktifan berbagai reseptor pada neuron postsinaptik dari kornu dorsalis medulla spinalis, seperti reseptor NMDA, AMPA, kainate, dan glutamat (Latremoliere *et al.*, 2009). Reseptor NMDA adalah saluran ion membran yang diekspresikan dalam sistem saraf pusat. Reseptor NMDA adalah tetramer yang terdiri dari empat subunit yang berbeda, yaitu, dua NR1 dan dua NR2. Reseptor NMDA mengatur aliran masuk seluler Na^+ dan Ca^{2+} , dan aliran keluar K^+ . Saluran ion yang bergantung pada tegangan ini diblokir secara non-kompetitif dalam keadaan istirahat oleh ion magnesium dan oleh ketamin (blokade situs fensiklidin), MK-801, memantine, dan lain-lain (Paoletti *et al.*, 2007). Di sisi lain, saluran reseptor NMDA dibuka oleh depolarisasi membran yang diinduksi oleh pelepasan glutamat secara kontinyu dan neuropeptida, yang meliputi substansi P dan calcitonin gene-related peptide (CGRP) (Na, Ryu and Do, 2011).

Magnesium diperkirakan menghasilkan efek antinosiseptif dan analgesik pada pasien dengan nyeri kronis (Fisher, Coderre and Hagen, 2000). Diduga bahwa efek penghilang rasa sakit dari magnesium mungkin tergantung pada blokade reseptor NMDA di medulla spinalis (Prostran *et al.*, 2016). Magnesium dapat menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel dengan memblokir reseptor NMDA, sehingga dihasilkan efek antinosiseptif. Efek antinosiseptif ini dikaitkan dengan pencegahan sensitasi sentral. Magnesium ekstraseluler memblokir reseptor NMDA

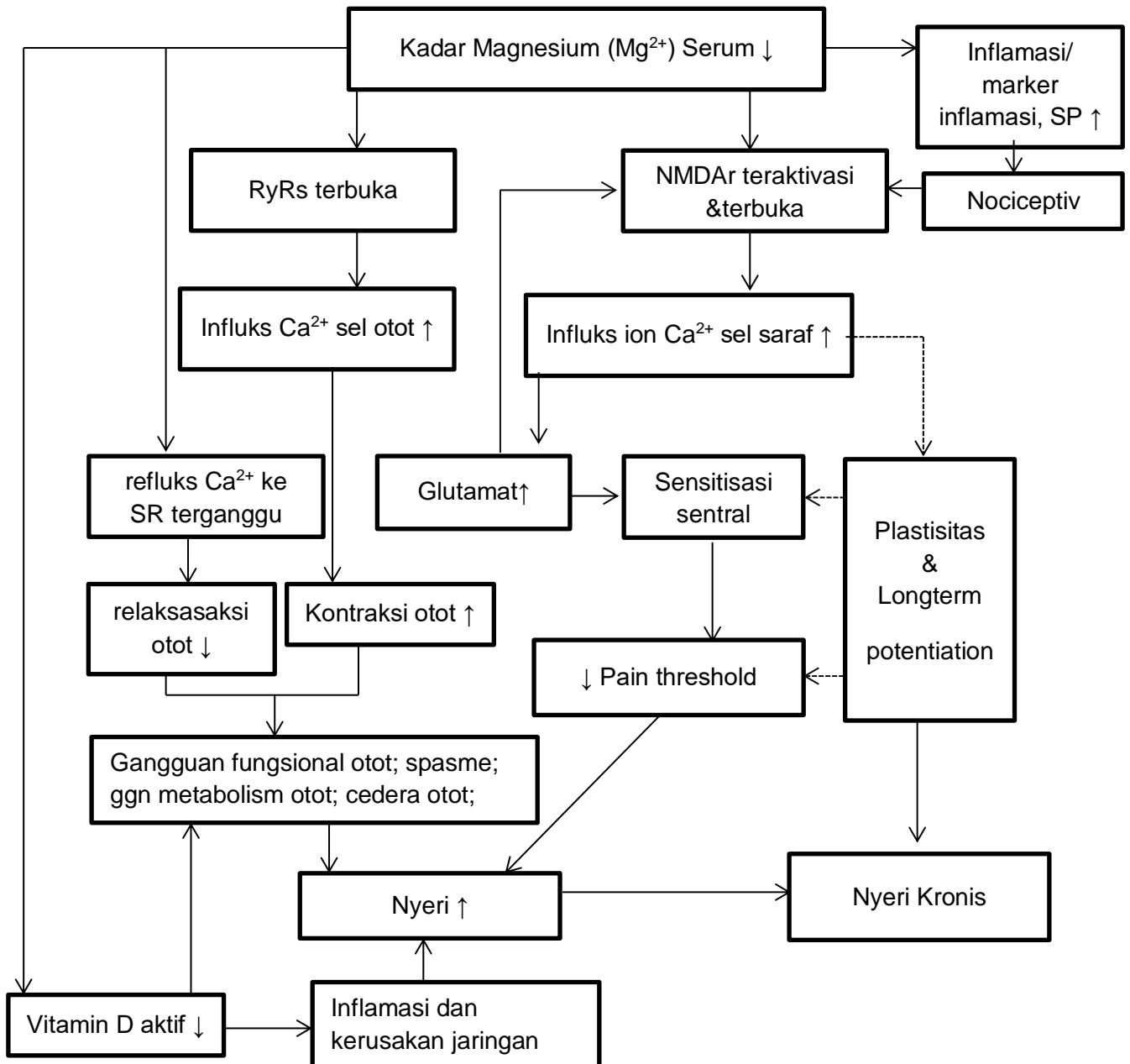
dengan cara yang bergantung pada tegangan dan dengan demikian dapat mencegah terjadinya sensitisasi sentral dan menghilangkan hipersensitivitas yang ada (Mathew and Panonnummal, 2021).

Selain itu, telah dijelaskan sebelumnya bahwa nyeri punggung bawah non spesifik dikaitkan juga dengan kelainan pada jaringan lunak, berupa cedera otot, ligamen, spasmus atau keletihan otot (Deyo RA, 2001). Pada defisiensi magnesium terjadi ketegangan otot yang berlebihan, yang menyebabkan spasmus otot, *restlessness*, tics dan kedutan (Ramalanjaona, 2002). Magnesium berperan dalam mekanisme kontraksi dan relaksasi otot, serta dalam metabolisme aerobik. Magnesium juga dianggap mempengaruhi degradasi nukleotida adenine, yang diyakini sebagai komponen penyumbang utama dalam kelelahan otot (Carvil and Cronin, 2010). Salah satu penyebab utama nyeri punggung idiopatik kronis yang tidak berespon baik terhadap terapi umum dan fisioterapi adalah defisiensi magnesium (Vormann *et al.*, 2001; Frost *et al.*, 2004). Pada uji fungsi otot menggunakan myothermogram menunjukkan bahwa defisiensi mineral penting seperti magnesium dikaitkan dengan gangguan fungsi otot. Tes myothermogram pertama kali dilakukan oleh Dr. John McLaren pada tahun 1989 menggunakan peralatan perekam suhu yang sensitive dalam uji klinis aksi otot. Uji Myothermogram menunjukkan suatu diagnostik abnormalitas potensial yang berkaitan signifikan dengan defisiensi magnesium, kalsium, zat besi, mangan dan folat. Kerusakan otot dapat disebabkan oleh latihan selama defisiensi magnesium, hal ini dapat

menjelaskan bagaimana masalah nyeri punggung mekanik dapat terjadi ketika otot berkontraksi secara tidak teratur yang ditunjukkan pada myothermogram berupa pola irregular.

Secara khusus, ada beberapa bukti suplementasi memagnesium menghasilkan peningkatan manajemen nyeri dan bahwa magnesium juga berperan pada proses inflamasi dan beberapa penanda inflamasi (Malpuech-Brugère *et al.*, 2000; Mathew and Panonnummal, 2021). Magnesium bertindak sebagai kofaktor untuk protein pengikat vitamin D dan membantu dalam aktivasi vitamin D karena 25-hydroxylase dan 1 α -hydroxylase renal adalah proses yang bergantung pada magnesium (Uwitonze and Razzaque, 2018). Magnesium serum yang rendah dikaitkan dengan kadar vitamin D serum yang rendah (Bahinipati and Mohapatra, 2020), defisiensi vitamin D dikaitkan dengan hipersensitivitas dan hiperinervasi sensorik otot skeletal, menginduksi inflamasi yang mengeksaserbasi nyeri, kegagalan penyembuhan dan menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut dan meningkatkan intensitas nyeri (Lodh *et al.*, 2015). Babita *et al.*, 2018 dalam metanalisinya menunjukkan suatu hubungan yang kuat antara NPB kronik dengan defisiensi vitamin D.

2.6 Kerangka Teori



Keterangan:

RyRs : Ryanodine Receptors
 NMDAr : N-Metyl D-Aspartat Receptor
 Ca²⁺ : Kalsium
 Mg²⁺ : Magnesium
 SR : Sarcoplamic Reticulum

2.7 Kerangka konsep

