

TESIS

**EFEK PENAMBAHAN *TRANCUTANEOUS AURICULAR
VAGUS NERVE STIMULATION (tVNS)* TERHADAP
KADAR *C-REACTIVE PROTEIN* PADA PASIEN
NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIS**



Oleh:

Yaniar Uzlifatin
NIM: 012115653071

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

EFEK PENAMBAHAN *TRANCUTANEOUS AURICULAR VAGUS NERVE STIMULATION* (tVNS) TERHADAP KADAR *C-REACTIVE PROTEIN* PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIS

Oleh:

Yaniar Uzlifatin
NIM: 012115653071

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

EFEK PENAMBAHAN *TRANCUTANEOUS AURICULAR VAGUS NERVE STIMULATION* (tVNS) TERHADAP KADAR *C-REACTIVE PROTEIN* PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIS

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

Yaniar Uzlifatin
NIM: 012115653071

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 30 November 2022

Oleh:

Pembimbing Ketua



Dr. dr. Meisy Andriana, Sp.K.F.R., N.M. (K)
NIP. 196005011988022002

Pembimbing Kedua



dr. I Lukitra Wardhani, Sp.K.F.R., M.S. (K)
NIP. 195910011987032002

Mengetahui,

**Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga**

Prof. Dr. dr. Irwanto, Sp.A(K)
NIP. 196502271990031010

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Usulan penelitian ini diajukan oleh:

Nama : Yaniar Uzlifatin, dr.

NIM : 012115653071

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Judul : Efek Penambahan *Trancutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation* (tVNS) Terhadap Kadar *C-Reactive Protein* Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Kronis

Tesis ini diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Pada tanggal: 10 November 2022

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. dr. Imam Subadi, Sp.K.F.R., N.M. (K)

Anggota : Dr. dr. Meisy Andriana, Sp.K.F.R., N.M. (K)

dr. I Lukitra Wardhani, Sp.K.F.R., M.S. (K)

Dr. dr. Paulus Sugianto, Sp.S(K)

Dr. Ir. Soenartalina Melaniani, M.Kes

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Yaniar Uzlifatin

NIM : 012115653071

Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Klinik

Judul Tesis : Efek Penambahan *Trancutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation* (tVNS) Terhadap Kadar *C-Reactive Protein* Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Kronis

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (Plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan di dalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Yang menyatakan,



Yaniar Uzlifatin
NIM. 012115653071

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis saya mengenai **“Efek Penambahan *Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation* (tVNS) Terhadap Kadar *C-Reactive Protein* Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Kronis”**. Tesis ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan pendidikan Magister Kedokteran Klinik dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Saya mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE, M.T., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberi kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan tesis ini.
2. Prof. Dr. dr. Budi Santoso, Sp.OG(K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberi kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Prof. Dr. dr. Irwanto, Sp.A(K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, yang telah memberi kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan tesis ini.
4. Dr. dr. Joni Wahyuhadi, Sp.BS(K) sebagai Direktur utama RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan tesis ini.
5. Dr. dr. RA Meisy Andriana, Sp.K.F.R., N.M. (K), sebagai Kepala Departemen/SMF Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, sekaligus pembimbing tesis saya atas bimbingan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.

6. dr. Rr. I Lukitra Wardhani, Sp.K.F.R., M.S. (K), sebagai pembimbing tugas akhir saya atas bimbingan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
7. dr. Andriati, Sp.K.F.R., K.R. (K), sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, sekaligus selaku orang tua asuh saya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan.
8. dr. Nuniek Nugraheni S, Sp.K.F.R. Ger. (K), sebagai Kepala Instalasi Rehabilitasi Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, serta guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, sekaligus orang tua asuh saya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
9. dr. Nurul Kusuma Wardani, Sp.K.F.R., sebagai Sekretaris Program Studi Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
10. dr. Bayu Santoso, Sp.K.F.R., N.M. (K) sebagai guru dan staf pengajar senior Departemen/ SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo, atas bimbingan dan arahan selama pendidikan.
11. Prof. Dr. dr. Hening L. Putra, Sp.K.F.R., K.R. (K) sebagai guru dan staf pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, atas bimbingan dan arahan selama pendidikan.
12. Dr. Ratna D Haryadi, dr., Sp. KFR (K) sebagai guru dan staff pengajar senior Departemen Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.

13. Dr. Ir. Soenarnatalina Melaniani, M.Kes yang telah memberikan bimbingan metodologi penelitian dan statistik dalam tesis ini.
14. Seluruh staf pengajar Departemen/ SMF Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan dan dalam penyelesaian tesis ini.
15. Seluruh fisioterapis, terapis okupasional, terapis wicara, ortotik prostetik, kesekretariatan, dan karyawan- karyawan Instalasi Rehabilitasi Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membantu saya selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
16. Orang tua tercinta, Bapak Muhammad Faizal dan Ibu Indah Yulisfiati, Bapak Mohamad Nasir dan Ibu Anicha Su'ud (Almh), beserta seluruh keluarga besar atas segala kasih sayang, perhatian, kesabaran, doa dan dukungannya hingga saat ini.
17. Suami tercinta, Mohamad Abdul Hady, anak tercinta Thariza Ramadini Azzahra dan Naura Atahani Alkhanza atas kasih sayang, perhatian, kesabaran, doa dan dukungannya hingga saat ini.
18. Seluruh subjek penelitian di poli rehabilitasi medik RSUD dr. Soetomo yang berkenan meluangkan waktu dan tenaga untuk berpartisipasi dalam tesis ini.
19. Partner penelitian saya, dr. M.J. Erwin Halim, dr. Retno Nirmala K., dan dr. Pratiwi Tenri Sau yang telah membantu dan bekerja sama dengan baik selama berjalannya penelitian ini.
20. Teman-teman, kakak kelas, adik kelas, seluruh PPDS I Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi FK Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membantu dan memberikan dukungan penyelesaian tesis ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, karena itu saya mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan dan karya berikutnya.

Surabaya, 30 Desember 2022

Penulis

Yaniar Uzlifatin

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Yaniar Uzlifatin

NIM : 012115653071

Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Klinik

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul **Efek Penambahan *Trancutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation* (tVNS) Terhadap Kadar C-Reactive Protein Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Kronis.**

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tesis saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yang menyatakan,



Yaniar Uzlifatin
NIM. 012115653071

RINGKASAN

Efek Penambahan *Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation* (tVNS) Terhadap Kadar *C-Reactive Protein* Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Kronis

Nyeri punggung bawah (NPB) kronis merupakan masalah kesehatan yang jika tidak ditangani dapat menyebabkan disabilitas, menurunkan produktivitas kerja, dan kualitas hidup penderita. *C-reactive protein* (CRP) merupakan sitokin proinflamasi yang juga terlibat dalam NPB kronis. *C-reactive protein* berkontribusi terhadap pengembangan NPB kronis dengan mengaktivasi sistem komplemen dan meningkatkan nosiseptif perifer. Peningkatan CRP berhubungan dengan penurunan ambang nyeri, kelemahan, dan penurunan fungsi pada pasien dengan NPB kronis.

Manajemen NPB kronis paling baik ditangani dengan pendekatan biopsikososial dan pemberian terapi. Pasien harus menerima informasi tentang tujuan dan latihan yang efektif pada NPB, serta disarankan untuk tetap aktif. Latihan pada NPB juga berhubungan dengan perubahan kadar CRP, bergantung pada jenis dan persepsian latihan. Berbagai jenis modalitas juga digunakan dalam mengurangi nyeri kronis. *Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation* (tVNS) merupakan pendekatan modalitas non-invasif yang menggunakan cabang auricular nervus vagus (ABVN) sebagai rute stimulasi. Stimulasi nervus vagus dapat mengurangi nyeri dan menurunkan CRP melalui modulasi nyeri via *nucleus raphae* dan *locus ceroleus*, jalur *hipothalamus pituitary axis*, *cholinergic anti inflammatory pathway*, dan jalur anti-inflamasi limpa.

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan rancangan *pre and post test randomized control group design*. Penelitian ini bertempat di Poli Rawat Jalan Instalasi Rehabilitasi Medis RSUD dr. Soetomo Surabaya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis efek penambahan tVNS pada terapi latihan terhadap kadar CRP pada pasien NPB kronis. Subjek penelitian terdiri dari 22 pasien NPB kronis, yang terbagi menjadi kelompok perlakuan dan kelompok kontrol (masing-masing terdiri dari 11 subjek). Kelompok perlakuan mendapatkan penambahan tVNS dengan frekuensi 25 Hz, durasi 20 menit, 5x/minggu selama 2 minggu dan terapi latihan 2x/minggu selama 2 minggu. Kelompok kontrol hanya mendapatkan terapi latihan 2x/minggu selama 2 minggu. Parameter yang dievaluasi pada penelitian ini adalah kadar *c-reactive protein* (CRP). Pengukuran dilakukan dua kali yaitu sebelum dan setelah 2 minggu intervensi.

Hasil dari penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan penurunan kadar CRP pada kelompok perlakuan (*p-value* 0,075) dan tidak didapatkan penurunan CRP pada kelompok kontrol (*p-value* 0,684). Serta tidak terdapat perbedaan bermakna dari kadar CRP antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah intervensi (*p-value* 0,125) dan tidak terdapat perbedaan selisi (delta) kadar CRP antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol (*p-value* 0,156). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan penambahan tVNS pada terapi latihan dibandingkan dengan terapi latihan saja terhadap kadar CRP pada pasien nyeri punggung bawah kronis.

SUMMARY

Effects of Addition Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (tVNS) on C-Reactive Protein Level in Chronic Low Back Pain Patients

Chronic low back pain (LBP) is a health problem that can cause disability, reduce work productivity, and quality of life. C-reactive protein (CRP) is a pro-inflammatory cytokine that also involved in chronic LBP. C-reactive protein contributes to the development of chronic LBP by activating complement system and enhancing peripheral nociception. Elevated CRP levels associated with decreased pain threshold, weakness, and decreased function in patients with chronic LBP.

The best management of chronic LBP is manage with biopsychosocial approach and therapy. Patients should receive information about rehabilitation goals, effective exercise and advised to stay active. Exercise in LBP also associated with changes in CRP levels, depending on the exercise type and prescription. Various type of modalities are also used in reducing chronic pain. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (tVNS) is a non-invasive modality approach that uses auriculabr branch vagus nerve (ABVN) as the stimulation route. Vagus nerve stimulation can reduce pain and CRP through pain modulation via nucleus raphae and locus ceroleus, the hypothalamic-pituitary axis, the cholinergic anti-inflammatory pathway, and the splenic anti-inflammatory pathway.

This research is a true experimental with pre and post test randomized control group design. This research took place in the Medical Rehabilitation Outpatient Polyclinic Dr. Soetomo Hospital Surabaya. The aim of this study was to analyze the effect of adding tVNS to exercise therapy on CRP levels in chronic LBP patients. In this study, 22 patients with chronic low back pain were divided into treatment group and control group (each group consisting of 11 subjects). The treatment group received additional tVNS with frequency of 25 Hz, 20 minutes duration, 5 times/week for 2 weeks and exercise 2 times/week for 2 weeks. The control group only received exercise 2 times/week for 2 weeks. The parameter in this study was the level of CRP. We measure the parameter twice, before and after 2 weeks intervention.

The results of this study showed that there was no decrease in CRP levels in the treatment group (*p-value* 0,075) and no decrease in CRP levels in the control group (*p-value* 0,684). There was no significant decrease in CRP levels between the treatment group and the control group after intervention (*p-value* 0,125) and no difference in delta CRP levels between the treatment group and the control group (*p-value* 0,156). This result shows that there is no difference in the addition of tVNS to exercise therapy compared to exercise therapy alone on CRP levels in chronic LBP patients.

**Efek Penambahan *Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation* (tVNS)
Terhadap Kadar *C-Reactive Protein* Pada Pasien
Nyeri Punggung Bawah Kronis**

Yaniar Uzlifatin, Meisy Andriana, Indrayuni Lukitra Wardhani

ABSTRAK

Latar Belakang: Nyeri punggung bawah (NPB) kronis merupakan masalah kesehatan yang jika tidak ditangani dapat menyebabkan disabilitas, menurunkan produktivitas kerja, dan kualitas hidup penderita. *C-reactive protein* (CRP) merupakan sitokin proinflamasi yang juga berkontribusi terhadap pengembangan NPB kronis. Peningkatan CRP berhubungan dengan penurunan ambang nyeri, kelemahan, dan penurunan fungsi pada pasien dengan NPB kronis. Pendekatan terapi pada NPB kronis bisa dilakukan dengan latihan dan pemberian modalitas fisik seperti *transcutaneous auricular vagus nerve stimulation* (tVNS). Latihan pada NPB berhubungan dengan perubahan kadar CRP, bergantung pada jenis dan persepsian latihan, sedangkan tVNS merupakan modalitas non-invasif yang dapat mengurangi nyeri dan menurunkan CRP melalui modulasi nyeri via *nucleus raphe* dan *locus ceroleus*, jalur *hipothalamus pituitary axis*, *cholinergic anti inflammatory pathway*, dan jalur anti-inflamasi limpa.

Objektif: Menganalisis efek penambahan terapi tVNS pada terapi latihan terhadap kadar CRP pada pasien nyeri punggung bawah kronis.

Metode: Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni sampai Oktober 2022. Subjek penelitian terdiri dari 22 pasien nyeri punggung bawah kronis, yang terbagi menjadi kelompok perlakuan dan kelompok kontrol (masing-masing terdiri dari 11 subjek). Kelompok perlakuan mendapatkan penambahan tVNS dengan frekuensi 25 Hz, durasi 20 menit, 5x/minggu selama 2 minggu dan terapi latihan 2x/minggu selama 2 minggu. Kelompok kontrol hanya mendapatkan terapi latihan 2x/minggu selama 2 minggu. Parameter yang dievaluasi pada penelitian ini adalah kadar *c-reactive protein* (CRP). Pengukuran dilakukan dua kali yaitu sebelum dan setelah 2 minggu intervensi.

Hasil: Tidak didapatkan penurunan kadar CRP pada kelompok perlakuan (*p-value* 0,075) dan kelompok kontrol (*p-value* 0,684), serta tidak terdapat perbedaan bermakna dari kadar CRP antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah intervensi (*p-value* 0,125) dan tidak terdapat perbedaan selisi (delta) kadar CRP antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol (*p-value* 0,156).

Kesimpulan: Tidak ada perbedaan penambahan tVNS pada terapi latihan dibandingkan dengan terapi latihan saja terhadap kadar CRP pada pasien nyeri punggung bawah kronis

Kata Kunci: *C-reactive protein* (CRP), nyeri punggung bawah kronis, *transcutaneous auricular vagus nerve stimulation* (tVNS), latihan

Effects of Addition Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (tVNS) on C-Reactive Protein Level in Chronic Low Back Pain Patients

Yaniar Uzlifatin, Meisy Andriana, Indrayuni Lukitra Wardhani

ABSTRACT

Background: Chronic low back pain (LBP) is a health problem that can cause disability, reduce work productivity, and quality of life. C-reactive protein (CRP) is a pro-inflammatory cytokine that also contributes to the development of chronic LBP. Elevated CRP levels associated with decreased pain threshold, weakness, and decreased function in patients with chronic LBP. Therapeutic approach in chronic low back pain can be done with exercise and physical modality like transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (tVNS). Exercise in LBP associated with changes in CRP levels depending on the exercise type and prescription, whereas tVNS is a non-invasive modality that can reduce pain and CRP through pain modulation via nucleus raphae and locus ceroleus, the hypothalamic-pituitary axis, the cholinergic anti-inflammatory pathway, and the splenic anti-inflammatory pathway.

Objective: The aim of this study was to analyze the effect of adding tVNS to exercise therapy on CRP levels in chronic LBP patients.

Methods: This research was conducted from June until October 2022. In this study, 22 patients with chronic low back pain were divided into treatment group and control group (each group consisting of 11 subjects). The treatment group received additional tVNS with frequency of 25 Hz, 20 minutes duration, 5 times/week for 2 weeks and exercise 2 times/week for 2 weeks. The control group only received exercise 2 times/week for 2 weeks. The parameter in this study was the level of CRP. We measure the parameter twice, before and after 2 weeks intervention.

Results: There was no decrease in CRP levels in the treatment group (*p-value* 0,075) and in the control group (*p-value* 0,684). There was no significant decrease in CRP levels between the treatment group and the control group after intervention (*p-value* 0,125) and no difference in delta CRP levels between the treatment group and the control group (*p-value* 0,156).

Conclusion: There is no difference in the addition of tVNS to exercise therapy compared to exercise therapy alone on CRP levels in chronic LBP patients.

Keywords: C-reactive protein (CRP), chronic low back pain, transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (tVNS), exercise

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Sampul Dalam	ii
Halaman Prasyarat Gelar	iii
Halaman Persetujuan	iv
Halaman Penetapan Panitia Penguji	v
Halaman Pernyataan Orisinalitas	vi
Ucapan Terima Kasih.....	vii
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi.....	x
Ringkasan.....	xi
Summary	xii
Abstrak	xiii
Abstract	xiv
Daftar Isi	xv
Daftar Tabel	xviii
Daftar Gambar.....	xix
Daftar Lampiran	xx
Daftar Singkatan	xxi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Bagi Keilmuan	7
1.4.2 Bagi Pelayanan Kesehatan	7
1.4.3 Bagi Subjek Penelitian	7
1.5 Resiko Penelitian.....	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Nyeri.....	9
2.1.1 Pain Pathways	9
2.1.2 Tipe Nyeri	10
2.1.3 Nyeri Neuropatik	10
2.1.4 Nyeri Kronis.....	11
2.2. Nyeri Punggung Bawah	13
2.2.1 Definisi.....	13
2.2.2 Sumber Nyeri Punggung Bawah.....	13
2.2.3 Nyeri Punggung Bawah Mekanik	14
2.2.4 Faktor Risiko.....	15
2.2.5 Penegakan Diagnosis NPB	16
2.2.5.1 Anamnesis	16
2.2.5.2 Pemeriksaan Fisik.....	19
2.2.5.3 Pemeriksaan Penunjang.....	20

2.2.6	Manajemen Nyeri Punggung Bawah	21
2.2.6.1	Edukasi Pasien.....	21
2.2.6.2	Terapi Farmakologis.....	22
2.2.6.3	Terapi Latihan.....	22
2.2.6.4	Terapi Intervensi.....	24
2.2.6.5	Terapi Invasif.....	24
2.2.6.6	Terapi Psikologis	24
2.2.6.7	Terapi Manipulasi, Traksi, Lumbar Support	25
2.2.6.8	Terapi Modalitas Fisik.....	25
2.3.	<i>C - Reactive Protein (CRP)</i>	26
2.4.	Stimulasi Nervus Vagus Transkutan (tVNS)	28
2.4.1	Anatomi Nervus Vagus	28
2.4.1.1	Komponen Sensoris Umum (Aferen) N.Vagus.....	31
2.4.2	Auricular Branch Vagus Nerve (ABVN).....	32
2.4.3	Fisiologi Nervus Vagus.....	33
2.4.3.1	Nervus Vagus dan Refleks Inflamasi	34
2.4.3.1.1	Respon Inflamasi Aferen	35
2.4.3.1.2	Respon Inflamasi Eferen.....	36
2.4.4	Stimulasi Nervus Vagus Transkutan (tVNS).....	40
2.4.4.1	Mekanisme Kerja Stimulasi Nervus Vagus.....	41
2.4.4.1.1	Modulasi Proses Inflamasi.....	43
2.4.4.2	Perangkat Stimulasi	46
2.4.4.3	Lokasi, Frekuensi, Intensitas, & Durasi Stimulasi	48
BAB 3	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	52
3.1.	Kerangka Konseptual	52
3.2.	Penjelasan Kerangka Konsep.....	53
3.3.	Hipotesis Penelitian.....	54
BAB 4	METODOLOGI PENELITIAN	55
4.1.	Desain Penelitian.....	55
4.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	56
4.2.1.	Tempat Penelitian	56
4.2.2.	Waktu Penelitian.....	56
4.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	56
4.3.1	Populasi Penelitian.....	56
4.3.2	Sampel Penelitian.....	57
4.3.2.1	Kriteria Inklusi.....	57
4.3.2.2	Kriteria Eksklusi	57
4.3.2.3	Kriteria Putus Uji.....	58
4.3.3	Teknik dan Besar Sampel	58
4.4.	Variabel Penelitian	59
4.4.1	Variabel Bebas (independen)	59
4.4.2	Variabel Tergantung (dependen)	59
4.4.3	Variabel Terkendali	59
4.5.	Definisi Operasional.....	59
4.6.	Instrumen Penelitian.....	65
4.7.	Alur Penelitian	66

4.8. Cara Kerja	67
4.9. Teknik Analisis Data.....	69
4.10. Etika Penelitian	70
4.11. Jadwal dan Biaya Penelitian.....	70
4.12. Personalia Penelitian	71
BAB 5 HASIL PENELITIAN	72
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian dam Data Subjek Sebelum Intervensi.....	72
5.2. Perbandingan Kadar <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) Pada Kelompok Perlakuan Sebelum dan Setelah Intervensi	75
5.3. Perbandingan Kadar <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) Pada Kelompok Kontrol Sebelum dan Setelah Intervensi.....	76
5.4. Perbandingan Kadar <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) Setelah Intervensi Antar Kedua Kelompok dan Perbandingan Perubahan Kadar <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) Antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	77
BAB 6 PEMBAHASAN	79
6.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	79
6.2. Perbandingan Kadar <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) Pada Kelompok Perlakuan Sebelum dan Setelah Intervensi	83
6.3. Perbandingan Kadar <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) Pada Kelompok Kontrol Sebelum dan Setelah Intervensi.....	88
6.4. Perbandingan Kadar <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) Setelah Intervensi Antar Kedua Kelompok dan Perbandingan Perubahan Kadar <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) Antara Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	93
6.5. Keterbatasan Penelitian.....	97
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	98
7.1. Kesimpulan	98
7.2. Saran.....	98
DAFTAR PUSTAKA	99
LAMPIRAN.....	108

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Perbedaan Nyeri Nociceptif dan Nyeri Neuropatik	11
Tabel 2.2 Perbedaan Dasar Klasifikasi Nyeri	12
Tabel 2.3 Red Flags dan Yellow Flags	16
Tabel 2.4 Pendekatan Terapi pada Nyeri Punggung Bawah Mekanik	21
Tabel 2.5 Komponen dan Fungsi Nervus Vagus	29
Tabel 2.6 Cabang Nervus Vagus	29
Tabel 4.1 Jadwal Penelitian	70
Tabel 4.2 Rincian Biaya Penelitian.....	71
Tabel 5.1 Uji Normalitas dan Homogenitas Karakteristik Subjek Penelitian Pada Kedua Kelompok	73
Tabel 5.2 Kadar CRP Kelompok Perlakuan (Sebelum dan Setelah Intervensi) ...	75
Tabel 5.3 Kadar CRP Kelompok Kontrol (Sebelum dan Setelah Intervensi).....	76
Tabel 5.4 Kadar CRP Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol setelah Intervensi	77
Tabel 5.5 Data Selisih Kadar CRP Pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol	78

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 <i>Afferent Pain Pathways</i>	9
Gambar 2.2 Proses Nyeri Kronis	13
Gambar 2.3 Radiasi nyeri anggota gerak bawah sesuai dermatom	17
Gambar 2.4 Skala nyeri Wong Baker Face	18
Gambar 2.5 Penampang Medulla tempat masuk Nervus Vagus	29
Gambar 2.6 Anatomi Nervus Vagus	31
Gambar 2.7 Akson <i>Second Order</i> yang terproyeksi ke Thalamus & Korteks	32
Gambar 2.8 Bagian Telinga yang diinervasi ABVN	33
Gambar 2.9 Sirkuit Vagal yang terhubung ke CNS dan PNS	34
Gambar 2.10 Anatomi Fungsional Refleks Inflamasi	35
Gambar 2.11 Mekanisme Molekular Kontrol Kolinergik pada Inflamasi	39
Gambar 2.12 Nervus Vagus menghubungkan Otak dengan Thorax & Abdomen	41
Gambar 2.13 Mekanisme Anti Inflamasi pada Stimulasi Nervus Vagus	44
Gambar 2.14 Perangkat tVNS	47
Gambar 2.15 A) Cerbomed NEMOS; B) gammaCore electroCore	47
Gambar 2.16 Tempat peletakan dan posisi elektroda	48
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	52
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	55
Gambar 4.2 Alur Penelitian	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar penjelasan untuk mendapatkan persetujuan	108
Lampiran 2. Lembar persetujuan mengikuti penelitian (<i>Informed Consent</i>).....	112
Lampiran 3. Lembar pengunduran diri sebagai subjek penelitian	113
Lampiran 4. Lembar pengumpulan data subjek penelitian	114
Lampiran 5. <i>Red flags</i> pada nyeri punggung bawah	116
Lampiran 6. Protokol latihan nyeri punggung bawah kronis.....	117
Lampiran 7. Protokol tVNS	121
Lampiran 8. Catatan pelaksanaan pemberian tVNS	125
Lampiran 9. Protokol penilaian skor NPRS.....	126
Lampiran 10. Protokol penilaian MoCA-Ina	127
Lampiran 11. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> (HDRS)	128
Lampiran 12. Klasifikasi fungsional gagal jantung berdasarkan NYHA	131
Lampiran 13. Protokol stimulasi selama pandemi Covid-19.....	132
Lampiran 14. <i>Instrument self assesment</i> resiko Covid-19	133
Lampiran 15. Tatalaksana <i>Syncope</i>	135
Lampiran 16. Protokol kegawatdaruratan selama penelitian	136
Lampiran 17. Protokol pencegahan kejadian jatuh.....	139
Lampiran 18. Klasifikasi indeks massa tubuh	140
Lampiran 19. Panduan keamanan pelaksanaan pemberian tVNS.....	141
Lampiran 20. <i>Emergency kit</i>	142
Lampiran 21. Pemrosesan Data Statistik	143

DAFTAR SINGKATAN

$\alpha 7$ nAChR	= $\alpha 7$ Acetylcholin Receptor
ABVN	= Auricular Branch Vagus Nerve
ACh	= Acetylcholin
ANS	= Autonomic Nervus System
AV	= Atrio Ventricular
BMI	= Body Mass Index
CAN	= Central Autonomic Network
CAP	= Cholinergic AntiInflammatory Pathway
CD	= Cluster of Differentiation
CNS	= Central Nervus System
CRF	= Corticotrophin Releasing Factor
CRP	= C - Reactive Protein
CT scan	= Computed Tomography Scan
ECG	= Electrocardiography
EEG	= Electroencephalography
EMG	= Electromyography
ESR	= Erythrocyte Sedimentation Rate
FAIR	= Felxion, Adduction, Internal Rotation
FDA	= Food and Drug Administration
fMRI	= Fungsional Magnetic Resonance Imaging
GABA	= Gamma-Aminobutyric Acid
HLA	= Human Leucocyte Antigen
HPA	= Hypothalamic-pituitary-adrenal
IFC	= Interferencial current
IL	= Interleukin
iVNS	= Invasive Vagus Nerve Stimulation
JAK	= Janus Kinase
JOABPEQ	= Japanese Orthopedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire
MMT	= Manual Muscle Testing
MoCA	= Montreal Cognitive Assessment
MRI	= Magnetic Resonance Imaging
NE	= Norepinephrin
NCV	= Nerve Conduction Velocity
NF- κ B	= Nuclear factor kappa B cells
NPB	= Nyeri Punggung Bawah
NPRS	= Numerical Pain Rating Scale
NSAIDs	= Non-steroid Anti Inflammation Drugs
NTS	= Nucleus Tractus Solitarius
ODI	= Oswestry Disability Index
PAG	= Periaqueductal Grey
PVH	= Paraventricular nucleus of Hypothalamus
PVN	= Paraventricular nucleus
ROM	= Range of Motion
SA	= Sino Atrial

Sendi Z	= Sendi Zygapophyseal
SF-36	= <i>Short Form 36 Health Survey</i>
SI Joint	= Sacroiliac Joint
SLR	= <i>Straigh Leg Raise</i>
STAT	= <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
SWD	= <i>Shortwave diathermy</i>
TENS	= <i>Trascutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>
TLR	= <i>Toll Like Receptor</i>
TNF- α	= <i>Tumer Necrosis Factor α</i>
tVNS	= <i>Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation</i>
USD	= <i>Ultrasound dithermy</i>
VAS	= <i>Visual Analog Scale</i>
VN	= <i>Vagal Nerve</i>
VNS	= <i>Vagal Nerve Stimulation</i>
VPL	= <i>Ventral Postero Lateral</i>
VSEP	= <i>Vagus Sensory Evoked Potential</i>
YLDs	= <i>Years Lived with Disability</i>