

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Lepra merupakan salah satu penyakit kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*, menyerang saraf tepi, kulit, dan jaringan tubuh tertentu, yang dapat menyebabkan kelainan bentuk, kecacatan fisik, dan stigma sosial (Rodrigues & Lockwood, 2011). Jumlah kasus lepra yang tercatat di seluruh dunia menurun dari 5.351.408 pada tahun 1985 menjadi 926.259 pada tahun 1996, dan pada tahun 2012, tercatat 181.941 kasus. Kusta dapat menyebabkan kerusakan saraf tepi pada sebagian besar kasus, dan rasa nyeri dapat terjadi ketika ada inflamasi akut pada satu atau lebih saraf yang berkaitan dengan reaksi lepra. Setelah pengobatan yang tepat dengan obat steroid dan anti inflamasi, rasa nyeri dapat berkurang. Namun, pada beberapa pasien yang telah mendapatkan pengobatan dengan *multidrug therapy* (MDT) masih mengalami nyeri kronik, yang kemudian disebut dengan nyeri neuropatik (Haanpää dkk., 2004).

Nyeri neuropatik terjadi sebagai konsekuensi langsung dari lesi atau penyakit yang mempengaruhi sistem somatosensorik. Nyeri neuropatik dapat menjadi sangat parah sehingga secara signifikan mengganggu kualitas hidup pasien, dan terlebih lagi nyeri neuropatik tidak merespon terhadap pemberian analgesik yang biasa digunakan untuk mengatasi nyeri (Haanpää dkk., 2004; D. N. Lockwood & Saunderson, 2012). Sampai saat ini, masalah nyeri neuropatik pada pasien lepra masih jarang diperhatikan. Pada tahun 2000, Hietaharju dkk. menemukan gambaran klinis berupa nyeri kronik pada 16 pasien dengan leprosi multibasiler meskipun telah menyelesaikan pengobatan. Ada beberapa laporan tentang nyeri neuropatik pada pasien lepra yang telah mendapatkan pengobatan dan sebagian besar muncul baru-baru ini pada abad kedua puluh satu (Hietaharju dkk., 2000; Stump dkk., 2004)

Nyeri neuropatik erat kaitannya dengan morbiditas psikologis dan komorbiditas kualitas hidup. Lepra dan nyeri neuropatik, baik secara terpisah maupun secara bersamaan, dapat memberikan pengaruh terhadap morbiditas psikologis. Penanganan pasien dengan nyeri neuropatik biasanya memerlukan pelayanan kesehatan selama bertahun-tahun dan penggunaan analgetik yang banyak. Namun, nyeri neuropatik biasanya tidak memberikan respon yang baik terhadap pemberian analgetik yang sering digunakan untuk mengatasi reaksi lepra (Croft, 2004; Daniel dkk., 2008; Haanpää dkk., 2004; Segasothy dkk., 1986).

Sampai saat ini belum ada pengobatan berbasis bukti untuk penanganan nyeri neuropatik pada lepra, yang menyebabkan lingkaran setan dimana pasien kusta memiliki kemungkinan kecil untuk didiagnosis dengan nyeri neuropatik, dan, ketika telah tegak diagnosis pun masih dapat terjadi kesalahan informasi mengenai bagaimana penanganan yang tepat. Hal ini terjadi karena kurangnya data mengenai tatalaksana neuropati leprosi (Haanpää dkk., 2004) .

Perineural injection treatment (PIT) dengan menggunakan dekstrosa merupakan bentuk tatalaksana terbaru untuk neuropati perifer dan pertama kali diperkenalkan oleh Lyftogt pada tahun 2005 (Lyftogt, 2007). Selain itu, dekstrosa 5% (D5%) telah umum digunakan dalam praktik klinis karena tidak ada gejala sisa yang signifikan pada saraf (Y.-T. Wu dkk., 2017). Meskipun penggunaan PIT dengan dekstrosa ini telah digunakan di klinis secara progresif, efek definitifnya belum terbukti secara memadai karena sedikitnya penelitian yang dipublikasikan sampai saat ini. Namun, teori yang berkembang bahwa injeksi perineural melalui hidrodiseksi saraf dapat melepaskan jaringan lunak, meningkatkan perjalanan impuls saraf dan membatasi kerusakan akibat iskemik saraf (Cass, 2016). Salah satu bukti efektivitas PIT yaitu, pada tahun 2017, Wu dkk. menunjukkan bahwa PIT dengan D5% merupakan intervensi yang aman dan efektif untuk kasus *carpal tunnel syndrome* (CTS) (Y.-T. Wu dkk., 2017). Namun, penggunaan PIT dengan D5% untuk menangani neuropati leprosi belum pernah

dilaporkan sebelumnya. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk menilai efektivitas PIT pada pasien dengan neuropati leprosi yang dinilai dengan skala nyeri dan *outcome* fungsional sebagai salah satu alternatif untuk penanganan nyeri neuropatik pada pasien neuropati leprosi.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana efek pemberian PIT terhadap skala nyeri dan *outcome* fungsional pada pasien dengan neuropati leprosi?

1.3. Tujuan Penelitian

a. Tujuan umum

Mengetahui efek pemberian PIT terhadap skala nyeri dan *outcome* fungsional pada pasien dengan neuropati leprosi.

b. Tujuan khusus

- Mengetahui efek pemberian PIT terhadap skala nyeri pada pasien dengan neuropati leprosi.
- Mengetahui efek pemberian PIT terhadap *outcome* fungsional pada pasien dengan neuropati leprosi.
- Mengetahui perbedaan efek pemberian PIT dan amitriptilin terhadap skala nyeri dan *outcome* fungsional pada pasien dengan neuropati leprosi.

1.4. Teori

1.4.1. Nyeri Neuropatik pada Leprosi

Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang disebabkan oleh adanya lesi atau penyakit yang mempengaruhi sistem somatosensorik. Lesi pada sistem somatosensorik biasanya berhubungan dengan fenomena negatif, seperti hilangnya sensasi sentuhan (*mechanical hypoesthesia*), menurunnya sensasi *pinprick* (*mechanical hypoalgesia*), dan hilangnya persepsi panas atau dingin (*cold/warm thermal hypoesthesia*). Namun, pada beberapa pasien dengan lesi pada sistem somatosensorik, defisit sensorik dikaitkan

dengan fenomena positif seperti nyeri yang terus menerus atau nyeri paroksismal. Sensasi positif yang tidak normal seperti kesemutan, tertusuk-tusuk, dan tertekan juga sering dilaporkan. Tanda-tanda positif terjadi di area yang nyeri dan mungkin juga termasuk nyeri setelah rangsangan yang *non-noxious* (*allodynia*), nyeri yang berlebihan setelah rangsangan yang normal (*hiperalgesia*), dan nyeri yang meningkat secara abnormal akibat stimulasi nyeri mekanis yang berulang (*hiperpathia*). Kombinasi yang berbeda dari positif dan negatif dapat terjadi pada setiap pasien berdasarkan mekanisme penyebab nyeri neuropatik (Raicher dkk., 2016).

Hietaharju dkk mendapatkan bahwa gangguan sensorik tipikal yang paling sering terjadi pada leprosi adalah gangguan persepsi stimulus taktil dan nyeri mekanik serta termal yang berat, menandakan kerusakan serat saraf A β , A δ , dan C pada daerah yang nyeri. Pada kasus dimana hilangnya sensasi diikuti dengan nyeri menandakan deafferensiasi perifer, contoh nyeri akibat hilangnya input sensorik ke sistem saraf pusat, diikuti dengan tipe lesi berbeda di saraf perifer (Hietaharju dkk., 2000).

Sampai saat ini mekanisme terjadinya nyeri neuropatik pada pasien dengan leprosi masih belum diketahui secara pasti. Namun terdapat beberapa teori yang berkembang. Pertama, pasien dengan leprosi dapat mengalami *small-fiber sensory neuropathy* (SFSN). Pada kasus awal leprosi, nyeri dan sensasi suhu yang paling pertama menurun, diikuti dengan hilangnya sensasi taktil dan tekanan (Nations dkk., 1998). Serangkaian kejadian gangguan sensorik ini menandakan adanya keterlibatan dini dari serabut saraf kecil akibat invasi *mycobacterium*. Nyeri dan disaesthesia merupakan gejala yang paling sering pada SFSN idiopatik ataupun didapat (Lacomis, 2002). Pada pasien ini, analisis morfometrik *cutaneous nerve* dengan imunohistokimia menunjukkan hilangnya atau berkurangnya serabut saraf intraepidermal (Yasuda dkk., 2003).

Kemungkinan teori lain mengenai terjadinya nyeri neuropatik pada pasien leprosi adalah efek dari episode reaksi, neuritis, dan inflamasi sebelumnya, yang menyebabkan saraf menjadi fibrosis, dan beresiko mengalami *entrapment*. Beberapa pasien bisa mengalami neuritis kronik yang menyebabkan nyeri. Lockwood dkk. menyatakan bahwa protein dan antigen lipid *M.leprae* ada di kulit dan saraf pada saat reaksi reversal akut. Antigen yang menetap dapat menjadi penyebab neuritis kronik. Inflamasi di *nerve trunk* dapat menyebabkan aktivitas ektopik pada saraf dan oleh karena itu, kondisi inflamasi di masa lalu atau saat ini merupakan sumber sensitisasi sentral, yang dapat bermanifestasi sebagai nyeri neuropatik kronis (D. N. J. Lockwood dkk., 2002; Negesse, 1999).

Untuk mendiagnosis kemungkinan nyeri neurogenik atau neuropatik harus melalui proses logis menggabungkan informasi dari riwayat medis, temuan klinis dan bila perlu, metode tambahan untuk mengidentifikasi lokasi lesi dan alasannya. Dengan masalah yang reversibel seperti *nerve entrapment*, kompresi saraf atau proses inflamasi lokal maka penegakkan diagnosis dini dan tepat dapat memungkinkan adanya terapi kuratif (Haanpää dkk., 2004).

Landasan diagnosis yang baik adalah riwayat medis yang teliti. Onset dan perjalanan gejala harus diketahui, serta kemungkinan adanya hubungan sementara dengan penyakit yang sedang diderita. Trauma dan paparan terhadap agen toksik harus ditanyakan secara khusus (Haanpää dkk., 2004).

Diagnosis nyeri neuropatik pada lepra didasarkan dengan adanya nyeri neuropatik pada area yang mengalami defisit sensorik. Sensasi ini biasanya berupa rasa terbakar, kesemutan, atau seperti tersetrum listrik dan berkaitan dengan perubahan sensorik negatif dan positif dari sistem somatosensorik pada daerah lesi (Bouhassira & Attal, 2011).

Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) adalah salah satu alat skrining yang telah divalidasi pada tahun 2005 oleh Bouhassira dkk. dan terdiri dari 7 pertanyaan ya/tidak berdasarkan deskriptor nyeri dan 3 item berdasarkan pemeriksaan dasar di area yang nyeri dilakukan oleh dokter atau tenaga kesehatan terlatih. Satu poin diberikan di tiap jawaban “ya”, dan ketika jumlah akhirnya sama dengan atau lebih dari 4, maka dapat dikatakan pasien mengalami nyeri neuropatik. DN4 sudah diterjemahkan ke berbagai bahasa, dan telah terkonfirmasi validasi psikometriknya di berbagai negara (Bouhassira dkk., 2005; Perez dkk., 2007; Santos dkk., 2010; van Seventer dkk., 2013).

DN4 merupakan alat skrining yang sensitif dan spesifik untuk nyeri neuropatik dengan berbagai etiologi, namun masih sedikit penelitian yang melibatkan pasien dengan leprosi. Pada suatu penelitian di Brazil yang menilai nyeri neuropatik pada pasien leprosi dengan menggunakan DN4 didapatkan DN4 mendeteksi 95.6% pasien dengan nyeri neuropatik pasti. Penelitian tersebut juga melaporkan DN4 memiliki sensitivitas sebesar 97.1% dan spesifisitas 57.9% dengan kekuatan 98% untuk menilai nyeri neuropatik pada leprosi (Raicher dkk., 2016).

1.4.2. Tatalaksana Neuropati Leprosi

Pada beberapa pasien dengan nyeri neuropatik, gejala yang dialami bisa ringan dan dengan diagnosis serta penjelasan mengenai rasa sakitnya sudah cukup tanpa harus menggunakan terapi obat-obatan. Jika nyeri mengganggu kehidupan sehari-hari pasien, maka tatalaksana lanjutan perlu diberikan. Pilihan pengobatan tergantung pada pengalaman pasien sebelumnya dengan obat yang tersedia, penyakit lain dan pengobatan terkait, motivasi untuk mencoba pengobatan yang disarankan, dan harga obat. Obat-obatan yang telah

terbukti berkhasiat untuk nyeri neuropatik memiliki beberapa mekanisme kerja yang berbeda, yang logis jika dilihat dari mekanisme patofisiologis (Haanpää dkk., 2004).

Tabel 1. Mekanisme kerja obat-obatan nyeri neuropatik (Haanpää dkk., 2004)

Obat	Mekanisme Kerja
Antidepresan trisiklik	Menghambat <i>reuptake</i> norepinefrin dan serotonin
Karbamazepin	Menghambat <i>sodium channel</i>
Tramadol	Menghambat <i>reuptake</i> norepinefrin dan serotonin μ -opioid agonis
Gabapentin	Menghambat <i>sodium channel</i>
Lamotrigin	Menghambat <i>sodium channel</i> Inhibisi pelepasan glutamate
Oxycodone	μ -opioid agonis
Lidocaine topikal	Menghambat <i>sodium channel</i> pada <i>free nerve endings</i>

Antidepresan trisiklik

Antidepresan trisiklik adalah salah satu lini pertama untuk tatalaksana nyeri neuropatik. Efektivitasnya telah terbukti di beberapa penelitian acak terkontrol, dan saat ini menjadi salah satu obat yang paling efektif untuk nyeri neuropatik. Tidak ada perbedaan besar antara obat yang berbeda, tetapi nortriptyline dapat ditoleransi dengan lebih baik daripada amitriptyline. Penurunan rasa nyeri tidak tergantung pada efek pada mood, onsetnya lebih cepat dan efek pereda nyeri dapat dicapai pada dosis yang lebih rendah (Haanpää dkk., 2004).

Obat dimulai dosis rendah, 10 – 25 mg di malam hari, dan dosisnya dinaikkan secara bertahap sebesar 10 – 25 mg setelah 3 – 7 hari sampai didapatkan penurunan nyeri yang adekuat, dengan dosis maksimal 150 mg/hari. Untuk menghindari efek sedasi, obat ini

sebaiknya diminum pada malam hari. Dengan eskalasi dosis, dosis harian dapat dibagi menjadi dua dosis yang berbeda, dosis malam lebih tinggi (Haanpää dkk., 2004).

Efek samping yang paling sering terjadi adalah kelelahan, mulut kering, konstipasi, gangguan mikturisi dan hipotensi ortostatik. Gangguan fungsi seksual dan aritmia juga bisa terjadi. Pasien dengan glaukoma sudut sempit, hiperplasia prostat dan gangguan jantung harus ditangani dengan hati-hati (Haanpää dkk., 2004).

Karbamazepin

Karbamazepin merupakan salah satu pilihan pengobatan dalam menangani nyeri neuropatik seperti neuralgia trigeminal. Karbamazepin juga didapatkan efektif untuk menangani nyeri neuropatik pada kondisi lain. Regimen dosis yang sama digunakan pada epilepsi, dimulai dengan 100 mg saat malam sebelum tidur dan ditingkatkan dosisnya 100 mg setelah 3-5 hari. Dosis pemeliharaan untuk nyeri neuropatik biasanya 400-600 mg/hari, dibagi menjadi dua atau tiga dosis. Evaluasi respons terutama didasarkan pada penilaian klinis, tetapi jika muncul efek samping dengan karbamazepin dosis rendah atau kurangnya respons dengan dosis yang memadai, penentuan konsentrasi obat serum mungkin berguna. Jumlah darah dan kadar transaminase harus dipantau, setidaknya pada awal pengobatan. Efek samping yang paling umum terjadi adalah kelelahan, vertigo, dan hiponatremia. Interaksi yang diinduksi oleh enzim hati dengan banyak obat, termasuk kontrasepsi oral kombinasi, harus diingat (Haanpää dkk., 2004).

Gabapentin

Gabapentin ditemukan efektif di uji terkontrol acak untuk pasien dengan neuropati diabetik dan neuralgia post herpetik. Gabapentin diberikan 3 kali sehari, dan dosis target untuk tatalaksana nyeri 900-3600 mg/hari. Dosis awal sebesar 300 mg pada malam hari, dan dosis

dinaikkan 300 mg dalam 1-3 hari. Respon pengobatan dapat dinilai dalam beberapa hari setelah mencapai dosis target. Vertigo, kelelahan, dan edema merupakan efek samping yang sering terjadi setelah pemberian gabapentin (Haanpää dkk., 2004).

Lamotrigin

Efek pemberian lamotrigine telah terbukti pada nyeri neuropatik sentral dan perifer. Dosis sebaiknya dinaikkan sangat perlahan untuk menghindari reaksi alergi. Pemantauan pemeriksaan laboratorium tidak diperlukan, dan reaksi merugikan dari sistem saraf pusat lebih sedikit dibandingkan dengan agen antiepilepsi konvensional. Karena titrasi dosis yang lambat, penggunaan lamotrigin terbatas pada kasus-kasus di mana obat dengan pemberian yang lebih mudah tidak memberikan hasil yang memadai (Haanpää dkk., 2004).

Opioid

Efek tramadol bekerja melalui reseptor opioid dan sistem serotonin dan noradrenalin. Tramadol, yang diklasifikasikan di antara opioid lemah, menyebabkan ketergantungan dan toleransi yang jauh lebih sedikit daripada opioid kuat. Efektivitasnya telah terbukti pada nyeri polineuropatik dan neuralgia pasca herpes. Efek samping yang paling umum terjadi adalah mual, vertigo, kelelahan, dan sakit kepala. Interaksi dengan antidepresan, terutama sindrom serotonin, harus diingat (Haanpää dkk., 2004).

Opioid murni sebelumnya dianggap tidak berpengaruh pada nyeri neuropatik, tetapi sebagian pasien dengan nyeri neuropatik kemudian terbukti mendapatkan manfaat dari penggunaannya. Oksikodon oral dengan efek jangka panjang telah terbukti efektif untuk neuralgia pasca herpes dan nyeri neuropatik diabetes. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini relatif kecil, 20-80 mg/hari. Efek samping yang paling umum terjadi adalah kelelahan, konstipasi, dan pruritus. Status opioid kuat dalam pengobatan nyeri neuropatik masih

belum jelas, karena hanya sebagian pasien yang mendapatkan manfaat dari obat ini. Selain itu, karena risiko ketergantungan, pemilihan pasien yang cermat dan tindak lanjut yang teratur diperlukan (Haanpää dkk., 2004).

Sampai saat ini belum ada bukti klinis penelitian acak terkontrol untuk tatalaksana nyeri neuropatik pada leprosi; ataupun data mengenai efek pengobatan yang digunakan untuk menangani nyeri pada pasien ini. Biasanya pasien leprosi dengan nyeri neuropatik diberikan antidepresan trisiklik dan antikonvulsan hampir sama seperti nyeri neuropatik dengan penyebab lainnya. Masih belum diketahui apakah gejala nyeri neuropatik berkaitan dengan leprosi sama dengan etiologi lain ataukah memiliki ciri spesifik atau unik yang dapat memberikan respon berbeda terhadap analgetik (Raicher dkk., 2016).

1.4.3. *Perineural Injection Treatment*

Perineural injection treatment (PIT) merupakan suatu metode injeksi restoratif yang novel, disempurnakan oleh Lyftogt untuk manajemen nyeri yang persisten dan berulang. Dalam teknik ini, D5% digunakan sebagai cairan yang akan diinjeksikan didekat saraf untuk mengembalikan fungsi saraf dan gerakan (Lyftogt, 2007).

Beberapa karakteristik D5% membuatnya sesuai untuk digunakan pada injeksi saraf. Osmolalitas D5% serupa dengan normal saline (NS) dan bebas nyeri dibandingkan dengan injeksi aquadest (Tsui & Kropelin, 2005). Injeksi proloterapi diketahui dapat menyebabkan kaskade inflamasi lokal untuk merekrut mediator kimiawi dan growth factors untuk memicu regenerasi jaringan dan mengurangi gejala pada beberapa kasus nyeri muskuloskeletal kronik, khususnya gangguan degeneratif (Covey dkk., 2015). Berbeda dengan injeksi dekstrosa hipertonik (>10%) untuk proloterapi, D5% memiliki konsentrasi isotonik dan tidak memiliki efek pro-inflamasi (Yoshii dkk., 2011). Selain itu, D5% telah dilaporkan tidak berbahaya

bagi saraf pada penelitian yang dilakukan di hewan dan manusia. Kendati demikian, mekanisme terapeutik yang pasti dari D5% pada saraf masih belum jelas, dan penelitian terkait masih belum memadai karena belum ada penelitian yang secara langsung menilai efek D5% pada saraf perifer. Namun, berdasarkan penelitian sebelumnya, dapat disimpulkan bahwa ada mekanisme potensial sensorineural dibalik aktivitas D5% tersebut (Tsui & Kropelin, 2005).

Dekstrosa secara tidak langsung dapat menurunkan aktivitas reseptor peka terhadap *capsaicin* (*transient receptor potential vanilloid receptor 1*, TRPV1), yang dapat ditemukan di ligamen, tendon, sendi, dan saraf perifer. Peningkatan aktivitas TRPV1 berkaitan dengan nyeri neuropatik. Penurunan regulasi TRPV1 menghambat pelepasan substansi P dan *calcitonin gene-related peptides* (CGRP), yang merupakan substansi pro-nosiseptif yang berkontribusi terhadap inflamasi neurogenik dan nyeri neuropatik (Bertrand dkk., 2015; Zamami dkk., 2008).

Saraf yang dalam lingkungan hipoglikemik dapat menginduksi aktivasi serabut C nosiseptif dengan peningkatan transduksi sinyal *noxious*, dan peningkatan konsentrasi dekstrosa ekstrasel dapat membuat serabut C mengalami hiperpolarisasi (MacIver & Tanelian, 1992).

Pada suatu penelitian dengan model hewan didapatkan bahwa dekstrosa dapat mengaktifkan *acid-sensing ion channel 1a* (ASIC1a) dan memfasilitasi pelepasan substansi P, yang akan memicu *M-type potassium channels* untuk memodifikasi aferen positif *acid-sensing ion channel 3* (ASIC3) untuk mengurangi hiperalgesia. Namun, studi histologis lebih lanjut diperlukan untuk menguraikan mekanisme farmakologis lengkap dibalik efek terapeutik D5% pada neuropati perifer (Han dkk., 2022).

Selain mekanisme diatas, PIT juga memiliki efek hidrodiseksi (HD) yang memberikan efek terapeutik terutama pada kasus

peripheral entrapment neuropathy. HD dapat memisahkan saraf yang terkompresi dan terluka dari jaringan lunak di sekitarnya untuk menurunkan adhesi dan *chronic constriction injury*, sehingga semakin meningkatkan aliran darah dan remobilisasi saraf untuk neuroregenerasi (Y. Wu dkk., 2019).

Meskipun dekstrosa hipotonik (<10%) dikatakan tidak memiliki efek memicu inflamasi lokal pada regenerasi jaringan, efek neuroregeneratif yang didapatkan mungkin terjadi akibat perbaikan yang dialami dari efek farmakologis dan mekanis atau melalui mekanisme lain yang saat ini masih belum diketahui. Berdasarkan serangkaian penelitian dan pengamatan klinis yang ada saat ini, efek mekanik HD dapat memiliki peran utama dalam meredakan gejala awal, diikuti oleh kemungkinan efek anti-inflamasi neurogenik (Shen dkk., 2019).

Beberapa penelitian telah membuktikan efektivitas PIT pada kasus nyeri neuropatik, antara lain:

- *Carpal Tunnel Syndrome* (CTS)

Pada tahun 2017, Wu dkk. menggunakan PIT dengan 5 mL D5% untuk menangani CTS derajat ringan hingga sedang. Injeksi PIT dilakukan dengan melakukan teknik hidrodiseksi pada subsynovial connective tissue (SSCT) dan retinaculum fleksorum dari nervus medianus. Hasilnya menunjukkan perbaikan gejala yang signifikan, perbaikan studi elektrofisiologis, dan *cross sectional area* (CSA) saraf yang bertahan selama 6 bulan dibandingkan dengan injeksi NS. Selain itu, mereka juga menilai PIT dengan 5 mL D5% lebih unggul daripada injeksi kortikosteroid (3 mL triamsinolon (10 mg/mL) yang dicampur dengan 2 mL NS) pada empat hingga enam bulan setelah injeksi untuk mengurangi gejala dan kecacatan (Y. Wu dkk., 2018; Y.-T. Wu dkk., 2017).

- Neuropati Ulnar

Pada tahun 2020, Chen dkk. melaporkan bahwa PIT dengan

kortikosteroid (3 mL triamsinolon (10 mg/mL) dicampur dengan 2 mL NS) atau dengan 5 mL D5%, keduanya efektif dalam memperbaiki gejala neuropati ulnar, meningkatkan studi elektrofisiologis, dan CSA saraf setelah 6 bulan injeksi (L.-C. Chen dkk., 2020).

- *Deep Nervous Structure*

Lam dkk. meninjau hasil dari 100 tindakan HD pada 26 kasus, termasuk *cervical root compression*, *thoracic outlet syndrome*, nyeri kepala cervicogenic dengan rerata durasi nyeri neuropatik 16 bulan dan rerata numeric pain rating scale (NPRS) sebesar 8,3. Persentase rerata analgesia selama tiap HD adalah $88.1\% \pm 9.8\%$, dan nilai NPRS sebelum tindakan membaik dari 8.3 ± 1.3 menjadi 1.9 ± 0.92 berbulan-bulan setelah injeksi terakhir, dengan rerata total injeksi 3.8 ± 2.6 selama 9.7 ± 7.8 bulan. Selain itu, semua pasien mengalami pengurangan nyeri sebesar 50%, dan setengahnya mengalami pengurangan nyeri 75%. Lam dkk. mengkonfirmasi efek analgesik dari injeksi D5% dan juga menunjukkan bahwa HD dengan D5% memberikan efek penurunan nyeri kumulatif (Lam dkk., 2017).

- *Superficial Radial Nerve Entrapment*

Wei dkk. melaporkan seorang wanita 42 tahun dengan superficial radial nerve entrapment (adanya kebas disertai dengan sensasi terbakar) dalam dua tahun terakhir setelah operasi dengan plat tetap dengan diagnosis fraktur pada ulna dan radialis kiri. Mereka melakukan PIT menggunakan D5% dengan interval 1 bulan dengan total 6 kali injeksi, dan gejala yang menghilang sepenuhnya setelah injeksi (Wei dkk., 2020).

- *Radial Nerve Palsy*

Chen dkk. memeriksa seorang wanita berusia 62 tahun dengan drop finger and wrist dengan diagnosis radial nerve palsy akibat tidur dengan lengan tertekan ke tubuhnya. Pasien menunjukkan

perbaikan yang luar biasa setelah dua kali PIT dengan 15 mL D5%. Tidak hanya perbaikan fungsi sensorik dan motorik yang patut dicatat, tetapi juga peningkatan studi elektrofisiologi yang diamati setelah injeksi PIT (S.-R. Chen dkk., 2018).

- *Supinator Syndrome*

Chen dkk. melaporkan seorang pria berusia 58 tahun dengan drop finger selama 3-4 bulan (kekuatan otot jari kedua dan ketiga kiri adalah 2, dan jari keempat dan kelima adalah 0) didiagnosis dengan sindrom supinator. Mereka melakukan PIT dengan 5 mL D5% untuk mendiseksi posterior interosseous nerve. Setelah 1,5 bulan, kekuatan jari kedua dan ketiga kiri meningkat 1 tingkat, dan gerakan minimal diperhatikan pada jari keempat dan kelima (S.-E. Chen & Wang, 2018).

- *Meralgia Paresthetica*

Su dkk. mempelajari seorang wanita berusia 35 tahun dengan meralgia parasthetica kronik yang mengalami kesemutan, nyeri, atau kebas di daerah anterolateral paha selama 20 tahun. Setelah menerima 7 sesi PIT dengan 10 mL D5% pada lateral femoral cutaneous nerve dalam waktu 2 bulan, ia mengalami perbaikan gejala yang signifikan, dan perbaikan yang jelas terlihat pada hasil studi elektrofisiologi, disertai dengan penurunan pembengkakan saraf yang dievaluasi dengan USG pada 6 bulan setelah injeksi (Su dkk., 2020).

- *Superficial Peroneal Nerve Entrapment*

Chiang dkk. melaporkan seorang wanita berusia 58 tahun dengan nyeri pada tulang kering bagian anterolateral selama 4 – 5 bulan tanpa adanya trauma lokal. Pemeriksaan ultrasonografi menunjukkan adanya *entrapment superficial peroneal nerve* diantara otot peroneus brevis and extensor digitorum longus. Mereka melakukan PIT dengan 5 mL D5% pada superficial peroneal nerve, dan pasien melaporkan penurunan nyeri yang

signifikan 2 minggu setelah injeksi, dan hilangnya gejala sepenuhnya setelah 6 bulan *follow-up* (Chiang dkk., 2020).

- *Pronator Teres Syndrome*

Chang dkk. melaporkan seorang pria berusia 25 tahun dengan keluhan nyeri dan kelemahan pada flexi jari pertama dan kedua (MMT 4) setelah ia meregangkan lengan kanannya selama 6 bulan. Tidak ada defisit sensorik pada telapak tangan dan jari-jari tangan kanan. Pasien kemudian didiagnosis pronator teres syndrome dan dilakukan 5 sesi PIT dengan 10 mL D5% (dengan interval 2 minggu) untuk mendiseksi median nerve. Pasien menunjukkan peningkatan kekuatan lebih dari 50% pada flexi ibu jari kanannya (MMT 4+) setelah 5 kali injeksi (Chang dkk., 2022).

1.5. Manfaat Penelitian

a. Manfaat teoritis

Menambah pengetahuan terkait tatalaksana neuropati leprosi serta efek pemberian PIT pada pasien dengan nyeri neuropatik, khususnya neuropati leprosi

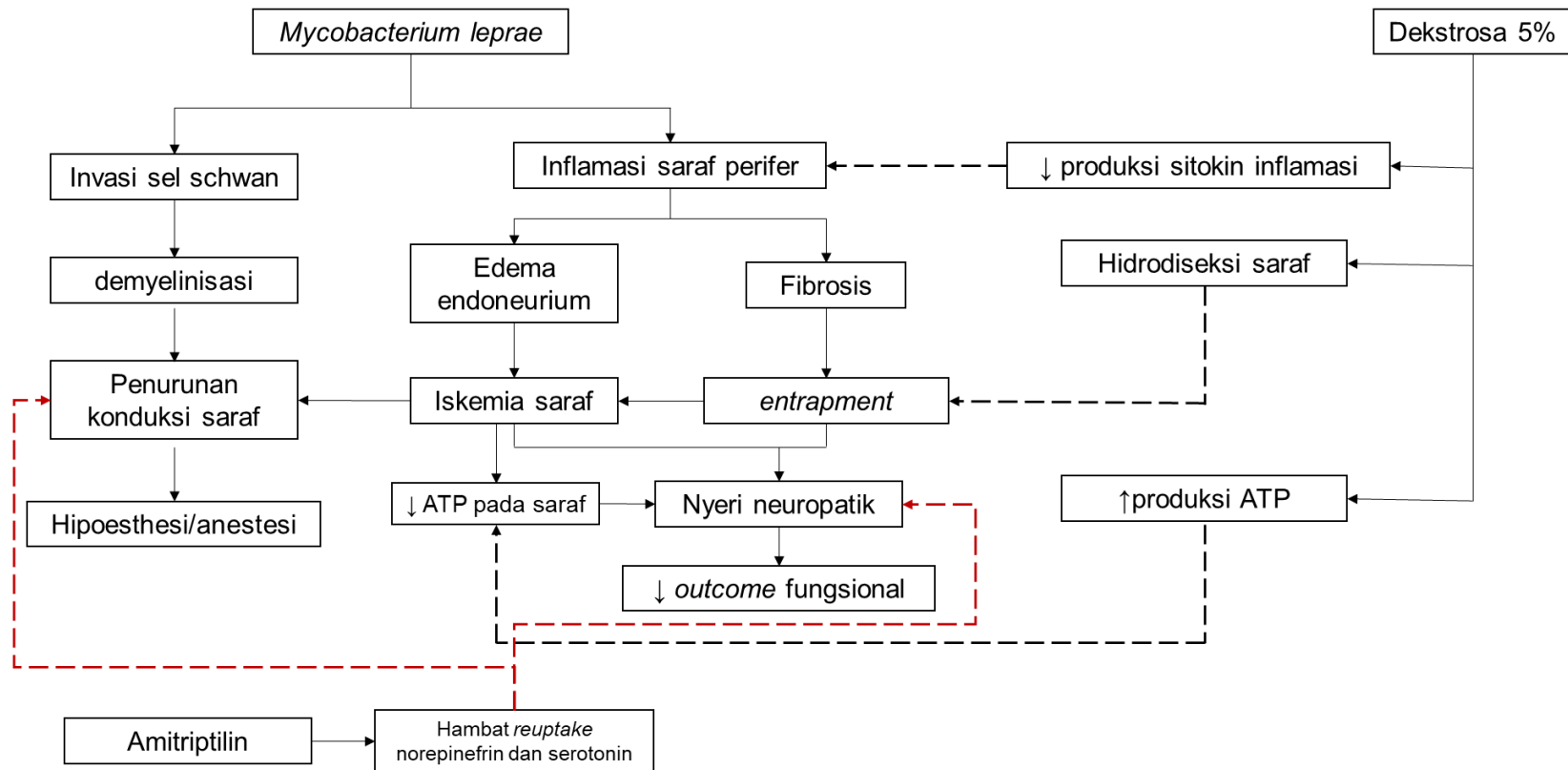
b. Manfaat metodologik

Memberikan gambaran prosedur pemberian PIT untuk menangani nyeri neuropatik terutama pada pasien dengan neuropati leprosi dan sebagai protokol penelitian PIT pada pasien neuropati leprosi yang dapat digunakan pada penelitian selanjutnya.

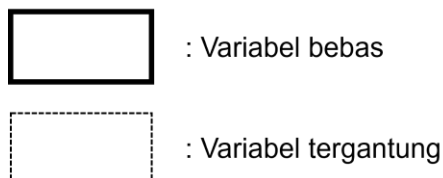
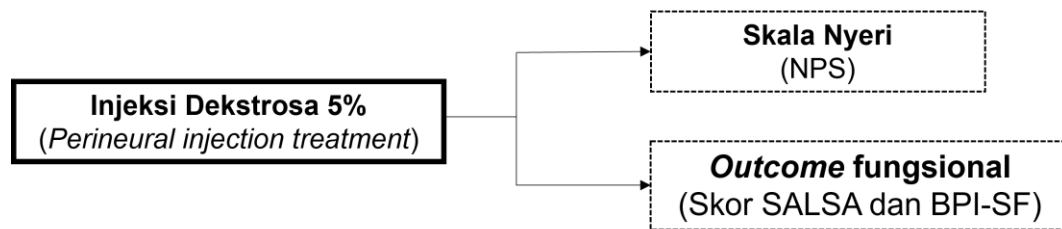
c. Manfaat aplikatif

Sebagai rekomendasi tatalaksana alternatif untuk pasien dengan neuropati leprosi.

1.6. Kerangka Teori



1.7. Kerangka Konsep



1.8. Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis pada penelitian ini adalah:

- **Hipotesis nol (H₀):**

1. Tidak terdapat penurunan skala nyeri pada pasien dengan neuropati leprosi setelah pemberian PIT.
2. Tidak terdapat perbaikan *outcome* fungsional pada pasien dengan neuropati leprosi setelah pemberian PIT.
3. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara PIT dan amitriptilin dalam perbaikan skala nyeri dan *outcome* fungsional pada pasien dengan neuropati leprosi.

- **Hipotesis alternatif (H_a):**

1. Terdapat penurunan skala nyeri pada pasien dengan neuropati leprosi setelah pemberian PIT.
2. Terdapat perbaikan *outcome* fungsional pada pasien dengan neuropati leprosi setelah pemberian PIT.

3. Terdapat perbedaan yang signifikan antara PIT dan amitriptilin dalam perbaikan skala nyeri dan *outcome* fungsional pada pasien dengan neuropati leprosi.

BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

2.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dikembangkan dengan metode *single-blind randomized controlled trial*.

2.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus sampai dengan September 2025 dengan mengambil populasi yaitu partisipan penderita leprosi dengan nyeri neuropatik di Kompleks Kusta Jongaya Makassar.

2.3. Populasi dan Sampel

2.3.1. Populasi penelitian

Populasi adalah keseluruhan objek penelitian. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh penderita neuropati leprosi di Kompleks Kusta Jongaya Makassar.

2.3.2. Sampel penelitian

Sampel adalah sebagian yang diambil dari keseluruhan objek yang diteliti dan dianggap mewakili seluruh populasi. Karena populasi pada penelitian ini terbatas maka teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *purposive sampling*.

2.4. Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out

2.4.1. Kriteria inklusi:

- Partisipan bersedia mengikuti penelitian
- Partisipan berusia ≥ 15 tahun
- Partisipan yang terdiagnosis lepra berdasarkan hasil BTA dan memenuhi kriteria neuropati berdasarkan pemeriksaan kuesioner DN4 dan pemeriksaan fisik
- Partisipan yang sementara dalam pengobatan ataupun telah selesai pengobatan lepra.

2.4.2. Kriteria eksklusi:

- Partisipan yang memiliki riwayat penyakit sistemik lain yang dapat menyebabkan gangguan neuropati seperti diabetes mellitus.
- Hamil.
- Partisipan yang mendapatkan terapi OAINS, kortikosteroid, antidepresan trisiklik, karbamazepin, tramadol, gabapentin, lamotrigine, oxycodone, dan obat anti nyeri lainnya selama 1 minggu sebelum intervensi
- Terdapat lesi kulit aktif, abses, selulitis ataupun infeksi akut didaerah injeksi, fobia jarum, riwayat alergi terhadap dekstrosa yang merupakan kontraindikasi dilakukan intervensi.

2.4.3. Kriteria *drop out*:

- Partisipan mengalami reaksi alergi setelah penggunaan PIT ataupun setelah pemberian amitriptilin.
- Partisipan yang mendapatkan terapi OAINS, kortikosteroid, antidepresan trisiklik, karbamazepin, tramadol, gabapentin, lamotrigine, oxycodone, dan obat anti nyeri lainnya selama periode penelitian
- Menolak untuk melanjutkan penelitian.

2.5. Definisi Operasional

- Neuropati leprosi adalah kelainan pada saraf akibat infeksi *Mycobacterium lepra*. Penegakan diagnosis ini berdasarkan adanya penegakan diagnosis lepra semua tipe dan memenuhi kriteria nyeri neuropati sesuai dengan kuesioner DN4.

Kriteria objektif:

Pasien lepra dengan usia 15 – 65 tahun yang mengalami nyeri neuropatik berdasarkan hasil skrining kuesioner DN4.

- *Perineural Injection Therapy* adalah injeksi yang diberikan secara subkutan pada *trigger point* atau sesuai dermatom Lyftgot pada area yang dikeluhkan dengan menggunakan substansi D5%.
- Skala nyeri: penilaian kualitas nyeri dengan menggunakan *neuropathic pain scale* (NPS). Skor NPS diukur secara verbal dengan menanyakan keparahan nyeri sensasi nyeri neuropatik yaitu sensasi kebas, kesemutan, dan peningkatan nyeri dengan sentuhan dimana 0 sebagai “tidak ada nyeri” dan 100 sebagai “sensasi nyeri yang paling berat yang bisa dibayangkan” pada tiap sensasi yang dirasakan.

Kriteria objektif:

Data akan disajikan dalam bentuk numerik. Semakin besar skala nyeri maka semakin berat pula nyeri neuropatik yang dialami.

- *Outcome* fungsional: penilaian fungsi partisipan dinilai dengan kuesioner *Screening of Activity Limitation and Safety Awareness* (SALSA) dan *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF). Skor Salsa diukur dengan menggunakan kuesioner yang menilai keterbatasan aktivitas dan kewaspadaan/kesadaran akan keselamatan. Skor yang rendah menandakan kesulitan yang dihadapi dalam aktivitas kehidupan harian hanya sedikit, sedangkan skor yang tinggi menandakan tingginya keterbatasan aktivitas.

BPI-SF mengevaluasi tingkat keparahan nyeri pada tingkat terburuk, paling rendah, dan rata-rata selama minggu sebelumnya, serta tingkat nyeri saat ini, dengan angka 0 mewakili tidak ada nyeri dan angka 10 merupakan nyeri terburuk yang dapat dibayangkan. Tujuh item yang mengukur gangguan pada fungsi sehari-hari (aktivitas umum, berjalan, bekerja, suasana hati, hubungan dengan orang lain, tidur, dan kenikmatan hidup) juga dinilai pada skala 11 poin skala, di mana 0 mewakili tidak ada gangguan dan 10 gangguan total. Skor dapat disimpulkan secara

umum ke dua komponen skor BPI-SF, yaitu indeks keparahan nyeri dan indeks gangguan nyeri. Pada penelitian ini, melaporkan BPI-SF dengan komponen indeks gangguan nyeri.

Kriteria objektif:

Data akan disajikan dalam bentuk numerik. Semakin besar skor Salsa dan BPI-SF maka semakin berat juga keterbatasan fungsi yang dialami.

2.6. Prosedur Kerja

2.6.1. Pengambilan data sebelum intervensi

- Data yang dikumpulkan adalah data primer
- Partisipan yang bersedia untuk berpartisipasi akan diskirining apakah partisipan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian dan menandatangani lembar *informed consent*.
- Selanjutnya partisipan akan dilakukan wawancara dan pemeriksaan fisik.
 1. Wawancara pada penelitian ini akan berisi daftar identitas partisipan (meliputi nama, usia, alamat, pendidikan, pekerjaan, agama), riwayat penyakit saat ini (lokasi, onset, karakter, perjalanan, gejala lain yang menyertai, faktor pemicu dan pereda, serta keparahan nyeri yang dinilai dengan NPS), riwayat penyakit penyerta/komorbid, riwayat terdiagnosa lepra, serta riwayat pengobatan yang berkaitan dengan penatalaksanaan neuropati leprosi. Selain itu, partisipan juga akan dilakukan penilaian status fungsional partisipan dengan menggunakan kuesioner SALSA dan BPI-SF.
 2. Pemeriksaan fisik pada penelitian ini berupa pemeriksaan tanda vital, berat badan, status lokalis dari

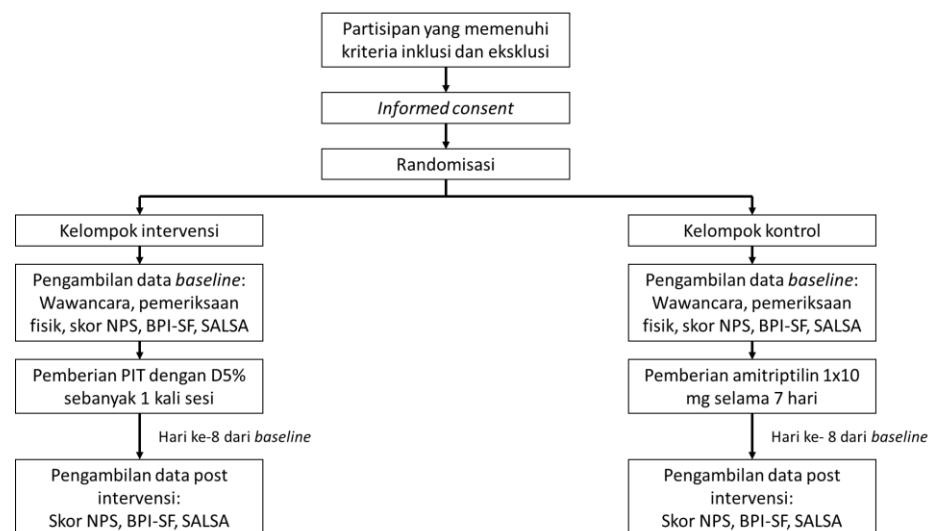
lokasi nyeri, pemeriksaan sensorik berupa sentuhan halus (*light touch*) dan *pinprick*.

2.6.2. Prosedur intervensi

- Partisipan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok intervensi dan kelompok kontrol. Untuk kelompok intervensi akan diberikan injeksi PIT sedangkan kelompok kontrol akan diberikan obat amitriptilin.
- Injeksi PIT akan dilakukan oleh dokter spesialis kedokteran fisik dan rehabilitasi yang telah memiliki sertifikasi sebanyak 1 kali.
- Prosedur kelompok intervensi (injeksi PIT):
 1. Palpasi daerah yang mengalami nyeri, kemudian tentukan bagian anatomi yang akan disuntik (*anatomical field* dari saraf perifer yang mengalami gangguan)
 2. Tentukan titik injeksi dengan memberi tanda menggunakan *eyeliner* (titik yang diinjeksi merupakan bagian saraf perifer yang mengalami friksi/kompresi, *entrapment*, dan saraf yang bercabang).
 3. Disinfeksi kulit area injeksi sebelum dilakukan penyuntikan
 4. Dilakukan penyuntikan secara subkutan menggunakan spuit berisi cairan D5%.
 5. Cabut spuit
 6. Tutup daerah bekas suntikan dengan plester secara aseptik.
- Prosedur kelompok kontrol (Amitriptilin)
 1. Partisipan akan diberikan obat amitriptilin 10 mg 1x1 selama 1 minggu

2.6.3. Pengambilan data setelah intervensi

- Pengambilan data setelah intervensi berupa pengambilan data skala nyeri, skor SALSA dan BPI-SF.
- Pengambilan data dilakukan hari ke-8 dari pengambilan data *baseline*.



Gambar 1. Alur Penelitian

2.7. Instrumen Penelitian

Dalam menunjang proses penelitian, maka dibutuhkan penunjang berupa:

- a. Lembar surat izin etik penelitian.
- b. Lembar penjelasan tindakan dan persetujuan responden
- c. Lembar kuesioner / daftar tilik wawancara
- d. Cairan yang akan disuntikkan (D5% dengan pH7,4)
- e. Amitriptilin 10 mg
- f. Sarung tangan nitril
- g. S spuit/ *syringe* yang sesuai (spuit 5 cc dan 10 cc)
- h. Jarum ukuran 26G dan 30G x 1/2 inch
- i. Alkohol swab
- j. Tissue
- k. Kapas
- l. Tusuk gigi atau *monofilament*
- m. Komputer dan software analisis data
- n. *Emergency kit*

2.8. Analisis Data Statistik

Interpretasi hasil pemeriksaan didiskusikan secara komprehensif antara peneliti dan tim ahli di masing-masing bidang untuk menarik kesimpulan yang sesuai.

Homogenitas data menggunakan *Shapiro-Wilk*. Data subskala NPS (mati rasa, kram, nyeri sentuhan) dan skor SALSA tidak terdistribusi normal. Data skor NPS, SALSA, dan BPI-SF sebelum dan sesudah intervensi akan dianalisis menggunakan uji t berpasangan (data terdistribusi normal) atau uji Wilcoxon (data tidak terdistribusi normal). Data efek PIT dibandingkan dengan amitriptilin berdasarkan penilaian skor NPS, BPI-SF, dan SALSA akan dianalisis menggunakan uji t tidak berpasangan (data terdistribusi normal) atau uji Mann-Whitney (data tidak terdistribusi normal). Nilai $p < 0.05$

akan dijadikan patokan sebagai pengambilan kesimpulan hasil yang signifikan.

2.9. Etika Penelitian

2.9.1. Sebelum penelitian:

- Peneliti telah memperoleh perizinan etik di Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor rekomendasi etik adalah 643/UN4.6.4.5.31/PP36/2025.
- Peneliti mengajukan permohonan izin kepada Ketua Komunitas Eks Kusta Kampung Jongaya Makassar.

2.9.2. Selama penelitian:

- Seluruh prosedur penelitian hanya dilakukan apabila partisipan bersedia menjadi partisipan penelitian.
- Injeksi dilakukan oleh dokter yang memiliki kompetensi untuk melakukan injeksi tersebut yaitu dokter spesialis kedokteran fisik dan rehabilitasi.
- Partisipan akan diberikan cinderamata sebagai kompensasi atas kesediaan untuk berpartisipasi pada penelitian ini
- Apabila selama penelitian partisipan merasa ingin berhenti berpartisipasi, maka prosedur penelitian untuk partisipan tersebut akan dihentikan tanpa adanya paksaan apapun.
- Apabila terjadi efek samping dari intervensi yang diberikan pada penelitian ini, maka partisipan akan diberikan tatalaksana medis yang adekuat untuk menangani efek samping yang dirasakan oleh partisipan.

2.9.3. Setelah penelitian:

- Menjaga identitas pribadi dan rekam medis partisipan dari khalayak umum.
- Seluruh hasil pemeriksaan yang dilakukan dalam penelitian akan disampaikan kepada masing-masing partisipan penelitian.