

TESIS

**PENGARUH INTERVENSI KOMBINASI *REPETITIVE TRANSCRANIAL
MAGNETIC STIMULATION* DAN *REPETITIVE PERIPHERAL
MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP PERUBAHAN SKALA NYERI
PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIK**



RAULY RAHMADHANI

C155182010

PEMBIMBING:

Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS.

dr. Andi Weri Sempa, M.Kes., Sp.S(K)

Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil., Sp. PA (K), DFM.

PENGUJI:

dr. Abdul Muis, Sp.S (K)

dr. Sri Wahyuni Gani, M.Kes., Sp.S (K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**PENGARUH INTERVENSI KOMBINASI *REPETITIVE
TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* DAN
REPETITIVE PERIPHERAL MAGNETIC STIMULATION
TERHADAP PERUBAHAN SKALA NYERI PADA PASIEN
NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIK**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

RAULY RAHMADHANI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**PENGARUH INTERVENSI KOMBINASI *REPETITIVE TRANSCRANIAL
MAGNETIC STIMULATION* DAN *REPETITIVE PERIPHERAL
MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP PERUBAHAN SKALA NYERI
PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIK**

Disusun dan diajukan oleh

RAULY RAHMADHANI

C155182010

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal **13 MARET 2023** dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS.
NIP 196405021991032001


dr. Andi Weri Somp, M.Kes., Sp.S(K)
NIDN 0921068004

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rauly Rahmadhani

No. Mahasiswa : C155182010

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Pengaruh Intervensi Kombinasi *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* dan *Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation* Terhadap Perubahan Skala Nyeri Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 13 Maret 2023

Yang menyatakan



Rauly Rahmadhani

KATA PENGANTAR

Assalamu Alaikum Warahmatullaahi Wabarakaatuh

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **PENGARUH INTERVENSI KOMBINASI *REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION* DAN *REPETITIVE PERIPHERAL MAGNETIC STIMULATION* TERHADAP PERUBAHAN SKALA NYERI PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH**. Shalawat serta salam penulis haturkan kepada Nabi Muhammad SAW, semoga kita mendapat syafaatnya.

Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung. Penulis mengucapkan terima kasih tak terhingga kepada suami saya IPTU Junardi, SH, kepada kedua putri tercinta Feyza Nailah dan Nadia Zhafirah, kepada para orangtua kami Hj. Hilma Patolai, S.Pdi., M.Pdi., Hj. Yustiapung, SE., Alm. Baharuddin, SH., AKBP(Purn) Muh.Natsir atas seluruh doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para ketua departemen semasa saya menuntut ilmu, Dr.dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019-2023 sekaligus sebagai penasehat akademik serta pembimbing utama dan Dr. dr. Jumraini Tammasse,

Sp.S(K) sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2027, kepada Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023 sekaligus sebagai Ketua Komisi Penasihat dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Andi Weri Sompia, M.Kes., Sp.S(K), sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil., Sp.PA(K), DFM., sebagai Anggota Komisi Penasihat/ Pembimbing Metodologi Penelitian, dr. Abdul Muis, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Sri Wahyuni Gani, M.Kes., Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S (K) ; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S (K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIMP, FINR, FINA; dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Nurussyariah Hammado, M.NeuroSci, Sp.N, FIPM; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes dan dr. Liliana Tria Limoa, Sp.S(K) yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf

Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, Sdr. Ade, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat angkatan Neurospartan (dr. Faisal Fakhri, dr. Anita Amir, dr. Teuku Rahmat Irdiansyah, dr. Kasmawati Amin, dr. Fiddya Putri, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Ita Purwanti, dr. Dwi Setia Ningrum, dr. Helen, dr. Kharina Novialie, dr. Alvian Wandy, dr. A.M. Irsyadat, dr. Christian Solihin dan dr. A. Ahwal M.H. Rauf) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD Kalabahi; ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 13 Maret 2023



Raully Rahmadhani

ABSTRAK

RAULY RAHMADHANI. *Pengaruh Intervensi Kombinasi Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation dan Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation Terhadap Perubahan Skala Nyeri Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Kronik* (dibimbing Andi Kurnia Bintang, Andi Weri Sompia, Rina Masadah).

Pendahuluan: Nyeri punggung bawah kronik (NPBK) masih merupakan isu terkini dalam bidang nyeri disebabkan prevalensinya masih cukup tinggi, selain itu juga merupakan penyebab utama kecacatan hidup menahun dan penurunan kualitas hidup. Masalah yang paling menantang dalam mengelola nyeri kronis adalah belum adanya pengobatan farmakologis yang efektif dan minim efek samping apabila dikonsumsi dalam jangka panjang. Penggunaan stimulasi magnetik dalam pengelolaan nyeri saat ini telah semakin berkembang. Di Indonesia, belum ada penelitian mengenai kombinasi rTMS dan rPMS sebagai modalitas terapi untuk nyeri punggung bawah kronik.

Tujuan: untuk menilai pengaruh intervensi kombinasi rTMS dan rPMS terhadap perubahan skala nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronik.

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian studi eksperimental dengan desain intervensional dimana peneliti melakukan intervensi terhadap variabel penelitian selama dua minggu dan dilakukan pengukuran skala nyeri awal, pertengahan, dan akhir kemudian dilakukan analisis data.

Hasil: Terdapat perbedaan penurunan nyeri yang signifikan antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol. Penurunan skala nyeri pada kelompok intervensi jauh lebih besar dengan nilai mean -6.07 dibanding kelompok kontrol nilai -3.00, signifikan dengan nilai p 0.001.

Kesimpulan: Terdapat pengaruh intervensi kombinasi rTMS dan rPMS terhadap penurunan skala nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronik. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan waktu observasi yang lebih lama untuk menilai waktu keberlangsungan efektifitas terapi.

Kata kunci: nyeri punggung bawah kronik, rTMS, rPMS

ABSTRACT

RAULY RAHMADHANI. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation Intervention on Pain Scale Changes in Chronic Low Back Pain Patients (supervised by Andi Kurnia Bintang, Andi Weri Sompah, Rina Masadah).

Introduction:Chronic low back pain (NPBK) is still a current issue in the field of pain because its prevalence is still quite high, besides that it is also a major cause of chronic life disability and decreased quality of life. The most challenging problem in managing chronic pain is the absence of effective pharmacological treatment and minimal side effects when consumed in the long term. The use of magnetic stimulation in pain management is currently growing. In Indonesia, there has been no research on the combination of rTMS and rPMS as a therapeutic modality for chronic low back pain.

Objective:to assess the effect of a combination of rTMS and rPMS interventions on changes in pain scale in patients with chronic low back pain.

Method:This research is a type of experimental study with an interventional design where the researcher intervenes on the research variables for two weeks and measures the initial, mid and late pain scales and then analyzes the data.

Results: There is no significant difference in pain reduction between the intervention group and the control group. The decrease in pain scale in the intervention group was much greater with a mean value of -6.07 compared to the control group with a value of -3.00, significant with a p value of 0.001.

Conclusion: There is an effect of a combination of rTMS and rPMS interventions on reducing the pain scale in patients with chronic low back pain. Further research is needed with a longer observation time to assess the duration of therapy effectiveness.

Keywords: chronic low back pain, rTMS, rPMS

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGANTAR	iii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR	iv
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	v
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	1
DAFTAR GAMBAR	2
DAFTAR SINGKATAN	3
BAB 1	4
PENDAHULUAN	4
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Hipotesis Penelitian	7
1.4 Tujuan Penelitian :	7
1.5 Manfaat Penelitian	8
BAB 2	9
TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Nyeri Punggung Bawah Kronik	9
2.1.2 Epidemiologi.....	9
2.1.3 Etiologi	10
2.1.4 Patofisiologi.....	11
2.2. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation	14
2.2.1 Prinsip Dasar <i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>	14
2.2.2 Efektifitas <i>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>	14
2.2.3 Perbandingan Target Area <i>Dorsolateral Pre Frontal Cortex</i> dengan M1 Korteks Motorik dalam Mekanisme Nyeri	16
2.3. Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation (rPMS)	19
2.4. Kerangka Teori	20
2.5. Kerangka Konsep	21
.....	21

BAB III	22
METODE PENELITIAN	22
3.1. Desain Penelitian	22
3.2. Waktu dan Tempat	22
3.3. Populasi Penelitian	22
3.4. Sampel Penelitian dan Cara pengambilan Sampel	22
3.5. Kriteria Inklusi	22
3.7. Kriteria Dropout	23
3.8. Perkiraan Besar Sampel	24
3.9. Cara Pengumpulan Data.....	24
3.9.1. Alat dan Bahan	24
3.9.2. Cara Kerja	25
Cara Kerja	25
3.10. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel.....	26
3.12. Alur Penelitian	30
3.13. Analisis data dan uji statistik.....	31
3.14. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	31
BAB IV	32
HASIL PENELITIAN	32
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian	32
4.2 Hasil Skor NPRS.....	33
BAB V	40
PEMBAHASAN	40
BAB VI	47
PENUTUP	47
VI.1 Kesimpulan.....	47
VI.2 Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	52
Lampiran 1 Numeric Pain Rating Scale.....	52
Lampiran 2 Uji Normalitas	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Penderita Nyeri Punggung Bawah.....
Tabel 2. Skor NPRS sebelum perlakuan.....
Tabel 3. Skor NPRS setelah perlakuan ke-lima (H6).....
Tabel 4. Skor NPRS setelah Perlakuan Ke- sepuluh (H10).....
Tabel 5. Delta Skor NPRS.....
Tabel 6. Analisis Perubahan Skala Nyeri NPRS H1 dan H6.....
Tabel 7. Analisis Perubahan Skala Nyeri NPRS H1 dan H13.....

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Grafik Perbandingan Perubahan Skala Nyeri dan Delta Skala Nyeri Pada Kelompok Intervensi dan Kelompok Kontrol.....

DAFTAR SINGKATAN

AMPA	: Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionic Acid
ATP	: Adenosine triphosphate
CPSP	: <i>central post stroke pain</i>
CRPS	: <i>complex regional pain syndrome</i>
DLPFC	: <i>Dorsolateral Pre Frontal Cortex</i>
HNP	: Hernia Nukleus Pulposus
LTD	: <i>long-term depression</i>
LTP	: <i>long-term potentiation</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MRS	: <i>magnetic resonance spectroscopy</i>
MPFC	: medial pre-frontal cortex
NAA	: N-acetyl-aspartate
NPB	: nyeri punggung bawah
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartic acid</i>
NPBK	: nyeri punggung bawah kronik
NPRS	: <i>Numeric Pain Rating Scale</i>
OAINS	: Obat Anti Inflamasi Non Steroid
PAG	: <i>periaqueductal grey</i>
PMS	: <i>peripheral magnetic stimulation</i>
rTMS	: <i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i>
rPMS	: <i>repetitive peripheral magnetic stimulation</i>
RVM	: rostral ventral medulla
TMS	: <i>transcranial magnetic stimulation</i>
WDR	: <i>wyde dynamic range</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Nyeri punggung bawah (NPB) adalah nyeri yang dirasakan di daerah punggung bawah yang dapat berupa nyeri lokal maupun nyeri radikular atau keduanya (PERDOSSI, 2003). Definisi dari Studi dari *Global Burden of Disease* menyebutkan NPB adalah nyeri pada bagian posterior tubuh dari batas bawah vertebra thoracal ke-12 hingga lipatan gluteal bawah dengan atau tanpa nyeri yang menjalar ke salah satu atau kedua tungkai bawah. Nyeri kronik adalah nyeri berulang dan menetap selama lebih dari tiga bulan baik itu merupakan nyeri primer ataupun nyeri sekunder. Dengan demikian, NPB kronik adalah NPB yang sudah berlangsung dan menetap selama lebih dari tiga bulan.

Nyeri punggung bawah kronik (NPBK) masih merupakan isu terkini di bidang nyeri disebabkan prevalensinya masih cukup tinggi, selain itu juga merupakan penyebab utama kecacatan hidup menahun dan penurunan kualitas hidup. Prevalensi NPB di dunia cukup besar setiap tahunnya dengan angka yang sangat bervariasi yaitu mencapai 15-45%. Selama 30 tahun terakhir nyeri punggung bawah kronis tetap berada pada kelompok 10 teratas (Freigang et al., 2021). WHO juga menyatakan bahwa di negara berkembang sebesar 33% penduduk mengalami nyeri punggung bawah. Prevalensi titik NPB pada tahun 2017 sekitar 7,5% dari populasi global, atau sekitar 577 juta orang di dunia. Di Indonesia, prevalensi NPB juga cukup tinggi. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, prevalensi penyakit muskuloskeletal di Indonesia yang pernah didiagnosis oleh tenaga kesehatan yaitu 11,9% dan berdasarkan diagnosis atau gejala yaitu 24,7%. Meskipun jumlah penderita nyeri punggung bawah di Indonesia tidak diketahui secara pasti, namun diperkirakan antara 7,6% sampai 37%. Meski belum ada data pasti dari riskerdas mengenai jumlah pasti prevalensi kejadian NPB di Indonesia, namun

berdasarkan data Perhimpunan Dokter Saraf Indonesia (PERDOSSI) tahun 2016 menunjukkan bahwa prevalensi NPB sebesar 35,86% (PERDOSSI, 2016).

Masalah yang paling menantang dalam mengelola nyeri kronis adalah belum adanya pengobatan farmakologis yang efektif dan minim efek samping apabila dikonsumsi dalam jangka panjang. Efek samping yang muncul akibat pengobatan jangka panjang penggunaan OAINS (obat anti inflamasi non steroid) antara lain adanya peningkatan risiko kejadian vaskular (stroke dan infark miokard), ulkus peptikum, dan gagal ginjal akut (Chou and Huffman, 2007), (Marcum ZA and Hanlon JT, 2010). Selain itu, sebagian besar pasien dengan nyeri kronik sudah resisten dengan pengobatan konvensional (farmakologi) (Yang and Chang, 2020). Meskipun pengobatan dengan anti nyeri dapat mengurangi nyeri tetapi efeknya dirasakan tidak cukup karena cenderung bersifat sementara, dan gejala akan muncul kembali saat pengobatan dihentikan. Dengan demikian diperlukan suatu terapi intervensi non farmakologi yang lebih efektif dalam mengelola nyeri.

Saat ini sedang terus dikembangkan upaya terapi non farmakologis yang efektif dan aman. Penggunaan *transcranial magnetic stimulation* (TMS) sebagai salah satu modalitas pengobatan nyeri non-invasif dewasa ini sudah semakin berkembang. Studi dasar dan hasil klinis penggunaan TMS telah menunjukkan keunggulan teknologi neuromodulasi, dengan demikian TMS dianggap sebagai teknik pengobatan yang menjanjikan untuk NPB yang melibatkan neurodegenerasi, nyeri, perubahan aliran darah, gangguan otonom, cedera endotel vaskular, dan depresi (Moisset et al., 2016). TMS merupakan metode stimulasi otak noninvasif yang aman dan menggunakan bidang elektromagnetik. Metode ini semakin berkembang baik prosedur maupun aplikasi klinis terutama dekade terakhir. (Chail et al., 2018; Klomjai et al., 2015). Selain TMS saat ini juga sedang dikembangkan intervensi *peripheral magnetic stimulation* (PMS) yang merupakan metode non-invasif yang

mengirimkan medan magnet intensitas tinggi dengan *pulse* yang cepat ke perifer. Metode ini telah berkembang dalam beberapa dekade dan digunakan pada gangguan neurologi dan muskuloskeletal (Kanjapanang N, Chang KV., 2022). Tanpa rasa nyeri dan penggunaannya yang cukup mudah menjadikan metode ini sebagai salah satu terapi pilihan dengan tingkat toleransi dan keamanan yang tinggi (Lim et al., 2018a).

Penggunaan TMS sebagai modalitas intervensi nyeri menjadi salah satu pilihan terapi tambahan yang semakin diminati karena efektifitas yang baik dan minim efek samping. Intervensi TMS terbukti cukup efektif dalam memodulasi nyeri disebabkan mekanisme kerja TMS yang sejalan dengan patofisiologi NPB. Salah satu mekanisme kerja TMS adalah dengan memodulasi nyeri dengan cara menstimulasi perbaikan plastisitas sinaps dan eksitabilitas korteks sehingga berdampak pada perbaikan sensitasi sentral, dimana sensitasi sentral adalah salah satu mekanisme jalur nyeri pada NPB kronik.

Seiring dengan perkembangan teknologi, penggunaan PMS sebagai modalitas intervensi nyeri juga semakin meningkat. Mekanisme kerja alat ini berdasarkan pada *gate control theory* dimana stimulasi magnetik secara perifer menimbulkan arus listrik yang dapat menghambat depolarisasi serabut saraf alfa-delta dan C, mengurangi aktivitas nosiseptif yang berlebihan di medulla spinalis sehingga transmisi sinyal nyeri ke otak berkurang. Dalam penelitian lain disebutkan bahwa stimulasi magnetik yang ditimbulkan tersebut pada tingkat molekuler telah terbukti memodulasi biokimia lingkungan mikro lokal dengan menurunkan mediator inflamasi lokal. Hal ini sejalan dengan mekanisme NPB dimana NPB dengan etiologi mekanik mengalami inflamasi.

Salah satu prinsip neurorestorasi saat ini adalah memadukan multimodalitas untuk luaran klinis yang lebih baik. Penggunaan kombinasi rTMS dan rTPMS adalah salah satunya. Diharapkan dengan kombinasi kedua

modalitas tersebut hasilnya lebih efektif terhadap penurunan intensitas nyeri. Dari referensi yang ada masih sangat sedikit penelitian-penelitian mengenai rTMS dan rPMS walaupun saat ini sudah mulai banyak diaplikasikan namun belum ada guideline mengenai dosis yang paling efektif. Beberapa penelitian mengenai intervensi kombinasi rTMS dan rPMS telah ada pada kasus *central post stroke pain* (CPSP) dan nyeri lainnya namun belum ada yang secara khusus pada kasus nyeri punggung bawah. Melihat urgensi dan tren perkembangan terapi intervensi tersebut, maka peneliti bermaksud meneliti pengaruh intervensi kombinasi rTMS dan rPMS pada NPB terhadap penurunan skala nyeri.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: apakah terdapat perubahan skala nyeri pada pasien NPB dengan intervensi kombinasi rTMS dan rPMS?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat perubahan skala nyeri pada pasien NPB dengan intervensi kombinasi rTMS dan rPMS.

1.4 Tujuan Penelitian :

1.4.1 Tujuan umum : untuk menilai pengaruh intervensi kombinasi rTMS dan rPMS terhadap perubahan skala nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronik.

1.4.2 Tujuan Khusus :

1. Mengukur skala nyeri awal pasien NPB sebelum diberikan intervensi rTMS dan rPMS pada kelompok intervensi.
2. Mengukur skala nyeri awal pasien NPB sebelum diberikan terapi standar pada kelompok kontrol.

3. Mengukur skala nyeri pasien NPB pada pertengahan intervensi rTMS dan rPMS pada kelompok intervensi.
4. Mengukur skala nyeri pasien NPB pada pertengahan terapi standar pada kelompok kontrol.
5. Mengukur skala nyeri akhir pasien NPB setelah diberikan intervensi rTMS dan rPMS pada kelompok intervensi.
6. Mengukur skala nyeri akhir pasien NPB setelah diberikan terapi standar pada kelompok kontrol.
7. Mengukur delta skala nyeri pada kelompok intervensi.
8. Mengukur delta skala nyeri pada kelompok kontrol.
9. Membandingkan delta skala nyeri kelompok intervensi dengan delta skala nyeri kelompok kontrol.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan memberikan pengetahuan dan kontribusi terhadap penatalaksanaan nyeri punggung bawah kronik khususnya di bidang neurorestorasi yaitu intervensi rTMS dan rPMS sebagai modalitas non farmakologis terhadap penurunan skala nyeri.
2. Penelitian ini dapat dijadikan sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian berikutnya terkait dengan pengaruh intervensi rTMS dan rPMS terhadap pasien dengan penyakit neurologi seperti nyeri neuropati, demensia, stroke, dan penyakit neurologi lainnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nyeri Punggung Bawah Kronik

2.1.1 Definisi

NPB disebabkan oleh kerusakan jaringan saraf dan non saraf yang sangat dipengaruhi oleh aspek psikologis. Studi dari *Global Burden of Disease* mendefinisikan NPB sebagai “nyeri di area pada aspek posterior tubuh dari batas bawah tulang rusuk ke-12 hingga lipatan gluteal bawah dengan atau tanpa nyeri yang menjalar ke salah satu atau kedua tungkai bawah. yang berlangsung setidaknya satu hari”. Nyeri kronik adalah nyeri berulang dan menetap selama lebih dari tiga bulan baik itu merupakan nyeri primer ataupun nyeri sekunder. Dengan demikian, NPB kronis (NPBK) berarti sindrom nyeri kronis di daerah punggung bawah, yang berlangsung setidaknya selama 12 minggu.

2.1.2 Epidemiologi

NPB adalah kondisi muskuloskeletal paling umum yang mempengaruhi populasi orang dewasa, dengan prevalensi hingga 84% (Allegri et al., 2016). Hingga saat ini NPB masih merupakan masalah global yang umum di dunia. Di Eropa, NPB berada di urutan keempat sebagai penyebab utama kecacatan hidup menahun sejak tahun 1990 dan tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat global yang signifikan. Kecacatan yang terkait dengan NPB meningkat di semua kelompok umur antara tahun 1990 dan 2019 dan terbesar pada kelompok usia 50-54 tahun pada tahun 2019. Sekitar 70% tahun produktifitas yang hilang karena kecacatan terjadi pada orang usia kerja yaitu usia 20-65 tahun dan puncak usia sekitar 35-49 tahun dengan prevalensi lebih tinggi pada perempuan dibanding laki-laki (Freigang et al., 2021)

Di Indonesia, prevalensi NPB juga cukup tinggi. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, prevalensi penyakit muskuloskeletal di Indonesia yang pernah didiagnosis oleh tenaga kesehatan yaitu 11,9% dan berdasarkan diagnosis atau gejala yaitu 24,7%. Meskipun jumlah penderita nyeri punggung bawah di Indonesia tidak diketahui secara pasti, namun diperkirakan antara 7,6% sampai 37%. Meski belum ada data pasti dari riskerdas mengenai jumlah pasti prevalensi kejadian NPB di Indonesia, namun berdasarkan data Perhimpunan Dokter Saraf Indonesia (PERDOSSI) tahun 2016 menunjukkan bahwa prevalensi NPB sebesar 35,86% (PERDOSSI, 2016).

Secara global, titik prevalensi telah dilaporkan sebesar 18,1% (1,0–58), prevalensi nyeri 12 bulan sebesar 38,1% (0,8–82,5), dan kejadian tahunan sebesar 1,5% hingga 36%. Tingkat remisi tahunan berkisar dari 54% hingga 90%, sementara 4% hingga 80% akan mengalami kekambuhan. Prevalensi keseluruhan NPB kronis sebesar 31% (24-38), dengan 21% (15-27) pada populasi umum, 28% (16-42) pada lansia, dan 52% (26-77) pada pekerja (Allegri et al., 2016).

2.1.3 Etiologi

Etiologi NPB biasanya bersifat multifaktorial dan jarang berdiri sendiri terutama pada kasus kronis sehingga terkadang sulit ditentukan etiologi definitifnya. Sebesar 80 – 90% disebabkan oleh faktor mekanik (non spesifik). Faktor mekanik dapat berupa gangguan muskuloskeletal seperti kerusakan ligamen dan otot, degenerasi diskus, fraktur vertebra, spondylosis, dan deformitas kongenital (skoliosis). Penyebab non mekanik dapat berupa infeksi, spinal stenosis, neoplasma, herniasi diskus, sindrom akibat kegagalan operasi (*failed back surgery syndrome*)(Almeida and Kraychete, 2017).

Alasan psikososial juga merupakan etiologi NPB terbanyak terutama pada pekerja, dimana pada pekerja ditemukan kejadian NPB pada umumnya tidak memiliki korelasi yang kuat dengan cedera, pencitraan, atau posisi ergonomis. Hal tersebut ditemukan secara luas baik global maupun di negara-negara dengan pendapatan tinggi (Hoy et al., 2015). Ada kecenderungan serupa dalam beberapa penelitian yang dilakukan di negara-negara berkembang atau negara dengan pendapatan rendah, terutama yang berkaitan dengan beberapa keluhan nyeri somatik tambahan yang ditemukan pada pekerja yang mengalami NPB (Naidoo et al., 2009).

2.1.4 Patofisiologi

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

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

oleh asam amino (serotonin dan norepinephrine), opioid, dan peptide nonopioid (substansi P). Nyeri yang persisten terjadi ketika aferen nosiseptik, yang berproyeksi ke neuron internuncial di medulla spinalis membentuk aktivitas abnormal yang mandiri dalam lengkung neuronal yang tertutup. Aktivasi NMDA yang melepaskan substansi P dapat merendahkan ambang batas untuk eksitabilitas sinaps pada sinaps interspinal ordo kedua yang biasanya inaktif (Wheeler and Murrey, 2002a).

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

Sebuah fenomena yang disebut "*wind-up*" dihasilkan dari aktivasi berulang serabut C yang cukup untuk merekrut neuron orde kedua, yang berespon dengan gelombang yang lebih besar dan dapat diblokade oleh antagonis reseptor NMDA. *Wind-up* kemungkinan berkontribusi terhadap terjadinya sensitisasi sentral, termasuk hyperalgnesia, alodinia, dan nyeri yang persisten. Mekanisme nosiseptif ini, yang mendukung sinyal nyeri, sering menyebabkan keterlibatan sistem saraf simptomatik. Peningkatan kadar norepinefrin pada area cedera juga meningkatkan sensitivitas nyeri melalui perubahan vasomotor dan sudomotor regional. Kadar asetilkoline yang lebih

tinggi juga menguatkan kontraksi dan spasme otot lokal dan regional involunter yang kontinyu (Wheeler and Murrey, 2002b).

Pada NPB neuropatik tidak dijumpai fase transduksi melainkan munculnya *ectopic discharge* akibat lesi pada sistem somatosensorik. Ketidakseimbangan antara sinyal eksitatorik dan inhibitorik dari sistem somatosensorik, perubahan kanal ion dan variabilitas pesan nyeri yang termodulasi di sistem saraf sentral semuanya berimplikasi pada nyeri neuropatik. Pada NPBK, nyeri neuropatik disebabkan lesi dari *nociceptive sprouts* dalam diskus yang mengalami degenerasi (nyeri neuropati lokal), kompresi mekanik akar saraf, atau efek mediator inflamasi dari proses degenerasi diskus yang menyebabkan inflamasi dan kerusakan akar saraf. Sensitisasi sentral juga berlaku pada jenis NPB ini. Biasanya nyeri neuropatik pada penderita NPBK berupa nyeri radikular (Baron et al., 2016).

2.1.5. Penilaian Nyeri

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

2.2. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

2.2.1 Prinsip Dasar Transcranial Magnetic Stimulation

Transcranial magnetic stimulation (TMS) merupakan salah satu metode stimulasi otak noninvasif dan tidak langsung yang menggunakan lilitan elektromagnetik untuk menghasilkan bidang magnet yang dilakukan pada individu yang sadar. TMS dapat menstimulasi korteks otak dengan menghasilkan pulsa magnetik singkat yang akan melewati tengkorak menuju otak dengan cepat dan tanpa rasa sakit. Pulsa ini akan menginduksi perubahan eksitabilitas kortikal pada area stimulasi dan area yang lebih jauh secara transinaptik. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) merupakan pemberian pulsa TMS yang berulang (Chail et al., 2018).

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

2.2.2 Efektifitas Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Repetitive TMS (rTMS) merupakan salah satu metode stimulasi TMS dimana sekelompok pulsa diberikan dengan intensitas yang sama pada satu

daerah kortikal. Teknik ini mencakup pemberian *burst* atau *trains* pendek dari 3-4 pulsasi pada frekuensi tinggi (10-20 Hz, dengan interval waktu antara pulsasi sekitar 50 ms) dan periode stimulasi yang panjang (sampai 20 – 30 menit) pada frekuensi yang terfiksasi, dengan atau tanpa interupsi interval bebas stimulasi di antara cetusan (Klomjai et al., 2015). rTMS mampu menginduksi efek jangka panjang (baik supresi atau fasilitasi) yang melebihi periode stimulasi. Durasi dari efek stimulasi dapat bertahan beberapa menit setelah satu sesi rTMS dan mencapai beberapa hari hingga minggu setelah beberapa sesi rTMS yang berurutan (Oberman, L., 2014).

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

Efek dari rTMS tidak hanya terbatas pada daerah stimulasi tetapi dapat menyebar ke area interkortikal yang lebih jauh dan subkorteks. rTMS dapat mempengaruhi neurotransmitter dan plastisitas sinaps. Sejumlah penelitian yang berfokus pada efek rTMS pada Parkinson menginvestigasi efek stimulasi magnetik terhadap produksi dopamine. rTMS frekuensi tinggi meningkatkan pelepasan dopamine ipsilateral stimulasi sedangkan stimulasi Theta-burst (frekuensi tinggi) dapat menurunkan produksi dopamine. rTMS juga mempengaruhi ekspresi dari berbagai reseptor dan neuromediator lainnya

seperti penurunan kadar β -adrenoreceptors di korteks frontal dan singulata dan peningkatan reseptor NMDA di thalamus ventromedial, amygdala, dan korteks parietal. Berdasarkan teori saat ini, stimulasi rTMS menyebabkan perubahan eksitabilitas neuronal melalui pergeseran dalam keseimbangan ion yang bermanifestasi sebagai plasititas sinaps yang berubah. Efek terapeutik rTMS yang berlangsung lama diperkirakan akibat dua fenomena yakni *long-term potentiation* (LTP) dan *long-term depression* (LTD). LTD meningkatkan kekuatan sinaptik sedangkan LTP menurunkan kekuatan sinaptik. Sejumlah studi menunjukkan bahwa sinyal TMS menstimulasi dan menginduksi ekspresi gen dan meningkatkan produksi dari sejumlah enzim. Salah satunya adalah peningkatan ekspresi c-fos di nukleus paraventricular thalamus dan girus frontal dan singulata. Efek ini kemungkinan berlangsung lama dan lebih kuat dibandingkan stimulasi elektrik langsung (Chervyakov et al., 2015).

Dampak penting lainnya adalah dampaknya pada mekanisme neuroprotektif. Salah satu studi pada tikus menunjukkan peningkatan neurogenesis pada tikus setelah rTMS selama 14 hari. Beberapa mekanisme yang disimpulkan seperti peningkatan sel yang memproduksi dopamine, pengaruh pada reseptor NMDA dan Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionic Acid (AMPA), peningkatan Adenosine triphosphate (ATP) pada daerah iskemik, mencegah apoptosis pada daerah iskemik, peningkatan jumlah dan migrasi astrosit ke lokasi cedera (Chervyakov et al., 2015).

2.2.3 Perbandingan Target Area *Dorsolateral Pre Frontal Cortex* dengan M1 Korteks Motorik dalam Mekanisme Nyeri

Pemilihan target area stimulasi yang tepat adalah salah satu faktor yang memengaruhi keberhasilan terapi rTMS. M1 dan DLPFC merupakan area otak yang merespon rangsangan nyeri. Stimulasi M1 merupakan target yang telah

banyak diteliti dapat mengurangi nyeri, namun dari berbagai penelitian tersebut ditemukan hasil berbeda- beda.

Efektivitas RTM untuk menghilangkan rasa sakit dapat dipengaruhi oleh kronisitas nyeri. Penelitian Freigang tahun 2021 yang membandingkan dampak rTMS pada DLPFC dan M1 menyebutkan bahwa penurunan nyeri signifikan pada target area stimulasi M1 dengan rata-rata kronisitas 7,1 tahun dan kurang signifikan pada pasien dengan masa kronisitas rata-rata kurang dari 5,2 tahun. Pasien dengan berbagai riwayat durasi nyeri dapat berespons berbeda terhadap rangsangan karena perbedaan derajat reorganisasi korteks motorik atau perubahan rangsangan (peningkatan rangsangan dan penurunan inhibisi intrakortikal). Pada prinsipnya, pasien dengan reorganisasi ekstensif dari representasi batang-otot di M1 mungkin tidak dapat menerima perubahan plastis yang diinduksi oleh rTMS. Penjelasan teoretis alternatif adalah bahwa remodeling fungsional M1 yang diinduksi nyeri sudah selesai pada pasien dengan kronisitas yang lebih lama memberikan RTM jaringan saraf yang lebih stabil untuk menginduksi plastisitas. Sebaliknya, pada pasien dengan kronisitas nyeri yang lebih pendek, M1 masih menjalani remodeling fungsional, membuatnya menjadi jaringan saraf yang tidak stabil untuk menginduksi plastisitas. Selain itu, durasi kurangnya masukan somatosensori, tidak digunakannya anggota tubuh, dan hilangnya target otot dapat menyebabkan perbedaan perbedaan rangsangan M1 antara pasien (Mercier and Léonard, 2011). Adanya perbedaan hasil penurunan intensitas nyeri dengan stimulasi di M1 mendorong penelitian mengenai pemilihan target area rtms yang paling tepat terus berkembang.

Dewasa ini, pemilihan target area DLPFC untuk intervensi nyeri rTMS semakin dilirik, dimana pada awalnya target area tersebut digunakan untuk intervensi pasien dengan gejala depresi. Namun teori menyebutkan bahwa DLPFC merupakan target area yang baik untuk stimulasi karena banyak area di korteks prefrontal yang merespon rangsangan nyeri yang menunjukkan

keterlibatannya yang sangat aktif, terutama area 10 yang terletak di kutub frontal. Korteks prefrontal, termasuk wilayah orbitofrontal, memiliki masukan dari berbagai sektor otak besar yang bergabung menjadi area tumpang tindih yang besar. Bagian dorsolateral area prefrontal, yang diidentifikasi dengan fungsi kognitif dan spasial, terutama terhubung dengan bagian parviseluler dari nukleus mediodorsal, nukleus dorsolateral, hipokampus, dan neokorteks. Korteks cingulate, yang penting untuk persepsi dan respons terhadap rasa sakit, memiliki proyeksi yang melimpah dan luas ke korteks dorsolateral dan orbitofrontal prefrontal. Korteks prefrontal pada gilirannya memproyeksikan ke sebagian besar atau semua bagian korteks cingulate dengan prefrontal dorsomedial dan dorsolateral korteks memproyeksikan preferensial ke daerah cingulate anterior (Freigang et al., 2021).

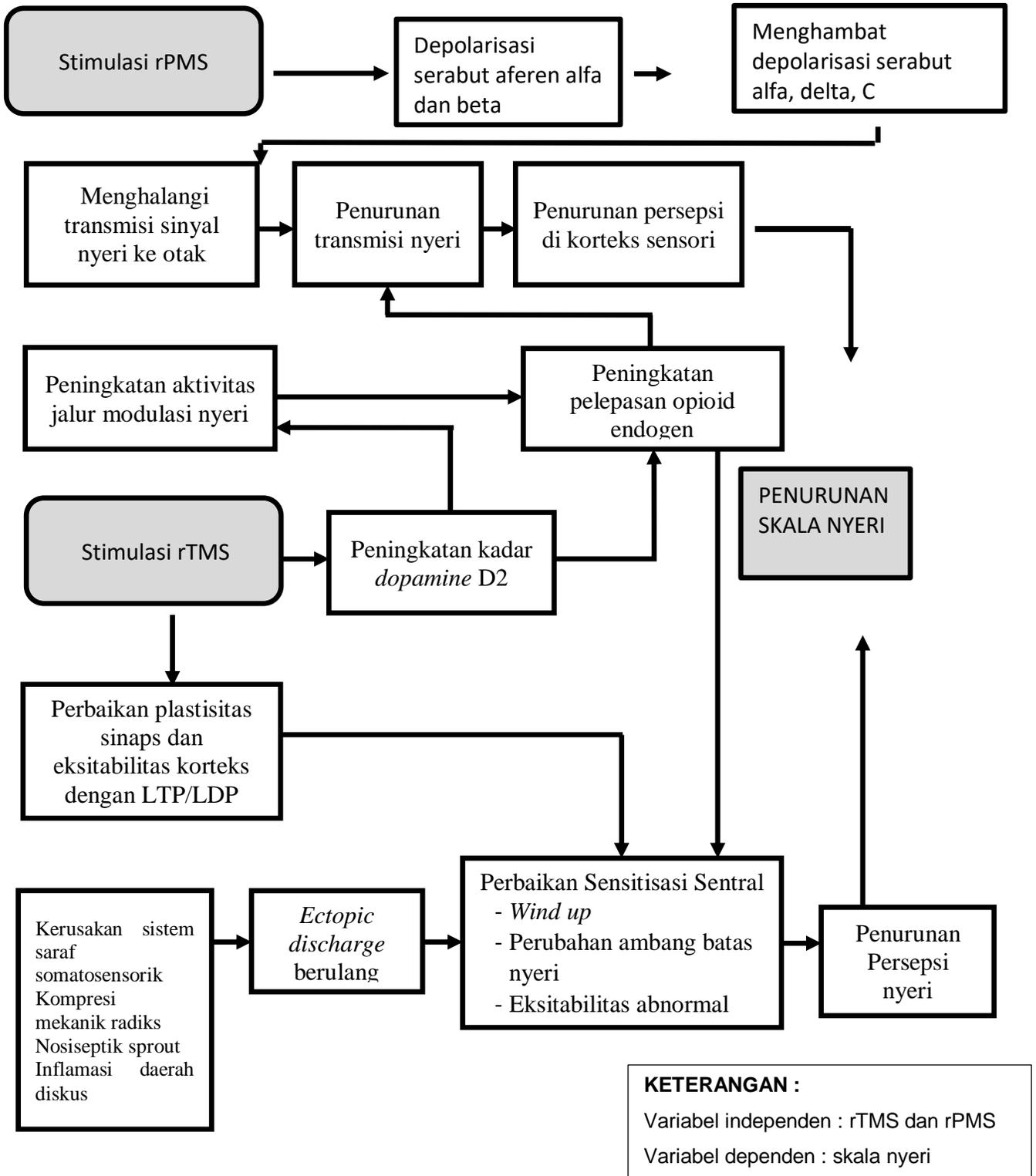
Stimulasi multi-sesi dari DLPFC kiri memiliki efek analgesik kumulatif. DLPFC memainkan peran dalam "menjauhkan rasa sakit" dengan modulasi jalur kortiko-subkortikal dan kortiko-kortikal, menggunakan area somatosensori (non-emosional) dan area yang memproses rangsangan yang menonjol secara emosional (Cho and Strafella, 2009). Misalnya, stimulasi DLPFC dapat secara transinaptik memodulasi korteks prefrontal medial (mPFC), wilayah otak yang paling baik mencerminkan nyeri punggung berkekuatan tinggi dan cingulate anterior (ACC/anterior cingulate cortex), yang dijuluki sebagai wilayah otak utama yang menandakan nyeri, atau nyeri emosional (Apkarian et al., 2011). Selain itu, aktivitas DLPFC kiri tinggi telah terbukti mengurangi korelasi antar-regional otak tengah dan aktivitas thalamic medial melalui mode penghambatan "top-down". Oleh karena itu, stimulasi rTMS frekuensi tinggi dari DLPFC kiri dapat meredam konektivitas efektif jalur thalamic medial-otak tengah yang menyampaikan reaksi afektif yang lebih besar. RTM frekuensi tinggi dari DLPFC kiri juga dilaporkan menginduksi pelepasan dopamin di beberapa area otak yang berhubungan dengan rasa sakit, termasuk ACC ipsilateral, korteks orbitofrontal medial, dan nucleus caudatus. Dopamin dapat

memiliki dua kemungkinan tempat kerja: perifer dan sentral. Aktivitas dopaminergik ganglia basal terlibat dalam pemrosesan nyeri dan variasi dalam aspek emosional rangsangan nyeri, aktivasi reseptor dopamin D2 nigrostriatal ke aspek sensorik nyeri, sedangkan aktivitas reseptor dopamin D2/D3 mesolimbik terkait dengan afek negatif dan ketakutan. Secara perifer, aktivitas dopaminergik dapat mengubah respon nyeri karena efek potensialnya pada aliran darah dan nosisepsi (Freigang et al., 2021).

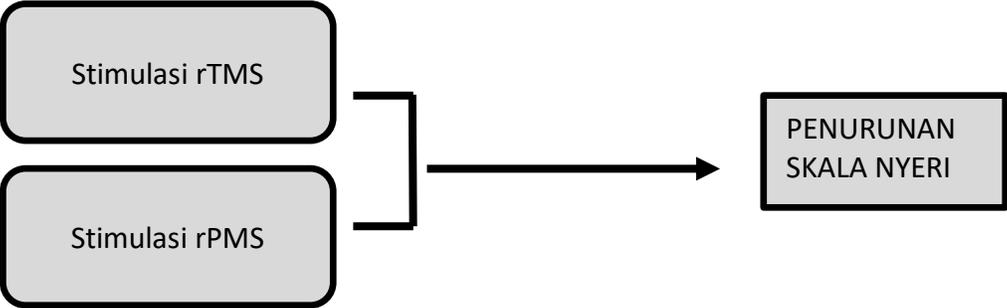
2.3. Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation (rPMS)

Mekanisme efek rPMS tersebut belum cukup dipelajari dan belum jelas. Satu mekanisme yang mendasari adalah gate control theory. Medan listrik yang dibentuk oleh stimulasi magnetik secara dominan dapat mendepolarisasi serabut aferen A β yang bermielin dan berdiameter besar karena kecepatan konduksinya yang tinggi, sehingga menghambat depolarisasi serabut saraf A δ dan serabut saraf C yang berdiameter relatif kecil yang pada akhirnya dapat menghalangi sinyal nyeri untuk ditransmisikan ke otak. Namun, gate control theory saja tidak dapat sepenuhnya menjelaskan efek langsung dalam menghilangkan rasa nyeri dengan stimulasi magnetik karena stimulasi magnetik relatif tidak efektif dalam merangsang aferen sensorik kutaneus. Hal ini karena stimulasi magnetik melewati lapisan kulit dengan resistensi minimal untuk menembus ke lapisan yang lebih dalam seperti otot dan akar saraf. Hal ini secara langsung merekrut aferen proprioseptif (tipe Ia, Ib, II). Kemungkinan lain melibatkan aktivasi langsung dari descending inhibitory pathway. Namun, tidak ada bukti atau penelitian yang mendukung bahwa rPMS mengaktifkan area batang otak seperti rostral ventral medulla (RVM) dan periaqueductal grey (PAG) yang membentuk jalur ini (Lim et al., 2018b)

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep



KETERANGAN :

-  Variabel independen
-  Variabel antara
-  Variabel dependen