

**TESIS**

**PENGARUH INTERVENSI *REPETITIVE TRANSCRANIAL  
MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP INTENSITAS NYERI  
PADA PASIEN  
NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIK**

**THE INFLUENCE OF REPETITIVE TRANSCRANIAL  
MAGNETIC STIMULATION INTERVENTION TOWARDS PAIN  
INTENSITY OF  
CHRONIC LOW BACK PAIN PATIENTS**



**OLEH:**

**JOHANNES**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
DEPARTEMEN NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**PENGARUH INTERVENSI REPETITIVE TRANSCRANIAL  
MAGNETIC STIMULATION TERHADAP INTENSITAS NYERI  
PADA PASIEN  
NYEIR PUNGGUNG BAWAH KRONIK**

Tesis

Sebagai salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan Diajukan Oleh

**JOHANNES**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : JOHANNES  
Nomor Mahasiswa : C155171002  
Program Studi : Neurologi  
Jenjang : Sp-1

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 September 2021

Yang Menyatakan



JOHANNES

## LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

### **PENGARUH INTERVENSI *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP INTENSITAS NYERI PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIK**

Disusun dan diajukan oleh:

**JOHANNES**

Nomor Pokok: C155171002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 9 September 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, Sp.S(K), M.Si  
NIP. 19770306 200912 2 002



Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K)  
NIP. 196807 23200003 2 001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM  
NIP. 19620921 198811 1 001



Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP. 19661231 199503 1 009

## **KATA PENGANTAR**

Namo Sanghyang Adi Buddhaya

Namo Buddhaya

Segala puji syukur penulis panjatkan keada Sanghyang Adi Buddha, Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat pancaran sinar kasih dan kasih sayang-Nya, penulis dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan menyelesaikan karya akhir ini dengan baik.

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 memberi bantuan moril maupun materiil. 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 orang tua dan mertua penulis yang tiada henti memberikan restu dan doa, membimbing, dan mendukung dengan penuh kasih sayang sehingga penulis bisa menyelesaikan pendidikan spesialis. Ucapan terima kasih kepada istri penulis yang selalu memberikan dukungan dan doa serta setia menemani penulis hingga menyelesaikan pendidikan spesialis. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh anggota keluarga yang memberikan dukungan dan doa selama ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si., Sp.S(K) sebagai ketua komisi penasehat dan penasehat akademik, Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K) selaku Sekretaris komisi penasehat, dr. Gita Vita Soraya, Ph.D, Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K) selaku pembimbing dan penguji yang telah meluangkan waktunya memberikan bimbingan dan petunjuk serta dengan ikhlas membagi ilmu dan pengalamannya kepada penulis selama menjalani pendidikan dan penulisan karya akhir ini.
2. Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS yang telah membagi ilmu dan pengalaman serta memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Bagian Neurologi Universitas Hasanuddin.
3. Ketua Program Studi Studi dr. Muhammad Akbar, Sp.S(K), Ph.D, DFM yang juga sebagai penguji yang telah membagi ilmu dan pengalaman serta memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Departemen Neurologi Universitas Hasanuddin.
4. Para guru – guru penulis : Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, Sp.S(K), MM, Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K), Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K), Dr. dr. David Gunawan, Sp.S(K), Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K), dr. Abdul Muis, Sp.S(K), dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA, dr. Mimi Lotisna, Sp.S, dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S, dr. Ummu Atiah, Sp.S, dr. Louis Kwandou, Sp.S(K), dr. Muhammad Iqbal Basri, M.Kes, Sp.S, dr. Andi Weri Sempa, M.Kes, Sp.S, dr. Sri Wahyuni Gani, M.Kes, Sp.S,

dr. Anastasi Juliana, Sp.S, dr. Moch. Erwin Rahman, M.Kes, Sp.S, dr. Citra Rosyidah, M.Kes, Sp.S, dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S, FINS, FINR, FIPM, dr. Nurussyariah Hammado, M.AppSci, M.NeuroSci, Sp.N, FIPM, dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S yang telah membimbing dan membagi ilmunya kepada penulis selama proses pendidikan.

5. Kepada Saudara seperjuanganku, Sixth Sense : dr. Sri Lestari Thamrin, dr. Iqramansyah, dr. Maya Puspita, dr. Ferdy Halim, dr. Anthony Gunawan, yang telah bersama-sama berjuang menyelesaikan pendidikan spesialis, tetap jaga kekompakan dan sahabat selamanya.
6. Para sejawat, rekan-rekan peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi yang telah membantu penulis menyelesaikan tugas ini khususnya dan selama proses pendidikan. Juga kepada pegawai dan paramedik di rumah sakit tempat penulis bertugas selama pendidikan. Begitu juga kepada para Staf Administrasi Departemen Neurologi Unhas dan S2-PPDS Unhas yang setiap saat membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan serta selama penyelesaian karya akhir ini.
7. Kepada seluruh pasien dan keluarganya baik yang menjadi sampel penelitian maupun selama proses pendidikan yang telah bersedia membantu penulis. Semoga selalu diberi kesehatan dan hidup yang sejahtera.
8. Terakhir kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan selama proses pendidikan, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Semoga Sang Buddha senantiasa melimpahkan cinta kasih dan karunia-Nya pada semua pihak yang telah membantu penyelesaian tesis ini. Akhir kata semoga tesis ini memberikan manfaat bagi masyarakat dan almamater tercinta.

Sabbe Satta Bhavantu Sukhitatta.

Sadhu, Sadhu, Sadhu.

Makassar, 27 September 2021

JOHANNES



## ABSTRAK

**JOHANNES.** *Pengaruh Intervensi Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation terhadap Intensitas Nyeri Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Kronik* (dibimbing oleh **Audry Devisanty Wuysang, Jumraini Tammasse, Gita Vita Soraya, Muhammad Akbar, Nadra Maricar**)

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh intervensi *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS) terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronik (NPBK) dengan membandingkan perubahan skor *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) dan *Total Symptom Score* (TSS) pada kelompok kontrol dan intervensi.

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain uji klinis terhadap pasien NPBK yang menderita nyeri campuran. Penelitian dilakukan dari Juni sampai dengan Agustus 2021 di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Dr.dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar beserta rumah sakit jejaringnya. Seluruh data diolah menggunakan analisis statistik. Hubungan sebelum dan sesudah intervensi dianalisis dengan uji *Wilcoxon* dan *Paired T-Test*. Hubungan antarvariabel dianalisis dengan uji Mann Whitney U dan *unpaired T-Test* dengan nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat 20 sampel (10 kontrol dan 10 intervensi). Penurunan NPRS pada kedua kelompok dengan rerata akhir setelah sepuluh hari intervensi sebesar 4,4 pada kelompok intervensi dan 1,8 pada kelompok kontrol. Penurunan TSS pada kedua kelompok dengan rerata akhir setelah sepuluh hari intervensi sebesar 6,72 pada kelompok intervensi dan 0,99 pada kelompok kontrol. Kedua hasil NPRS dan TSS menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p = 0,0002$  dan  $p < 0,0001$ . Analisis domain TSS pada kelompok rTMS menunjukkan perbedaan signifikan sesudah intervensi pada domain *paresthesia* dan *numbness* dengan nilai  $p = 0,002$  dan  $p = 0,003$ .

Kata kunci : *repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS), nyeri punggung bawah kronik (NPBK), *numeric pain rating scale* (NPRS), *Total Symptom Score* (TSS)



## ABSTRACT

**JOHANNES.** *The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Intervention on Pain Intensity in Chronic Low Back Pain Patients* (supervised by **Audry Devisanty Wuysang, Jumraini Tammasse, Gita Vita Soraya, Muhammad Akbar, Nadra Maricar**).

This study aims to determine the effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) intervention on pain intensity in patients with chronic low back pain (NPBK) by comparing changes in the Numeric Pain Rating Scale (NPRS) and Total Symptom Score (TSS) scores in control and intervention groups.

This study was conducted using a clinical trial design on NPBK patients suffering from mixed pain. The study was conducted from June to August 2021 at the Neurology Polyclinic of dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital of Makassar and its network hospitals. All data were processed using statistical analysis. The relationship before and after intervention was analyzed using Wilcoxon Test and Paired T-Test. The relationship between variables was analyzed using Mann Whitney U test and unpaired T-Test in which the p value  $< 0,05$  was considered significant.

The results show that there are 20 samples (10 control and 10 interventions). The decrease in NPRS in both groups with the final mean after ten days of intervention is 4,4 in intervention group and 1,8 in control group. The decrease in TSS in both groups with the final mean after 10 days of intervention is 6,72 in the intervention group and 0,99 in the control group. Both NPRS and TSS results indicate significant differences with  $p = 0,0002$  and  $p < 0,0001$ . The analysis of TSS domain in the rTMS group indicates a significant difference after intervention in paresthesia and numbness domains with  $p = 0,002$  and  $p = 0,003$ .

Keywords: repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), Chronic Low Back Pain (NPBK), Numeric Pain Rating Scale (NPRS), Total Symptom Score (TSS)



## DAFTAR ISI

|                                                              |      |
|--------------------------------------------------------------|------|
| KATA PENGANTAR .....                                         | v    |
| ABSTRAK.....                                                 | ix   |
| ABSTRACT .....                                               | x    |
| DAFTAR ISI.....                                              | xi   |
| DAFTAR TABEL.....                                            | xiii |
| DAFTAR GAMBAR .....                                          | xiv  |
| DAFTAR GRAFIK.....                                           | xv   |
| DAFTAR SINGKATAN .....                                       | xvi  |
| PENDAHULUAN.....                                             | 1    |
| 1.1    LATAR BELAKANG .....                                  | 1    |
| 1.2    RUMUSAN MASALAH .....                                 | 4    |
| 1.3    HIPOTESA PENELITIAN.....                              | 4    |
| 1.4 TUJUAN PENELITIAN.....                                   | 4    |
| 1.4.1 Tujuan Umum.....                                       | 4    |
| 1.4.2 Tujuan Khusus .....                                    | 5    |
| 1.5 MANFAAT PENELITIAN .....                                 | 5    |
| BAB II.....                                                  | 7    |
| TINJAUAN PUSTAKA .....                                       | 7    |
| 2.1 NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIK .....                        | 7    |
| 2.1.1 Definisi .....                                         | 7    |
| 2.1.2 Epidemiologi .....                                     | 7    |
| 2.1.3 Etiologi .....                                         | 8    |
| 2.1.4 Faktor Risiko .....                                    | 9    |
| 2.1.5 Patomekanisme Nyeri Punggung Bawah Kronik .....        | 11   |
| 2.1.6 Penilaian Nyeri.....                                   | 16   |
| 2.2 TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION .....                  | 17   |
| 2.2.1 Prinsip Dasar Transcranial Magnetic Stimulation .....  | 17   |
| 2.2.2 Mesin Transcranial Magnetic Stimulation .....          | 19   |
| 2.2.3 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation .....     | 21   |
| 2.2.4 Keamanan Trans Cranial Magnetic Stimulation .....      | 25   |
| 2.2.5 Aplikasi Klinis Transcranial Magnetic Stimulation..... | 26   |
| 2.2.6 Peran rTMS pada Nyeri Punggung Bawah Kronik.....       | 28   |

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| 2.3 KERANGKA TEORI .....                                   | 32 |
| 2.4 KERANGKA KONSEP .....                                  | 33 |
| BAB III .....                                              | 34 |
| METODE PENELITIAN .....                                    | 34 |
| 3.1. Desain Penelitian .....                               | 34 |
| 3.2. Waktu dan Tempat .....                                | 34 |
| 3.3. Populasi Penelitian .....                             | 34 |
| 3.5. Kriteria Inklusi .....                                | 35 |
| 3.6. Kriteria Eksklusi .....                               | 35 |
| 3.7. Kriteria Dropout .....                                | 36 |
| 3.8. Perkiraan Besar Sampel .....                          | 36 |
| 3.9. Cara Pengumpulan Data .....                           | 37 |
| 3.9.1. Alat dan Bahan .....                                | 37 |
| 3.9.2. Cara Kerja .....                                    | 37 |
| 3.10. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel ..... | 39 |
| 3.11. Definisi operasional dan Kriteria Objektif .....     | 39 |
| 3.12. Alur Penelitian .....                                | 42 |
| 3.13. Analisis data dan uji statistik .....                | 43 |
| 3.14. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik .....              | 43 |
| BAB IV .....                                               | 44 |
| HASIL PENELITIAN .....                                     | 44 |
| 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....                 | 44 |
| 4.2. Hasil NPRS .....                                      | 45 |
| 4.3. Hasil TSS .....                                       | 49 |
| BAB V .....                                                | 54 |
| PEMBAHASAN .....                                           | 54 |
| BAB VI .....                                               | 59 |
| SIMPULAN DAN SARAN .....                                   | 59 |
| 6.1. Simpulan .....                                        | 59 |
| 6.2. Saran .....                                           | 59 |
| DAFTAR PUSTAKA .....                                       | 61 |
| LAMPIRAN .....                                             | 73 |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1. Karakteristik demografi kedua kelompok.....                                | 45 |
| Tabel 2. Skor NPRS kelompok kontrol dan rTMS sebelum dan sesudah<br>intervensi..... | 47 |
| Tabel 3. Analisis perubahan kategori NPRS kelompok rTMS dan<br>kontrol.....         | 50 |
| Tabel 4. Skor TSS kelompok kontrol dan rTMS sebelum dan sesudah<br>intervensi.....  | 51 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1. Patomekanisme nyeri neuropatik kronis.....                              | 15 |
| Gambar 2. Unit Utama TMS.....                                                     | 19 |
| Gambar 3. Berbagai jenis koil.....                                                | 20 |
| Gambar 4. Skema umum dari pengaruh bidang magnetik dan elektrik pada<br>rTMS..... | 24 |
| Gambar 5. Posisi koil rTMS pada bidang M1.....                                    | 29 |

## DAFTAR GRAFIK

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Grafik 1. Analisis hasil NPRS.....                                             | 48 |
| Grafik 2. Analisis hasil delta NPRS.....                                       | 49 |
| Grafik 3. Analisis hasil TSS.....                                              | 52 |
| Grafik 4. Analisis hasil delta<br>TSS.....                                     | 53 |
| Grafik 5. Analisis perubahan TSS berdasarkan domain pada kelompok<br>rTMS..... | 54 |

## DAFTAR SINGKATAN

|       |                                                |
|-------|------------------------------------------------|
| NPBK  | : Nyeri Punggung Bawah Kronik                  |
| rTMS  | : Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation |
| NPRS  | : Numeric Pain Rating Scale                    |
| TSS   | : Total Symptom Score                          |
| LTP   | : Long Term Potentiation                       |
| LDP   | : Long Term Depression                         |
| WDR   | : Wide Dynamic Range                           |
| M1    | : Motor 1                                      |
| NSAID | : Nonsteroid Anti Inflammatory Drugs           |



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Nyeri punggung bawah atau *Low Back Pain* (NPB) merupakan salah satu masalah kesehatan yang paling banyak dijumpai baik di dunia maupun di Indonesia. Penderita NPB menghabiskan biaya yang tinggi untuk pengobatan dan mengurangi produktivitas karena membutuhkan perawatan. Biaya yang dihabiskan untuk NPB kronik selama 12 bulan di Inggris berkisar 2,8 miliar poundsterling .

NPB didefinisikan sebagai nyeri dan ketidaknyamanan yang terjadi di antara costa ke 12 dan lipatan gluteus inferior yang dapat disertai oleh nyeri yang menjalar ke ekstremitas bawah. Dalam perjalanannya sebagian NPB akan sembuh sendiri dan bila berlanjut hingga lebih dari 12 minggu dikategorikan sebagai nyeri punggung bawah kronik atau *chronic low back pain* (NPBK).

Epidemiologi NPB sangat bervariasi, tetapi diperkirakan sekitar 70 - 84% orang dewasa pernah mengalami keluhan ini. Sembilan studi yang dikaji oleh Meucci dkk pada individu di atas 18 tahun, enam studi melaporkan kejadian NPBK sebesar 3,9% - 10,2% dan tiga lainnya melaporkan prevalensi NPBK sebesar 13,1 – 20,3% (Hong et al., 2012; Meucci et al., 2015). Berdasarkan Data dari Riskesdas 2013, prevalensi penyakit sendi adalah 24,7% (RISKESDAS, 2013).

Etiologi NPBK biasanya bersifat multifaktorial dan disebabkan faktor mekanik dan non mekanik (Almeida et al., 2017). Oleh karenanya sumber pembangkit nyeri (pain generator) dapat terjadi di berbagai tempat. Gejala nyeri yang timbul dapat berupa nyeri nosiseptik, nyeri neuropatik, dan seringkali nyeri campuran. Lebih lanjut pada NPBK terjadi proses sensitisasi sentral yang merubah ambang batas nyeri sehingga menyebabkan kondisi seperti hiperalgesia ataupun alodinia (Sanzarelli et al., 2016; Wong et al., 2017).

Beragam jenis tatalaksana terus dikembangkan termasuk medikamentosa dan non medikamentosa. Tatalaksana nonmedikamentosa terus dikembangkan dan bervariasi seperti bedah, rehabilitasi medis, latihan fisik, injeksi steroid dan analgesik lokal, terapi musik, yoga, *biofeedback*, dan *complimentary medicine* (misalnya penggunaan *dry needling* dan akupuntur) (POKDI Nyeri PERDOSSI, 2019).

*Transcranial magnetic stimulation* (TMS) merupakan metode stimulasi otak noninvasif yang aman dan menggunakan bidang elektromagnetik. Metode ini semakin berkembang baik prosedur maupun aplikasi klinis terutama dekade terakhir. Salah satu aplikasi klinisnya adalah pada nyeri kronik. *Repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS) merupakan pemberian pulsasi TMS yang berulang (Chail et al., 2018; Klomjai et al., 2015).

Teknik dan aplikasi klinis TMS semakin berkembang terutama dekade terakhir. Aplikasi klinis terbanyak pada bidang neurologi dan psikiatri. Dalam bidang neurologi TMS digunakan untuk penyakit Parkinson, penyembuhan motorik pasca stroke, memperbaiki fungsi kognitif, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, migrain, dan mengurangi nyeri kronik. Dalam bidang psikiatri TMS terbukti efektif mengobati depresi dan ada beberapa studi mengenai penggunaan TMS pada kasus skizofrenia (Antoni Valero-Cabré et al., 2017).

Mekanisme rTMS dalam memperbaiki nyeri kronik diperkirakan melalui beberapa cara yakni menstimulasi opioid endogen, menaikkan ambang batas nyeri, memperbaiki proses sensitisasi sentral yang terjadi pada nyeri kronik, dan memperbaiki pelepasan dopamine yang menurun pada nyeri kronik. Penelitian mengenai pengaruh rTMS terhadap perbaikan nyeri pada penderita NPBK memberikan hasil yang cukup menjanjikan tetapi jumlahnya masih sedikit baik di dunia maupun di Indonesia dan belum ada standard prosedur rTMS yang baku. Penelitian yang dilakukan oleh Dody Perdana Goenadhi (2018) di Makassar mengenai pengaruh rTMS terhadap intensitas nyeri penderita central post stroke syndrome memberikan hasil yang bermakna dibandingkan terapi medikamentosa saja (Dody, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Natalia dan Jumraini (2019) di Makassar mengenai pengaruh *repetitive peripheral magnetic stimulation* terhadap perbaikan insomnia dan intensitas nyeri pada penderita NPBK memberikan hasil yang baik (Natalia dan Jumraini, 2019). Dua penelitian yang dilakukan

oleh Shaker dkk (2017) dan Tututi dkk (2016) mengenai efek rTMS terhadap intensitas nyeri pada penderita NPBK memberikan hasil yang baik bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (*sham*) (Monica Ambriz -Tututi et al., 2016; Shaker et al., 2017). Akan tetapi hingga saat ini belum ada penelitian mengenai pengaruh rTMS terhadap intensitas nyeri pada penderita NPBK di Makassar sehingga topik ini diangkat oleh penulis. Selain itu penulis juga menilai efek rTMS terhadap komponen nyeri nosiseptik dan neuropatik.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat pengaruh intervensi rTMS terhadap perbaikan intensitas nyeri pada penderita NPBK?

## **1.3 HIPOTESA PENELITIAN**

Terdapat pengaruh intervensi rTMS terhadap perbaikan intensitas nyeri pada penderita NPBK.

## **1.4 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh intervensi rTMS terhadap intensitas nyeri penderita nyeri punggung bawah kronik.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengukur *numeric pain rating scale* (NPRS) sebelum diberikan intervensi rTMS dan sham pada pasien NPBK.
2. Mengukur *numeric pain rating scale* (NPRS) setelah diberikan intervensi rTMS dan sham pada pasien NPBK.
3. Membandingkan *numeric pain rating scale* (NPRS) sebelum dan sesudah diberikan intervensi rTMS dan sham pada pasien NPBK.
4. Membandingkan *numeric pain rating scale* (NPRS) pada kelompok yang diberikan intervensi rTMS dan sham pada pasien NPBK.
5. Mengukur *Total Symptom Score* (TSS) sebelum diberikan intervensi rTMS dan sham pada pasien NPBK.
6. Mengukur *Total Symptom Score* (TSS) setelah diberikan intervensi rTMS dan sham pada pasien NPBK.
7. Membandingkan *Total Symptom Score* (TSS) sebelum dan sesudah diberikan intervensi rTMS dan sham pada pasien NPBK.
8. Membandingkan *Total Symptom Score* (TSS) pada kelompok yang diberikan intervensi rTMS dan sham pada pasien NPBK.

#### **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

1. Penelitian ini diharapkan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap penatalaksanaan NPBK khususnya

pengaruh intervensi rTMS sebagai modalitas non farmakologis terhadap pengurangan derajat nyeri penderita NPB kronik.

2. Penelitian ini dapat dijadikan sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian berikutnya terkait dengan pengaruh intervensi rTMS terhadap pasien dengan penyakit neurologi seperti nyeri neuropati, demensia, stroke, dan penyakit neurologi lainnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIK**

##### **2.1.1 Definisi**

Nyeri punggung bawah (NPB) didefinisikan NPB didefinisikan sebagai nyeri dan ketidaknyamanan yang terjadi di antara costa ke 12 dan lipatan gluteus inferior yang dapat disertai oleh nyeri yang menjalar ke ekstremitas bawah (Airaksinen et al., 2006).

Nyeri punggung bawah kronik (NPBK) didefinisikan sebagai nyeri yang berlangsung sekurangnya 12 minggu (Airaksinen et al., 2006).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

NPB merupakan salah satu masalah muskuloskeletal yang paling banyak dikeluhkan. Lebih dari 80% populasi di dunia pernah mengalami NPB sementara diperkirakan 60-70% orang dewasa di negara industri pernah mengalami NPB. Prevalensi titik pada tahun 2017 adalah 7,5%. Lebih banyak terjadi pada wanita dan semakin meningkat dengan bertambahnya usia terutama di atas 35 tahun (B Duthey, 2013; Wu et al., 2020).

Dari Sembilan studi yang dikaji oleh Meucci dkk pada individu di atas 18 tahun, enam studi melaporkan kejadian NPBK sebesar 3,9% - 10,2%

dan tiga lainnya melaporkan prevalensi NPBK sebesar 13,1 – 20,3% (Meucci et al., 2015).

Prevalensi NPBK di Amerika Serikat pada penderita berusia 20-69 tahun sebesar 13,1%. Prevalensi ini meningkat seiring bertambahnya usia terutama pada decade ke 5 dan ke 6 (Shmagel et al., 2016). Di Spanyol prevalensi NPBK lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria (14,1% dan 7,8%). Di Jepang prevalensi NPBK non spesifik sebesar 15,4% dan NPBK spesifik sebesar 9,3%. Prevalensi NPBK pada dewasa muda di Korea sebesar 13,4% (Iizuka et al., 2017; Jiménez-Sánchez et al., 2012; Shim et al., 2014).

Berdasarkan Data dari Riskesdas 2013, prevalensi penyakit sendi berdasar diagnosis atau gejala 24,7%. Studi yang dilakukan oleh Purba terhadap kunjungan pasien poliklinik saraf di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo selama Mei 2002 mendapatkan prevalensi NPB sebesar 15,6% (Jan S. Purba and Ashwin M. Rumawas, 2006; RISKESDAS, 2013).

### **2.1.3 Etiologi**

Etiologi NPB biasanya bersifat multifaktorial dan jarang berdiri sendiri terutama pada kasus kronis sehingga terkadang sulit ditentukan etiologi definitifnya. Sebesar 80 – 90% disebabkan oleh faktor mekanik (non spesifik). Faktor mekanik dapat berupa gangguan muskuloskeletal seperti kerusakan ligamen dan otot, degenerasi diskus, fraktur vertebra, spondylosis, dan deformitas kongenital (scoliosis). Penyebab non mekanik



dapat berupa infeksi, spinal stenosis, neoplasma, herniasi diskus, dan sindrom akibat kegagalan operasi (*failed back surgery syndrome*) (Almeida et al., 2017; Wong et al., 2017).

#### **2.1.4 Faktor Risiko**

Berbagai studi mengenai faktor risiko terjadinya NPBK telah dilakukan. Beberapa faktor risiko yang paling sering dikemukakan seperti berat badan, aktivitas fisik, postur tubuh, tingkat pendidikan, merokok, kehamilan, sosioekonomi, dan herediter (Karunanayake, 2013). Sementara Wong dkk membagi faktor risiko NPBK pada dewasa yang lebih tua menjadi beberapa kategori yakni yang dapat dimodifikasi, tidak dapat dimodifikasi, faktor risiko terkait pemeriksaan, dan faktor risiko terkait pengobatan. Beberapa faktor risiko yang paling sering dikaitkan seperti :

##### **a. Berat Badan**

Overweight atau obesitas berkaitan erat dengan NPBK terutama yang disertai nyeri radikular. Beberapa studi *case-control* menunjukkan hubungan positif antara peningkatan indeks massa tubuh dengan herniasi diskus lumbar antara wanita dan pria. Meskipun ada juga beberapa studi yang menunjukkan hasil yang berbeda (Karunanayake, 2013).

##### **b. Aktivitas Fisik dan Postur Tubuh**

Berbagai aktivitas fisik dihubungkan dengan terjadinya NPBK seperti duduk lama menonton televisi dan aktivitas fisik yang berlebihan terutama

pada NPBK yang disebabkan oleh faktor mekanik. Sementara itu berenang atau berlari selama 30 menit setiap hari dapat menurunkan kejadian NPBK (Assadi, 2015; Karunanayake, 2013).

Berbagai postur tubuh yang tidak anatomis dihubungkan dengan kejadian NPB. Terdapat hubungan yang kuat antara NPB dengan posisi fleksi dan rotasi lumbal. Postur tubuh yang salah juga sering terjadi akibat pekerjaan seperti cara mengangkat benda yang salah dan mengangkat beban yang terlalu berat pada kuli angkut, duduk terlalu lama pada pekerja kantoran (Karunanayake, 2013; Lefevre-Colau et al., 2009).

#### c. Merokok

Riwayat merokok yang lama memiliki hubungan yang signifikan dengan NPB dan nyeri radikular sakral walaupun beberapa studi lain hanya menemukan hubungan yang lemah. Pada pasien yang merokok diperkirakan terjadi perbedaan persepsi nyeri (Karunanayake, 2013; Wong et al., 2017).

#### d. Pendidikan

Semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang berhubungan dengan kejadian NPB yang lebih rendah terutama pada tingkat sarjana atau yang lebih tinggi. Individu dengan pendidikan yang lebih tinggi menjalani gaya hidup yang lebih sehat, pemahaman nyeri yang lebih baik, lebih banyak latihan olahraga, atau menghindari merokok (Karunanayake, 2013; Wong et al., 2017).

e. Status sosial ekonomi

Status sosial ekonomi juga dihubungkan dengan terjadinya NPBK terutama pada individu dengan sosioekonomi rendah karena melakukan aktivitas fisik dan faktor pekerjaan yang lebih berat. Selain itu faktor lingkungan sekitar seperti anggota keluarga yang memberikan dukungan semangat dan bantuan pengobatan juga sangat mempengaruhi terjadinya NPBK (Karunanayake, 2013; Wong et al., 2017).

f. Usia

Usia tua memiliki hubungan yang signifikan dengan terjadinya NPBK. Studi faktor risiko NPBK di Syria yang dilakukan oleh Madani dkk mendapatkan kejadian NPBK yang meningkat seiring bertambahnya usia (Alhalabi et al., 2015; Wong et al., 2017).

### **2.1.5 Patomekanisme Nyeri Punggung Bawah Kronik**

Keluhan NPB dapat muncul dari berbagai sumber pembangkit nyeri (*pain generator*) seperti akar saraf, otot, struktur fascia, tulang, sendi, diskus intervertebralis, dan organ dalam rongga abdomen. Lebih lanjut, nyeri dapat dibangkitkan dari proses nyeri neurologi aberan yang menyebabkan nyeri neuropati pada NPB (Allegri et al., 2016). Oleh karena itu gejala yang muncul dapat berupa nyeri nosiseptik, nyeri neuropatik ataupun nyeri campuran sesuai lokasi pembangkit nyeri dan struktur yang terkena.

Secara garis besar mekanisme nyeri terdiri dari empat tahapan yakni transduksi, transmisi, persepsi, dan modulasi. Transduksi merupakan

proses aktivasi sistem saraf bebas karena kerusakan jaringan. Transmisi merupakan proses perpindahan informasi nyeri dari ujung saraf bebas menuju otak. Modulasi bekerja mengurangi aktivitas sistem transmisi setelah nyeri dipersepsikan di otak. Modulasi nyeri terjadi akibat kerja dari *descending pain modulatory circuit* yang inputnya berasal dari hipotalamus, amygdala, korteks singulata. Semua input ini akan berjalan menuju *midbrain periaqueductal gray matter* selanjutnya ke medulla. Kerja struktur modulasi ini sensitif terhadap opioid. Persepsi merupakan perasaan waspada subjektif setelah sinyal nyeri diproses (Ossipov et al., 2010).

Sistem saraf mampu meningkatkan stimulus nyeri yang diakibatkan oleh kerusakan jaringan melebihi kadar yang dibutuhkan untuk meningkatkan sensasi ancaman. Aktivasi dari nosiseptor perifer kunci mentransmisikan sinyal nyeri melalui serabut A-delta dan serabut C yang menyebabkan pelepasan asam amino eksitatori seperti glutamin dan asparagin. Asam amino ini akan bekerja di reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA) dan menyebabkan pelepasan neuropeptide seperti Substansi P dan *calcitonin gene-related peptide*. Neuropeptida ini akan ditransportasikan ke ujung dari aferen nosispetik, yang menjadi sensitif karena proses inflamasi dan algogenik. Ketika sinyal nyeri ditransmisikan melalui medulla spinalis, intensitasnya dimodulasi oleh asam amino (serotonin dan norepinephrine), opioid, dan peptide nonopioid (substansi P). Nyeri yang persisten terjadi ketika aferen nosiseptik, yang berproyeksi ke neuron internuncial di medulla spinalis membentuk aktivitas abnormal

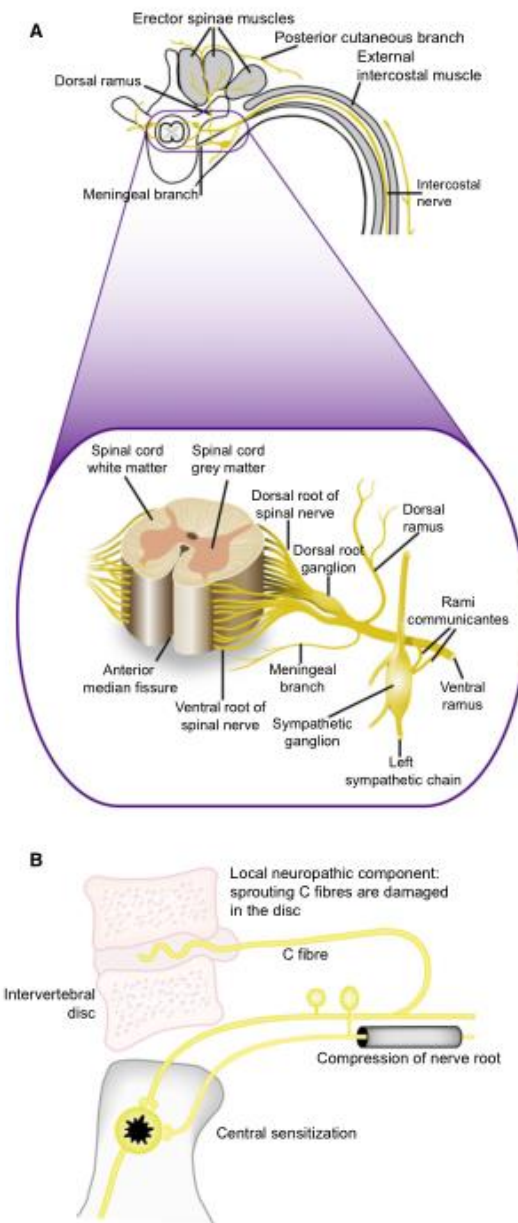
yang mandiri dalam lengkung neuronal yang tertutup. Aktivasi NMDA yang melepaskan substansi P dapat merendahkan ambang batas untuk eksitabilitas sinaps pada sinaps interspinal ordo kedua yang biasanya inaktif (Wheeler and Murrey, 2002).

Pada NPBK terjadi sensitisasi sentral melalui beberapa mekanisme yaitu perubahan proses sensori di otak, malfungsi dari mekanisme descending anti-nociceptive, peningkatan aktivasi jalur fasilitasi nyeri, penjumlahan dari nyeri kedua atau *wind-up*, dan potensiasi jangka panjang dari sinaps neuronal di korteks singulata anterior. Proses aferen oleh neuron spesifik nosiseptik ordo kedua dan neuron *wyde dynamic range* (WDR) di medulla spinalis. Neuron tipe WDR cenderung berkontribusi lebih dibandingkan neuron spesifik nosiseptor karena baik aferen nosiseptik dan non-nosiseptik bersinaps ke neuron WDR tunggal. Neuron WDR memberikan respon yang seimbang terkait apakah sinyal neural bersifat noxious (hyperalgesia). Hiperanalgesia dan alodinia awalnya terjadi pada lokasi cedera; tetapi, ketika sensitisasi sentral terjadi melalui aktivitas WDR, area nyeri meluas melewati jaringan patologis awal (Sanzarelli et al., 2016; Wheeler and Murrey, 2002).

Sebuah fenomena yang disebut "*wind-up*" dihasilkan dari aktivasi berulang serabut C yang cukup untuk merekrut neuron ordo kedua, yang merespon dengan gelombang yang lebih besar dan dapat diblokade oleh antagonis reseptor NMDA. *Wind-up* kemungkinan berkontribusi terhadap terjadinya sensitisasi sentral, termasuk hyperalgesia, alodinia, dan nyeri

yang persisten. Mekanisme nosiseptif ini, yang mendukung sinyal nyeri, sering menyebabkan keterlibatan sistem saraf simptomatik. Peningkatan kadar norepinefrin pada area cedera juga meningkatkan sensitivitas nyeri melalui perubahan vasomotor dan sudomotor regional. Kadar asetilkoline yang lebih tinggi juga menguatkan kontraksi dan spasme otot lokal dan regional involunter yang kontinyu (Wheeler and Murrey, 2002).

Mekanisme patofisiologi yang terjadi pada LBP neuropatik dijelaskan pada gambar 2. Pada nyeri neuropatik tidak dijumpai fase tran $\pm$ uksi melainkan munculnya ectopic discharge akibat lesi pada sistem somatosensorik. Ketidak seimbangan antara sinyal eksitatorik dan inhibitorik dari sistem somatosensorik, perubahan kanal ion dan variabilitas pesan nyeri yang termodulasi di sistem saraf sentral semuanya berimplikasi pada nyeri neuropatik. Pada NPBK, nyeri neuropatik disebabkan lesi dari *nociceptive sprouts* dalam diskus yang mengalami degenerasi (nyeri neuropati local), kompresi mekanik akar saraf, atau efek mediator inflamasi dari proses degenerasi diskus yang menyebabkan inflamasi dan kerusakan akar saraf. Sensitisasi sentral juga berlaku pada jenis NPB ini. Biasanya nyeri neuropatik pada penderita NPBK berupa nyeri radikular (Baron et al., 2016).



Gambar 1. Patomekanisme nyeri neuropatik kronis (A) Anatomi saraf spinal yang keluar dari medulla spinalis. Saraf spinalis bercabang menjadi ramus dorsalis yang mempersarafi kulit dari punggung bawah dan ramus ventral mempersarafi tungkai (via pleksus lumbosacral); (B) Mekanisme patofisiologi yang diajukan pada nyeri punggung neuropatik (Baron et al., 2016).

### 2.1.6 Penilaian Nyeri

Saat ini tersedia berbagai macam alat yang dapat digunakan untuk menilai nyeri. Salah satu yang paling banyak digunakan adalah *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS). Skala ini paling banyak dipakai untuk penelitian karena memiliki nilai prediktif yang kuat dan telah terbukti di berbagai penelitian di dunia bagian Barat. Skala ini terdiri dari 11 poin dimulai dari angka 0 – 10. Responden diinstruksikan untuk mengidentifikasi satu angka di antara 0 – 10 untuk menunjukkan intensitas nyeri mereka dimana angka 0 berarti tidak nyeri dan angka 10 berarti nyeri terburuk yang pernah dirasakan (Pathak et al., 2018).

Salah satu alat yang dapat digunakan untuk membedakan jenis nyeri neuropatik dan nosiseptik adalah kuesioner *painDETECT*. Kuesioner ini dapat diisi sendiri oleh pasien tanpa pemeriksaan fisik. Sensitivitas dan spesifitas kuesioner ini lebih tinggi dibandingkan sebagian kuesioner murni lainnya yakni sebesar 85% dan 80%. Kuesioner ini juga telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia sehingga mudah digunakan (Margareta et al., 2017).

*Total Symptom Score* (TSS) merupakan salah satu alat penilaian derajat keparahan nyeri neuropatik. TSS berupa kuesioner yang ditanyakan kepada pasien mengenai intensitas (tidak ada, ringan, moderate, berat) dan frekuensi (sekarang dan kemudian, sering, kontinyu) dari empat gejala (nyeri, terbakar, kebas, kaku). Nilai terendah adalah 0 dan nilai tertinggi adalah 14,64 yang berarti keempat gejala dengan intensitas berat dan



berlangsung terus menerus (Gerritje S. Mijnhout et al., n.d.; Hakim et al., 2018).

#### **2.1.7 Tatalaksana Nyeri Punggung Bawah Kronik**

Pada dasarnya tatalaksana NPBK terbagi menjadi tatalaksana medikamentosa dan nonmedikamentosa. Ada beberapa jenis obat-obatan yang dapat digunakan mulai dari golongan NSAID (*nonsteroid antiinflammatory drugs*), *muscle relaxant*, *analgesic adjuvant* (antidepresan atau antikonvulsan) (Koes et al., 2006; POKDI Nyeri PERDOSSI, 2019).

Terapi medikamentosa tunggal jarang berhasil pada kasus NPBK sehingga berbagai terapi nonmedikamentosa terus dikembangkan. Salah satu yang paling luas penggunaannya adalah rehabilitasi medis dan injeksi steroid lokal (transforaminal). Selain itu terapi lain yang dapat digunakan seperti terapi music, latihan fisik (yoga, berenang), *complementary medicine* (penggunaan *dry needling* dan akupuntur), *biofeedback*, dan *cognitive behavioral therapy*. Tatalaksana bedah dilakukan pada kasus yang gagal dengan terapi konservatif dengan metode bedah sesuai etiologinya (Koes et al., 2006; POKDI Nyeri PERDOSSI, 2019).

## **2.2 TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION**

### **2.2.1 Prinsip Dasar Transcranial Magnetic Stimulation**

*Transcranial magnetic stimulation* (TMS) merupakan salah satu metode stimulasi otak noninvasif dan tidak langsung yang menggunakan lilitan elektromagnetik untuk menghasilkan bidang magnet yang dilakukan pada

individu yang sadar. TMS dapat menstimulasi korteks otak dengan menghasilkan pulsasi magnetik singkat yang akan melewati tengkorak menuju otak dengan cepat dan tanpa rasa sakit. Pulsasi ini akan menginduksi perubahan eksitabilitas kortikal pada area stimulasi dan area yang lebih jauh secara transsinaptik. *Repetitive transcranial magnetic stimulation* (rTMS) merupakan pemberian pulsasi TMS yang berulang (Chail et al., 2018; Klomjai et al., 2015; Yang and Chang, 2020).

Berdasarkan prinsip induksi elektromagnetik, bidang magnetik akan terbentuk ketika sebuah arus elektrik melalui koil (koil primer). Ketika arus magnetik mengalir ke koil sekunder (jaringan neural), bidang elektrik sekunder terinduksi, menstimulasi bagian yang serupa. Neuron yang memiliki prosesus aksonal yang melengkung atau bengkok, melewati sudut yang tepat menuju garis dorongan dari bidang magnetik. Neuron ini bekerja sebagai koil sekunder dan mengalami efek elektrik. Oleh karena itu, dengan merubah arah dari aliran arus pada frekuensi tinggi, bidang magnetik yang berubah dengan cepat dapat dibangkitkan yang kemudian menstimulasi neuron di sekitarnya dan serabutnya. Fenomena dari pengaplikasian stimulasi demikian dalam pulsasi dikenal sebagai stimulasi bidang elektromagnetik terpulsasi yang menyebabkan depolarisasi persisten. Stimulasi pulsasi ini diketahui memperbaiki fungsi sel yang terganggu dan membantu penyembuhan (Chail et al., 2018).

### 2.2.2 Mesin Transcranial Magnetic Stimulation

Setiap mesin TMS terdiri dari unit utama dan koil stimulasi. Unit utama tersusun dari beberapa komponen yaitu: (A Rotenberg et al., 2014)

1. *Charging system* yang berfungsi membangkitkan arus yang digunakan untuk membangkitkan bidang magnetik yang penting bagi TMS.
2. Satu atau lebih kapasitor penyimpanan yang memungkinkan multiple pulsasi energi dibangkitkan, disimpan, dan dilepaskan dengan cepat. Lebih dari satu kapasitor diperlukan untuk repetitive TMS.
3. *Energy recovery circuitry* yang memungkinkan unit utama untuk mengisi kembali energi setelah dilepaskan.
4. Thyristor merupakan alat listrik yang mampu merubah arus yang besar dalam waktu yang singkat. Pada TMS, thyristor bekerja sebagai jembatan antara kapasitor dan koil.
5. *Pulse-shape circuitry* yang berfungsi untuk membangkitkan baik pulsasi yang monofasik atau bifasik.



Gambar 2. Unit utama TMS (Dokumen pribadi)

Koil stimulasi terdiri dari satu atau lebih koil dari kawat tembaga yang terinsulasi dengan baik. Koil dapat dibuat menjadi bentuk dan ukuran tertentu. Geometri dari masing-masing koil menentukan bentuk, kekuatan, dan lokalisasi dari bidang elektrik yang menginduksi tahanan, dan berakhir menjadi stimulasi otak. Beberapa jenis koil seperti: (A Rotenberg et al., 2014)

1. Koil Sirkular atau bulat yang merupakan desain koil paling lama dan sederhana. Pada koil ini pembangkit bidang magnetik terletak di tengah desain yang berbentuk bulat. Koil ini digunakan untuk pulsasi tunggal dan stimulasi perifer.
2. Koil *figure of eight* (disebut juga koil kupu-kupu) merupakan desain koil yang paling mudah dikenali dan paling banyak digunakan. Koil

ini terdiri dari dua buah koil bundar yang digabung. Jenis koil ini banyak digunakan baik untuk kepentingan klinis maupun penelitian (termasuk pengukuran *repetitive* dan *chronometric*).

3. Koil H merupakan desain koil terbaru yang bertujuan untuk stimulasi daerah yang lebih dalam, lapisan korteks non superfisial.



Gambar 3. Berbagai jenis koil (Dari kiri ke kanan koil bulat, koil figure of eight, koil ganda, koil H) (A Rotenberg et al., 2014).

### 2.2.3 Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

*Repetitive* TMS (rTMS) merupakan salah satu metode stimulasi TMS dimana sekelompok pulsasi diberikan dengan intensitas yang sama pada satu daerah kortikal. Teknik ini mencakup pemberian *burst* atau *trains* pendek dari 3-4 pulsasi pada frekuensi tinggi (10-20 Hz, dengan interval waktu antara pulsasi sekitar 50 ms) dan periode stimulasi yang panjang (sampai 20 – 30 menit) pada frekuensi yang terfiksasi, dengan atau tanpa interupsi interval bebas stimulasi di antara cetusan (Antoni Valero-Cabré et al., 2017; Klomjai et al., 2015).

rTMS mampu menginduksi efek jangka panjang (baik supresi atau fasilitasi) yang melebihi periode stimulasi. Durasi dari efek stimulasi dapat

bertahan beberapa menit setelah satu sesi rTMS dan mencapai beberapa hari hingga minggu setelah beberapa sesi rTMS yang berurutan (Oberman, 2014).

Efek dari protokol rTMS ditentukan dari intensitas stimulasi, frekuensi stimulasi, dan durasi keseluruhan dari latihan dan polanya (kontinyu atau intermitten), dan kondisi protein dan kimiawi area stimulasi tertentu. rTMS frekuensi rendah (biasanya 1Hz atau kurang) menyebabkan supresi dari aktivitas kortikal sedangkan rTMS frekuensi tinggi (biasanya lebih dari 5 Hz) menyebabkan peningkatan aktivitas kortikal pada lokasi stimulasi. Tetapi prinsip ini tidak selamanya berlaku karena dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa interval antar latihan memainkan peran mengarahkan efek. Total Efek terapeutik rTMS ditentukan oleh total dampak dari sejumlah proses di otak, termasuk LTP, LTD, perubahan aliran darah serebral, aktivitas enzim tertentu, interaksi antara struktur kortikal subkortikal, dan ekspresi gen (Chervyakov et al., 2015; Oberman, 2014). Efek dari rTMS tidak hanya terbatas pada daerah stimulasi tetapi dapat menyebar ke area interkortikal yang lebih jauh dan subkorteks.

rTMS dapat mempengaruhi neurotransmitter dan plastisitas sinaps. Sejumlah penelitian yang berfokus pada efek rTMS pada Parkinson menginvestigasi efek stimulasi magnetik terhadap produksi dopamine. rTMS frekuensi tinggi meningkatkan pelepasan dopamine ipsilateral stimulasi sedangkan stimulasi Theta-burst (frekuensi tinggi) dapat menurunkan produksi dopamine. rTMS juga mempengaruhi ekspresi dari

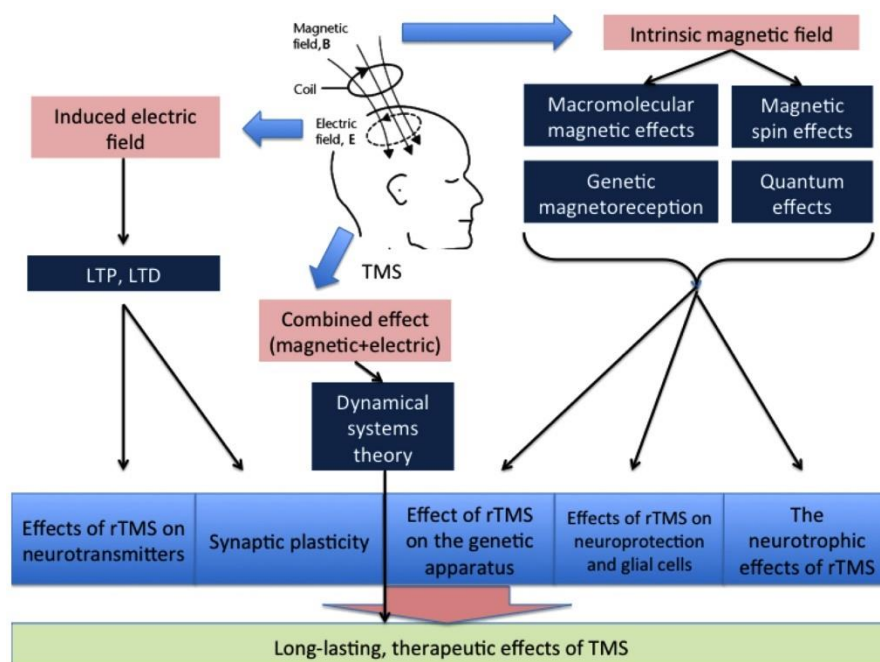
berbagai reseptor dan neuromediator lainnya seperti penurunan kadar  $\beta$ -adrenoreceptors di korteks frontal dan singulata, dan peningkatan reseptor NMDA di thalamus ventromedial, amygdala, dan korteks parietal. Berdasarkan teori saat ini, stimulasi rTMS menyebabkan perubahan eksitabilitas neuronal melalui pergeseran dalam keseimbangan ion yang bermanifestasi sebagai plasitisitas sinaps yang berubah. Efek terapeutik rTMS yang berlangsung lama diperkirakan akibat dua fenomena yakni long-term potentiation (LTP) dan long-term depression (LTD). LTD meningkatkan kekuatan sinaptik sedangkan LTD menurunkan kekuatan sinaptik (Nordvig et al., 2020).

Sejumlah studi menunjukkan bahwa sinyal TMS menstimulasi dan menginduksi ekspresi gen dan meningkatkan produksi dari sejumlah enzim. Salah satunya adalah peningkatan ekspresi *c-fos* di nukleus paraventricular thalamus dan girus frontal dan singulata. Efek ini kemungkinan berlangsung lama dan lebih kuat dibandingkan stimulasi elektrik langsung (Chervyakov et al., 2015).

Dampak penting lainnya adalah dampaknya pada mekanisme neuroprotektif. Salah satu studi pada tikus menunjukkan peningkatan neurogenesis pada tikus setelah rTMS selama 14 hari. Beberapa mekanisme yang disimpulkan seperti peningkatan sel yang memproduksi dopamine, pengaruh pada reseptor NMDA dan *Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionic Acid* (AMPA), peningkatan *Adenosine triphosphate* (ATP) pada daerah iskemik, mencegah apoptosis pada daerah

iskemik, peningkatan jumlah dan migrasi astrosit ke lokasi cedera (Chervyakov et al., 2015).

rTMS frekuensi rendah menyebabkan sprouting dendrit (pertumbuhan akson) dan pertumbuhan dan peningkatan densitas dari kontak sinapsis. Sedangkan stimulasi frekuensi tinggi menurunkan jumlah akson dan dendrit, menyebabkan lesi neuronal, dan menurunnya jumlah sinaps. rTMS dapat mempengaruhi produksi *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BNDF) di lokasi stimulasi maupun daerah yang lebih jauh terutama dengan stimulasi jangka panjang (Chervyakov et al., 2015).



Gambar 4. Skema umum dari pengaruh bidang magnetik dan elektrik pada rTMS (Chervyakov et al., 2015).



#### 2.2.4 Keamanan Trans Cranial Magnetic Stimulation

Penggunaan TMS dekade terakhir semakin meningkat dan luas terutama dalam bidang neurologi dan psikiatri. TMS ditoleransi dengan cukup baik dan efek samping yang minimal. Efek samping TMS yang paling sering dialami yakni sinkop dan nyeri kepala transien. Sementara efek samping yang jarang dialami yakni perubahan pendengaran transien, perubahan kognitif transien, hipomania akut transien, kejang, dan kulit kepala yang terbakar akibat elektroda. Rekomendasi keamanan penggunaan TMS yang dikaji pada konferensi *National Institute of Health* pada 1996 dirangkumkan sebagai berikut: (Antoni Valero-Cabré et al., 2017)

1. Kontraindikasi absolut dari penggunaan TMS adalah adanya bahan metalik atau feromagnetik yang kontak dengan koil (seperti *pacemaker* atau implant koklear).
2. Kondisi yang dapat meningkatkan resiko bangkitan epilepsi seperti:
  - 1) paradigma baru (metode baru) termasuk protokol prekondisi, dilakukan lebih dari 1 regio kulit kepala dan protokol yang diperpanjang; setiap protokol rTMS frekuensi tinggi yang melebihi ambang batas keamanan yang ditetapkan.
  - 2) Kondisi dan Riwayat penyakit pasien seperti riwayat epilepsi, adanya kerusakan otak dengan berbagai etiologi (stroke, trauma kapitis, encephalopati, tumor, infeksi), mengkonsumsi obat yang menurunkan ambang batas kejang, kurangnya tidur, alkoholisme.

3. Kondisi lain dengan tingkat resiko yang belum jelas seperti gangguan jantung, hamil, penggunaan elektroda serebral yang ditanam.
4. Resiko rendah bila tidak memiliki kondisi di atas dan belum pernah menjalani protokol TMS dengan pulsasi tunggal atau ganda atau rTMS konvensional dengan frekuensi tinggi atau rendah menggunakan parameter stimulasi yang sesuai standard keamanan.

### **2.2.5 Aplikasi Klinis Transcranial Magnetic Stimulation**

Sejak ditemukannya TMS, aplikasi klinisnya semakin bertambah seiring dilakukannya uji klinis terutama dekade terakhir. Kegunaan terapeutik TMS terutama pada bidang neurologi dan psikiatri. Pada bidang psikiatri TMS terutama digunakan untuk terapi depresi dan *obsessive-compulsive disorder*. Ada juga yang melaporkan peran rTMS pada skizofrenia dalam mengontrol halusinasi yang *intractable* dan gejala negatif (Eldaief et al., 2013) .

TMS dapat meningkatkan penyembuhan motorik setelah stroke baik dengan menekan korteks kontrallesi atau meningkatkan eksitabilitas korteks ipsilateral lesi. Selain itu pada penderita stroke, beberapa studi yang dilakukan menunjukkan hasil yang cukup menjanjikan dalam perbaikan afasia dan *hemispatial neglect* (Eldaief et al., 2013).

Beberapa studi mendukung penggunaan rTMS frekuensi tinggi pada korteks premotor dan motor primer untuk meningkatkan bradikinesia dan *freezing* pada penyakit Parkinson. Efek ini mungkin dimediasi oleh modulasi

transsinaptik pada sirkuit *nigrostriatal-thalamocortical*. rTMS frekuensi rendah yang diaplikasikan pada daerah yang sama dapat menurunkan diskinesia yang diinduksi L-Dopa. Selain penyakit Parkinson, saat ini fokus penelitian juga diarahkan pada distonia.

TMS telah terbukti menurunkan nyeri pada penderita nyeri kronis contohnya pada pasien dengan nyeri neuropatik, fibromyalgia, dan *complex regional pain syndrome*. Selain itu juga ada beberapa uji klinis mengenai efek analgesik TMS pada penderita NPBK.

Aplikasi rTMS pada korteks auditori primer tampaknya dapat menurunkan tinnitus, dan sesi berulang dari rTMS pada daerah ini menginduksi supresi tinnitus yang lebih persisten pada beberapa studi. Tetapi efek rTMS ini menunjukkan variasi interindividual yang tinggi (kemungkinan variabilitas dalam usia, kehilangan pendengaran, dan kronisitas tinnitus) (Eldaief et al., 2013).

Berbagai studi TMS menyetujui bahwa peningkatan eksitabilitas pada DLPFC kanan dengan rTMS frekuensi tinggi atau menurunkan eksitabilitas dengan rTMS frekuensi rendah dapat memperbaiki gejala ADHD, tetapi hasilnya masih cukup bervariasi. Studi yang dilakukan Alaygon dkk pada tahun 2020 dengan memberikan stimulasi rTMS pada korteks prefrontal kanan menunjukkan perbaikan gejala ADHD dibandingkan placebo (Alyagon et al., 2020).

Saat ini FDA telah menyetujui *penggunaan single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS)* pada penderita migrain frequent dalam menurunkan jumlah kejadian migrain hingga sepertiga kasus. Satu kajian sistematis yang dilakukan oleh Lan dkk pada tahun 2017 menyimpulkan bahwa terdapat efek yang signifikan pada perbaikan migrain dari 5 RCT yang melibatkan 313 pasien. Tetapi dosis dan frekuensi dari semua uji klinis ini masih bervariasi (Lan et al., 2017; Leahu et al., 2018).

#### **2.2.6 Peran rTMS pada Nyeri Punggung Bawah Kronik**

Penggunaan TMS pada nyeri kronik menunjukkan manfaat yang baik juga pada nyeri neuropati sehingga menimbulkan pertanyaan apakah teknik ini juga dapat diterapkan pada penderita NPBK.

John dkk pada tahun 2006 mendapatkan perubahan ambang batas sensori penderita dan penurunan skala nyeri pada pasien *back pain* kronik setelah intervensi TMS. Penilaian ambang batas sensori dengan menilai sensasi dingin dan panas setelah satu sesi rTMS (Johnson et al., 2006).

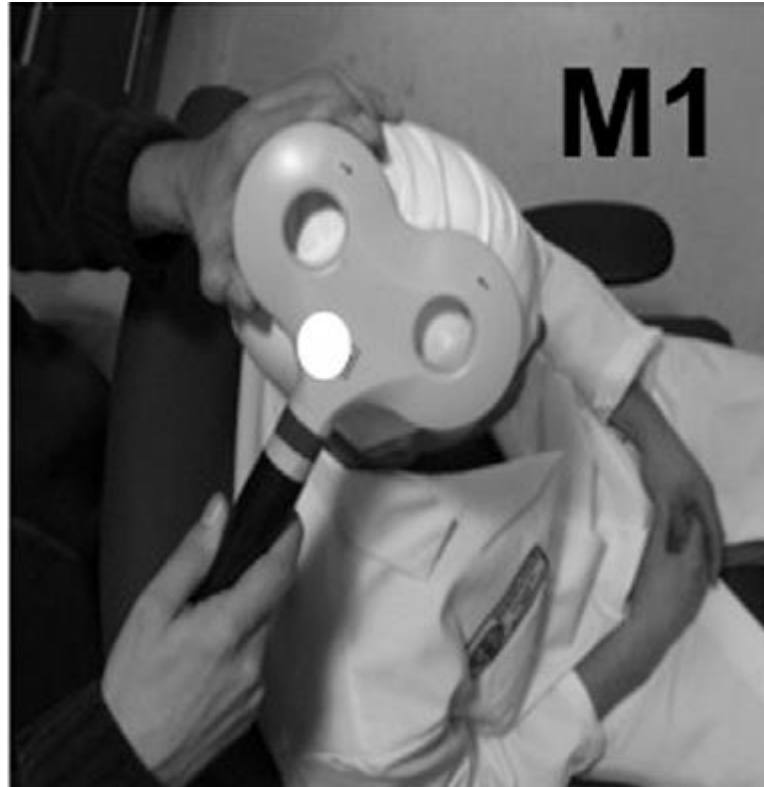
Uji Klinis lain yang dilakukan oleh Tututi dkk mendapatkan hasil yang serupa yakni penurunan skala nyeri yang lebih baik pada penderita NPBK yang mendapatkan perlakuan rTMS dibandingkan kelompok placebo dan yang mendapatkan rehabilitasi medis. Baik kelompok rTMS dan rehabilitasi medis sama-sama menunjukkan penurunan skala nyeri tetapi pada kelompok rTMS terdapat penurunan sebesar 80% pada minggu ketiga

setelah perlakuan yang jauh lebih baik dibandingkan terapi rehabilitasi medis (Monica Ambriz -Tututi et al., 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Shaker dkk pada tahun 2017 mengenai effikasi dari rTMS pada keseimbangan pasien dengan NPBK mendapatkan hasil perbaikan keseimbangan dan juga penurunan nyeri pada kelompok perlakuan dibandingkan kontrol (Shaker et al., 2017).

Pengaruh rTMS terhadap penurunan nyeri pada pasien NPBK dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme. Pertama efek analgetik setelah stimulasi korteks motorik pada nyeri kronik yang melibatkan proyeksi titik M1 menuju struktur modulasi nyeri seperti thalamus medial, korteks singulata anterior, korteks orbitofrontal, dan *periaqueductal grey matter* (PAG) (Monica Ambriz -Tututi et al., 2016; Shaker et al., 2017). Tetapi mekanisme kerjanya belum dipahami dengan jelas. Hosomi dkk mengevaluasi perubahan eksitabilitas kortikal di M1 pada pasien *Central Post Stroke Pain* (CPSP) dengan rTMS frekuensi tinggi pada M1. Fasilitasi intrakortikal pada responden lebih rendah pada awal dan meningkat secara signifikan setelah rTMS sehingga diperkirakan bahwa kerja dari rTMS kemungkinan berhubungan dengan restorasi dari eksitabilitas kortikal yang abnormal pada CPSP. Beberapa studi lain melaporkan bahwa konektivitas thalamocortical yang terjaga atau jaringan neural sensori sangat penting terhadap efek rTMS pada modulasi nyeri. Sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa modulasi dari rTMS pada M1 dapat menyebar ke area

otak yang lain via jaringan nyeri yang terdistribusi pada hubungan corticocortical dan corticocortical (Lin et al., 2018).



Gambar 5. Posisi koil rTMS pada bidang M1 (Antoni Valero-Cabr  et al., 2017).

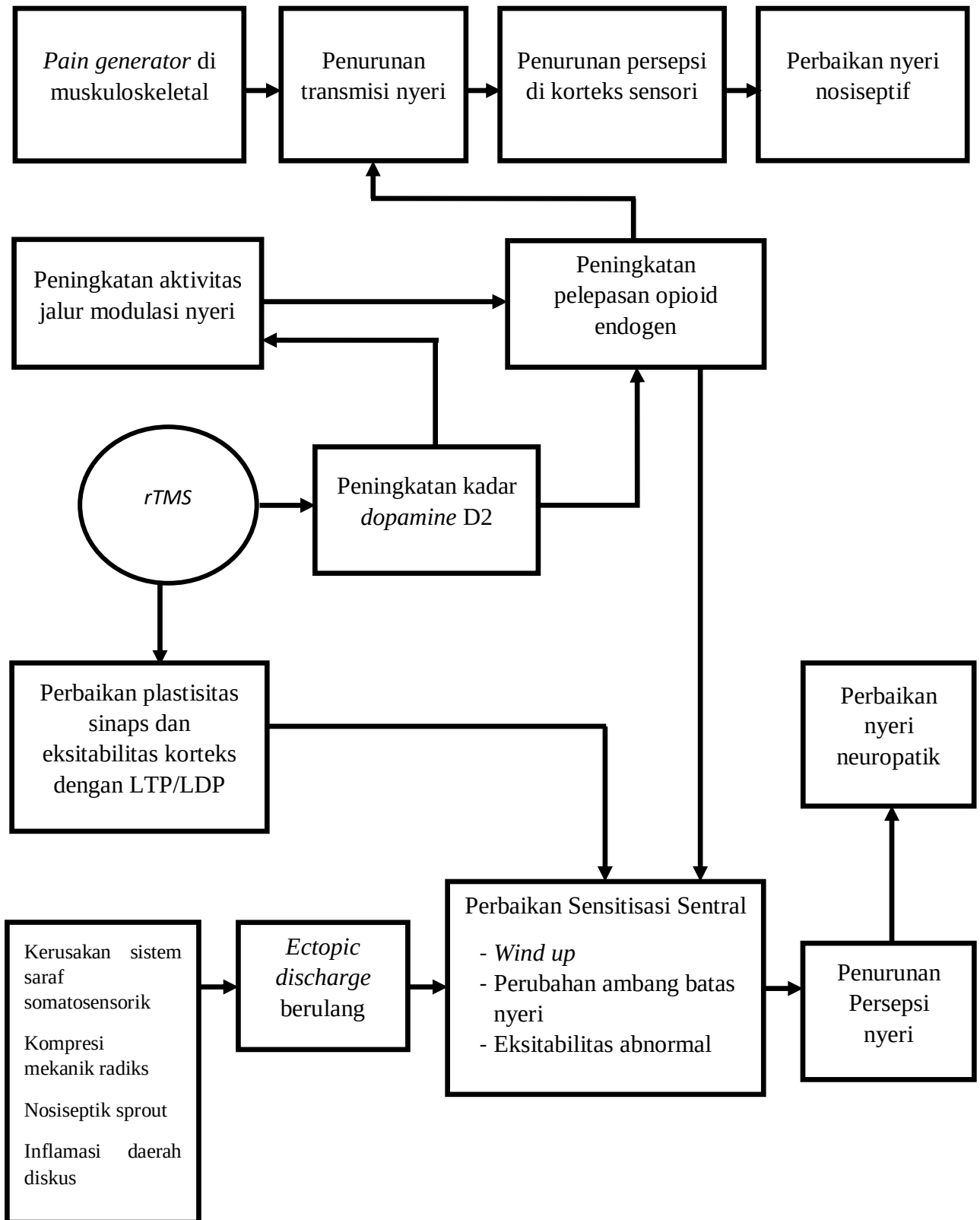
rTMS dapat mempengaruhi sistem neurotransmisi dan pada manusia sistem dopamine merupakan target utama. Pada observasi tampak peningkatan pelepasan dopamine di korteks prefrontal dorsolateral dan korteks striatal ipsilateral. Pada pasien nyeri kronis terdapat penurunan densitas reseptor dopamine dan penurunan pelepasan dopamine terutama D2 yang bersifat antinosiseptik. Temuan ini sejalan dengan komponen afektif dari nyeri punggung. Selain itu sistem dopaminergik juga bekerja

sama dengan sistem opioid di ventral striatal melepaskan opioid endogen (Lamusuo et al., 2017; Shaker et al., 2017).

rTMS dapat mempengaruhi kadar *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dalam plasma. Efek ini diobservasi hanya pada pasien yang berespon pada rTMS sebagai pengobatan depresi. BDNF terlibat dalam sensitisasi sentral dan plastistas sinaps dalam medulla spinalis. Kadar BDNF telah terbukti berkontribusi terhadap pembentukan dan pemeliharaan nyeri neuropatik yang diaktivasi oleh kornu dorsal NR2B yang mengandung reseptor NMDA (Monica Ambriz -Tututi et al., 2016; Siniscalco et al., 2011).

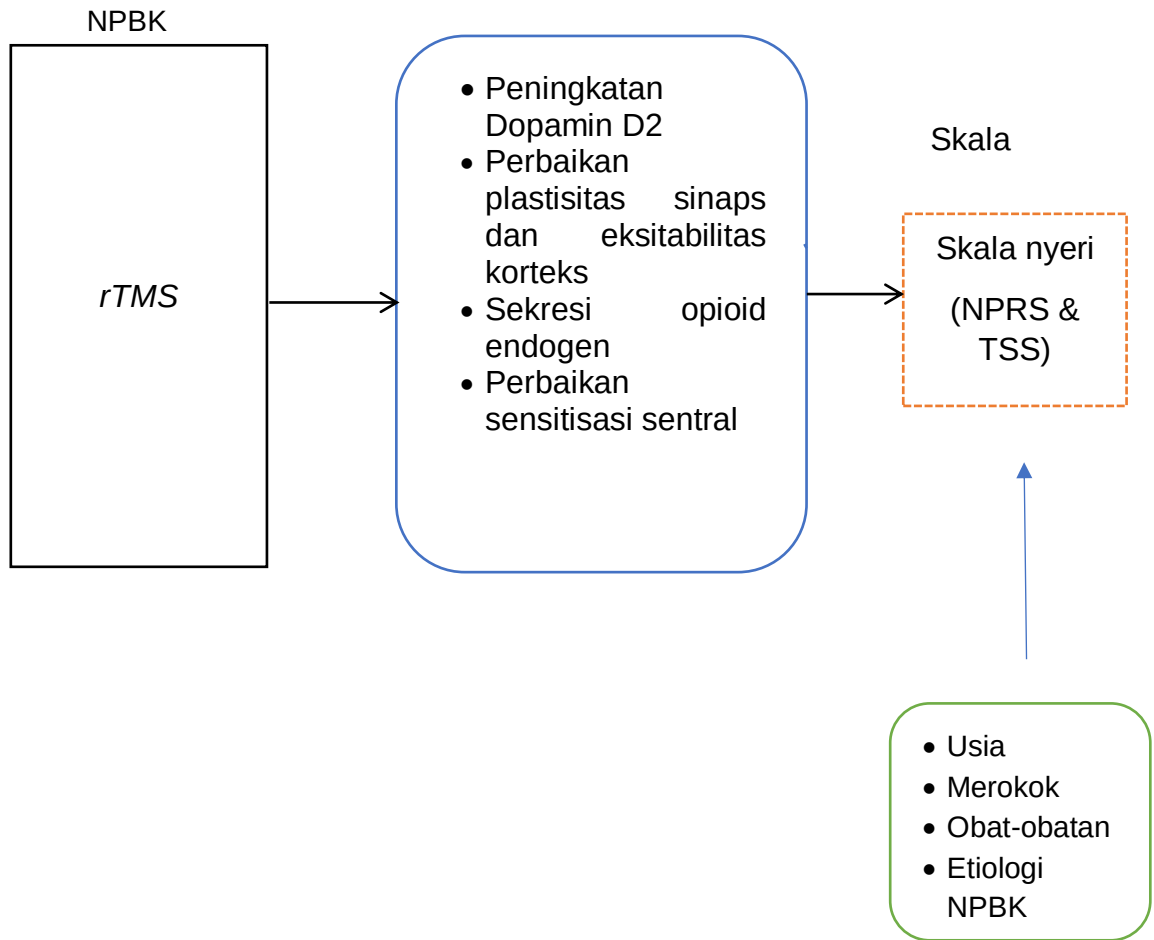
Selain itu peran anti nyeri dari rTMS adalah dengan menginduksi sistem opioid endogen dan menaikkan ambang batas nyeri. Sekresi opioid endogen dipicu oleh stimulasi korteks jangka panjang di sinaps dari *inhibition descending pathways* (Abdelkader et al., 2019; Shaker et al., 2017).

## 2.3 KERANGKA TEORI

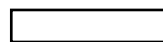




## 2.4 KERANGKA KONSEP



Keterangan :



: Variabel bebas



: Variabel antara



: Variabel tergantung



: Variabel perancu