

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Setiap orang pernah mengalami nyeri dalam kehidupannya, dimana masing-masing orang memiliki ketahanan yang berbeda terhadap nyeri yang diderita. Menurut *International Association for Study of Pain (IASP)*, nyeri merupakan perasaan emosional dan sensoris yang tidak nyaman, yang berkaitan dengan adanya kerusakan jaringan aktual maupun potensial. Nyeri dapat timbul di bagian tubuh manapun sebagai respon terhadap stimulus yang berbahaya bagi tubuh dan rasa nyeri timbul apabila terjadi kerusakan jaringan akibat luka, terbentur, terbakar, dan lain sebagainya. Hal ini akan menyebabkan individu bereaksi dengan cara memindahkan posisi tubuhnya (Guyton & Hall, 2006).

Sebagian besar penderita nyeri mengeluhkan bahwa nyeri menjadi problema yang dapat berdampak bagi penurunan kualitas hidup mereka (O'Neil, 2008). Menurut *American Academic For Pain* (2011), sebanyak 100 juta orang di Amerika Serikat menderita nyeri kronis dan 46 juta orang menderita nyeri akut pasca operasi. Nyeri tidak hanya berdampak pada kualitas hidup namun juga berdampak bagi kondisi finansial masyarakat. Hal ini didukung oleh data yang diperoleh *American Academic For Pain*, bahwa pada tahun 2008 biaya yang dikeluarkan untuk pengobatan nyeri sejumlah \$99 miliar. Sedangkan pada tahun 2011, biaya yang dikeluarkan meningkat menjadi \$560-\$635 miliar. Peningkatan biaya yang signifikan ini menandakan terjadinya peningkatan penderita nyeri setiap tahunnya. Di Indonesia sendiri, 25-50% masyarakat usia lanjut mengalami sensasi nyeri

yang memberikan dampak negatif bagi kualitas hidup mereka (Kartini dalam Susilo *et al.*, 2008).

Rasa nyeri dimulai dengan adanya rangsangan pada reseptor oleh stimulus nyeri. Stimulus nyeri dapat diklasifikasikan menjadi termal, kimia dan mekanis (O'Neil, 2008). Terdapat tiga jenis sel saraf dalam proses penghantaran nyeri yaitu sel saraf aferen atau neuron sensoris, serabut konektor atau interneuron dan sel saraf eferen atau neuron motorik. Sel-sel saraf ini mempunyai reseptor pada ujungnya sehingga dapat menyebabkan impuls nyeri dihantarkan ke sumsum tulang belakang dan otak. Pada nyeri nosiseptif sinyal yang ditimbulkan oleh rangsangan mekanik atau panas akan ditransmisikan dari saraf perifer ke sumsum tulang belakang dan otak oleh serabut A δ dalam waktu yang cepat. Sedangkan pada jalur transmisi lainnya, stimulus yang ditimbulkan terutama oleh rangsangan kimia akan ditransmisikan lebih lambat oleh serabut C (Guyton and Hall, 2006).

Salah satu penyebab nyeri adalah akibat inflamasi. Pada jaringan tubuh yang mengalami inflamasi akan dikeluarkan beberapa mediator inflamasi seperti prostaglandin, histamin, bradikinin yang kemudian dianggap sebagai bentuk stimulus pada nosiseptor (Helms *et al.*, 2008). Aktivasi nosiseptor oleh stimulus kimia ini akan melepaskan glutamat dan substansi P, yaitu neurotransmitter yang dihasilkan oleh serabut saraf C di bagian *dorsal horn* pada *spinal cord*. Selanjutnya kedua neurotransmitter ini akan menyebabkan peningkatan influks Ca²⁺ pada pasca sinaps sehingga terjadi peningkatan respon terhadap stimulus dan menurunkan *pain threshold* (Kidd and Urban, 2011).

Stimulasi yang berkelanjutan terhadap serabut saraf C memberikan rangsangan elektrik yang berkelanjutan terhadap sistem saraf pusat (SSP) (Helms *et al.*, 2008). Hal ini dapat menyebabkan sel saraf mengalami

neuroplasticity sebagai mekanisme adaptasi terhadap perubahan yang terjadi di sekitarnya. *Neuroplasticity* menyebabkan perubahan fungsi dan struktur dari sel saraf (Trojan and Pokorny, 1999). Perubahan fungsi dari sel saraf dapat mempengaruhi proses transmisi impuls ke sel saraf, sedangkan pada struktur sel saraf dapat menyebabkan terjadinya proses sinaptogenesis (Trojan and Pokorny, 1999).

Sinaptogenesis diawali dengan pelepasan glutamat yang kemudian berikatan dengan reseptor AMPA dan NMDA (Bredt and Nicole, 2003). Ikatan antara glutamat dengan NMDA akan menyebabkan terjadinya modifikasi pada sinap dan ekspresi gen yang menyebabkan terbentuknya cabang sebagai dendrit pada membran pasca sinap. Sedangkan ikatan glutamat dengan reseptor AMPA dapat mengatur pertumbuhan serta stabilitas dendrit yang baru terbentuk (Bredt and Nicole, 2003; Rao and Finkbeiner, 2007).

Untuk mengatasi nyeri diperlukan terapi yang dapat memperbaiki kondisi pasien baik terapi secara farmakologi maupun non farmakologi. Dalam terapi farmakologis, beberapa lembaga seperti *Cancer Pain Relief Program*, *Joint Commission of Health Care Organization* (2001) dan *Therapeutic Guidelines Analgesics Groups* telah memberikan panduan pemakaian analgesik, *Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) atau parasetamol yang ditujukan untuk mengatasi nyeri ringan sampai sedang. Bila tidak teratasi dapat ditingkatkan dengan penggunaan opioid dikombinasi dengan NSAID atau adjuvan (Khotib, 2006). Meskipun pemberian terapi farmakologis tersebut menghasilkan *outcome* yang baik terhadap penurunan nyeri maupun perbaikan jaringan, namun manfaat klinis tersebut seringkali terbatas oleh efek sampingnya seperti pendarahan saluran cerna, hepatotoksitas, toleransi, bahkan ketergantungan (Susilo *et*

al., 2008). Oleh karena itu diperlukan pengembangan terapi yang memiliki potensi untuk mengurangi rasa nyeri dengan efek samping minimal serta dapat menekan biaya yang perlu dikeluarkan guna mengurangi permasalahan lain yang terjadi pada penderita nyeri.

Sejak tahun 2008, terdapat peningkatan minat internasional untuk meneliti metode non farmakologi yang efektif terhadap penatalaksanaan rasa nyeri dengan menitikberatkan manfaat potensial dari mendengarkan musik (Mitchell *et al.*, 2008). Musik telah digunakan sebagai terapi nyeri pada pasien kanker, arthritis, pasien *post operative*, dan wanita saat *pre* dan *post partum* (Alexander, 2001). Musik dapat dimanfaatkan untuk proses relaksasi menuju keadaan gelombang alfa dimana selanjutnya gelombang alfa akan menstimulasi hipotalamus untuk melepaskan berbagai neurotransmitter salah satunya yaitu β -endorfin (Alexander, 2001; Joko, 2009). β -endorphin memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor opioid $\mu 1$. Peptida opioid, termasuk β -endorphin, memiliki efek terhadap neuron yaitu: menutup gerbang Ca^{2+} pada ujung saraf presinaptik, sehingga influks Ca^{2+} berkurang, dengan demikian mengurangi pelepasan neurotransmitter nyeri seperti glutamat dan substansi P, sedangkan pada postsinaptik menyebabkan hiperpolarisasi pada neuron dengan membuka gerbang ion K^+ (Gutstein & Akil, 2001). Dengan adanya mekanisme tersebut maka akan menurunkan transmisi sinyal ke SSP, sehingga memiliki kemungkinan dapat menghambat terjadinya proses sinaptogenesis.

Berdasarkan tinjauan tersebut, dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh musik terhadap penurunan intensitas nyeri dan mekanisme molekuler yang terlibat. Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini yaitu mencit jantan (*Mus musculus*) galur *Balb/c* yang diinduksi nyeri dengan model induksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA)

dan kemudian akan diperdengarkan tiga jenis musik yang memiliki frekuensi dan amplitudo berbeda pada tiap kelompok. Tujuan pemilihan tiga jenis musik dengan frekuensi dan amplitudo berbeda yaitu untuk mengetahui bagaimana pengaruhnya dalam menimbulkan respon nyeri. Hal ini didasarkan atas teori bahwa tidak semua musik dapat digunakan untuk terapi karena efek yang dihasilkan oleh musik didasarkan atas beberapa aspek seperti frekuensi dan amplitudo (Staum, 2000; Grocke & Wigan, 2007). Pada penelitian ini, musik yang dipilih yaitu musik klasik dengan frekuensi antara 2000-16000 Hz dengan amplitudo 76-100 dB, musik *rock* yang memiliki frekuensi suara hingga 20000 Hz dengan amplitudo 107-116 dB (Staum, 2000; Akiyama & Sutoo, 2010) serta musik gamelan jawa memiliki frekuensi antara 3500-4500 Hz (Tjahyanto *et al.*, 2011).

Untuk mengetahui pengaruh musik terhadap penurunan intensitas nyeri, dilakukan uji ketahanan hewan terhadap stimulus panas pada *hot plate* dengan menggunakan parameter waktu dan perilaku mencit terhadap stimulus panas. Setelah itu, pada tahap selanjutnya dilakukan pengamatan pada bagian *spinal cord* dengan pewarnaan HE untuk melihat morfologi jaringan. Mekanisme molekuler yang diamati pada penelitian ini adalah proses pembentukan sinaps baru atau sinaptogenesis pada *spinal cord* hewan coba sehingga dilakukan imunohistokimia dengan menggunakan antibodi sinaptofisin. Tujuan penggunaan sinaptofisin pada penelitian ini adalah untuk mengetahui jumlah sel neuron yang mengandung sinaptofisin yang digunakan untuk menghantarkan sinaps antar sel neuron.

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan maupun penerapannya dalam dunia medis, dengan memberikan data ilmiah yang mendukung bahwa musik dengan frekuensi dan amplitudo tertentu berpengaruh terhadap

menghasilkan efek analgesik, sehingga penelitian ini dapat menjadi rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam hal pengembangan obat untuk nyeri serta dalam penerapannya dapat digunakan untuk terapi adjuvan yang ditujukan kepada penderita nyeri guna memperbaiki kualitas hidup.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh perbedaan frekuensi dan amplitudo yang dimiliki oleh musik terhadap penurunan intensitas nyeri.
2. Bagaimana mekanisme molekuler penurunan intensitas nyeri karena adanya pengaruh musik pada keadaan inflamasi.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

1. Untuk membuktikan bahwa musik dapat digunakan sebagai terapi adjuvan untuk mengatasi nyeri.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui pengaruh perbedaan frekuensi dan amplitudo musik terhadap penurunan intensitas nyeri.
2. Untuk mengetahui mekanisme molekuler penurunan intensitas nyeri karena adanya pengaruh musik pada keadaan inflamasi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat praktis

1. Memberikan informasi bahwa terapi musik dapat digunakan sebagai terapi adjuvant dalam mengatasi nyeri.

1.4.2 Manfaat ilmiah

1. Memberikan informasi tentang mekanisme molekuler yang terlibat dalam penurunan intensitas nyeri karena pengaruh musik.
2. Memberikan sumbangan data penelitian dalam hal pengembangan obat baru untuk nyeri.

