

KARYA AKHIR

EFEK TINDAKAN STIMULASI MAGNETIK TRANSKRANIAL TERHADAP DERAJAT NYERI DAN KADAR BETA-ENDORFIN SERUM PADA PASIEN NYERI KANKER PAYUDARA

*The effect of Transcranial Magnetik Stimulation on Pain Intensity and
Opioid Use in Breast Cancer Patient and the Review of Beta-Endorphin
Serum*

NOOR RAMADHANIAH

C113216207



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EFEK TINDAKAN STIMULASI MAGNETIK TRANSKRANIAL
TERHADAP DERAJAT NYERI DAN KADAR BETA-ENDORFIN SERUM
PADA PASIEN NYERI KANKER PAYUDARA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

NOOR RAMADHANIAH

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

EFEK TINDAKAN STIMULASI MAGNETIK TRANSKRANIAL TERHADAP DERAJAT NYERI DAN KADAR BETA-ENDORFIN SERUM PADA PASIEN NYERI KANKER PAYUDARA

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Noor Ramadhaniah
Nomor Pokok : C113216207

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin


Pada tanggal 15 Juli 2022


Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

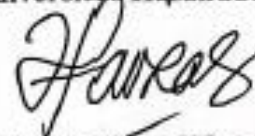
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp. An-KMN, FIPM
NIP. 19820422 200801 1 007


Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN, FIPM
NIP. 19741031 200801 1 0009

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-KIC
NIP. 19810411 201404 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Noor Ramadhaniah

NIM : C113216207

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia mempertanggungjawabkan sekaligus bersedia menerima sanksi yang seberat-beratnya atas perbuatan tidak terpuji tersebut. Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan sama sekali.

Makassar, November 2022

Yang membuat pernyataan



Noor Ramadhaniah

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Tuhan allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul **“EFEK TINDAKAN STIMULASI MAGNETIK TRANSKRANIAL TERHADAP DERAJAT NYERI DAN KADAR BETA-ENDORFIN SERUM PADA PASIEN NYERI KANKER PAYUDARA”**

Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat ijin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak – pihak tersebut antara lain adalah :

1. Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M. Si, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Ibu Prof. Dr. dr. Khaerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp.GK. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes, selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-KMN selaku pembimbing I dan Bapak Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN, FIPM selaku pembimbing II dan Bapak dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK, selaku pembimbing statistik atas

kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.

5. Bapak Prof. Dr. dr. Muh. Ramli AHmad, Sp.An-KAP-KMN-KAO,, Ibu dr. Madonna D. Datu, Sp.An-KMN, FIPM dan dr. Alamsyah A. A. Husain, Sp,An-KMN, selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
7. Seluruh keluarga; orang tua, istri dan anak yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini jauh dari sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, November 2022

Peneliti

ABSTRAK

NOOR RAMADHANIAH. *Efek Tindakan Stimulasi Magnetic Transcranial terhadap Derajat Nyeri dan Kadar Beta-Endorfin Serum pada Nyeri Kanker Payudara* (dibimbing oleh Nur Surya Wirawan dan A.M Takdir Musba)

Nyeri adalah keluhan yang sering dirasakan oleh pasien kanker. Benjolan tanpa rasa sakit adalah gejala pertama yang dirasakan pada kanker payudara. Pada lanjut, pasien kanker payudara mengalami rasa sakit yang sangat menyiksa karena keterlibatan struktur di dalamnya. Selain itu, nyeri juga dapat disebabkan oleh pengobatan kanker payudara itu sendiri. Stimulasi magnetik transkranial (SMT) merupakan metode baru stimulasi otak secara noninvasif untuk manajemen nyeri terkait kanker. Pada nyeri kronik, SMT terbukti menurunkan *Visual Analogue Score* (VAS) dan meningkatkan serum beta-endorfin. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek tindakan SMT terhadap intensitas nyeri dan kadar beta-endorfin serum serta korelasinya pada pasien nyeri kanker payudara. Penelitian ini merupakan penelitian prospektif percobaan acak terkontrol (*randomized controlled trial*) dengan desain pra uji-pasca uji kelompok kontrol. Sampel penelitian terdiri dari 2 kelompok, yaitu kelompok P-1 (kelompok dengan intervensi SMT) dan P-2 (kelompok kontrol) dengan jumlah sampel masing-masing 20 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan penilaian *numeric rating scale* (NRS) dan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar beta-endorfin serum sebelum dan sesudah intervensi. Data dianalisis menggunakan uji statistik Mann-Whitney dan Wilcoxon serta uji korelasi dengan uji Spearman. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan NRS lebih besar pada kelompok P-1 dibandingkan kelompok P-2 dengan nilai $p < 0.001$ dan terjadi peningkatan kadar beta-endorfin serum pada kelompok P-1 dibandingkan dengan kelompok P-2 dengan nilai $p < 0.001$. Hal ini berarti memiliki korelasi kuat ($r = 0.630$; $p < 0.001$). Tindakan SMT menyebabkan penurunan intensitas nyeri dan meningkatkan kadar beta-endorfin serum pada pasien nyeri kanker payudara dan ditemukan korelasi antarkedua variabel ini.

Kata kunci: nyeri kanker, SMT, NRS, beta-endorfin



ABSTRACT

NOOR RAMADHANIAH. *The Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Pain Intensity and Opioid Use in Breast Cancer Patients and the Review of Beta-Endorphin Serum* (supervised by Nur Surya Wirawan and A.M Takdir Musba)

Pain is commonly experienced by cancer patients. In the advanced stages of breast cancer, patients experience pain due to the involvement of other structures. The pain may also be caused by cancer treatment itself. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a new non-invasive brain stimulation method for pain management. TMS has been proven to decrease the Visual Analogue Score (VAS) and increase beta- endorphin serum level in chronic pain. The aim of this research is to find out the effect of TMS on pain intensity and opioid usage in breast cancer patients and the level of beta-endorphin serum and their correlation to patients with breast cancer. This research was a prospective randomized controlled trial with pretest-posttest control group. The sample were divided into two groups, namely group 1 (SMT intervention group) and group 2 (control group), each of which consisted of 20 people who met the criteria. Assessment for Numeric Rating Scale (NRS) and examination for beta- endorphin serum level were performed before and after intervention. The data were analyzed using Mann-Whitney and Wilcoxon statistical tests as well as correlation test with Spearman test. The results show that the decrease of NRS is bigger in P1 group compared to the one in P2 group with $p < 0.001$. There is an increase in beta- endorphin serum level in P1 group compared to the one in P2 group with $p < 0.001$, which indicates a strong correlation ($r = 0.630$; $p < 0.001$). SMT action causes a decrease in pain intensity and an increase in beta- endorphin serum level in breast cancer pain patients. Thus, it is indicated that there is a correlation between the two variables.

Keywords: cancer pain, TMS, SMT, NRS, beta-endorphin



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	
HALAMAN PENGAJUAN.....	i
LEMBAR PENGESAHAN (TESIS).....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Hipotesis Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Nyerri6
2.2. Nyeri Pada Kanker Payudara	27
2.3. Penilaian Nyeri Dengan Numeric Rating Scale (NRS)	36
2.4. Beta Endorfin Pada Nyeri Kanker	37
2.5. Stimulasi Magnetik Transkarnial.....	40
BAB III KERANGKA TEORI	
3.1. Kerangka Teori	53
BAB IV KERANGKA KONSEP	
4.1. Kerangka Konsep	53
BAB V METODE PENELITIAN	

5.1. Desain Penelitian	54
5.2. Tempat dan Waktu Penelitian	54
5.3. Populasi.....	54
5.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	54
5.5. Perkiraan Besar Sampel	54
5.6. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	56
5.7. Kriteria Drop Out	56
5.8. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik	56
5.9. Metode Kerja.....	56
5.10. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	58
5.11. Definisi Operasional	58
5.12. Kriteria Objektif	59
5.13. Pengolahan dan Analisa Data.....	59
5.14. Jadwal Peneltian.....	60
5.15. Alur Penelitian.....	61
5.16. Personalita Penelitian.....	62
BAB VI HASIL PENELITIAN	
6.1. Hasil.....	63
BAB VII PEMBAHASAN	
7.1. Pembahasan.....	71
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN	
8.1. Kesimpulan.	81
8.2. Saran.	81
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

No. Tabel	Judul Tabel	Hal
Tabel 1	Klasifikasi mekanik nyeri kanker	30
Tabel 2	Grup dan kelas obat untuk management nyeri kanker dan contoh spesifik	32
Tabel 3	Kelas obat adjuvant untuk management nyeri kanker dan contoh spesifik	33
Tabel 4	Skoring indeks faktor resiko nyeri post operasi pasien kanker payudara.....	34
Tabel 5	Efek samping penggunaan SMT	44
Tabel 6	Review studi yang membahas mengenai efikasi rSMT pada nyeri kronis	48
Tabel 7	Karakteristik responden.....	63
Tabel 8	Perbedaan Perubahan Intensitas Nyeri NRS antara Kelompok Intervensi SMT dan Kelompok Kontrol.....	64
Tabel 9	Perbandingan Perubahan Kadar Beta Endorfin Serum antara <i>Pre Test</i> dan <i>Post Test</i> antara Kelompok Intervensi SMT dan Kelompok Kontrol.....	66
Tabel 10	Korelasi Perubahan Intensitas Nyeri NRS Dengan Kadar Beta Endorfin Pada Pasien Nyeri Kanker Payudara.....	68
Tabel 11	Perbandingan Kebutuhan Opioid <i>Pre</i> Dan <i>Post Test</i> Antar Kelompok	69
Tabel 12	Perbandingan Antara Kebutuhan Opioid <i>Pre</i> Dan <i>Post Test</i> Masing-Masing Kelompok.....	69
Tabel 13	Perbandingan Kombinasi Analgetik <i>Pre</i> Dan <i>Post Test</i> Antar Kelompok.....	70
Tabel 14	Perbandingan Antara Kombinasi Analgetik <i>Pre</i> Dan <i>Post Test</i> Masing-Masing Kelompok.....	70

DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Judul Gambar	Hal
Gambar 1	Fase kanal ion natrium <i>voltage</i>	9
Gambar 2	Skema proses sensasi nyeri dirasakan oleh tubuh	10
Gambar 3	Anatomi spinal cord dengan potongan melintang).....	13
Gambar 4	Traktus spinotalamikus.....	17
Gambar 5	Lintasan nyeri.....	19
Gambar 6	Gambaran skematik glutamat dalam jalur transmisi sensasi nyeri.\.	22
Gambar 7	Neurotransmitter dan sinaps pada kornu dorsali.....	24
Gambar 8	Jalur modulasi nyeri sentral.....	25
Gambar 9	Diagram skema dari modulasi desenden.....	26
Gambar 10	Bentuk dari plastisitas neural.....	27
Gambar 11	Sinyal glutamat yang berperan dalam pembentukan tumor.....	29
Gambar 12	Anak tangga analgesi WHO untuk manajemen nyeri pada kanker...	32
Gambar 13	<i>Numeric Rating Scale</i>	36
Gambar 14	Mekanisme beta-endorfin dalam supresi pertumbuhan neoplastik dan progresi perkembangan tumor	40
Gambar 15	Pengaturan SMT,.....	42
Gambar 16	Orientasi coil.....	43
Gambar 17	Ringkasan skematik stimulasi gelombang theta pada rSMT.....	47
Gambar 18	Perbandingan intensitas nyeri (NRS) pada pasien kanker payudara <i>pre</i> dan <i>post test</i> pada masing-masing kelompok.....	65

Gambar 19	Perbandingan perubahan intensitas nyeri (NRS) pada pasien kanker payudara <i>pre</i> dan <i>post test</i> antar kelompok.....	65
Gambar 20	Perbandingan perubahan kadar beta endorfin serum pada pasien kanker payudara <i>pre</i> dan <i>post test</i> antar kelompok.....	67

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Kanker adalah salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, dari 18,1 juta kasus baru terdapat 9,6 juta kematian pada tahun 2018, hal ini meningkatkan secara signifikan beban pasien, keluarga, masyarakat dan sistem kesehatan. Nyeri adalah keluhan yang dirasakan dari 55% pasien kanker yang sementara menjalani terapi anti-kanker dan 66% pada pasien kanker stadium lanjut, metastasis, atau terminal.¹ Tujuan dari manajemen nyeri adalah untuk menghilangkan rasa nyeri sampai pada tingkat yang memungkinkan untuk diterima kualitas hidup.

Nyeri adalah salah satu gejala yang paling umum dan mengganggu yang dialami oleh pasien kanker. Nyeri kanker melibatkan faktor fisik, sosial, psikologis dan spiritual, yang semuanya termasuk dalam istilah "nyeri total", yang digunakan untuk merujuk kepada sifat nyeri dari multidimensi. Kontribusi masing-masing komponen bervariasi tergantung faktor individu dan keadaan yang dihadapi pasien. Oleh karena itu, persepsi nyeri dipengaruhi oleh beberapa variabel seperti kelelahan, insomnia, ketakutan, kecemasan, kemarahan, kesedihan, depresi, isolasi sosial, perubahan persepsi citra diri dan penurunan kapasitas fungsional.²

Nyeri pada kanker hingga saat ini masih menjadi masalah dunia karena merupakan salah satu masalah yang paling sering dilaporkan pada progresi kanker dan efek samping pengobatan kanker. Hal ini tentu akan mempengaruhi kualitas hidup pasien dengan kanker.²⁻⁴

Meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik nyeri yang ditemukan di antara jenis kanker, paling sering pada kanker kepala-leher dengan rasio 70%. Pada kanker jenis lain adalah 59% untuk gastrointestinal, 55% untuk paru-paru, 54% untuk payudara, 52% untuk urogenital, dan 60% untuk ginekologi. Dan pada keganasan hematologi, nyeri diamati pada 5% untuk leukemia, dan 38%

untuk limfoma, dan rasio ini mencapai 83% di bulan-bulan terakhir kehidupan, dan nyeri ini mungkin juga dialami selama proses diagnosis dan pengobatan aktif.⁵

Nyeri adalah masalah yang signifikan dan merupakan salah satu gejala yang paling tidak valid pada pasien kanker payudara yang dapat berpengaruh negatif terhadap status fungsional dan kualitas hidup. Benjolan tanpa rasa sakit adalah gejala pertama yang dirasakan pada kanker payudara. Pada stadium lanjut, pasien kanker payudara mengalami rasa sakit yang sangat menyiksa, karena keterlibatan struktur didalamnya, seperti otot dan tulang rusuk akibat gerakan dada. Etiologi nyeri pada kanker payudara adalah multifaktorial, dan ini mungkin karena pelepasan mediator inflamasi, penjararan (metastasis) ke jaringan lain seperti tulang, otot, dan struktur saraf, dan terkait nyeri dari pengobatan. Nyeri bisa kronis atau akut atau *breakthrough*, yang dapat terjadi bahkan setelah dilakukan pengobatan. Kemoterapi menyebabkan degenerasi saraf sensorik, menyebabkan nyeri neuropatik, dan radiasi menyebabkan perubahan mikrovaskular dan kompresi saraf. Pembedahan juga dapat menjadi penyebab nyeri jika terjadi kerusakan pada saraf intercostobrachial dan pembentukan neuroma. Perjalanan untuk sembuh sering menyebabkan peningkatan tekanan psikologis akibat nyeri kanker, dan penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan langsung antara berkembangnya tekanan emosional dengan durasi dan nyeri yang memberat.⁶

Pada studi prospektif *cross-sectional* oleh Costa *et al.*² di rumah sakit rujukan pusat onkologi di Brazil bagian timur laut dari bulan Juli 2014 - April 2015, didapatkan bahwa keluhan nyeri telah sangat lazim (71,7%) dari 400 sampel pasien kanker payudara.²

Glutamat memainkan peran penting dalam penjararan nyeri di pusat dan perifer termasuk berkembangnya menjadi nyeri kronis dan hipersensitivitas. Selain perannya dalam SSP, glutamat juga merupakan komponen metabolik penting dan molekul sinyal di perifer.⁷

Terdapat gangguan regulasi transporter glutamat pada pasien kanker.⁸ Glutamat memiliki peran yang penting terutama dalam proses sensitisasi pusat.⁹ Proses sensitisasi pusat terkait erat dengan kejadian nyeri kronis.⁹ Selain itu, Glutamin dan glutamat merupakan substansi bioenergi utama untuk pertumbuhan sel kanker.⁸ Hal

ini mendukung glutamat menjadi substansi yang berperan penting baik pada patogenesis kanker dan patofisiologi nyeri kronis.

Endorfin adalah morfin endogen, lebih poten dibandingkan morfin yang bertindak sebagai neuropeptide yang dihasilkan oleh kelenjar pituitary melalui hipotalamus sebagai respon dari stress psikis, nyeri, seks, latihan fisik, yoga, meditasi, akupuntur, terapi musik. Stress adalah salah satu factor predisposisi dari kanker dengan mengaktifasi mediator inflamasi seperti IL-1 dan TNF- α , dan diikuti oleh progresi tumor.¹⁰

Manajemen nyeri pada kanker membutuhkan penilaian nyeri yang kritis serta evaluasi pasien yang teliti termasuk penilaian psikologis.^{6,11} Penggunaan opioid hingga saat ini masih menjadi pengobatan farmakologis yang paling efektif untuk nyeri pada pasien kanker. Akan tetapi, penggunaan opioid untuk waktu yang lama juga akan menyebabkan efek samping yang signifikan seperti endokrinopati, depresi, gangguan pernafasan saat tidur, gangguan penyembuhan luka, potensi penyalahgunaan zat opioid dan gangguan kognitif.³ Jika belum membaik, penggunaan terapi non-farmakologis dapat dipertimbangkan.⁶

Stimulasi Magnetik Transkraniyal (SMT) merupakan metode baru stimulasi otak secara non-invasif untuk pengobatan gangguan psikiatri dan neurologi yang ternyata memiliki banyak fungsi untuk manajemen kanker dan nyeri terkait kanker.^{12,13} Penggunaan SMT terbukti menurunkan *Visual Analogue Score* (VAS) dan diestesi pada pasien post-kemoterapi, perbaikan kognitif pada gangguan kognitif terkait kemoterapi dan peningkatan *1-year overall survival* pada pasien kanker.¹⁴⁻¹⁷ Selain itu, terdapat korelasi positif kadar glutamat dan glutamin pada durasi interval antar SMT repetitif (SMTr).¹⁸

Dari penelitian-penelitian terbaru menggunakan positron-3D emisi topografi memperlihatkan bahwa penggunaan SMTr terhadap M1 untuk meredakan nyeri mengaktifasi sistem opioid endogen dalam jaringan otak secara luas yang berhubungan dengan proses nyeri dan stimulus yang menonjol. Penggunaan frekuensi tinggi SMTr dengan 5-20 Hz telah terbukti memberikan efek analgesik.¹⁹

Akan tetapi, walaupun dengan potensi SMT yang besar dalam pengobatan nyeri kanker dan penderitaan yang ditimbulkan kanker. Masih sedikit literatur dengan

bukti kuat yang mempelajari hubungan SMT dan terapi nyeri kanker. Maka dari itu, penelitian terkait SMT dan terapi nyeri kanker menjadi sangat penting.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dilakukan perumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat penurunan intensitas nyeri pada pasien kanker payudara yang dilakukan intervensi SMT?
2. Apakah terdapat peningkatan kadar beta-endorfin serum pada pasien kanker payudara yang dilakukan intervensi SMT?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek tindakan SMT terhadap derajat nyeri dan kadar beta-endorfin serum serta korelasinya pada pasien nyeri kanker payudara.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai skor NRS pada kelompok pasien kanker payudara yang dilakukan intervensi SMT.
2. Menilai skor NRS pada kelompok pasien kanker payudara yang tidak dilakukan intervensi SMT.
3. Membandingkan skor NRS pada kelompok pasien kanker payudara yang dilakukan intervensi SMT dengan kelompok pasien kanker payudara yang tidak dilakukan intervensi SMT.
4. Menilai kadar beta-endorfin serum pada kelompok pasien kanker payudara yang dilakukan intervensi SMT.
5. Menilai kadar beta-endorfin serum pada kelompok pasien kanker payudara yang tidak dilakukan intervensi SMT.

6. Membandingkan kadar beta-endorfin serum pada kelompok pasien kanker payudara yang dilakukan intervensi SMT dengan kelompok pasien kanker payudara yang tidak dilakukan intervensi SMT.
7. Menilai korelasi antara intensitas nyeri dengan kadar beta-endorfin serum pada pasien kanker payudara.

1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Intervensi SMT sebagai modalitas penanganan nyeri non-farmakologi pada pasien kanker payudara efektif dalam menurunkan intensitas nyeri dan meningkatkan kadar beta-endorfin serum.

1.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Memberikan informasi mengenai penurunan intensitas nyeri pada pasien kanker payudara yang dilakukan intervensi SMT
2. Memberikan informasi mengenai adanya peningkatan kadar beta-endorfin serum pada pasien kanker payudara yang dilakukan intervensi SMT
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan hasil yang dapat diaplikasikan secara klinis.
4. Memberikan dasar landasan untuk penelitian lain terkait intervensi SMT sebagai modalitas untuk manajemen nyeri kanker ke depannya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nyeri

2.1.1. Definisi Nyeri

Menurut *International Association for the Study of Pain (IASP)* 2020, nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan, atau menyerupai yang berhubungan dengan, kerusakan jaringan aktual atau potensial.²⁰ Sebagai catatan:

- 1). Nyeri adalah pengalaman pribadi seseorang yang derajat keparahannya dipengaruhi oleh faktor biologis, psikososial, dan sosial.
- 2). Nyeri dan nosisepsi adalah dua fenomena berbeda. Nyeri tidak dapat disimpulkan hanya dari aktifitas sensorik neuron.
- 3). Melalui pengalaman hidup, masing-masing individu belajar tentang konsep nyeri.
- 4). Seseorang yang mengeluh pengalaman mengenai nyeri harus dihargai.
- 5). Meskipun nyeri memiliki peran adaptif, mungkin memiliki efek buruk pada fungsi dan kesejahteraan sosial dan psikologis.
- 6). Penjelasan verbal hanyalah beberapa kebiasaan untuk mengekspresikan nyeri; ketidak mampuan untuk komunikasi bukan berarti manusia atau hewan tersebut tidak mengalami nyeri.

Banyak yang berperan dalam timbulnya sensasi nyeri seperti neuron tipe sensoris, nosiseptor, kanal ion dan sistem saraf pusat.²¹ Berbagai area otak seperti hipotalamus, amigdala, thalamus, korteks somatosensoris, insula, korteks cinguli anterior dan korteks prefrontal berkaitan erat dengan perasaan dan pengalaman nyeri.²² Nyeri bertujuan untuk mencegah kerusakan jaringan dan melindungi tubuh ketika dalam proses penyembuhan terhadap stimulus yang memiliki potensi yang dapat merusak jaringan.^{21,23}

Stimulus nyeri dideteksi oleh nosiseptor yang merupakan *free nerve ending* pada jaringan dan organ. Nosiseptor cenderung memiliki ambang batas yang tinggi sehingga hanya akan memberikan respon terhadap stimulus yang berbahaya.²³

Ketika terdapat stimulus berbahaya yang dideteksi nosiseptor, akan dihasilkan impuls yang kemudian akan dilakukan konduksi dengan kanal ion natrium sepanjang saraf aferen sensorik.²³ Walaupun nyeri seringkali terkait penyakit atau potensi cedera, nyeri juga dapat terkait dengan keadaan emosional seseorang.²² Pasien dengan kondisi kesakitan memiliki berbagai variasi luaran klinis. Kondisi nyeri akut akan berakhir setelah proses penyembuhan luka secara fisiologis. Pada kondisi tertentu, nyeri akut kemudian menjadi maladaptif, dapat berkembang menjadi nyeri kronis yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien.^{22,23}

2.1.2. Patogenesis dan Patofisiologi Nyeri

2.1.2.1. Mekanisme Nosisepsi Perifer

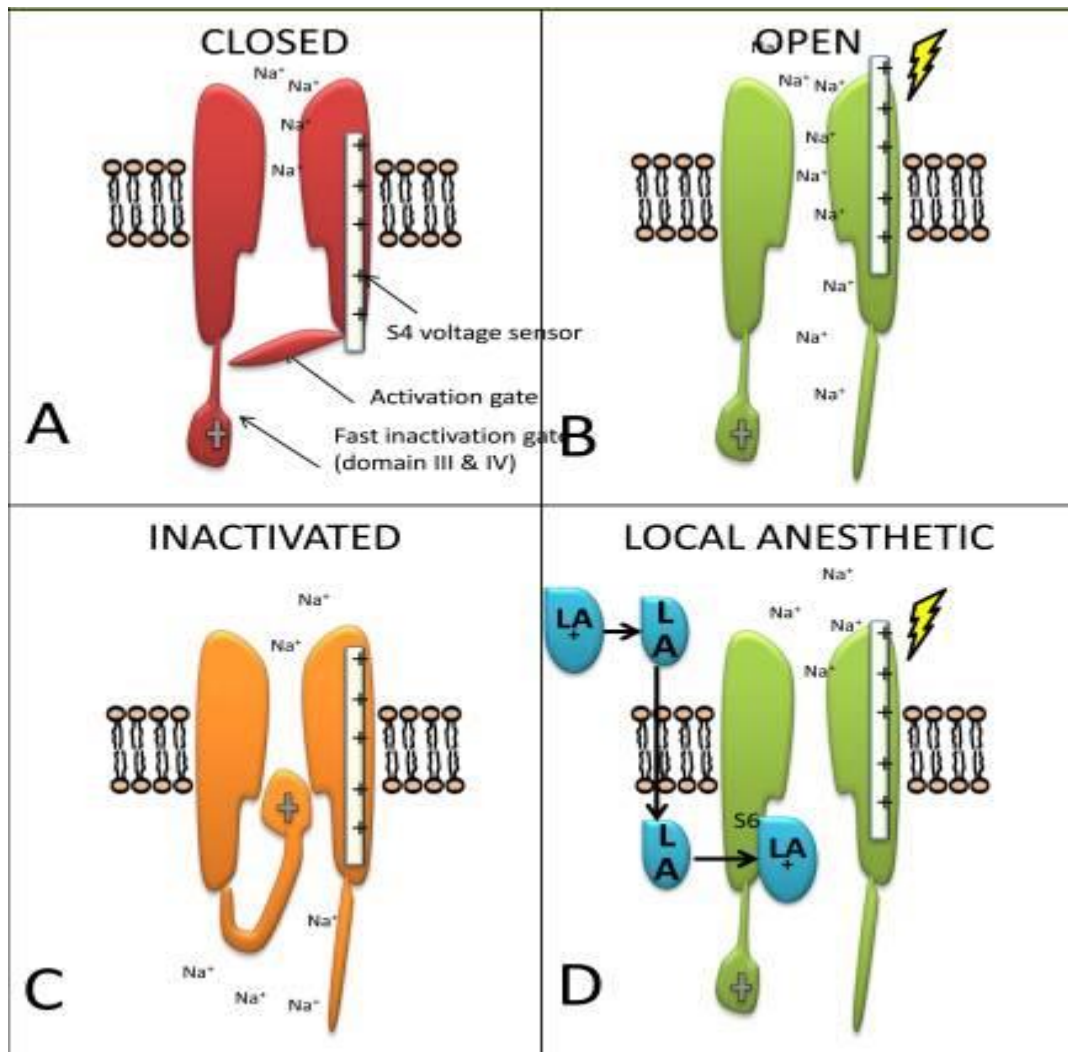
Langkah pertama dalam proses nyeri adalah konversi stimulus di perifer pada serabut sensorik nosiseptif menjadi suatu potensial aksi. Jika suatu stimulus memiliki intensitas yang cukup untuk mencapai ambang potensial aksi, maka terjadilah impuls saraf. Impuls saraf menjalar di sepanjang serabut aferen primer ke sistem saraf pusat.²⁴

Aferen primer adalah neuron pseudounipolar, di mana satu proses dibagi menjadi dua akson perifer dan sentral. Badan sel aferen ini terletak dalam sistem saraf perifer di akar saraf posterior atau akar saraf kranial ganglia. Akson perifer berjalan ke kulit, otot, tendon, atau sendi di mana ia bercabang menjadi serabut terminal. Setiap serabut terminal berakhir pada atau membentuk reseptor somatosensori. Akson pusat berjalan ke sistem saraf pusat.²⁴

Serabut somatosensori perifer dibagi menjadi 3 kelompok. Yang pertama adalah serabut A- α , A- β , atau A- γ , serabut saraf besar bermielin yang memiliki daya konduksi yang cepat. Mereka terlibat dalam sentuhan dan propriosepsi tetapi tidak terlibat pada persepsi noxius. Tipe kedua adalah serabut A- δ yang kecil dan konduksi lambat. Beberapa terlibat dengan sensasi nyeri. Mereka terdiri dari 2 jenis. Beberapa memiliki ambang batas yang tinggi, hanya menanggapi stimulasi mekanik yang intens, dan yang lainnya merespons terhadap suhu. Keterlibatan serabut A- δ biasanya dirasakan sebagai sensasi nyeri tajam. Tipe ketiga adalah

serabut C. Berukuran kecil, serabut saraf tidak bermielin dan memiliki daya konduksi yang sangat lambat, yang sebagian besar terlibat dalam persepsi nyeri. Serabut C merupakan polimodal dan merespons terhadap rangsangan mekanik, suhu, dan kimia yang berbahaya. Sensasi nyeri yang dirasakan lebih sering dirasakan sebagai nyeri yang membakar. Ada sejumlah subtipe reseptor. Rasa panas sering dimediasi oleh TRPV1-3 dan TREK1, tekanan mekanik dimediasi oleh MDEL7 dan TREK1, dan stimulus asam atau kimia dimediasi oleh ASIC.²⁴

Potensial Aksi menyebar di sepanjang serabut saraf dan hal ini merupakan dasar mekanisme transmisi sinyal pada sistem saraf. Potensial aksi menyebar disepanjang perjalanan serabut saraf melalui mekanisme depolarisasi sistem saraf. Depolarisasi di sepanjang serabut saraf inilah yang kita kenal dengan istilah impuls saraf. hal ini didasarkan oleh adanya perbedaan konsentrasi ion natrium dan kalium antara intra-seluler dan ekstra-seluler.

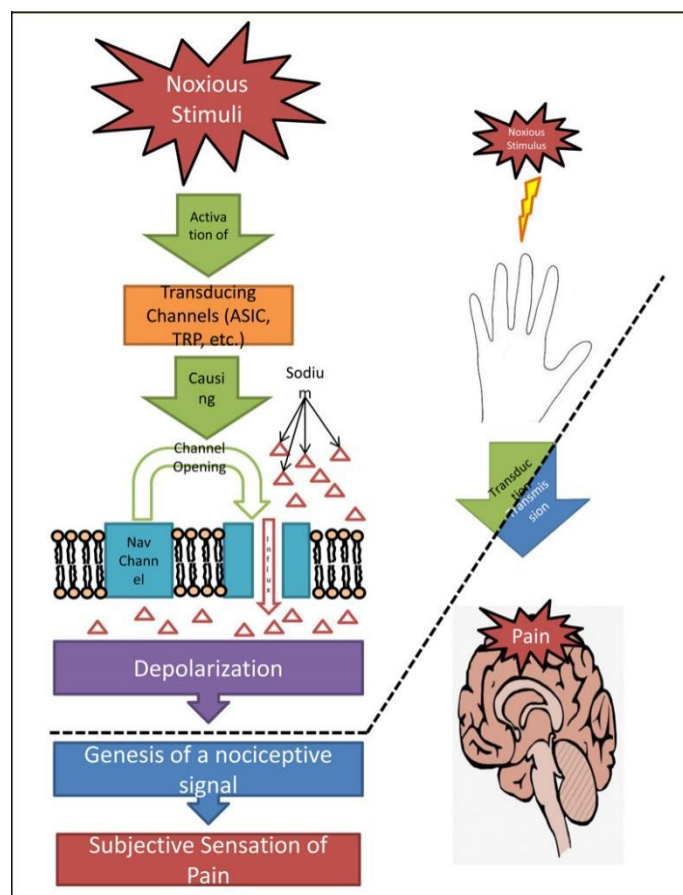


Gambar 1. Fase kanal ion natrium *voltage*
 Dikutip dari: McEntire DM, *et al.*²³

Terdapat beberapa fase pada kanal ion sodiium *voltage* yakni:²⁵

- 1). Keadaan tertutup, *activation gate* menutup porus kanal ion dan mencegah masuknya ion natrium sehingga tidak terjadi propagasi sinyal.
- 2). Stimulus nyeri dapat menyebabkan depolarisasi membran yang kemudian dideteksi oleh sensor *S4 voltage*. *Activation gate* kemudian terbuka dan ion natrium masuk dan menyebabkan potensial aksi dan propagasi sinyal nosiseptif.

- 3). Setelah ion natrium masuk, *inactivation gate* yang bermuatan positif akan secara elektrostatik terdorong untuk menghambat porus dan mencegah masuknya ion lebih lanjut.
- 4). Obat anestesi akan menyebrangi membran lipid bilayer dalam keadaan tidak bermuatan dan kemudian berikatan dengan subunit S6 dan menjadi bermuatan positif. Hal ini akan menyebabkan kesulitan influx ion Natrium terkait gaya tolak sesama ion positif.



Gambar 2. Skema proses sensasi nyeri dirasakan oleh tubuh.
Dikutip dari: McEntire DM, *et al.*²³

Sensasi nyeri, "nosisepsi" dimediasi oleh banyak pembawa pesan molekuler intraseluler dan ekstraseluler. Nosiseptor, diaktifasi oleh stimulus khusus tertentu, kemudian mengirimkan informasinya melalui glutamat, sebuah neurotransmiter eksitatori. Mediator inflamasi juga disekresikan pada tempat cedera untuk merangsang aktivasi nosiseptor lebih lanjut. Ini dikenal sebagai "*inflammatory soup*" dan terdiri dari bahan kimia seperti peptida (yaitu, bradikinin), neurotransmiter (yaitu, serotonin), lipid (yaitu, prostaglandin), dan neurotropin (yaitu, *nerve growth factor*). Kehadiran molekul-molekul ini mengeksitasi nosiseptor atau menurunkan ambang aktivasinya, menghasilkan transmisi sinyal dari aferen ke kornu dorsalis spinal cord. Mereka juga menginisiasi peradangan neurogenik, dimana proses oleh nosiseptor aktif melepaskan neurotransmiter (yaitu, substansi P) dari terminal perifer. Hal ini menyebabkan vasodilatasi, yang mengakibatkan kebocoran protein dan cairan ke dalam ruang ekstraseluler dekat dengan ujung terminal dari nosiseptor. Ini kemudian merangsang sel-sel imun, yang juga berkontribusi pada *inflammatory soup*. Karena perubahan dari neurokimia ini, serabut A- δ dan C teraktifasi.²⁴

Nosiseptor ini merespon ketika ada stimulus yang menyebabkan kerusakan jaringan. Beberapa substansi yang terlibat termasuk: globulin dan protein kinase, yang dilepaskan dari kerusakan jaringan, dan secara aktif dapat menghasilkan nyeri. Asam arakidonat juga dilepaskan selama kerusakan jaringan, yang kemudian dimetabolisme menjadi prostaglandin yang menghalangi penghabisan kalium dari nosiseptor dan membuat mereka lebih sensitif. Histamin juga dilepaskan ketika kerusakan jaringan merangsang sel mast, yang selanjutnya merangsang nosiseptor dan menyebabkan nyeri. Demikian pula, aktivasi *nerve growth factor* dipicu oleh kerusakan jaringan atau inflamasi, yang kemudian berikatan dengan reseptor TrKa di permukaan nosiseptor. Substansi P dan peptida kalsitonin *gene-related* dilepaskan oleh inflamasi atau kerusakan jaringan. Hal tersebut merangsang nosiseptor dan menyebabkan vasodilatasi dan edema. Demikian pula, serotonin, asetilkolin, dan adenosin trifosfat dikeluarkan oleh kerusakan jaringan dan juga merangsang nosiseptor. Dengan peningkatan metabolisme, pelepasan asam laktat juga merangsang nosiseptor.²⁴

2.1.2.2. Mekanisme Nosisepsi pada Tingkat Spinal Cord

Proses sentral aferen primer (badan sel terletak di akar ganglia dorsalis) bergabung dengan saraf kranial atau spinal dan masuk ke batang otak atau spinal cord. Di sana bersinaps dengan neuron somatosensori sekunder.²⁴

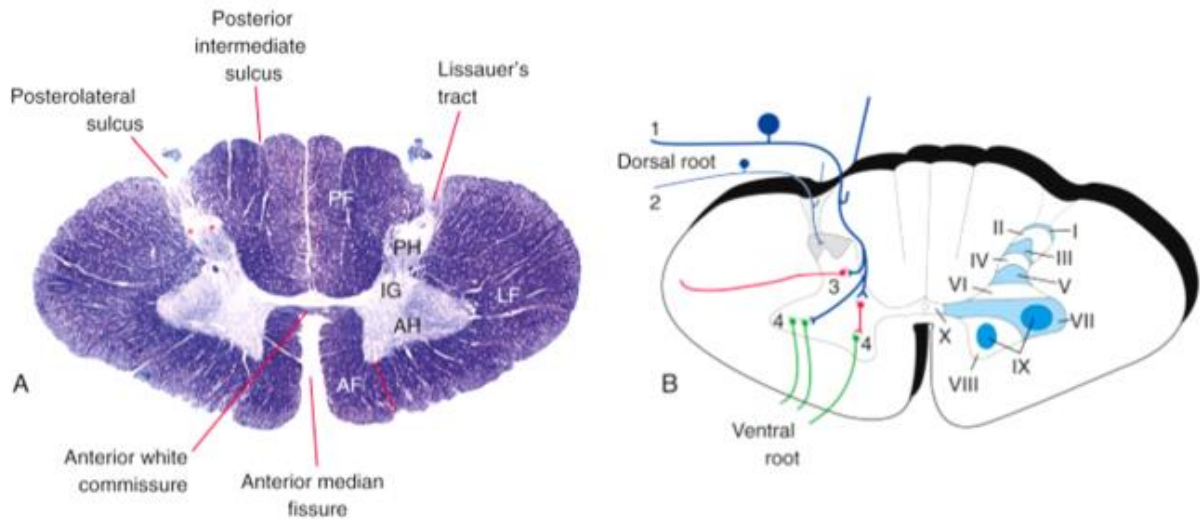
Akson tiba di lamina Rexed I dan II melepaskan agen neurokimia seperti glutamat, peptida vasoaktif, somatostatin, peptida *gene-related* kalsitonin, dan substansi P. Dan akan mengaktifkan neuron nosiseptif di spinal cord dan dapat melepaskan glutamat, yang selanjutnya mengaktifkan neuron dan akhirnya dapat membuat reseptor NMDA lebih sensitif terhadap glutamat dalam proses yang disebut sensitisasi sentral.²⁴

Namun, sebelum sensitisasi ini, informasi dari serabut nosiseptor yang diaktifkan diteruskan ke spinal cord oleh sel sensorik yang terletak di akar ganglia dorsalis. Bagian lateral dari serabut akar ganglion dorsalis mengandung sebagian besar akson yang tidak bermielin dan akson kecil yang bermielin yang membawa informasi nyeri dan suhu. Akson ini berakhir di lamina Rexed I, II, dan IV. Bagian medial dari serabut akar ganglion dorsalis membawa informasi terutama dari akson-akson yang bermielin dan berakhir di nukleus gracilis ipsilateral atau nukleus cuneatus, meskipun semua serabut saraf mengirimkan secara kolateral ke lamina Rexed yang berbeda.²⁴

Selanjutnya proses penghantaran sinyal nyeri terjadi di spinal cord. Gray matter-nya terbentuk dalam pola laminasi, di mana pola seluler masing-masing lamina adalah terdiri dari *cytoarchitecture* yang berbeda. Rexed diklasifikasikan menjadi 10 lamina atau lapisan yang berhubungan dengan fungsi masing-masing lamina. Lamina I-IV adalah berkaitan dengan sensasi eksteroseptif dan terdiri dari kornu dorsalis spinal cord. Lamina ini adalah lapisan utama proses nyeri.²⁴

Sel-sel lamina Rexed I merespons terutama terhadap rangsangan noksius dan suhu, dan akson-akson ini bergabung dengan traktus spinotalamikus kontralateral. Lamina Rexed I berkorespondensi dengan nukleus posteromarginalis. Lamina Rexed II berkorespondensi dengan substansia gelatinosa dan menanggapi stimulus noksius. Akson di lapisan ini menerima informasi dari sel-sel sensorik akar

ganglion dorsalis dan serabut fasikulus dorsolateral descendens. Mereka kemudian mengirim akson ke lamina Rexed III dan IV (jalur ini disebut fasciculus proprius).²⁴



Gambar 3. Anatomi spinal cord dengan potongan melintang, diwakili dalam hal ini oleh segmen servikal ke-8.

(A) Penampang melintang dari C8. (B) Lamina dari Rexed ditunjukkan di sebelah kanan, secara umum berbagai macam sel dan koneksi dari berbagai area yang berbeda ditunjukkan dari sebelah kiri. Aferen bermielin berat dan berdiameter besar (1) masuk ke medial melalui funikulus posterior, sedangkan aferen berdiameter kecil (2) masuk ke lateral dekat substansia gelatinosa. Ini berkorespondensi dengan jalur informasi taktil dan proprioseptif diproses, relatif terhadap informasi nyeri dan suhu. Aferen ini kemudian berhubungan interneuron (3) dan, dalam beberapa kasus, langsung berhubungan dengan neuron motorik (4). AF, funikulus anterior; AH, kornu anterior; IG, Intermediet Gray Matter; LF, funikulus lateral; PF, funikulus posterior; PH, Kornu posterior; tanda bintang menunjukkan substansi gelatinosa. Dikutip dari: Dinakar P, *et al.*²²

Lamina II memiliki konsentrasi substansi P yang tinggi dan reseptor opiat dan penting dalam modulasi sensorik. Oleh karena itu, lapisan ini membantu menentukan apakah pola suatu sensasi akan ditafsirkan sebagai sesuatu yang menyakitkan. Lamina V dan VI sebagian besar terlibat dalam proprioepsi. Neuron lamina Rexed V menerima informasi dari akson A- β , A- δ , dan C yang membawa informasi nosiseptif dari organ viseral. Banyak sel-sel dari lapisan ini diproyeksikan ke batang otak dan talamus melalui traktus spinotalamikus kontralateral dan ipsilateral. Lamina VII bertindak sebagai penghubung antara otot lurik ke otak tengah dan serebelum dan dapat dianggap sebagai zona perantara. Selain itu, semua neuron motorik viseral terletak di lamina VII dan mempersarafi neuron di ganglia

otonom. Lamina VIII-IX terdiri dari cornu ventral spinal cord dan terdiri dari neuron motorik α , β , dan γ yang aksonnya mempersarafi sebagian besar otot lurik atau rangka. Lamina X mengelilingi pusat kanal dan mengandung neuroglia.²⁴

2.1.2.3. Jalur Nosisepsi Spinokortikal

Pada akhirnya, terdapat traktus asending yang mentransmisikan informasi sensorik dari perifer ke sistem saraf pusat. Serabut-serabut saraf yang membawa informasi dibedakan menjadi 2 jenis, informasi taktil, tekanan, getaran, dan propriosespsi naik melalui kolumna dorsalis pada spinal cord. Mereka membentuk fasikulus gracilis dan kuneatus. Serabut-serabut saraf yang membawa informasi rasa nyeri, suhu, dan sentuhan kasar dari somatik dan visceral bergerak naik melalui traktus spinotalamikus lateral. Traktus spinotalamikus anterior membawa lebih banyak informasi rasa nyeri, suhu, dan sentuhan ke batang otak dan diensefalon.²⁴

2.1.2.4. Deteksi Kortikal terhadap Informasi Nosisepsi

Traktus spinotalamikus bersinaps di posterior nukleus marginal dari kornu posterior spinal cord. Akson-akson aferen sekunder berdekusasi di anterior komisura putih dari spinal cord dan membentuk bagian lateral dari traktus spinotalamikus di funikulus lateral. Oleh karena itu, serabut-serabut saraf di lateral traktus spinotalamikus kontralateral dengan sel asalnya dan area tubuh yang dipersarafinya. Akson tersebut bersilangan naik di spinal cord dan batang otak sebagai traktus spinotalamikus. Mereka berakhir di formasi retikuler batang otak atau *periaqueductal gray* pada otak tengah atau berlanjut ke diencefalon di mana mereka berakhir di nukleus ventral posterolateral dari talamus atau nukleus intralaminar talamus. Kemudian akson dari talamus (akson tersier) berjalan di bagian posterior kapsula interna dan berakhir di girus post sentral dan lobulus posterior parasentral dari lobus parietal. Daerah ini adalah daerah utama dari daerah kortikal primer yang menerima informasi tentang nyeri tajam dan diatur dalam peta somatotropik untuk memungkinkan akurasi lokalisasi nyeri. Proses nukleus intralaminar berakhir di insula dan girus rostral cingulata, yang terlibat dalam menerima informasi tentang nyeri tumpul atau nyeri dalam. Daerah-daerah tersebut

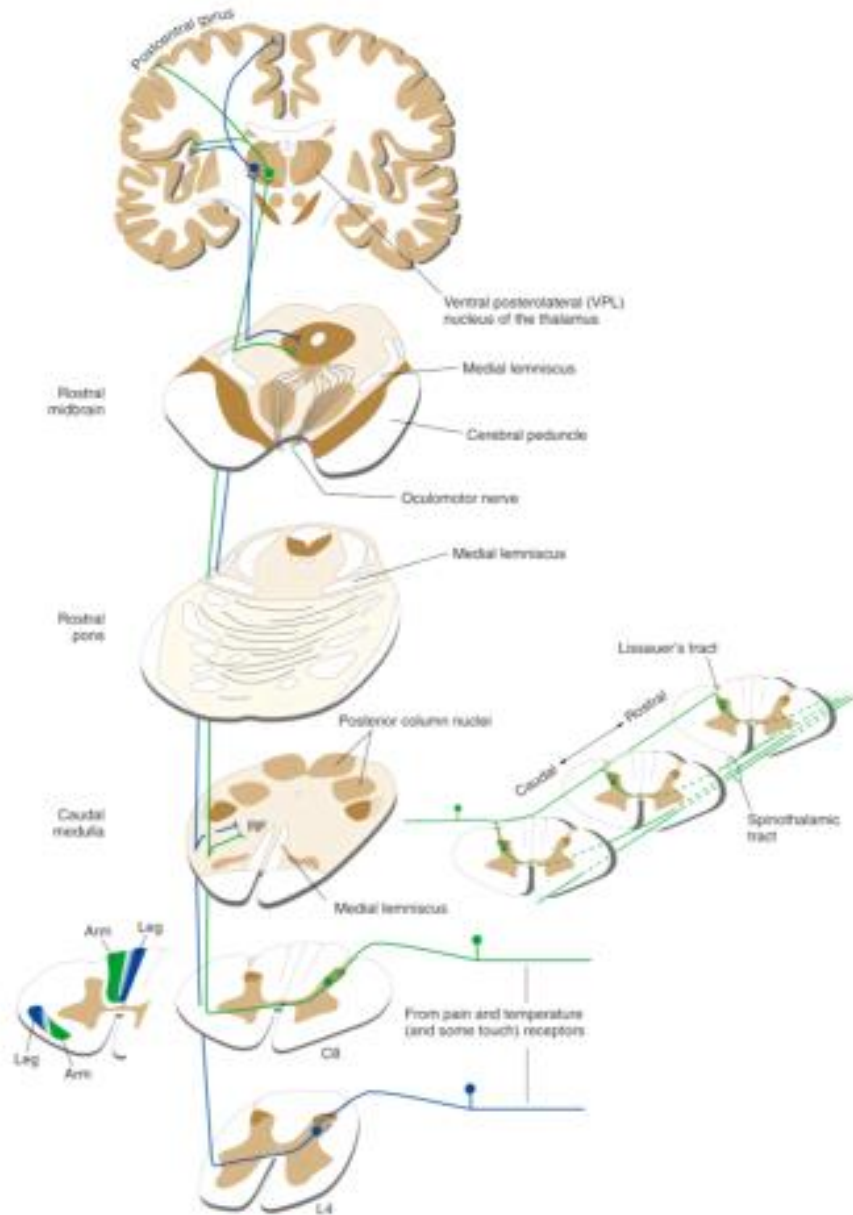
adalah biasanya bertanggung jawab untuk sensasi nyeri yang lebih berat dan yang lebih tahan lama berhubungan dengan berbagai karakteristik emosional dari nyeri.²⁴

Demikian pula, jalur trigeminal yang membawa informasi sentuhan kasar, nyeri, dan informasi suhu dari wajah. Jalur aferen trigeminal primer memiliki akson perifer A- δ dan C yang membentuk ujung saraf bebas di duramater dan wajah. Aferen primer terletak di saraf dan ganglia yang sama dengan jalur trigeminal sensorik yang khas. Begitu mereka memasuki batang otak, mereka membentuk traktus trigeminal, yang terletak dari pertengahan pons pada level C1. Kemudian bersinaps di nukleus trigeminal. Akson sekunder dari nukleus trigeminal kemudian berpotongan dan membentuk lemniskus trigeminal ventral pada sisi kontralateral dari asalnya. Mereka kemudian berakhir di retikular formatio batang otak dan kemudian berjalan aferen meninggalkan lemniskus trigeminal ventral dan berakhir di dekat *periaqueductal grey* atau berakhir di ventroposteromedial (VPM) dan nukleus intralaminar talamus. VPM memproses nyeri tajam, menusuk, dan inti intralaminar memproses nyeri tumpul, terbakar, nyeri dalam, serta suhu, dan sentuhan kasar. Kemudian akson aferen tersier dari talamus berjalan di bagian posterior kapsula interna dan berakhir di beberapa area korteks serebral. Akson VPM berakhir di korteks somatosensori primer, yang memberikan informasi nyeri yang bersifat tajam dan menusuk di daerah wajah. Prosesus nukleus intralaminar berakhir di girus cingulata dan insula, yang memberikan informasi di wajah untuk nyeri tumpul dan nyeri, suhu, dan sentuhan kasar, yang semuanya terlokalisasi dengan buruk.²⁴

Terdapat beberapa tipe reseptor yang termasuk dalam sinyal kejadian nyeri aferen. Sinyal ditransduksi ke traktus spinotalamikus menghasilkan pelepasan norepinefrin dari neuron lokus coeruleus yang memproyeksikan ke talamus. Hal ini kemudian menyampaikan informasi nosiseptif ke korteks somatosensori, hipotalamus, dan hipokampus. Oleh karena itu, norepinefrin mempengaruhi bagaimana informasi nosiseptif disampaikan untuk diproses di daerah kortikal dan subkortikal otak.²⁴

2.1.2.5. Jalur Nosisepsi Desenden

Reseptor opioid di sistem saraf perifer dan sentral dihambat oleh proses nyeri dan analgesia ketika distimulasi oleh opiat atau endogen opiat seperti endorfin, enkefalin, atau dinorfin, yang diatur oleh sistem modulatori nyeri desenden. GABA juga termasuk dalam modulasi nyeri dengan penambahan penghambatan desenden dari neuron spinal nosisepsi. Terminal dari jalur desenden berasal dari medula rostroventral dan nukleus batang otak yang lain serta nukleus traktus solitarus dan nukleus parabrakialis, nukleus retikuler dorsal, hipotalamus, dan korteks. Semua berinteraksi dengan serabut aferen, interneuron, dan neuron kornu dorsalis. Aksi dari situs ini dapat menekan atau meningkatkan bagian dari informasi nosiseptif ke *gray periaqueductal*, talamus, hipotalamus, nukleus parabrakial, nukleus traktus solitarius, amigdala, dan struktur lainnya yang terlibat dalam proses sekunder. Mereka mentransferkan informasi nosiseptif ke daerah kortikolimbik dan berinteraksi dengan area lain untuk memodulasi aktivitas jalur desenden.²⁴



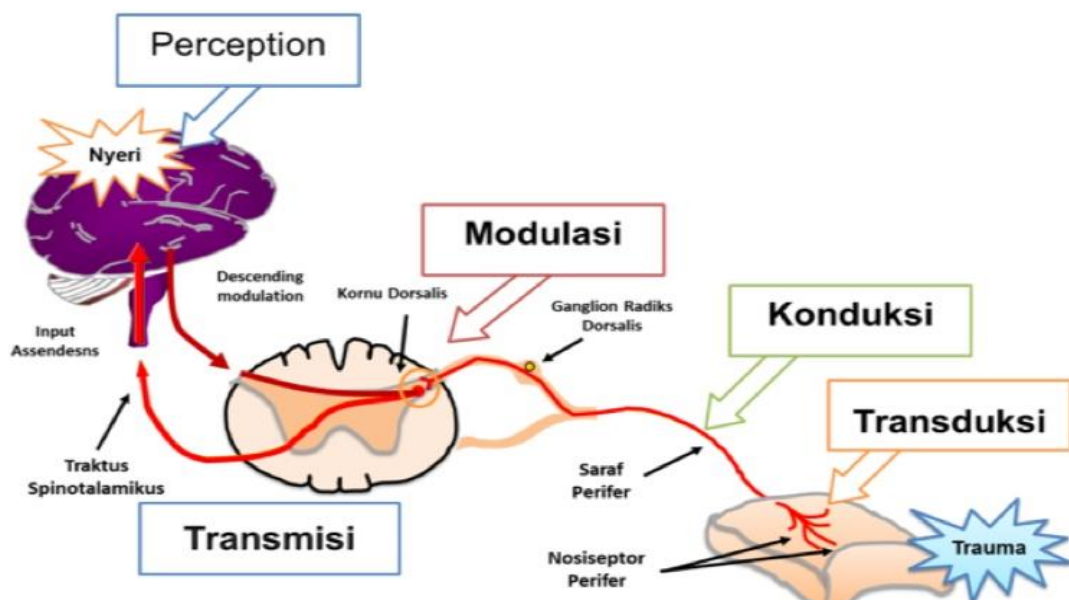
Gambar 4. Traktus spinothalamikus. Nyeri, suhu, dan beberapa sentuhan dan tekanan berakhir di kornu posterior. Serabut kedua atau yang lebih tinggi menyilang ditengah, membentuk traktus spinothalamikus, dan naik ke ventral posterolateral (VPL) nukleus talamus (dan juga ke nukleus talamus lainnya). Sel-sel talamus kemudian memproyeksikan korteks somatosensori pada girus postcentral, ke insula, dan ke area kortikal lainnya. Sepanjang jalur yang dilalui yaitu batang otak, serabut spinothalamikus memberikan banyak kolateral ke *formasi reticular* (RF). Sisipan di sebelah kiri menunjukkan laminasi serabut-serabut di kolumna posterior dan traktus spinothalamikus dengan urutan ekstremitas bawah-badan bagian bawah-badan bagian atas- ekstremitas atas. Sisipan di sebelah kanan menunjukkan formasi longitudinal traktus spinothalamikus. Aferen primer naik ke beberapa segmen di traktus Lissauer sebelum semua cabangnya berakhir; Persilangan serabut bergabung dengan traktus spinothalamikus bersama dengan inklinasi rostral. Akibatnya, sayatan kordotomi pada tingkatan tertentu akan memberikan banyak ruang untuk informasi yang masuk pada sisi kontralateral spinal cord pada tingkat tersebut, dan agar efektif, sayatan harus dibuat lebih tinggi dari level dermatom nyeri.
Dikutip dari: Dinakar P, *et al.*²²

Secara garis besar lintasan nyeri diatas diterangkan menjadi 5 tahapan, yaitu:
(25, 31)

- 1). Proses transduksi, merupakan proses perubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A δ mengalami perubahan yang disebut sensitisasi, peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya tenang dan perubahan aktivitas kanal ion dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh OAINS. Nosiseptor juga memiliki susunan saluran kalsium yang terlibat dalam memodulasi dan menghantarkan sinyal listrik dan dalam melepaskan transmitter, saluran kalsium dibentuk oleh tetramer dari empat subunit $\alpha 1$, masing-masing analog dengan salah satu subunit. Empat subunit yang dikodekan oleh protein saluran natrium, serta subunit $\alpha 2\delta$, β , dan γ . Gabapentinoid, gabapentin dan pregabalin, diperkirakan bekerja dengan memblokir saluran kalsium yang mengandung subunit $\alpha 2\delta$.
- 2). Proses konduksi, mengacu pada perambatan potensial aksi dari ujung nosiseptif perifer melalui serabut saraf bermielin atau tidak bermielin. Ujung serabut saraf sentral ini membentuk sinaps yang berhubungan dengan sel *second-order neuron* di dalam spinal cord. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestesi lokal.
- 3). Proses transmisi, mengacu pada transfer impuls noxius dari nosiseptor primer menuju sel dalam kornu dorsalis spinal cord. Saraf sensorik aferen primer dikelompokkan menurut karakteristik anatomi dan elektrofisiologi. Serabut A δ dan serabut C merupakan akson neuron unipolar dengan proyeksi ke distal yang dikenal sebagai ujung nosiseptif. Ujung proksimal serabut saraf ini masuk ke dalam kornu dorsalis spinal cord dan bersinaps dengan sel *second-order neuron* yang terletak dalam lamina (substansia gelatinosa) dan dalam lamina V (nucleus propius).
- 4). Proses modulasi, adalah proses interaksi antara sistem analgesik endogen yang dihasilkan oleh otak dengan rangsang noxius yang masuk di kornu posterior medulla spinalis. Analgesik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin, noradrenalin) dapat memblok rangsang noxius pada kornu posterior medulla

spinalis. Artinya kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan rangsang noksius ke neuron kedua tergantung dari peran dari analgesik endogen tersebut. Proses modulasi ini dipengaruhi oleh pendidikan, motivasi, status emosional dan kultur seseorang. Proses modulasi inilah yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi sangat subyektif orang per orang dan sangat ditentukan oleh makna atau arti suatu rangsang noksius. Proses modulasi ini dapat dipengaruhi oleh pemberian opioid eksogen dan gabapentinoid.

- 5). Persepsi, adalah hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri. akson dari sel saraf nosisepsi dan sel *Wide-dynamic range* (WDR) kornu dorsalis bersinaps dengan sel simpatis kornu anterolateral, neuron motorik kornu anterior, batang otak, otak tengah, dan thalamus. Sinaps yang dibentuk dengan neuron motorik kornu anterior yang bertanggung jawab terhadap respon berupa refleks menghindar muskuloskeletal akan adanya nyeri fisiologis.



Gambar 5. Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi. Dimodifikasi dari : Gottscalk A et al. Am Fam Physician 2001;63:198 and Kehlet H et al. AnesthAlag. 1993;77:1049. Dikutip dari: Tanra AH, et al.⁸³

2.1.3. Patofisiologi Perubahan Selama Transisi Nyeri Akut Menjadi Kronis

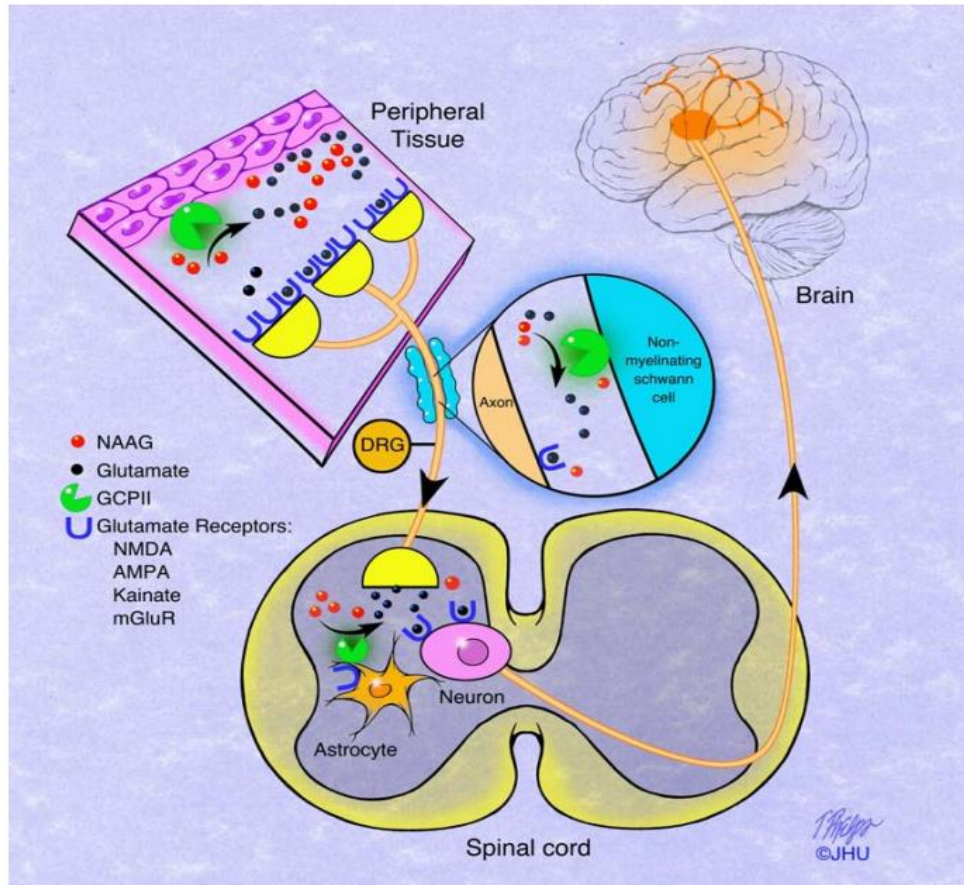
Nyeri juga dapat timbul dari perubahan sensitisasi yang terjadi pada tingkat perifer dan sentral.²⁶ Jika nyeri muncul berulang dan cukup intens, dapat terjadi sensitisasi perifer. Jika terjadi sensitisasi perifer, ambang batas untuk potensial aksi akan menurun sehingga respon akan lebih kuat terhadap stimulus yang sama. Hal ini terjadi akibat mediator kimia yang dilepaskan nosiseptor dan sel lain pada lokasi lesi atau inflamasi. Bradikinin, serotonin, prostaglandin, *nerve growth factor* dapat mengeksitasi nosiseptor atau menurunkan ambang batas dan memulai stimulus neurogenik akibat inflamasi dengan melepaskan substansi P. Pada keadaan nyeri kronis, sistem sensorik aferen baik stimulus nosiseptif dan non-nosiseptif akan mengalami sensitisasi. Glutamat diketahui memiliki kontribusi sensitisasi saraf perifer dengan reseptor AMPA dan NMDA.^{24,26,27} Dalam kondisi berlebihan, nosiseptor akan memberikan stimulus secara spontan dan menyebabkan sindrom klinis yang mana fungsi persepsi nyeri sudah tidak sebagai fungsi protektif. Hal ini disebut sebagai nyeri neuropatik yang menyebabkan stimulus normal yang tidak berbahaya akan dideteksi sebagai nyeri atau disebut *allodynia* dan sensasi nyeri yang berlebihan pada stimulus tidak menyenangkan yang minimal atau disebut sebagai hiperalgesia.

2.1.3.1. Aktifasi

Kejadian ini tergantung dari neuroplastisitas nosiseptor yang ditetapkan sebagai “autosensitisasi”, dimana ambang batas transduser nosiseptor menurun. Jika stimulus mengaktifasi sistem saraf perifer berulang-ulang tanpa aktifasi dari transduser, maka dapat meningkatkan sensitifitas dari membran terminal. Proses ini disebut dengan “heterodesensitisasi”. Proses ini terjadi dengan cepat merubah protein atau gerbang kalsium dan reversibel. Ketika proses ini terjadi pada tingkat ganglion dorsalis, hal ini disebut fenomena “*windup*.” Stimulus noksius yang intens menyebabkan keluarnya neuromodulator, glutamat, dan aktifasi gerbang NMDA mengakibatkan penjumlahan sementara rangsang lambat potensial post sinaps, depolarisasi neuron lebih lama, sehingga terjadi *windup* dari potensial aksi.²⁴

Diantara berbagai neurotransmitter yang berperan dalam sensasi nyeri dari sistem saraf perifer ke sistem saraf pusat, glutamat memiliki peran yang penting terutama dalam proses sensitisasi pusat.⁹ Proses sensitisasi pusat terkait erat dengan kejadian nyeri kronis.⁹

Stimulasi reseptor AMPA merupakan awal dari sinyal nosisepsi. Depolarisasi akan mengaktifkan reseptor AMPA. Dengan aktivasi reseptor AMPA, akan terjadi up-regulasi reseptor AMPA pada membran sinaps. Selain itu, reseptor AMPA juga terletak pada interneuron inhibisi GABAnergik pada kornu dorsalis dan berperan dalam meningkatkan pelepasan GABA (Gambar 6). Hal ini terkait dengan mekanisme modulasi proses nosiseptif. Reseptor AMPA memiliki hubungan dalam plastisitas sinaps terkait sinyal nosiseptif. Reseptor AMPA juga terlibat dalam ekspresi dan pemeliharaan sensitisasi kornu dorsal terhadap respon saraf. Pada studi dengan binatang, reseptor AMPA memiliki peran dalam keadaan nyeri menetap.²⁸ Selain AMPA, terdapat reseptor NMDA yang dapat menginduksi nosisepsi. Hiperalgnesia dan *allodynia* terhadap stimulus panas dan sentuhan terlihat jelas ketika aktivasi NMDA. Perubahan ekspresi NMDA pada saraf perifer diamati pada kondisi neuropati dan kondisi nyeri akibat inflamasi.²⁸



Gambar 6. Gambaran skematik glutamat dalam jalur transmisi sensasi nyeri.
Dikutip dari: Wozniak KM, *et al.*²⁵

Reseptor AMPA dan NMDA memiliki keterkaitan dalam kejadian nyeri kronik dan depresi. Peningkatan aktivitas sistem eksitasi dan penekanan sistem inhibisi oleh glutamat akan menginduksi hiperalgesia sentral yang menyebabkan nyeri menetap.²⁹ Akan tetapi, berdasarkan studi meta-analisis, komposisi neurometabolik akan berbeda tergantung pada kondisi nyeri yang muncul.³⁰

2.1.3.2. Modulasi

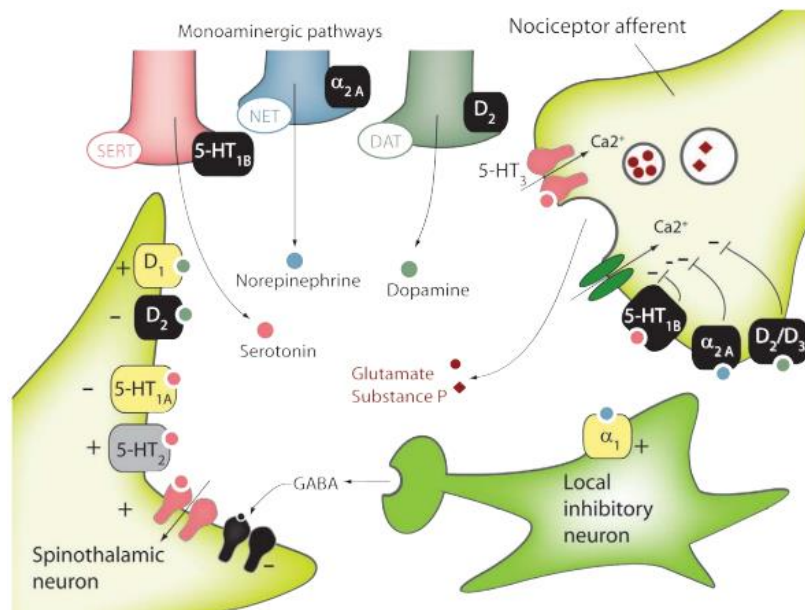
Sensitisasi perifer di inisiasi oleh kandungan dari intraseluler seperti adenosin, bradikinin, histamin, sitokin, prostaglandin, dan *nerve growth factor* merangsang terminal nosiseptor dan transduser. Dengan stimulus nyeri yang berlangsung, respon nyeri terus-menerus terhadap fosforilasi dari reseptor atau gerbang ion atau

meregulasi protein pada saraf sensorik primer. Secara simultan jalur intraseluler melalui serine atau treonin dan kaskade tirosin kinase menghasilkan aliran depolarisasi yang lebih kuat dan berkelanjutan.²⁴

Sensitisasi sentral adalah hasil dari input perifer yang ditingkatkan dan berkelanjutan pada satu waktu di saraf kornu dorsalis. Jalur intraseluler yang dihasilkan mirip dengan sensitisasi perifer. Penekanan “inhibisi” dari GABA sentral atau jalur glisinergik selanjutnya mengaktifkan proses sensitisasi sentral. Aktifasi ini terbatas pada satu sinaps menghasilkan sebuah transmisi “homosinaps”. Ketika homosinaps menyebar ke neuron-neuron terdekat maka disebut dengan transmisi “heterosinaps”. Transmisi heterosinaps menghasilkan penyebaran nyeri nondermatom yang menyebar melebihi luasnya cedera. Gerbang NMDA diaktifasi oleh glutamat, ketika terfosforilasi, sehingga meningkatkan aktivasi gerbang. Stimulus dibawah ambang batas sekarang dapat mengaktifasi neuron dorsalis membentuk dasar dari proses sensitisasi sentral.²⁴

Neurotransmitter serotonin, norepinefrin dan dopamin dengan reseptor 5-HT_{1B}, α_2 , dan D₂/D₃ memiliki aksi antinosisseptif dengan mengurangi pelepasan neurotransmitter pada nosiseptor aferen. Sedangkan, neurotransmitter serotonin dan dopamin dengan reseptor 5-HT₂, 5-HT₃ and D₁ memiliki efek pronosisseptif (Gambar 7).³¹ Stimulus nosiseptif berulang atau inflamasi yang lama dapat mengakibatkan perubahan pada saraf perifer seperti:³²

- 1). Penurunan ambang nyeri pada saraf aferen primer
- 2). Fosforilasi protein kinase A dan C
- 3). Aktivasi reseptor TRPV1
- 4). Upregulasi Natrium *voltage gated ion channel* dan reseptor TRPV1 di kornu dorsalis
- 5) Meningkatnya produksi substansi P dan GCPR pada perifer dan spinal cord

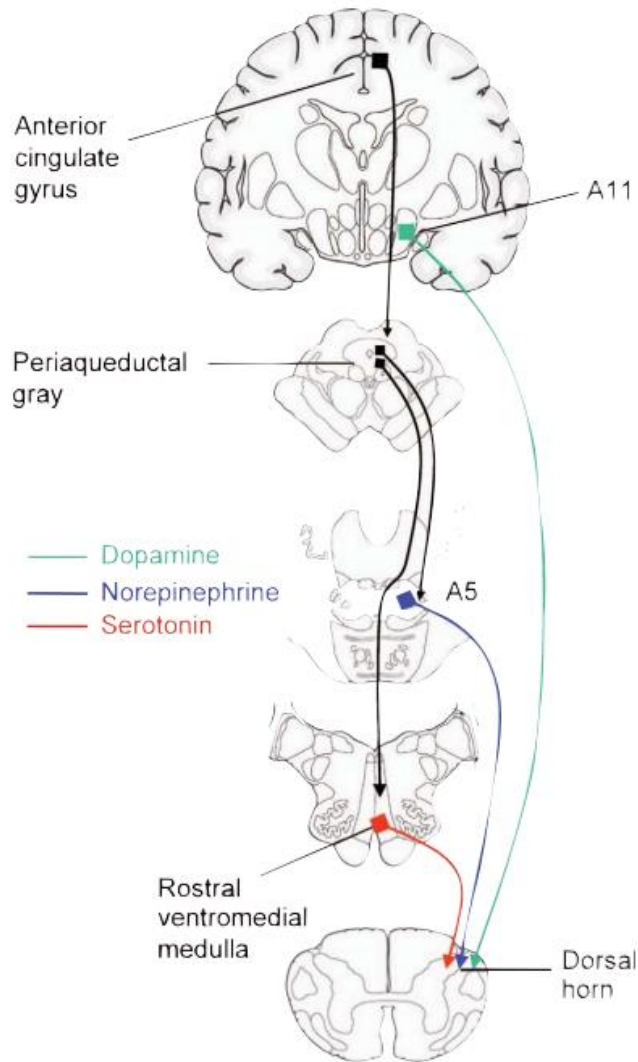


Gambar 7. Neurotransmitter dan sinaps pada kornu dorsalis
Dikutip dari: Benarroch EE.²⁶

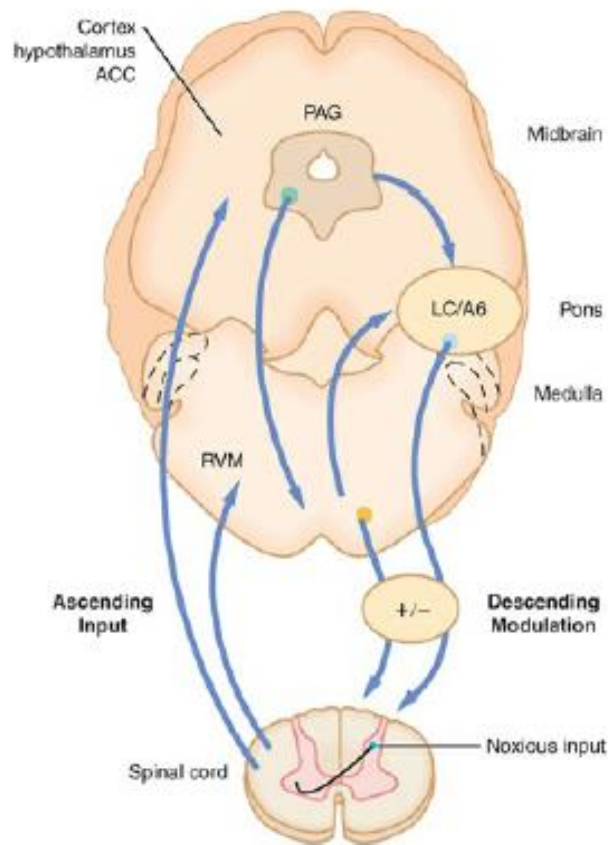
Paparan dari stimulus noksius yang terus menerus menyebabkan inflamasi atau nyeri neuropatik akibat dari perubahan struktural dan fungsi neuron yang permanen. Perubahan ini dapat diketahui di sinaptik neuromodulator, gerbang ion di membran terminal, reseptor *G-protein-coupled* dan protein *growth-associated* dan struktur protein. Perubahan transkripsi pada neuron terjadi dari transport retrograd dari target abnormal yang berasal dari *growth factor* dan aktifitas elektrik abnormal dari aktivasi gerbang ion kalsium yang telah berubah. Kaskade MAPK/pCREB berimplikasi dalam proses ini. Keduanya secara konstitutif mengekspresikan gen dan menginduksi gen baru karena perubahan fenotip dari neuron. Cedera saraf juga menginduksi reorganisasi dari serabut A pada sel-sel kornu dorsalis karena tertunda hilangnya serabut C. Sehingga serabut A bersinaps pada lokasi serabut C di spinal cord dan mengekspresikan neuromodulator terkait nyeri.²⁴

Sensitisasi perifer dapat menyebabkan perubahan sel post sinaps sehingga dapat bereaksi lebih intens terhadap segala stimulus. Hal ini disebut sebagai sensitisasi sentral.²⁷ Pada sistem saraf pusat, terjadi input serotonin pada kornu posterior/kornu dorsalis berasal dari neuron rostral ventromedial medulla (RVMM). Kemudian,

RVMM menerima proyeksi impuls dari *periaqueductal gray*. Jalur serotonin PAG-RVMM merupakan sistem modulasi nyeri endogen primer dan merupakan target anestesi opioid supraspinal (Gambar 8).³¹



Gambar 8. Jalur modulasi nyeri sentral
Dikutip dari: Benarroch EE.²⁶

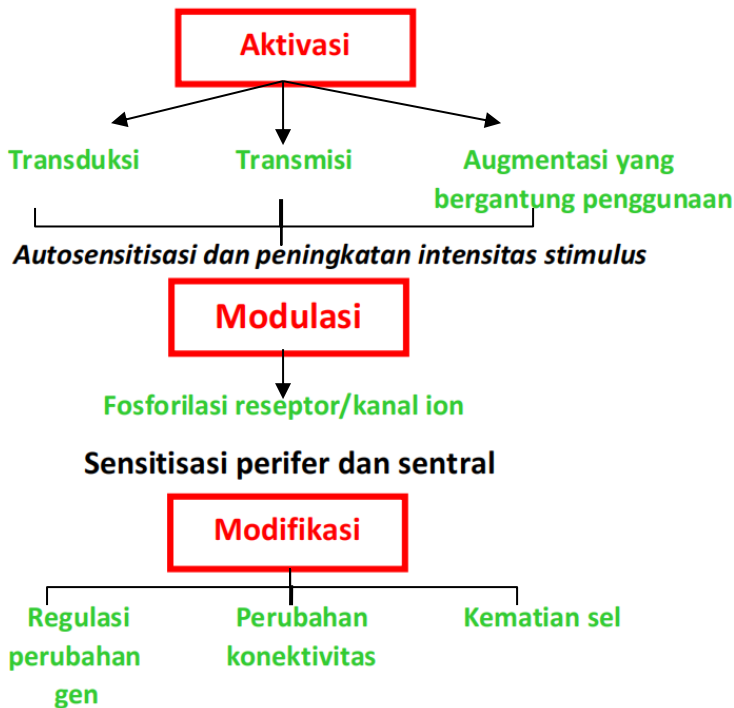


Gambar 9. Diagram skema dari modulasi desenden yang mempengaruhi proses nosisepsi di spinal. Banyak bagian didalam otak yang penting seperti midbrain periaqueductal grey (PAG), locus coeruleus/A6 (LC/A6), dan rostral ventromedial medulla (RVM). Bagian-bagian ini saling terhubung dan teraktifasi oleh informasi nosisepsi asenden, dan berfungsi sebagai estafet untuk bagian otak yang lain yang diketahui sebagai tempat proses modulasi termasuk korteks cingulate anterior (ACC), bagian yang lain (somatosensory, motor, insular, orbital ventrolateral) dan hipotalamus. Sebagai hasil dari modulatori di kornu dorsalis spinal dapat diproses sebagai inhibitori (-) atau fasilitatori (+) terhadap input nosisepsi pimer aferen.³³

Nyeri kronis seringkali muncul setelah pembedahan yang terjadi akibat sensitisasi. Sensitisasi tersebut memberikan gejala khas pada nyeri pasca-bedah yang ditandai dengan gejala hiperalgesia yakni suatu stimulus berbahaya lemah yang biasanya hanya menyebabkan sedikit rasa sakit tetapi menyebabkan rasa nyeri

yang lebih hebat dan gejala *allodynia* yakni suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri dan kini terasa nyeri.²⁶

Nyeri, Plastisitas dan Nyeri yang dirasakan



Gambar 10. Bentuk dari plastisitas neural yang meningkatkan sistem somatosensori untuk menghasilkan hipersensitifitas.
Dikutip dari: Dinakar P, *et al.*²²

2.2. Nyeri pada Kanker Payudara

Nyeri adalah gejala yang umum dirasakan pada pasien kanker, yang dapat mempengaruhi gaya hidup pasien. 69% dari pasien kanker dilaporkan bahwa nyeri membatasi aktifitas kehidupan mereka sehari-hari.⁵

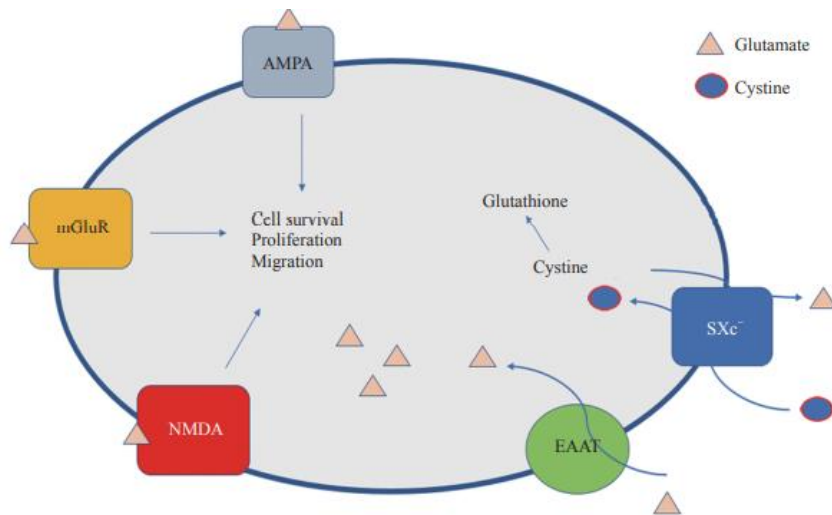
Nyeri pada kanker hingga saat ini masih menjadi masalah dunia.³ Nyeri yang muncul pada kanker merupakan gabungan dari faktor etiologi, patofisiologi, anatomi dan pengobatan pada kanker. Tumor dapat menekan struktur sekitarnya sehingga menghasilkan nyeri pada tulang dan saraf. Obat kemoterapi dapat

menyebabkan rasa sakit pada tempat masuk obat sehingga menyebabkan parestesia. Radioterapi juga dapat menyebabkan eritema pada kulit serta iritasi pada organ.^{3,34}

Nyeri adalah masalah yang signifikan dan merupakan salah satu gejala yang paling tidak valid pada pasien kanker payudara yang dapat berpengaruh negatif terhadap status fungsional dan kualitas hidup. Benjolan tanpa rasa sakit adalah gejala pertama yang dirasakan pada kanker payudara. Pada stadium lanjut, pasien kanker payudara mengalami rasa sakit yang sangat menyiksa, karena keterlibatan struktur didalamnya, seperti otot dan tulang rusuk akibat gerakan dada. Etiologi nyeri pada kanker payudara adalah multifaktorial, dan ini mungkin karena a) pelepasan mediator inflamasi, b) penjaralan (metastasis) ke jaringan lain seperti tulang, otot, dan struktur saraf, dan c) terkait nyeri dari pengobatan. Nyeri kanker bisa akut atau kronis atau *breakthrough*, yang dapat terjadi bahkan setelah dilakukan pengobatan. Kemoterapi menyebabkan degenerasi saraf sensorik, menyebabkan nyeri neuropatik, dan radiasi menyebabkan perubahan mikrovaskular dan kompresi saraf. Pembedahan juga dapat menjadi penyebab nyeri jika terjadi kerusakan pada saraf intercostobrachial dan pembentukan neuroma. Perjalanan untuk sembuh sering menyebabkan peningkatan tekanan psikologis akibat nyeri kanker, dan penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan langsung antara berkembangnya tekanan emosional dengan durasi dan nyeri yang memberat.⁶

Pada kanker glutamin dan glutamat merupakan substansi bioenergi untuk pertumbuhan sel normal dan bahkan pada sel kanker.⁸ Sel kanker memerlukan substansi bioenergi lebih tinggi dibandingkan sel normal. Pada sel kanker, terjadi substitusi glukosa dengan glutamin sebagai substansi energi. Hal ini semakin diperkuat dengan fakta pada sel kanker terdapat mutasi genetik yang menyebabkan perubahan metabolik dan menyebabkan sel kanker menjadi *glutamat-dependent*. Terdapat gangguan regulasi pada transporter glutamat.⁸ Hal ini disebabkan oleh produksi ekstraseluler glutamat dalam jumlah berlebihan, yang kemudian akan mengaktifkan reseptor glutamat pada sel kanker dan menyebabkan pertumbuhan ganas.⁸ Sinyal terkait glutamat yang memiliki peran dalam kontribusi nyeri pada kanker, sensitisasi perifer dan hiperaktivitas stimulus taktil terkait nyeri yang diinduksi oleh kanker tulang.³⁵ Ketika glutamat disuntikkan secara subkutan pada

bagian otot masseter dan trapezius, timbul nyeri dan allodynia mekanik. Hal ini menunjukkan aktivasi reseptor perifer glutamat memiliki kontribusi dalam nosisepsi dan sensitisasi perifer.³⁵ Selain itu, glutamat juga terlibat dalam sensitisasi sentral. Hal ini menjadikan reseptor glutamat menjadi target yang menjanjikan untuk terapi nyeri kronis.⁹



Gambar 11. Sinyal glutamat yang berperan dalam pembentukan tumor. Dikutip dari: Yi H, *et al.*⁸

Terdapat sekresi glutamat dengan kadar yang tinggi dari sel kanker payudara dan seringkali glutamat dapat mengakibatkan gangguan *turnover* tulang dan nyeri tulang terkait kanker/*cancer-induced bone pain* (CIBP).⁷ Glutaminase, enzim yang berperan penting dalam konversi glutamin ke glutamat, secara signifikan meningkat pada pasien kanker payudara dengan grading dan stadium yang lebih tinggi serta status reseptor estrogen dan progesterone negatif.³⁶

Mekanisme nyeri kanker dibagi menjadi 2 kategori utama, yaitu nyeri nosisepsi dan nyeri neuropatik. Nyeri nosisepsi dibagi menjadi nyeri somatik dan nyeri viseral, nyeri somatik bisa superfisial (seperti kulit atau mukosa) atau dalam (seperti tulang, otot dan tendon), sedangkan nyeri viseral termasuk organ dalam seperti paru-paru, hepar, usus dan jantung. Nyeri neuropatik karena penekanan saraf atau cedera saraf. Nyeri kanker sering merupakan kombinasi dari kedua nyeri nosisepsi dan nyeri neuropatik.³⁷

Tabel 1. Klasifikasi mekanik nyeri kanker

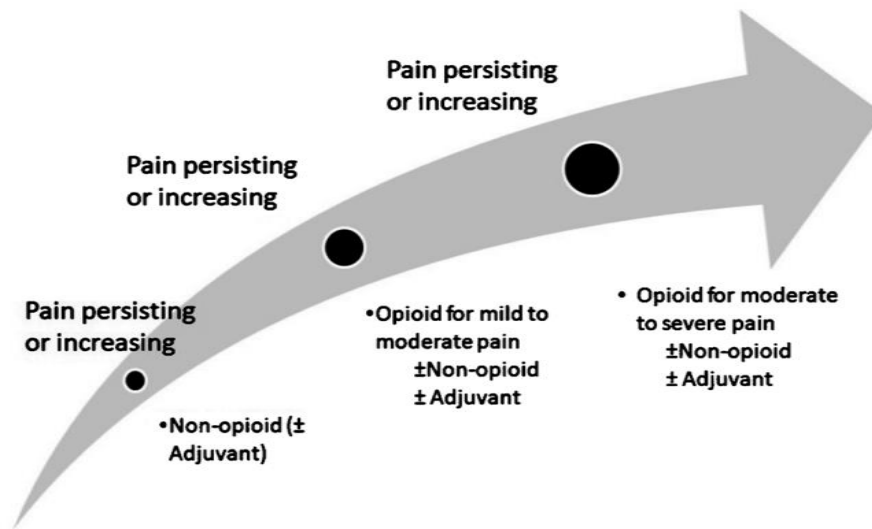
Somatik superfisial	Nyeri Nosisseptif		Nyeri Neuropatik	
	Somatik dalam/deep	Viscera	Asli	Campur
Berasal dari: • Kulit • Jaringan subkutan • Mukosa mulut, hidung, sinus, uretra, anus	Berasal dari: • Tulang, sendi, otot, tendon, ligament • Limfonodi superfisial • Kapsul organ dan meotelium (pleura dan peritoneum)	Berasal dari: • Organ solid atau berongga • Massa tumor dalam • Limfonodi dalam • Grup otot besar	De-afrensiasi, tanpa elemen nosisseptif	Elemen nosisseptif akibat invasi tumor atau kompresi jalur saraf
Nyeri terbakar atau tertusuk	Nyeri tumpul yang memburuk dengan gerakan	Lokalisasi yang buruk, bisa atau tanpa nyeri tekan	- Dysesthesia (sensasi abnormal jarum, kesemutan, terbakar pada area yang mati rasa) - Allodynia (pada stimulus yang normal nya tidak menyebabkan nyeri)	
Dapat ditunjuk dengan jelas sumber stimulus nyeri, nyeri tekan lokal	Dapat ditunjuk dengan jelas sumber stimulus nyeri, nyeri tekan lokal	Sulit dilokalisasi, dengan atau tanpa nyeri tekan	Distribusi saraf atau dermatom	
Tidak ada nyeri menjalar atau efek otonom	Dapat memiliki nyeri menjalar tanpa efek otonom	Dapat memiliki nyeri menjalar dan efek otonom seperti mual, muntah, berkeringat, dengan perubahan tekanan darah dan nadi	- Menjalar, tanpa nyeri tekan - Instabilitas otonom mengakibatkan hangat, berkeringat, pallor, dingin, sianosis (terlokalisir pada jalur saraf)	
Contoh: • Ulkus ganas • Stomatitis	Contoh: • Metastasis tulang • Distensi kapsul liver atau inflamasi	Contoh: • Kolik ureter, bilier dan usus	Contoh: • Post-herpetic neuralgia • Sindrom post-thoracotomy • <i>Phantom pain</i>	Contoh: • Pleksus brakial, lumbosakral • Invasi dinding dada • Kompresi medulla spinalis

Dikutip dari: Yoong J, Poon P.²⁹

Penilaian nyeri pada kanker merupakan hal yang sulit karena pada kanker memiliki berbagai mekanisme nyeri yang berbeda pada waktu yang sama, tidak memiliki sistem klasifikasi nyeri kanker yang universal, tidak memiliki modalitas tes yang objektif, boros waktu dalam penilaian dan perbedaan masing-masing orang terhadap sensitivitas nyeri pada kanker.³⁴ Pasien dengan kanker payudara sebelum dilakukan rekonstruksi, seringkali meremehkan/tidak banyak berharap terhadap kehidupan setelah mastektomi dan terlalu banyak berharap pada kehidupan setelah rekonstruksi.⁴ Misprediksi kemudian mengakibatkan penyesalan yang besar dan

ketidakpuasan pada keputusan yang dilakukan. Perlu dilakukan edukasi yang baik, dukungan untuk keputusan yang akan diambil dan kesesuaian ekspektasi pasien dengan hasil operasi.⁴

Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering pada wanita dan menyebabkan kematian di seluruh dunia.³⁸ Pada kanker payudara, nyeri seringkali tidak muncul pada gejala awal kanker payudara. Benjolan tanpa nyeri merupakan gejala pertama yang muncul.¹¹ Pada stadium lebih lanjut, nyeri dapat terjadi akibat keterlibatan struktur yang lebih dalam seperti otot dan tulang rusuk. Hal ini menyebabkan sakit menusuk yang semakin parah dengan pergerakan dada.¹¹ Nyeri merupakan salah satu masalah yang paling sering dilaporkan pada progresi kanker dan efek samping pengobatan kanker. Hal ini tentu akan mempengaruhi kualitas hidup pasien dengan kanker payudara. Terlebih, frekuensi nyeri akan semakin meningkat seiring dengan perkembangan kanker tersebut.² Pasien yang pernah mendapatkan pembedahan mastektomi akan merasakan nyeri neuropatik kronis yang bermanifestasi menjadi *phantom breast pain*, *intercostobrachial neuralgia*, *neuroma pain* atau nyeri akibat lesi pada saraf.¹¹ Ditambah ketika radioterapi, akan terdapat lesi aktif kulit yang nyeri pada tempat radiasi. Selain itu, dapat terjadi *cervical* atau *brachial plexopathy*.¹¹ Nyeri yang muncul pada kanker payudara memberikan efek negatif dalam segi mood, aktivitas normal dan waktu tidur pasien kanker payudara.³⁹ Karena ingin melakukan penyembuhan terhadap rasa nyeri yang ditimbulkan dari kanker, maka WHO mengembangkan anak tangga analgesi WHO (Gambar 12).⁴⁰



Gambar 12. Anak tangga analgesi WHO untuk manajemen nyeri pada kanker
Dikutip dari: Ramanjulu R, dkk.⁸⁴

Tabel 2. Grup dan kelas obat untuk management nyeri kanker dan contoh spesifik

Grup obat	Kelas Obat	Contoh obat
Non-opioid	Parasetamol	Tablet oral, sirup, supositori rektal dan injeksi parasetamol
	NSAID	Tablet oral dan sirup Ibuprofen
		Tablet oral dan injeksi ketorolak Tablet oral dan supositori rektal asam asetilsalisilat
Opioid	Opioid lemah	Tablet oral, sirup dan injeksi kodein
	Opioid kuat	Tablet oral, sirup dan injeksi morfin Tablet oral, sirup dan injeksi hidromorfon Tablet oral dan sirup oxycodone Injeksi, patch transdermal, lozenge fentanyl Tablet oral, sirup dan injeksi methadone

Dikutip dari: WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO¹

Tabel 3. Kelas obat adjuvant untuk management nyeri kanker dan contoh spesifik

Kelas obat	Contoh obat
Steroid	Tablet oral dan injeksi deksametason
	Tablet oral dan injeksi metilprednisolon
	Tablet oral prednisone
Antidepresan	Tablet oral amitriptilin
	Tablet oral venlafaxine
Anti konvulsan	Tablet oral dan injeksi karbamazepin
Bifosfonat	Injeksi zoledrone

Dikutip dari: WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO¹

Deteksi dini dan pengobatan kanker payudara semakin berkembang dan alhasil pasien dengan kanker payudara memiliki angka harapan hidup yang lebih tinggi.^{41,42} Sebanyak 60% pasien yang sudah dilakukan manajemen pembedahan pada kanker payudara mengalami nyeri kronis. Usia muda dan diseksi limfonodi merupakan faktor resiko terjadinya nyeri kronis pada pasien dengan kanker payudara.⁴³ Studi pada sistematik review menunjukkan nyeri pada kanker memiliki abnormalitas sensori pada stimulus termal, mekanik dan *pinprick*.⁴⁴ *Persistent postmastectomy pain* (PPMP) semakin sering terjadi dan menjadi masalah *public health*. Pada suatu studi *cross-sectional cohort*, terdapat keterkaitan erat antara keparahan nyeri dan keadaan psikis individu khususnya setelah kejadian dalam hidup yang berat bagi pasien. Tidak ada keterkaitan dari segi faktor demografik, pembedahan, medis dan pengobatan dengan kejadian nyeri menetap.⁴¹ Gejala cemas, depresi, gangguan tidur, somatisasi dan stress memiliki keterkaitan dengan kejadian PPMP.⁴¹ Pengobatan nyeri pada kanker saat ini masih belum memuaskan. Hal ini disebabkan oleh penilaian nyeri yang kurang baik.³⁴

Mengingat penilaian nyeri yang kurang baik pada pasien dengan kanker payudara, Sipila *et al.*, mengembangkan indeks yang terdiri atas 6 faktor resiko tanpa melibatkan faktor pengobatan dan mood pasien untuk mencegah nyeri menetap post operasi pada pasien kanker payudara.⁴⁵ Pada sistem skoring tersebut, digunakan *cut-off* 20 (Tabel 4) sebagai batas untuk tujuan skrining dengan sensitivitas sebesar 81% dengan nilai positif palsu 56%.⁴⁵ Hal ini sejalan dengan

temuan Dereu *et al.*, 2018, yang menyatakan usia muda sebagai faktor resiko utama dan nyeri preoperatif sebagai faktor resiko untuk nyeri menetap setelah operasi kanker payudara.⁴⁶

Tabel 4. Skoring indeks faktor resiko nyeri post operasi pasien kanker payudara

Variabel	Nilai	Bobot
Usia	≤ 39	0
	40-69	8
	≥ 70	16
Nyeri kronis apapun	Tidak	0
	Iya	19
Jumlah operasi sebelumnya	≤ 3	0
	≥ 4	17
Indeks Massa Tubuh	≤ 25	0
	26-30	3
	≥ 31	15
Nyeri preoperatif pada area yang akan dioperasi	≤ 3	0
	≥ 4	19
Merokok	Tidak	0
	Iya	5
	Berhenti	14
Skor maksimal		100

Dikutip dari: Sipilä R, *et al.*³⁷

Studi meta-analisis menunjukkan usia muda, radioterapi, diseksi limfonodi aksila, nyeri preoperatif dan postoperatif akut yang parah memiliki keterkaitan terhadap nyeri menetap pada pasien dengan post operasi kanker payudara.⁹ Diseksi limfonodi aksila merupakan satu-satunya faktor resiko yang dapat dilakukan modifikasi dan tidak ada satupun faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi yang dapat mendefinisikan populasi target untuk intervensi pencegahan nyeri menetap.⁹ Hal ini juga sesuai dengan skoring yang dikembangkan oleh Meretoja *et al.*, 2017. Yang melibatkan faktor diseksi limfonodi aksila.⁴⁷

Manajemen nyeri pada kanker payudara membutuhkan penilaian nyeri yang kritis serta evaluasi pasien yang teliti termasuk penilaian psikologis. Berdasarkan WHO, terapi farmakologis kanker payudara terdiri atas 5 prinsip yakni: ^{11,48}

- 1). Dengan mulut, yang berarti obat anti nyeri sebaiknya diberikan per oral kecuali pada kondisi disfagia, muntah tidak terkontrol dan obstruksi gastrointestinal.
- 2). Dengan waktu, yang berarti obat anti nyeri harus diberikan dengan interval yang pasti, dosis obat anti nyeri kedua sudah harus diberikan sebelum efek dosis pertama sudah menghilang.
- 3). Dengan tangga, langkah pertama diberikan obat non-opioid dan jika tidak membaik akan diberikan obat golongan opioid mengikuti anak tangga analgesi WHO.
- 4). Untuk individu, yang berarti tidak ada dosis standar untuk obat opioid, dosis diberikan menyesuaikan dengan masing-masing besaran keluhan nyeri.
- 5). Memperhatikan secara detil, yang artinya perlu diperhatikan keperluan pemberian obat secara teratur seperti dosis pertama dan dosis terakhir di hari tersebut harus dikaitkan dengan jam bangun dan jam tidur pasien.

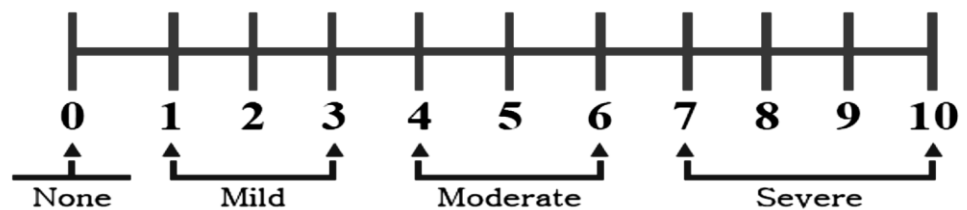
Pengobatan farmakologis kanker payudara harus secara berurutan yang dimulai dengan obat non-opioid seperti parasetamol dan ibuprofen. Jika terapi lini pertama tidak dapat mengendalikan rasa nyeri, dapat diberikan opioid lemah seperti kodein dan tramadol. Jika masih belum terkontrol, dapat diberikan morfin dan oxycodone. ^{6,11}

Terapi non-farmakologis saat ini mulai sering digunakan khususnya pada kasus nyeri berat yang tidak membaik dengan terapi farmakologis. Saat ini, radioterapi, neurektomi dan blok saraf terbukti efektif dalam manajemen nyeri yang ditimbulkan kanker. ⁶ Radiasi memiliki efek dalam menurunkan aktivitas osteoklas, stimulasi ossifikasi dan membunuh sel kanker. Akan tetapi, efek analgesik pada radiasi masih belum jelas. Blok pada nervus serratus dan pectoral terbukti efektif dalam mengatasi nyeri post-operasi kanker payudara dengan penurunan penggunaan analgesik yang signifikan. ⁶ Akan tetapi, metode ini cukup sulit dilakukan karena nervus yang susah dilokalisasi, penempatan kateter yang sulit dan bahkan obat anestesi lokal yang tidak dapat menyebar secara optimal. ⁴⁹ Maka dari

itu, SMT menjadi pilihan manajemen non-farmakologis karena selain tidak invasif, SMT dapat menurunkan nyeri secara signifikan.^{50,51}

2.3. Penilaian Nyeri dengan *Numeric Rating Scale* (NRS)

NRS merupakan metode skala angka yang paling simpel dan paling umum dengan skor 0 yang berarti tidak ada rasa sakit serta skor 10 yang berarti rasa sakit terparah.⁵² Pasien diminta menyebutkan (secara verbal) atau menggambar lingkaran (secara tertulis) pada angka yang paling dapat menggambarkan intensitas nyeri.⁵³ Keuntungan dari NRS adalah sederhana, dapat dilakukan berulang kali dengan mudah, gampang dipahami oleh pasien khususnya anak-anak dan sensitif pada perubahan sensasi nyeri yang dirasakan.⁵³ NRS terbukti dapat mendeteksi keperluan anak terhadap anti nyeri, penilaian efek anti nyeri terhadap anak dan kepuasan pengobatan anak tersebut.⁵⁴



Gambar 13. *Numeric Rating Scale*
Dikutip dari: Breivik H, dkk.⁵⁰

Digunakan pada dewasa dan anak-anak (>9 tahun) pada semua kondisi dimana pasien yang dirawat mampu menggunakan angka dalam menilai intensitas nyeri.

1. Pasien diajukan pertanyaan berikut:

- a. Angka berapa yang akan anda berikan untuk menilai nyeri anda sekarang?
- b. Angka berapa pada skala diantara 0 sampai 10 yang akan anda berikan?
- c. Pada angka berapa nyeri tersebut berada pada kondisi yang dapat anda terima?

2. Jika penjelasan pada poin pertama tidak cukup untuk pasien, umumnya sangat membantu untuk lebih jauh menjelaskan atau mengajukan konsep *NRS* dengan urutan sebagai berikut:
 - a. 0 = Tidak nyeri
 - b. 1 – 3 = Nyeri ringan
 - c. 4 – 6 = Nyeri sedang
 - d. 7 – 10 = Nyeri berat

Tim yang bersifat interdisipliner dengan bekerja sama dengan pasien/keluarga (jika dibutuhkan), dapat menentukan intervensi yang sesuai sebagai respon dari hasil penilaian dengan *NRS*.⁵⁵

2.4. Beta-Endorfin pada Nyeri Kanker

Endorfin adalah substansi alami seperti morfin, khususnya beta-endorfin, yang merupakan endorfin yang banyak berikatan dengan reseptor μ yang ada pada sel-sel imun seperti makrofag, limfosit T dan B, monosit, dan sel *natural killer* (NK) hasil dari sitokin anti-inflamatori seperti IL-18, IL-10, IFN- γ , opsonin dan granzyme-B.⁵⁶

Modulasi adalah aspek penting dari proses stimulus nyeri yang terjadi, proses ini mewakili perubahan yang terjadi di sistem saraf dalam merespon stimulus nyeri dan menghantarkan sinyal nyeri yang diterima di kornu dorsalis dari spinal cord yang secara selektif dihambat, sehingga transmisi sinyal ke pusat yang lebih tinggi telah dimodifikasi. Terdapat sistem modulasi nyeri endogen, yang terdiri dari alur desenden yang dapat menghambat transmisi sinyal nyeri. Aktifasi sistem ini diperkirakan melibatkan pelepasan neurotransmitter di daerah suprasipinal, termasuk beta-endorfin dan enkefalin. Kedua peptida ini mewakili 2 famili dari peptida endogen yang dipercaya untuk menghasilkan pereda nyeri.⁵⁷

Aktifasi sistem desenden oleh endorfin terjadi melalui reseptor spesifik yang dikenal sebagai “reseptor opioid”. Sistem ini diaktifasi di dalam dan di sekitar regio *periaqueductal gray* (PAG) di midbrain, dan neuron-neuron tersebut memproyeksikan ke bagian-bagian dari medulla (contoh: nucleus retikularis gigantocellular, nucleus raphe magnus) dan lokus coeruleus (sumber mayor dari

norepinefrin di otak) melalui sirkuit yang tidak pasti dimana neuron lain diaktifkan (mungkin melalui disinhibisi yaitu, penghambatan aktif tonik inhibitori-interneuron). Secara umum, neuron modulator desenden, mengeluarkan neurotransmitter non-opioid di spinal cord, khususnya serotonin (5HT) dan norepinefrin (NE) atau mengaktifasi interneuron opioid di kornu spinal cord untuk mengeluarkan opioid peptida (melalui disinhibisi). Pengeluaran NE dan 5HT (bekerja melalui beberapa macam reseptor 5HT) dapat secara langsung menghambat pengeluaran transmitter dari sinyal nosisepsi yang datang secara aferen, dan juga dapat dengan menghambat transmisi sel *second-order pain*. NE dan 5HT dikeluarkan dari jalur desenden dapat juga mengaktifasi (secara tidak langsung) pengeluaran opioid endogen dari interneuron, dan lagi melalui proses diinhibisi.⁵⁷

Inhibitor interneuron dapat mengeluarkan opioid peptida yang berikatan dengan reseptor opioid yang berlokasi di terminal sentral dari serabut C aferen primer yang secara langsung menghambat sinyal nyeri yang datang dan pada badan sel dari neuron transmisi *second-order*, untuk menghambat transmisi sinyal nyeri ke pusat yang lebih tinggi.⁵⁷

Beta-endorfin menghasilkan analgesia dengan cara menghambat substansi P, sebuah neurotransmitter nyeri pada system saraf perifer melalui ikatan reseptor presinaps μ . Beta-endorfin menyebabkan euforia, menghasilkan efek analgesik dengan menghambat neurotransmitter GABA dan menstimulasi pengeluaran dopamine setelah berikatan dengan reseptor μ di system saraf pusat.

Beta-endorfin menghambat stress psikologis kronik dengan cara berikatan dengan reseptor μ di sistem saraf pusat sebagai hasil dari penghambatan neurotransmitter GABA dan memproduksi neurotransmitter dopamin yang melibatkan aktifitas analgesik, euphoria, dan aktifitas penghilang stress.

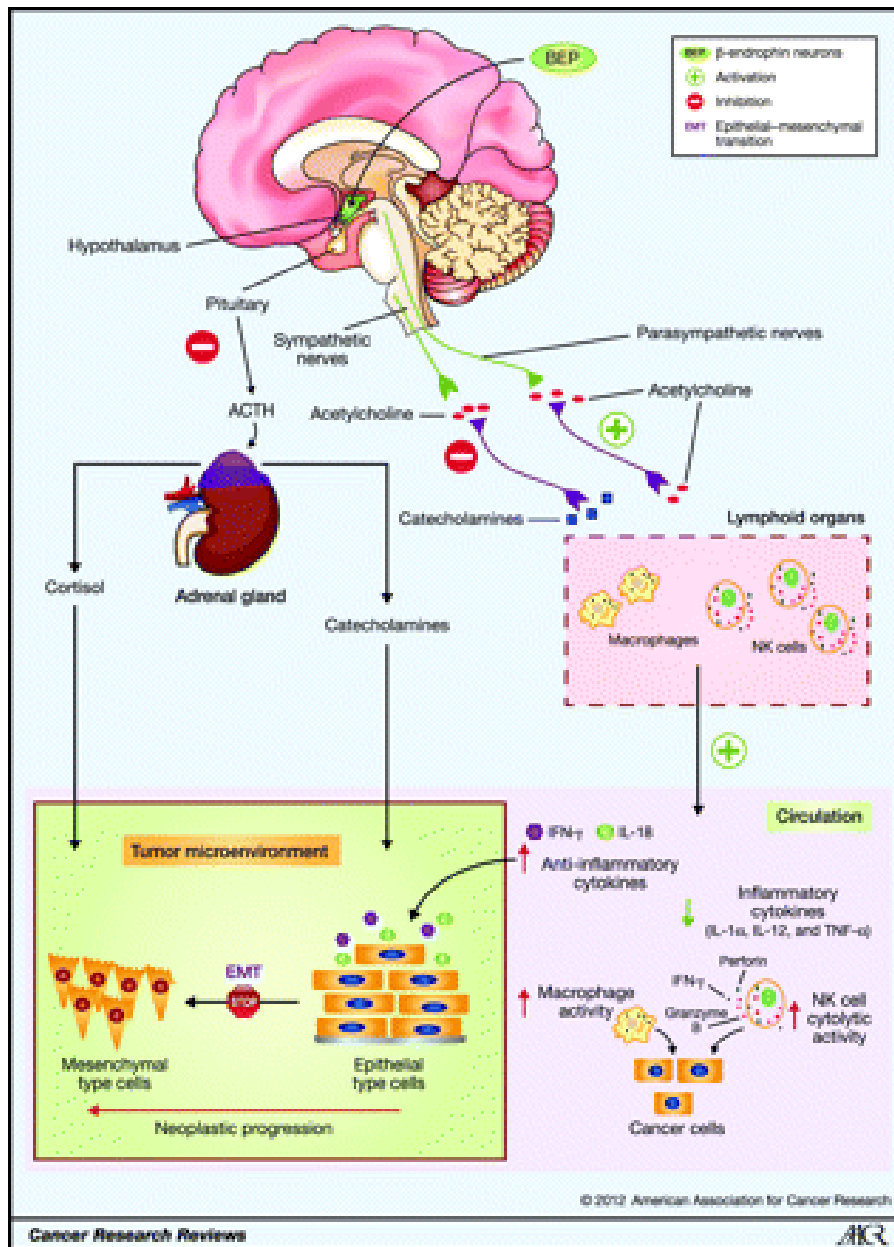
Beta-endorfin terlibat dalam perubahan lingkungan gen dan ekspresi gen dalam lingkungan mikro tumor. Dan juga memperpanjang hidup manusia dengan memperpanjang telomere, yang diperpendek dengan penuaan dan aktifitas inflamatori dengan menetralsir radikal bebas seperti ROS, RNS yang bertanggung jawab terhadap penuaan sel selama stress oksidatif. Beta-endorfin menekan

pengeluaran ROS, RNS, radikal bebas dan nitrit oksida (NO) dari sel-sel inflamasi dan sitokin seperti TNF- α , IL-8 dan tumor associated macrophages, tumor associated neutrophil, sel-sel dendrit, tumor-suppressor gen p53 yang berperan dalam mutasi genetic, menekan imun, cedera sel dan kematian sel. Perubahan dari lingkungan mikro tumor oleh ditekannya katekolamin yang diinduksi sitokin inflamasi (IL-1, TNF- α , IL-6) dan meningkatkan sitokin anti inflamasi seperti IL-10, IL-18, IFN- γ . Beta-endorfin menekan progresi tumor dengan cara menekan pengeluaran katekolamin seperti noradrenalin dan kortisol yang memfasilitasi penekanan mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1, COX-2, IL-6, termasuk dalam progresi tumor dengan mengaktifasi faktor kunci transkripsi NF-KB, STAT-3, di dalam lingkungan mikro tumor, yang berperan dalam proliferasi sel, kemampuan sel bertahan hidup, angiogenesis, instabilitas genomic, supresi imun, invasi dan metastasis. Beta-endorfin membantu dalam ekspresi e-cadherin dan inhibisi aktifitas enzim proteolitik matriks-metalloprotease-2,9 (mmp-2,9), upA (urokinase plasminogen aktifator) yang termasuk dalam degradasi matriks ekstraseluler, invasi dan metastasis sel hasil dari adhesi sel, mencegah invasi dan metastasis.

Endorfin khususnya beta-endorfin bekerja secara alami sebagai, preventif, terapeutik dan paliatif terapi pendekatan secara menyeluruh tanpa reaksi yang merugikan.

Banyak penelitian secara in-vivo dan in-vitro telah membuktikan bahwa beta-endorfin memiliki aktifitas antitumor di stadium awal dan lanjut dari sel kanker pada hewan dan manusia.⁵⁶

Kadar beta-endorphin dalam plasma telah dilaporkan berkorelasi berbanding terbalik dengan tingkat nyeri pada nyeri kanker, sakit kepala harian kronis dan nyeri pasca operasi.⁵⁸ Suplementasi beta-endorphin diketahui mengaktifasi sistem parasimpatetik yang mengakibatkan aktivasi innate immune system dan meningkatkan level sitokin anti-inflamasi dalam sirkulasi (Gambar 14). Sitokin anti-inflamasi tersebut berperan penting dalam pencegahan progresi tumor dengan downregulasi inflamasi terkait *epithelial-mesenchymal transition* (EMT).⁵⁹

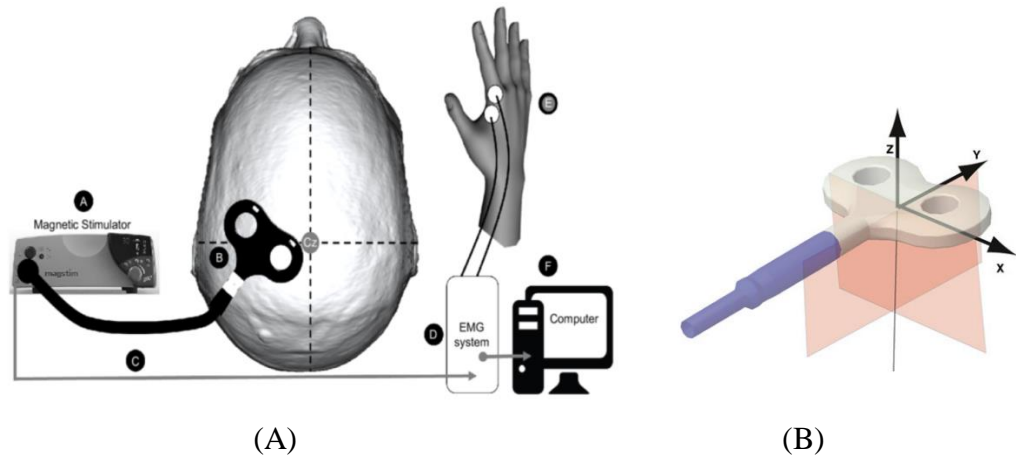


Gambar 14. Mekanisme beta-endorfin dalam supresi pertumbuhan neoplastik dan progresi perkembangan tumor⁵⁹

2.5. Stimulasi Magnetik Transkranial

Stimulasi Magnetik Transkranial (SMT) merupakan metode baru stimulasi otak secara non-invasif untuk pengobatan gangguan psikiatri dan neurologi.^{12,13} Walaupun mekanisme SMT belum sepenuhnya dimengerti, bukti saat ini menunjukkan peran SMT dalam inhibisi jangka panjang dan eksitasi saraf pada

bagian tertentu di otak.^{12,13} Akibat penggunaan opioid jangka panjang dapat menyebabkan efek samping yang signifikan, pengobatan dengan neuromodulasi mulai dipertimbangkan. Prinsip neuromodulasi adalah dengan memberikan stimulasi intrakranial untuk memberikan kontrol nyeri secara efektif pada pasien kanker.³ Stimulasi Magnetik Transkraniale repetitive (SMTr), *transcranial direct current stimulation* merupakan salah satu bentuk stimulasi non-invasif dengan menempatkan dua elektroda pada kulit kepala yang secara aman mengatur eksitabilitas otak dan memiliki banyak potensi terapeutik untuk banyak kondisi dan *motor cortex stimulation*, yakni merupakan suatu metode non-bedah yang menempatkan elektroda ke otak sebagai pengobatan off label pada nyeri neuropatik kronis.^{3,60-62} Eksperimen stimulasi listrik pada korteks serebri pertama kali diprakarsai pada tahun 1874, dalam eksperimen ini terbukti stimulasi listrik pada otak dapat menyebabkan respon motorik kontralateral.¹² Pada tahun 2008, SMT kemudian diizinkan penggunaannya oleh FDA untuk pasien dengan depresi mayor yang tidak berespon terhadap paling tidak 1 medikasi obat antidepresan.⁶³ SMT menggunakan prinsip elektromagnetik yakni prinsip ketika terdapat arus listrik pada *primary coil*, medan magnet akan terbentuk. Ketika arus magnetik kemudian mengalir ke *secondary coil*, akan terbentuk arus listrik sekunder. Dalam hal ini, SMT terhubung dengan kranial pasien melalui *wire coil*. Medan magnet kemudian dihasilkan dan menembus bagian kepala pasien dan menginduksi pembentukan arus listrik yang dapat mengeksitasi atau menghambat jaringan saraf dalam korteks atau jaringan saraf subkortikal.³ Sel saraf bertindak sebagai *secondary coil* dan mengalami efek elektrik dari medan magnet.¹²



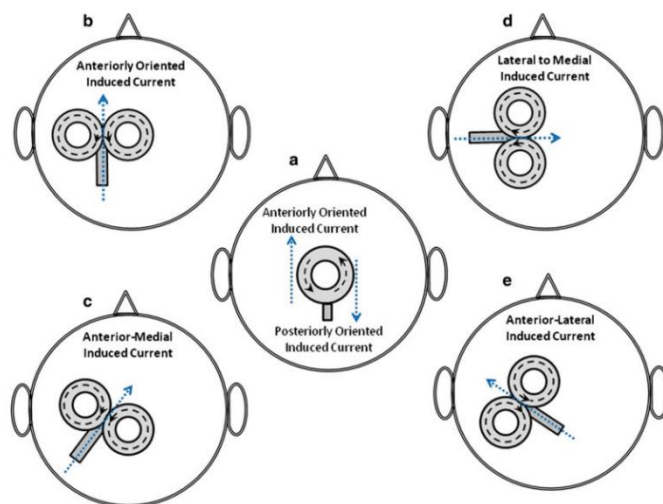
Gambar 15. (A) Pengaturan SMT, coil dengan bentuk angka 8 diarahkan sudut 45° terhadap midsagittal line dan ditempatkan sekitar 6 cm lateral dari Cz atau vertex; (B) ilustrasi sistem koordinat lokal pada coil. Dikutip dari: Lori Enney dan, M. P. M., 2014.⁸⁶; Rotenberg A, *et al.*⁴³

Pada tahun 1980, Merton dan Morton berhasil memberikan stimulasi secara elektrik pada korteks motorik melalui kulit kepala pada manusia sadar dengan menggunakan stimulasi elektrik transkraniial. Impuls elektrik diberikan dengan menggunakan 2 elektroda yang ditempatkan pada area kulit kepala. Elektroda pertama ditempatkan pada area motorik dan elektroda lainnya ditempatkan sejauh 4 cm diatas elektroda pertama. Elektroda kemudian dihubungkan dengan kondenser kapasitas tinggi (0,1 μ F) yang diberikan listrik sebesar 2000 V. Stimulasi elektrik transcranial kemudian menyebabkan twitching pada otot lengan kontralateral, yang kemudian diamati dalam *Elektromioelektrografi* (EMG). Stimulasi elektrik transkraniial memiliki efek samping perasaan tidak nyaman dan nyeri. Sebagian arus yang dapat dihantarkan melalui kulit kepala akan mencapai korteks dan sebagian arus yang menyebar antar 2 elektroda dianggap menyebabkan kontraksi otot pada area kulit kepala sehingga menyebabkan nyeri lokal. Karena hal ini, kemudian SMT mulai dikembangkan. SMT dengan menggunakan medan magnet yang dapat menginduksi arus listrik sirkular di dalam coil. Jika coil sirkuler tersebut dihubungkan dengan area kulit kepala yang datar, akan terjadi aliran arus yang paralel terhadap coil dan kulit kepala. Gaya medan magnet yang diinduksi oleh SMT akan menurun akibat adanya jaringan ekstraserebral seperti meninges, tulang dan kulit kepala. Walaupun begitu, gaya medan magnet masih mampu untuk

menginduksi medan elektrik dan menyebabkan depolarisasi pada akson superfisial serta aktivasi jaringan pada korteks. Karena impedansi *gray matter* lebih tinggi dibandingkan dengan *white matter*, arus listrik pada area subkortikal akan lebih lemah dibandingkan dengan area superfisial. Sehingga, area subkortikal yakni ganglia basalis dan thalamus tidak dapat diaktivasi SMT. ⁶⁴

SMT menginduksi arus listrik di otak melalui prinsip Faraday's dari induksi elektromagnetik. Secara sederhana, Faraday menemukan bahwa pulse dari arus listrik yang dikirim melalui kumparan kawat menghasilkan medan gaya. Laju perubahan medan magnet ini menentukan induksi arus sekunder dalam konduktor terdekat. ⁶⁵

Induksi elektromagnetik mematuhi hukum kuadrat terbalik yaitu, kekuatan medan magnet berkurang secara eksponensial, sebagai jarak dari arus awal yang meningkat. Dengan demikian, induksi arus di otak juga berkurang dengan cepat seiring dengan jaraknya dari koil. Karena itu sebagian besar stimulasi SMT terbatas di lapisan superfisial pada kecembungan otak (kedalaman 1,5 - 2 cm dari kulit kepala). ⁶⁵



Gambar 16. Orientasi coil, arus coil yang digambarkan dengan panah hitam dan induksi arus digambarkan dengan panah biru. Rotenberg A, et al. ⁴³

Gelombang magnetik akan dihasilkan oleh stimulator magnetik yang dihubungkan dengan coil dengan bentuk angka 8 diarahkan sudut 45° terhadap

midsagittal line dan ditempatkan sekitar 6 cm lateral dari Cz atau vertex (Gambar 12).⁸⁶ SMT akan mengaktifkan neuron pada bidang horizontal yang terletak paralel terhadap permukaan otak dan coil sehingga SMT dengan elektroda pada korteks motorik dapat menginduksi sinyal *descending* melalui spinal motorneuron.⁶⁴ SMT dibandingkan dengan metode neuromodulasi lain seperti *deep brain stimulation* memiliki keamanan yang lebih baik. Hal ini didasari pada otak pasien dengan stimulasi SMT mengalami peningkatan suhu hanya sekitar kurang dari 0,1°C per stimulus. Penggunaan elektroda dengan konduktivitas rendah berbahan plastik lebih disarankan pada SMT karena menurunkan resiko luka bakar pada kulit kepala. Perlu dilakukan tes secara *ex vivo* pada bahan yang dapat dipengaruhi oleh medan magnet yang ditimbulkan SMT seperti perhiasan, bahan kaca mata dan implan. Efek samping paling sering yang diderita pada penggunaan SMT adalah nyeri kepala/leher sekitar 20-40%, trauma akustik pada penggunaan SMT tanpa pelindung telinga yang baik dan dapat pula terjadi kejadian langka seperti kejang, pingsan, perubahan mood secara akut khususnya mania dan nyeri pada gigi (**Tabel 5**).⁵¹

Tabel 5. Efek samping penggunaan SMT

Efek samping	Gelombang tunggal	Gelombang berpasangan	Frekuensi rendah SMTr	Frekuensi tinggi SMTr	Theta-burst
Nyeri kepala/leher sementara	Mungkin/langka	Tidak dilaporkan	20-40%	20-40%	Mungkin
Perubahan pendengaran sementara	Mungkin	Tidak dilaporkan	Mungkin	Mungkin	Tidak dilaporkan
Induksi kejang	Langka	Tidak dilaporkan	Langka	< 1% pada subyek sehat	1 pelaporan
Pingsan	Mungkin sebagai epiphenomenon	Mungkin sebagai epiphenomenon	Mungkin sebagai epiphenomenon	Mungkin sebagai epiphenomenon	Tidak dilaporkan
Hypomania sementara	Tidak	Tidak	Langka	Mungkin (Setelah stimulasi prefrontal korteks kiri)	Tidak dilaporkan
Perubahan kognitif sementara	Tidak dilaporkan	Tidak dilaporkan	Langka/sangat kecil	Langka/sangat kecil	Dilaporkan WM-imapirment sementara
Induksi arus pada sirkuit elektrik	Mungkin secara teoritis	Mungkin secara teoritis	Mungkin secara teoritis	Mungkin secara teoritis	Mungkin secara teoritis

Dikutip dari: Rotenberg A, *et al.*⁴³

Pada penggunaan SMT dengan stimulus tunggal, terdapat 4 *pulse* dasar untuk protokol SMT-EMG yakni *motor threshold* (MT), kurva input/output, *contralateral silent period* (cSP), *ipsilateral silent period* (iSP). Pada SMT, eksitabilitas kortikospinal setiap orang ditentukan dengan identifikasi MT. MT digunakan untuk menggambarkan masing-masing level eksitabilitas individu untuk mendapatkan informasi integritas jalur kortikospinal dan untuk mencapai tujuan klinis. MT sangat berguna untuk menentukan baseline eksitabilitas untuk mengarahkan intensitas yang diperlukan untuk protokol lain seperti SMT stimulus berpasangan dan SMT berulang (rSMT). MT yang diidentifikasi ketika otot target dalam keadaan istirahat disebut sebagai *resting* MT (rMT) dan MT yang diidentifikasi ketika otot target mencapai kontraksi secara volunteer disebut sebagai *active* MT (aMT). Setelah menentukan MT, perlu diperhatikan mengenai kurva input/output yang dikenal juga sebagai kurva stimulus-respon atau kurva rekrutmen. Kurva ini

didapatkan dari pengukuran berbagai amplitude *motor evoked potential* (MEP) dengan berbagai intensitas pada SMT stimulus tunggal yang diberikan pada *cortical hot spot* otot target. Kurva input/output dapat menilai aktivitas neuron yang kurang tereksitasi atau jauh dari pusat stimulus SMT.⁵¹

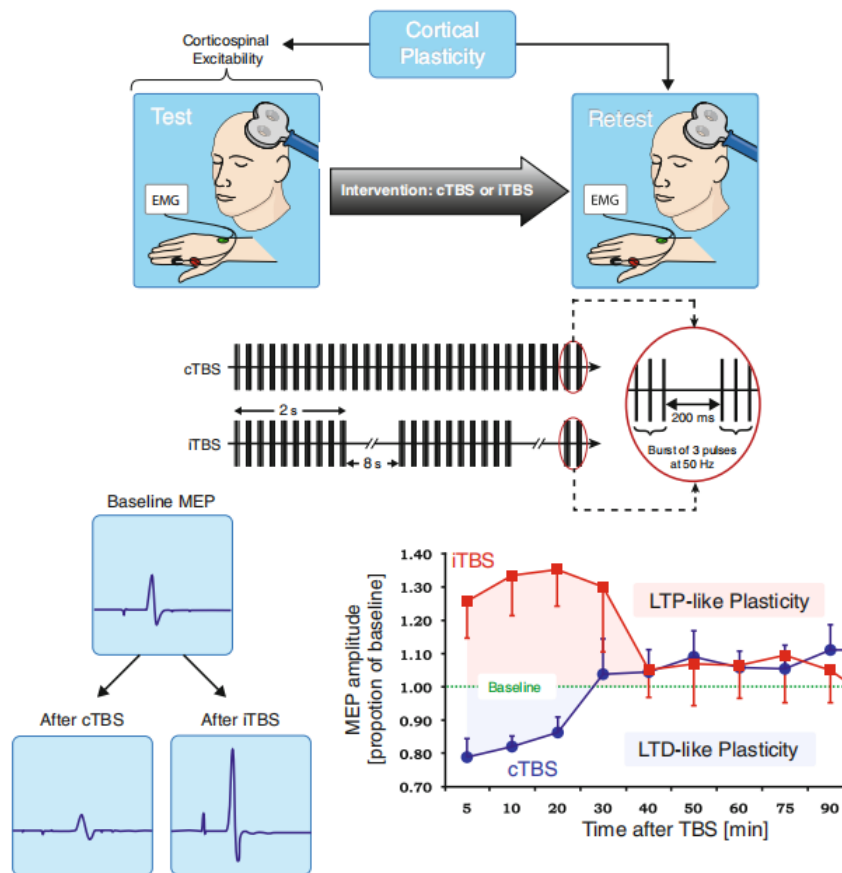
Untuk menilai efek eksitasi yang ditimbulkan dari SMT, korteks motorik distimulasi lebih dari atau sama dengan batas MT dan kemudian dilakukan pengukuran MEP pada otot kontralateral dari korteks motorik yang distimulasi. Sebaliknya, untuk menilai efek inhibisi yang ditimbulkan dari SMT, korteks motorik distimulasi ketika dilakukan kontraksi pada otot target. Efek inhibisi SMT dapat disimpulkan dari penekanan aktivitas EMG dari MEP yang muncul. Efek inhibisi yang timbul dari stimulus SMT dapat muncul pada otot ipsilateral dan kontralateral. Sehingga periode EMG silence pada masing-masing otot tersebut merupakan iSP dan cSP.⁵¹

SMTr merupakan beberapa *pulse* SMT dengan intensitas sama yang diberikan pada area kortikal tunggal. Frekuensi SMTr secara tipikal berkisar antara 1-50 Hz. SMTr mampu menghambat atau menginduksi efek jangka panjang hingga berhari-hari atau berminggu-minggu setelah sesi SMTr.^{51,64} Untuk dasar fisiologi, efek SMTr setelah stimulasi masih belum terlalu jelas.⁶⁴ Efek yang ditimbulkan SMTr sangat bergantung pada frekuensi SMTr dan panjangnya interval antar sesi SMTr. Biasanya frekuensi rendah seperti 1 Hz diberikan secara berkelanjutan/kontinyu tanpa interval antar sesi dan frekuensi tinggi 5-25 Hz diberikan dalam waktu 1-2 detik dengan interval antar SMTr sekitar 20-30 detik. Terdapat konsensus secara umum bahwa stimulus SMTr dengan frekuensi rendah kontinyu memiliki efek inhibisi dan stimulus SMTr dengan frekuensi tinggi dengan jarak interval panjang memiliki efek fasilitasi.⁵¹ SMTr memiliki potensi menjadi pengobatan penyakit saraf dan psikiatri. Dasar fisiologi SMTr hingga saat ini masih belum jelas. Akan tetapi, banyak argument yang mendukung teori mekanisme SMTr menyerupakan Long Term Potentiation (LTP) dan Long Term Depression (LTD) ⁶⁴.

Berdasarkan studi terbaru, SMT saat ini dapat berperan untuk induksi dan meningkatkan neuroplastisitas otak. Berdasarkan penelitian tersebut, terapi SMT berulang frekuensi 5Hz sebanyak 10 sesi di area broca efektif untuk perbaikan

afasia sensorik terutama pada komponen fungsi penamaan dan pemahaman jangka pendek yang dinilai dari skor TADIR.⁶⁶ Berbagai stimulasi SMT dapat memiliki efek berbeda terhadap sel saraf. Sebagai contoh penggunaan gelombang theta pada SMTr, *Continuous theta-burst stimulation* dapat menurunkan eksitabilitas sel saraf dan *intermittent theta burst stimulation* dapat meningkatkan eksitabilitas sel saraf (Gambar 5).^{51,67} Selain itu, pada penggunaan SMT dapat meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam plastisitas sinaps saraf dan dapat merubah respon depolarisasi yang diinduksi secara kimiawi.⁶⁷ Pada pasien dengan depresi berat yang diberi perlakuan SMT, terdapat peningkatan level glutamat pada *dorsolateral prefrontal cortex*. Hal ini menimbulkan perbaikan dalam gejala.⁵⁰

Efek SMT sangat bergantung pada posisi coil, parameter stimulasi dan durasi. SMTr yang diberikan berulang terbukti memiliki efek yang lebih panjang dibandingkan dengan SMTr dosis tunggal.³ Pada *review Cochrane* 2014, dosis tunggal SMTr memberikan efek jangka pendek yang menguntungkan pada pasien dengan nyeri kronis.^{3,68} Pada studi meta-analisis, SMTr juga secara signifikan memberikan perbaikan pada pasien dengan nyeri neuropatik.^{3,69} SMTr terbukti efektif secara jangka pendek untuk nyeri (< 3 bulan) pada nyeri sentral dan nyeri pada sistem saraf perifer.²² Hingga saat ini, belum ada studi acak klinis yang membuktikan efek SMT dalam mengatasi nyeri kanker.³ Selain itu, efek analgesik SMT juga dipengaruhi secara multifaktorial dan belum ada protokol optimal yang terstandarisasi untuk SMT sebagai terapi alternatif non-invasif nyeri kronis.⁷⁰ Akan tetapi, dari studi laporan kasus SMT terhadap nyeri kanker refrakter, dengan menggunakan 5 sesi kali sesi dengan waktu per sesi adalah 20 menit, 20 train dalam 10 detik pada frekuensi 10 Hz dengan 80% *resting motor threshold* dengan jarak interval antar train adalah 50 detik, berhasil menurunkan penggunaan analgesik sebesar 40% dan dapat menurunkan gejala cemas dan depresi.¹⁴



Gambar 17. Ringkasan skematik stimulasi gelombang theta pada rSMT.
 cTBS=*continuous Theta Burst Stimulation*; iTBS=*intermittent Theta Burst Stimulation*.
 Dikutip dari: Rotenberg A, *et al.*⁴³

Tabel 6. Review studi yang membahas mengenai efikasi rSMT pada nyeri kronis

Penulis	Detail stimulasi	Kesimpulan	Jumlah sampel
Lefauncheur et al., 2001	Frekuensi: 0,5 atau 10 Hz (In/Eks) Lokasi: M1 Intensitas: Subthreshold Durasi: 600 atau 1000 per 1 sesi	Penurunan nyeri secara signifikan setelah 10 Hz tetapi tidak setelah 0,5 Hz (dibandingkan dengan sham)	18
Lefauncheur et al., 2001	Frekuensi: 10 Hz (Eks) Lokasi: M1 Intensitas: Subthreshold Durasi: 1000 per 1 sesi	Penurunan nyeri secara signifikan (dibandingkan dengan sham)	14
Rollnik et al., 2002	Frekuensi: 20 Hz (Eks) Lokasi: M1 Intensitas: Subthreshold Durasi: 800 per 1 sesi	Tidak ada efek signifikan (dibandingkan dengan sham)	12
Pleger et al., 2004	Frekuensi: 10 Hz (Eks) Lokasi: M1 Intensitas: Suprathreshold Durasi: 120 per 1 sesi	Penurunan nyeri secara signifikan (dibandingkan dengan sham)	10
Lefauncheur et al., 2004	Frekuensi: 10 Hz (Eks) Lokasi: M1 Intensitas: Subthreshold Durasi: 1000 per 1 sesi	Penurunan nyeri kronis secara signifikan (dibandingkan dengan sham) yang dipengaruhi oleh asal dan tempat nyeri	60
Khedr et al., 2005	Frekuensi: 20 Hz (Eks) Lokasi: M1 Intensitas: Subthreshold Durasi: 2000 per 5 sesi	Penurunan nyeri secara signifikan (dibandingkan dengan sham)	48
Andre-Obadia et al., 2006	Frekuensi: 1 atau 20 Hz (In/Eks) Lokasi: M1 Intensitas: Subthreshold Durasi: 1600 per 1 sesi	Penurunan nyeri secara signifikan setelah 20 Hz tetapi tidak pada 1 Hz (dibandingkan dengan sham)	14
Irlbacker et al., 2006	Frekuensi: 1 atau 5 Hz (In/Eks) Lokasi: M1 Intensitas: Subthreshold Durasi: 500 per 5 sesi	Trending, tetapi tidak terdapat penurunan nyeri secara signifikan	27
Borckardt et al., 2009	Frekuensi: 10 Hz (Eks) Lokasi: M1 Intensitas: Subthreshold Durasi: 2000 per 3 real, 3 sham	SMT memiliki keterkaitan dengan perbaikan rasa nyeri harian pada 3 dari 4 pasien	4
Mhalla et al., 2011	Frekuensi: 10 Hz (Eks) Lokasi: M1 Intensitas: Subthreshold Durasi: 1500 per 14 sesi dalam 25 minggu	SMT aktif dapat menurunkan intensitas nyeri secara signifikan dalam periode 25 minggu (dibandingkan dengan sham)	16 aktif 14 sham
Lefaucheur et al., 2012	Frekuensi: 10 Hz (Eks) dengan iTBS prime Lokasi: M1 Intensitas: Subthreshold Durasi: 1000 per sesi harian	Efek analgesik pada stimulasi 10 Hz yang ditingkatkan dengan iTBS priming	14

Dikutip dari: Rotenberg A, *et al.*⁴³

Adapun kontraindikasi yang perlu diperhatikan dalam pemberian SMT, yakni: 1). Terdapat elektroda yang tertanam di kepala, 2). Implan koklear, 3). Riwayat kejang atau pingsan sebelumnya, 4). Riwayat epilepsi 5). Terdapat lesi pada otak, 6). Konsumsi berbagai jenis obat yang dapat mempengaruhi kerja SMT dengan interaksi obat, 7). Sedang mengalami *withdrawal* obat, 8). Sedang hamil, 9). Anak-anak, 10). Terdapat penyakit kelainan psikiatri.⁵¹

2.6. Peran SMT Sebagai Terapi Nyeri

SMTr telah terbukti mempengaruhi plastisitas kortikal. Dalam konteks ini, plastisitas mengacu terhadap reorganisasi system saraf pusat (SSP) melalui perubahan koneksi internal, representasi bentuk dan/atau sifat neuron. Ziemann *et al.* mendemonstrasikan bahwa deafferensiasi korteks motorik menjadi dapat dimodifikasi oleh input yang secara normal dibawah ambang batas untuk menginduksi perubahan plastisitas. Mereka menemukan bahwa SMTr dapat memodulasi plastisitas dan secara potensial dapat digunakan untuk meningkatkan plastisitas kortikal jika bermanfaat dan untuk menekan bila bersifat merugikan.⁷¹

SMTr adalah sebuah pengembangan dari prosedur non-invasif neuromodulasi untuk mengobati nyeri melalui stimulasi transkraniyal dari korteks serebral. Hal ini dapat menginduksi perubahan segera dan permanen terhadap eksitabilitas kortikal melalui arus listrik yang dihasilkan oleh medan magnetik. Dalam sebagian besar percobaan dengan SMTr untuk pengobatan nyeri neuropatik, M1 telah menjadi target stimulasi. Mekanisme aksi yang tepat tetapi tidak dijelaskan secara lengkap. Dari penelitian-penelitian terbaru salah satunya Lamusuo S. *et al.* menggunakan positron-3D emisi topografi memperlihatkan bahwa penggunaan SMTr terhadap M1 untuk meredakan nyeri mengaktifasi system opioid endogen dalam jaringan otak secara luas yang berhubungan dengan proses nyeri dan stimulus yang menonjol. Penggunaan frekuensi tinggi SMTr dengan 5-20 Hz telah terbukti memberikan efek analgesik.^{19,72}

Penggunaan SMTr dengan 10 Hz pada korteks prefrontal dorsolateral kiri terbukti memberikan efek antinyeri.⁷³ Sekitar 2 bulan setelah SMTr, intensitas nyeri terasa menurun sekitar 67% dan 75% melaporkan penurunan intensitas nyeri > 50%

tanpa adanya perubahan mood atau aspek afektif.⁷³ Selain itu, dilakukan 10 hari sesi TMSr dengan frekuensi 20 Hz, 50 stimuli per sesi, 30 sesi dengan durasi 20 menit dan interval antar sesi adalah 30 detik pada korteks motorik pasien dengan *bladder pain syndrome*.⁷⁴ Terjadi perbaikan gejala nyeri dan *urinary* serta peningkatan kualitas hidup pasien.⁷⁴ Efikasi SMTr frekuensi rendah dengan 8-coil pada korteks prefrontal dorsolateral kedua hemisfer ditemukan paling baik dalam melegakan keluhan terkait *bladder pain syndrome*.⁷⁵ Akan tetapi pada studi uji acak terkendali, penggunaan SMTr lebih aman pada korteks motorik dibandingkan dengan korteks prefrontal dorsolateral. SMTr pada korteks prefrontal dorsolateral terbukti tidak lebih superior dibandingkan kontrol dan SMTr pada korteks motorik memberikan perbaikan gejala nyeri.⁷⁶ Hingga saat ini, belum ada protokol optimal yang terstandarisasi untuk SMT sebagai terapi alternatif non-invasif nyeri kronis.⁷⁰

Banyak penelitian menggunakan M1 sebagai target SMT untuk mengkaji efek terapeutik SMT terhadap nyeri kronis. Studi awal menggunakan protokol SMTr yang bersifat inhibisi, akan tetapi tren studi terbaru mulai menggunakan protokol SMTr yang bersifat eksitasi dengan frekuensi 20-55 Hz. SMTr yang bersifat eksitasi menunjukkan hasil yang baik. Akan tetapi, durasi dan seberapa lama penggunaan SMTr masih belum jelas.⁵¹

Frekuensi tinggi SMTr yang diberikan pada korteks motorik primer (M1) secara kontralateral terhadap sumber nyeri telah direkomendasikan dengan level A untuk mengobati nyeri neuropatik. Mekanisme dibalik SMTr dalam menginduksi analgesi tidak dimengerti secara jelas, baik secara efek kortikal ataupun subkortikal, dan beberapa bukti tidak langsung mengarah ke aktivasi system opioid endogen.⁶⁵

Berdasarkan Ahmed MA, *et al.*⁷⁷ dari 27 pasien dengan amputasi unilateral, dengan nyeri phantom kronik. Pasien-pasien tersebut diklasifikasikan kedalam 2 grup. 17 pasien dengan perlakuan SMTr di area korteks motorik dengan dosis 20 Hz, IT 10 dtk, MTi 80% selama 10 menit setiap hari selama 5 hari dan 10 pasien dengan perlakuan SMTr tanpa dosis. Didapatkan penurunan skor VAS dan *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) dan peningkatan serum beta-endorfin dibandingkan sebelum perlakuan pada kelompok pasien yang

menerima SMTr dengan dosis dibandingkan dengan kelompok pasien yang tanpa dosis SMTr.

Pada regimen terapi kanker payudara, seringkali pasien diberikan kemoterapi. Penggunaan alkaloid vinca, taxane dan preparasi platinum seringkali menyebabkan *chemotherapy-induced peripheral neuropathy* (CIPN). SMTr memiliki efek yang sangat signifikan pada skor VAS dan *dysesthesia* pada pasien kanker payudara post-*chemotherapy* tanpa efek samping yang bermakna.⁷⁸ Selain itu, pada kasus *Chemotherapy-Related Cognitive Impairment* (CRCI) pada pasien kanker yang dilakukan intervensi SMTr terbukti memiliki perbaikan fungsi kognisi yang lebih baik, hal ini dapat terjadi karena SMTr dapat meningkatkan aliran darah ke otak pada area yang distimulasi dan meningkatkan metabolisme glukosa.⁷⁹ Pada wanita dengan kanker payudara, ketika dilakukan SMT, aktivitas fisik pasien meningkat dibandingkan sebelum dilakukan SMT.¹⁵ Saat ini, sedang dilakukan uji klinis SMT ke pasien kanker payudara untuk melihat apakah terdapat penurunan kejadian depresi dan kecemasan serta remisi pada kanker payudara.⁸⁰ Arus listrik terbukti menurunkan perfusi intratumor pada kanker ekstrakranial seperti kanker payudara ketika diberikan 2 atau lebih elektroda platinum ketika ditempatkan secara langsung ke tumor atau jaringan sekitar tumor.⁸¹ Pada nyeri kanker refrakter dengan pengobatan, ketika diberikan SMT dengan menurunkan dosis analgesik, *adverse effect* yang ditimbulkan cenderung menurun dan kualitas hidup pasien meningkat.¹⁴ Hal ini sejalan dengan studi laporan kasus oleh Nguyen *et al.*, 2013, dengan 5 kali SMTr pasien dengan kanker terbukti lebih kurang mengonsumsi opioid dan kualitas hidup pasien meningkat.¹⁶ Selain itu, terdapat perbedaan *1-year overall survival* pada pasien kanker dengan intervensi SMT dibandingkan tanpa intervensi SMT.¹⁷