

KARYA AKHIR

**PENGARUH PENAMBAHAN STIMULASI NERVUS VAGUS
TRANSKUTAN (tVNS) TERHADAP INTENSITAS NYERI
PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIS**



Oleh:

Muhammad Jasman Erwin Halim, dr
NIM.011818166308

Peserta PPDS I Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi

Pembimbing:

I Putu Alit Pawana, dr., Sp.K.F.R., M.S. (K)*

Lydia Arfianti, dr., Sp.K.F.R., M.S. (K)*

*Staf Pengajar Departemen/SMF Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

KARYA AKHIR

**PENGARUH PENAMBAHAN STIMULASI NERVUS VAGUS
TRANSKUTAN (tVNS) TERHADAP INTENSITAS NYERI
PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIS**

Oleh:

Muhammad Jasman Erwin Halim

NIM: 011818166308

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

2022

KARYA AKHIR

**PENGARUH PENAMBAHAN STIMULASI NERVUS VAGUS
TRANSKUTAN (tVNS) TERHADAP INTENSITAS NYERI
PADA PASIEN NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIS**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Tanda Keahlian
Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Pada Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

Muhammad Jasman Erwin Halim

NIM: 011818166308

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

2022

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Muhammad Jasman Erwin Halim, dr

NIM : 011818166308

Program Studi : Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi

Jenjang : Sp-1

Jenis karya : Karya Akhir

Menyatakan bahwa semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dan saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan karya akhir saya yang berjudul:

“Pengaruh Penambahan Stimulasi Nervus Vagus Transkutan (tVNS) terhadap Intensitas Nyeri pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Kronis”.

Apabila suatu saat nanti saya terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 31 Oktober 2022

Yang menyatakan



Muhammad Jasman Erwin Halim

LEMBAR PERSETUJUAN

**KARYA AKHIR INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 10 DESEMBER 2022**

Oleh:

Pembimbing I



I Putu Alit Pawana, dr., Sp. K.F.R., M.S. (K)
NIP. 197312292009041001

Pembimbing II



Lydia Arfianti, dr., Sp. K.F.R., M.S. (K)
NIP. 198104042012122006

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Andriati, dr., Sp. K.F.R., K.R. (K)
NIP. 196104011988102001

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur saya persembahkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir saya mengenai **“Pengaruh Penambahan Stimulasi Nervus Vagus Transkutan (tVNS) Terhadap Intensitas Nyeri Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Kronis”**. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan pendidikan keahlian dalam bidang Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi 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, Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, dan Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp. BS(K) sebagai Direktur utama RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberi kesempatan dan fasilitas yang diperlukan dalam menyelesaikan karya akhir ini.
2. I Putu Alit Pawana, dr., Sp. K.F.R., M.S. (K) sebagai pembimbing tugas akhir saya, atas bimbingan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.
3. Lydia Arfianti, dr., Sp. K.F.R., M.S. (K) sebagai pembimbing tugas akhir saya, atas bimbingan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.
4. Dr. RA Meisy Andriana, dr., Sp.KFR(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, atas bimbingan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.
5. Andriati, dr., Sp. KFR(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, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.

6. Nuniek Nugraheni S, dr., Sp. KFR(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 selaku orang tua asuh saya, atas bimbingan, arahan dan masukan selama pendidikan dan dalam penyelesaian karya akhir ini.
7. Nurul Kusuma Wardani, dr., Sp. KFR 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 karya akhir ini.
8. Bayu Santoso, dr., Sp. KFR (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.
9. Prof. Dr. Hening L. Putra, dr., Sp. KFR (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.
10. 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.
11. Dr. Soenarnatalina Melaniani, Ir., M.Kes yang telah memberikan bimbingan metodologi penelitian dan statistik dalam karya akhir ini.
12. 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 karya akhir ini.
13. 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.

14. Orang tua tercinta, Bapak Muhammad Jamal dan Ibu Erliza, Bapak Muhammad Syaiful Umar dan Ibu Nuranindah, beserta seluruh keluarga besar atas segala kasih sayang, perhatian, kesabaran, doa dan dukungannya hingga saat ini.
15. Istri tercinta, Irbasmantini Syaiful, anak tercinta Muhammad Mahdi, Yusuf Mahdi dan Ibrahim Mahdi atas kasih sayang, perhatian, kesabaran, doa dan dukungannya hingga saat ini.
16. Seluruh subjek penelitian di poli rehabilitasi medik RSUD dr. Soetomo yang berkenan meluangkan waktu dan tenaga untuk berpartisipasi dalam karya akhir ini.
17. Partner penelitian saya, Yaniar Uzlifatin, dr., Retno Nirmala K, dr., dan Pratiwi Tenri Sau, dr., yang telah membantu dan bekerja sama dengan baik selama berjalannya penelitian ini.
18. Teman-teman, kakak kelas, adik kelas, seluruh PPDS I Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membantu dan memberikan dukungan penyelesaian karya akhir ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna. Penulis berharap penelitian ini dapat bermanfaat untuk penelitian berikutnya. Penulis mengharapkan saran yang akan bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Penulis memohon maaf atas segala sikap dan tutur kata yang tidak berkenan selama menjalani masa Pendidikan dokter spesialis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi dan Magister Ilmu Kedokteran Klinik

Surabaya, 31 Oktober 2022

Penulis

Muhammad Jasman Erwin Halim

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Muhammad Jasman Erwin Halim, dr

NIM : 011818166308

Program Studi : Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Karya Akhir

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 **“Pengaruh Penambahan Stimulasi Nervus Vagus Transkutan (tVNS) terhadap Intensitas Nyeri 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.

Surabaya,

31 Oktober 2022



Muhammad Jasman Erwin Halim

ABSTRAK

Pengaruh Penambahan Stimulasi Nervus Vagus Transkutan (tVNS) terhadap Intensitas Nyeri pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Kronis

Muhammad Jasman Erwin Halim

Latar belakang: Low back pain, jika tidak ditangani dengan baik, bertanggung jawab terhadap penurunan kualitas hidup pasien. Selain pengobatan dan terapi olahraga, *transcutaneous vagus nerve stimulation* (tVNS) muncul sebagai salah satu modalitas untuk nyeri kronis. Saat ini, penelitian tentang efek tVNS terhadap intensitas nyeri, khususnya pada kasus nyeri punggung bawah kronis, masih langka. Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh terapi tVNS selain olahraga pada pasien dengan nyeri punggung bawah kronis.

Metode: Dua puluh dua pasien secara acak dimasukkan ke salah satu dari dua kelompok: kelompok kontrol, yang mencakup sebelas pasien yang hanya menerima terapi olahraga, dan kelompok intervensi, yang mencakup sebelas pasien yang menerima terapi olahraga dengan tVNS sebagai terapi tambahan. Data demografi peserta dan hasil *Numerical Pain Rating Scale* (NPRS) digunakan sebagai ukuran hasil. Data dikumpulkan sebelum dan sesudah masa pengobatan dua minggu. Keamanan dan efek samping dipantau selama penelitian.

Hasil: Rerata NPRS menurun pada kedua kelompok, dengan kelompok intervensi menurun dari 5,45 menjadi 1,73 ($p < 0,001$) dan kelompok kontrol menurun dari 5,82 menjadi 3,27 ($p < 0,001$). Meskipun skor NPRS rata-rata kelompok intervensi menurun lebih dari kelompok kontrol, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan ($p = 1,04$). Mengikuti Cohen's D, ukuran efek dari kelompok intervensi lebih signifikan (2,22) daripada kelompok kontrol (1,62).

Kesimpulan: Temuan ini menyiratkan bahwa tVNS harus dipertimbangkan sebagai terapi tambahan untuk pasien yang menderita nyeri punggung bawah kronis. Selama penelitian, tidak ada efek samping yang ditemukan.

Kata Kunci: Low back pain, intensitas nyeri, NPRS, tVNS

ABSTRACT

The Effect of Added Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) on Pain Intensity in Patients with Chronic Low Back Pain

Muhammad Jasman Erwin Halim

Background: Low back pain, if poorly treated, is responsible for a decline in patients' quality of life. In addition to medication and exercise therapy, transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) emerges as one of the modalities for chronic pain. Currently, studies on the effect of tVNS on pain intensity, particularly in chronic low back pain cases, are still scarce. This study aims to examine the effect of tVNS in addition to exercise treatment on patients with chronic low back pain.

Method: Twenty-two patients were randomly assigned to one of two groups: the control group, which included eleven patients who received only exercise therapy, and the intervention group, which included eleven patients who received exercise therapy with tVNS as an additional therapy. The demographic data of the participants and the results of the Numerical Pain Rating Scale (NPRS) were used as outcome measures. Data were collected before and after the two-week treatment period. Safety and adverse events were monitored throughout the study.

Results: The mean NPRS decreased in both groups, with the intervention group decreasing from 5.45 to 1.73 ($p < 0.001$) and the control group decreasing from 5.82 to 3.27 ($p < 0.001$). Although the intervention group's average NPRS score decreased more than the control groups, no significant difference was found ($p = 1.04$). Following Cohen's D, the effect size of the intervention group was more significant (2.22) than that of the control group (1.62).

Conclusion: These findings imply that tVNS should be considered as an additional therapy for patients suffering from chronic low back pain. During the study, no side effects were discovered.

Keywords: Low back pain, pain intensity, NPRS, tVNS

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Bagi Keilmuan	6
1.4.2 Bagi Pelayanan Kesehatan	6
1.4.3 Bagi Subjek Penelitian	6
1.5 Risiko Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Nyeri	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Fisiologi Nyeri	7
2.1.3 Klasifikasi Nyeri	9
2.1.4 Intensitas Nyeri dan <i>Numerical Pain Rating Score</i> (NPRS)	10
2.1.5 TNF- α dan Nyeri Kronis	12
2.2 Nyeri Punggung Bawah (NPB)	14
2.2.1 Definisi	14
2.2.2 Epidemiologi	15
2.2.3 Etiologi	15
2.2.4 Faktor Resiko	16
2.2.5 Nyeri Punggung Bawah Non-Spesifik	18
2.2.6 Cara Penegakan Diagnosis NPB	19
2.2.7 Manajemen Nyeri Punggung Bawah	19
2.3 Stimulasi Nervus Vagus Transkutan	33
2.3.1. Anatomi Nervus Vagus	33
2.3.2 Auricular Branch of Vagus Nerve (ABVN)	36
2.3.3 Fisiologi Nervus Vagus	37
2.3.4 Stimulasi Nervus Vagus Transkutan	43
2.3.5 Mekanisme Kerja Stimulasi Nervus Vagus Transkutan (tVNS)	47
2.3.6 Teknik Stimulasi Nervus Vagus Transkutan	52

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	56
3.1 Kerangka Konseptual	56
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep	57
3.3 Hipotesis Penelitian.....	60
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	61
4.1 Desain Penelitian.....	61
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	62
4.2.1 Tempat Penelitian.....	62
4.2.2 Waktu Penelitian	62
4.3 Populasi Penelitian	62
4.4 Sampel Penelitian.....	62
4.5 Besar Sampel.....	63
4.6 Kriteria Subjek Penelitian	63
4.6.1 Kriteria Inklusi	63
4.6.2 Kriteria Eksklusi.....	64
4.6.3 Kriteria Putus Uji	64
4.7 Variabel Penelitian	65
4.8 Definisi Operasional.....	65
4.9 Instrumen Penelitian.....	71
4.10 Alur Penelitian	72
4.11 Cara Kerja	73
4.12 Teknik Analisis Data.....	75
4.13 Etika Penelitian	76
4.13.1 Kelaikan Etik.....	76
4.13.2 Lembar persetujuan (<i>informed consent</i>)	76
4.13.3 Kerahasiaan (<i>confidentiality</i>)	76
4.14 Jadwal dan Biaya Penelitian.....	76
4.15 Personalia Penelitian	77
BAB V HASIL PENELITIAN	778
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian dan Data Subjek Sebelum Perlakuan	79
5.2 Perbandingan Nilai NPRS Sebelum dan Setelah Terapi Pada Masing-Masing Kelompok	81
5.3 Perbandingan Selisih Nilai NPRS Sebelum dan Setelah Terapi Antara Kedua Kelompok	82
BAB VI PEMBAHASAN.....	83
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian dan Data Subjek Sebelum Perlakuan	83
6.2 Perbandingan Nilai <i>Numerical Pain Rating Scale</i> (NPRS) Sebelum dan Setelah Terapi Pada Masing-Masing Kelompok	84
6.3 Perbandingan Perbedaan Nilai <i>Numerical Pain Rating Scale</i> (NPRS) Sebelum dan Setelah Terapi Antara Kedua Kelompok	87
6.4 Manfaat Temuan Penelitian Kedua Kelompok	93
6.5 Keterbatasan Penelitian	94

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	95
7.1 Kesimpulan	95
7.2 Saran.....	95
DAFTAR PUSTAKA	97
LAMPIRAN	102

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Pendekatan Terapi pada Nyeri Punggung Bawah Mekanik.....	29
Tabel 2.2 Komponen dan Fungsi Saraf Vagus.....	35
Tabel 4.1 Jadwal Penelitian.....	77
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian pada kedua kelompok sebelum perlakuan	79
Tabel 5.2 Nilai <i>Numerical Pain Rating Score</i> (NPRS) pada Kedua Kelompok (Sebelum dan Setelah Perlakuan).....	81
Tabel 5.3 Data Selisih (Delta) Nilai <i>Numerical Pain Rating Score</i> (NPRS) pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Contoh NPRS untuk penilaian skala nyeri	12
Gambar 2.2 Radiasi nyeri ke anggota gerak bawah sesuai dermatome	20
Gambar 2.3 Skala Nyeri Wong Baker Face	21
Gambar 2.4 Facet Loading Test	25
Gambar 2.5 FAIR Test	25
Gambar 2.6 Freiberg's Manuver	26
Gambar 2.7 Penampang medula pada titik masuknya saraf kranial X menggambarkan nuklei yang terkait saraf vagus	33
Gambar 2.8 Penampang medula menunjukkan komponen motorik cabang dari saraf kranial X.....	36
Gambar 2.9 Anatomi telinga yang dipersarafi oleh nervus vagus (ABVN)	36
Gambar 2.10 Gambaran umum sirkuit vagal yang menghubungkan saraf pusat dan perifer sistem.....	38
Gambar 2.11 Nervus Vagus dan Mekanisme Anti-Inflamasi	40
Gambar 2.12 Komponen tVNS: (A) elektroda stimulasi telinga, (B) jel konduksi dan alkohol, (C) komputer (D) constant current stimulation	44
Gambar 2.13 (a) Cerbomed NEMOS (b) gammaCore.....	45
Gambar 2.14 Lokasi stimulasi pada tVNS	46
Gambar 2.15 Mekanisme anti-inflamasi stimulasi nervus vagus	50
Gambar 2.16 Jalur yang terlibat dalam stimulasi saraf vagus.....	51
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	56
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	61
Gambar 4.2 Alur Penelitian	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar penjelasan untuk mendapatkan persetujuan	102
Lampiran 2. Lembar persetujuan mengikuti penelitian (<i>Informed Consent</i>).....	108
Lampiran 3. Lembar pengunduran diri sebagai subjek penelitian	109
Lampiran 4. Lembar pengumpulan data subjek penelitian	110
Lampiran 5. <i>Red flags</i> pada nyeri punggung bawah	112
Lampiran 6. Protokol latihan nyeri punggung bawah kronis	113
Lampiran 7. Protokol tVNS	118
Lampiran 8. Catatan pelaksanaan pemberian tVNS	122
Lampiran 9. Protokol penilaian skor NPRS	123
Lampiran 10. Protokol penilaian MoCA-Ina	124
Lampiran 11. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> (HDRS)	125
Lampiran 12. Klasifikasi fungsional gagal jantung berdasarkan NYHA	129
Lampiran 13. Protokol stimulasi selama pandemi Covid-19	130
Lampiran 14. <i>Instrument self assesment</i> resiko Covid-19	131
Lampiran 15. Protokol tatalaksana <i>syncope</i>	133
Lampiran 16. Protokol kegawatdaruratan selama penelitian	134
Lampiran 17. Protokol pencegahan kejadian jatuh	137
Lampiran 18. Klasifikasi indeks massa tubuh.....	138
Lampiran 19. Panduan keamanan pelaksanaan pemberian tVNS.....	139
Lampiran 20. <i>Emergency kit</i>	140
Lampiran 21. Data <i>baseline</i>	141
Lampiran 22. Perhitungan <i>SPSS</i>	142
Lampiran 23. Kelaikan etik.....	154

DAFTAR SINGKATAN

ABVN	= <i>Auricular Branch Vagus Nerve</i>
Ach	= <i>Acethylcolin</i>
ATP	= <i>Adenosine Triphosphate</i>
BMI	= <i>Body Mass Index</i>
CAP	= <i>Cholinergic AntiInflammatory Pathway</i>
CCL	= <i>Chemokine Ligand</i>
ChAT	= <i>Choline Acetyltransferase</i>
CNS	= <i>Central Nervus System</i>
CRF	= <i>Corticotrophin Releasing Factor</i>
CRP	= <i>C – Reactive Protein</i>
CT scan	= <i>Computed Tomography Scan</i>
CX3CL1	= <i>C-X3-C Motif Chemokine Ligand 1</i>
DRG	= <i>Dorsal Root Ganglion</i>
ECG	= <i>Electrocardiography</i>
EEG	= <i>Electroencephalography</i>
EMG	= <i>Electromyography</i>
ESR	= <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>
FAIR	= <i>Felxion, Adduction, Internal Rotation</i>
FDA	= <i>Food and Drug Administration</i>
fMRI	= <i>Fungsional Magnetic Resonance Imaging</i>
GABA	= <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
HLA	= <i>Human Leucicyte Antigen</i>
HPA	= <i>Hypothalamic-pituitary-adrenal</i>
Hz	= <i>Hertz</i>
IFC	= <i>Interferencial current</i>
IL	= <i>Interleukin</i>
iVNS	= <i>Invasive Vagus Nerve Stimulation</i>
JAK	= <i>Janus Kinase</i>
LC	= <i>Locus Coeruleus</i>
LBP	= <i>Low Back Pain</i>
LPS	= <i>Lipopolisakarida</i>
MDD	= <i>Major Depressive Disorder</i>
MMT	= <i>Manual Muscle Testing</i>
MoCA	= <i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MRI	= <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NCV	= <i>Nerve Conduction Velocity</i>
NE	= <i>Norepinephrin</i>
NMDA	= <i>N-methyl-D-Aspartate</i>
NOS	= <i>Nitrit Oxide Synthase</i>
NPB	= <i>Nyeri Punggung Bawah</i>
NPRS	= <i>Numerical Pain Rating Scale</i>
NR	= <i>Nucleus Raphe</i>
NSAIDs	= <i>Non-steroid Anti Inflammation Drugs</i>
NTS	= <i>Nucleus Tractur Solitarius</i>
P38 MAPK	= <i>P38 Mitogen-Activated Protein Kinases</i>

PAG	= <i>Periaqueductal Grey</i>
PVN	= <i>Paraventricular nucleus</i>
QoL	= <i>Quality of Life</i>
ROM	= <i>Range of Motion</i>
SI Joint	= <i>Sacroiliac Joint</i>
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>
TNFR1	= <i>Tumor Necrosis Factor Receptor 1</i>
TNF- α	= <i>Tumer Necrosis Factor α</i>
TTX-R Na ⁺	= <i>Tetrodotoxin Resistent Sodium</i>
tVNS	= <i>Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Stimulasi Nervus Vagus Transkutan)</i>
USD	= <i>Ultrasound dithermy</i>
VAS	= <i>Visual Analog Scale</i>
VIP	= <i>Vasoactive Intestinal Polypeptide</i>
VN	= <i>Vagal Nerve</i>
VNS	= <i>Vagal Nerve Stimulation</i>
$\alpha 7$ nAChR	= <i>$\alpha 7$ Acethylcolin Receptor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri punggung bawah (NPB) adalah salah satu penyebab nyeri kronis yang dapat menyebabkan masalah kesehatan jika tidak ditangani dengan baik. NPB juga dapat menyebabkan disabilitas dan menurunkan produktivitas kerja yang secara umum menurunkan *Quality of Life (QoL)* penderita. Menurut data *Global Burden of Disease Study* tahun 2010, jumlah pasien NPB termasuk dalam 10 besar penyakit terbanyak penyebab disabilitas. Secara umum, prevalensi NPB mencapai 60-70% di negara industri (prevalensi per tahun 15-45% dan insiden pada usia dewasa 5% per tahun). Prevalensi meningkat dan mencapai puncak antara usia 35-55 tahun. Prevalensi NPB di Indonesia mencapai 18% dan meningkat seiring bertambahnya usia, paling sering terjadi di dekade tengah dan dekade empat. Insiden berdasarkan kunjungan pasien ke beberapa rumah sakit di Indonesia berkisar antara 3-17% (Fitrina, 2018; Duthey, 2013; Sadeli, 2001).

Nyeri punggung bawah kronis (NPB) kronis adalah sindrom nyeri kronis di daerah punggung bawah, yang berlangsung setidaknya selama 12 minggu. NPB kronis merupakan penyebab utama kecacatan di seluruh dunia dan merupakan masalah kesejahteraan dan ekonomi utama (Allegri *et.al.*, 2016). Prevalensi seumur hidup NPB adalah 84%. Onset biasanya dimulai pada usia remaja hingga awal 40-an. Sebagian besar episode sembuh dengan atau tanpa terapi dan sebagian besar orang yang menderita NPB tidak mencari pertolongan medis. Sekitar 10% hingga 15% dari NPB menjadi kronis dan untuk beberapa kelompok ini dapat menyebabkan disabilitas yang substansial. Lebih dari 1% dewasa di Amerika

Serikat dinonaktifkan secara permanen karena nyeri punggung, dan 1% lainnya dinonaktifkan sementara. Sekitar 30% dan 40% dari orang dengan NPB kronis juga mengalami depresi. Depresi dapat menyebabkan NPB menjadi lebih nyeri dan mungkin menambah disabilitas pasien (Barr *et.al.*, 2016).

Manajemen NPB meliputi medikamentosa dan non medikamentosa. Terapi medikamentosa yang dapat diberikan misalnya analgetik termasuk opioid, antiinflamasi non-steroid, steroid, *muscle relaxant*, dan antidepresan. Terapi non medikamentosa yang dapat diberikan seperti edukasi, terapi latihan, terapi manipulasi manual, traksi, orthosis, *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS), *massage*, dan yoga (Barr *et.al.*, 2016).

Seiring berkembangnya penatalaksanaan depresi dan epilepsi dalam 10 tahun terakhir, ditemukan salah satu modalitas yang dapat digunakan untuk nyeri terutama nyeri kronis yaitu stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) yang telah diteliti manfaatnya pada kasus fibromialgia, migrain dan *cluster headache*. Beberapa penelitian pada pasien epilepsi dan depresi mendapatkan berkurangnya nyeri punggung bawah pada pasien depresi/ epilepsi yang juga mengalami NPB. NPB yang mendapat stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) (Johnson *et.al.*, 2018).

Stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) memberikan stimulasi listrik ke *auricular branch of vagal nerve* (ABVN), target yang mudah diakses yang menginervasi telinga manusia. Beberapa tahun terakhir, beberapa kelompok penelitian telah menunjukkan keamanan dan tolerabilitas metode ini, termasuk efek terhadap sistem saraf pusat dan perifer serta efek terhadap perilaku pada populasi neuropsikiatri. tVNS menjanjikan berbagai macam potensi untuk mengatasi

berbagai kondisi seperti gangguan neurologis dan psikologis, inflamasi, dan kardiovaskular. Stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) merupakan modalitas terapi yang telah diterima oleh *The Food and Drug Administration* (FDA) untuk nyeri kronis pada tahun 2012 (Farmer *et.al.*, 2021; Badran *et.al.*, 2019; Johnson *et.al.*, 2018).

Pada prinsipnya, stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) secara metodologis mirip dengan *transcutaneous electrical nerve simulation* (TENS) yang digunakan untuk manajemen nyeri muskuloskeletal. Perbedaannya adalah bahwa tVNS diberikan ke target anatomi telinga tertentu yang diyakini dipersarafi oleh ABVN dengan penempatan paling umum adalah di dinding anterior *meatus acusticus externus* (tragus), *cymba conchae*, dan *cavum conchae* (Badran *et.al.*, 2019). Stimulasi umumnya diberikan dengan gelombang monofasik tipe persegi dengan frekuensi berkisar antara 1-30 Hz, *pulse wide* 80-500 μ s, intensitas antara 0,5 – 6 mA, sesuai toleransi pasien atau dibawah ambang rangsang nyeri pasien, diberikan selama 20-30 menit. Dosis frekuensi yang disarankan oleh FDA adalah 20-30 Hz (Yap *et.al.*, 2021).

Penelitian tentang stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada 46 pasien dengan nyeri kronis migrain menunjukkan perbaikan dalam keluhan *headchace* pada kelompok dengan stimulasi 1 Hz dan kelompok dengan stimulasi 25 Hz. Penelitian Bauer *et.al.* tentang efek tVNS pada epilepsi refrakter obat menunjukkan perbaikan dalam keluhan nyeri dan migrain. Lange *et al.*, melaporkan bahwa VNS berpotensi menurunkan proses patologis yang melibatkan sensitisasi pusat pada pasien dengan fibromyalgia. Kutlu *et.al.* melakukan penelitian efek tVNS terhadap nyeri kronis dan kualitas hidup pada pasien fibromialgia menunjukkan perbaikan

pada kelompok yg di berikan tVNS (Kutlu *et.al.*, 2020; Bauer *et.al.*, 2019; Straube *et.al.*, 2015; Lange *et.al.*, 2011).

Mekanisme stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) dalam potensinya terhadap nyeri kronis termasuk NPB kronis melalui efek modulasi nyeri pada jalur seretonergik dan noradrenergik yang ditandakan dengan aktivitas pada *locus coreleus* dan *nucleus raphe* pada *functional magnetic resonance imaging (fMRI)* dan didapatkan respon somatosensori saraf vagus pada *far field brainstem evoked potential* saat stimulasi tVNS. tVNS dapat mempengaruhi aspek psikologis dari nyeri kronis karena memang mulanya tVNS diberikan untuk manajemen depresi. tVNS juga memiliki mekanisme efek antiinflamasi melalui jalur hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) aksis dan mekanisme kolinergik antiinflamasi yang dapat berperan dalam menghambat nyeri di level perifer melalui efek antiinflamasi, juga menghambat pelepasan TNF- α yang dapat menghambat sensitisasi perifer dan sentral (Johnson *et.al.*, 2019; Leung dan Cahill, 20210). Adanya potensi mekanisme tersebut, diharapkan tVNS dapat menjadi salah satu modalitas terapi non invasif yg dapat digunakan untuk manajemen kasus NPB kronis dalam memperbaiki keluhan nyeri dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Penelitian tentang pengaruh stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada NPB kronis dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mendapat stimulasi tVNS masih belum tersedia dalam publikasi. Penulis juga belum menemukan adanya bukti klinis penggunaan modalitas tVNS pada pasien-pasien nyeri, khususnya nyeri kronis pada kasus nyeri punggung bawah di Indonesia. Berdasarkan bukti-bukti manfaat stimulasi nervus vagus transkutan terhadap kasus-kasus nyeri dan NPB kronis, khususnya pada nyeri kronis muskuloskeletal, penulis

ingin melakukan penelitian tentang pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah (NPB) kronis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada terapi latihan terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah (NPB) kronis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada terapi latihan dibandingkan terapi latihan saja terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah (NPB) kronis di Poli Rehabilitasi Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh terapi latihan terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis menggunakan *Numerical Pain Rating Scale (NPRS)*.
2. Menganalisis pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada terapi latihan terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis menggunakan *Numerical Pain Rating Scale (NPRS)*.
3. Menganalisis perbandingan pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada terapi latihan dengan terapi latihan saja terhadap intensitas nyeri pasien nyeri punggung bawah kronis menggunakan *Numerical Pain Rating Scale (NPRS)*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Keilmuan

1. Mendapatkan data perbandingan pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada terapi latihan terhadap intensitas nyeri pasien nyeri punggung bawah kronis.
2. Mendapatkan data peran intervensi stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) terhadap intensitas nyeri pasien nyeri punggung bawah kronis.

1.4.2 Bagi Pelayanan Kesehatan

Terapi stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) dapat diberikan sebagai terapi tambahan pada terapi latihan untuk memberikan respon klinis yang lebih baik terhadap intensitas nyeri pasien nyeri punggung bawah kronis apabila hasilnya baik.

1.4.3 Bagi Subjek Penelitian

Bagi penderita, terapi dengan tVNS sebagai terapi tambahan pada terapi latihan dapat memberikan respon klinis yang baik terhadap intensitas nyeri pasien nyeri punggung bawah kronis, bila hasil penelitian sesuai dengan hipotesis.

1.5 Risiko Penelitian

Pasien dapat mengalami efek samping berupa ruam kulit pada lokasi pemberian stimulasi, sakit kepala, nyeri tenggorokan dan refleks vagal berupa batuk, suara serak, dan yang paling jarang adalah penurunan denyut jantung hingga pingsan. Efek samping umumnya bersifat ringan sedang yang terjadi saat pemberian stimulasi yang dapat berkurang dengan penurunan intensitas dan hilang seiring waktu setelah stimulasi dihentikan (Lampiran 1).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

2.1.1 Definisi

Nyeri adalah suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan atau yang menggambarkan adanya kerusakan jaringan aktual atau potensial (*International Association for Study of Pain*, 2020; Raja *et.al.*, 2020).

2.1.2 Fisiologi Nyeri

2.1.2.1 Proses Transduksi (*Transduction*)

Transduksi merupakan proses dimana suatu stimulus nyeri diubah menjadi suatu aktifitas listrik yang diterima ujung-ujung saraf. Stimulus ini dapat berupa stimulus fisik (tekanan), suhu (panas) atau kimia (substansi nyeri). Transduksi nyeri dimulai ketika ujung saraf bebas (nosiseptors) serabut C dan serabut A-delta neuron aferen primer merespon rangsangan noksius. Nosiseptor terkena rangsangan noksius ketika terjadi kerusakan jaringan dan inflamasi sebagai akibat dari trauma, pembedahan, peradangan, infeksi dan iskemia. Stimulasi ini menyebabkan pelepasan mediator kimia noksius dari sel-sel yang rusak termasuk prostaglandin. Bradykinin, serotonin, substansi P, kalium dan histamin. Mediator kimia ini mengaktifkan nosiseptor terhadap rangsangan noksius. dengan tujuan memperbaiki rasa nyeri (Walsh NE *et.al.*, 2011).

2.1.2.2 Proses Transmisi (*Transmission*)

Transmisi merupakan proses penyaluran impuls melalui saraf sensoris menyusul proses transduksi. Impuls ini disalurkan oleh serabut saraf A-delta dan serabut C sebagai neuron pertama dari perifer ke medula spinalis, dimana impuls tersebut mengalami modulasi sebelum diteruskan ke talamus oleh traktus Spinotalamikus sebagai neuron kedua. Dari talamus selanjutnya impuls disalurkan ke daerah somatosensoris di kortek serebri melalui neuron ketiga dimana impuls tersebut diterjemahkan sebagai persepsi nyeri (Walsh NE *et.al.*, 2011).

2.1.2.3 Proses Modulasi (*Modulation*)

Modulasi merupakan proses dimana terjadi interaksi antara sistem analgesik endogen yang dihasilkan oleh tubuh pada saat nyeri masuk ke kornu posterior medula spinalis. Proses asenden ini dikontrol oleh otak. Sistem analgesik endogen ini meliputi enkefalin, endorphen, serotonin dan nor-adrenalin yang memiliki efek menekan impuls nyeri pada kornu posterior medula spinalis. Kornu posterior ini dapat diibaratkan sebagai pintu (tertutup atau terbukanya pintu nyeri). Proses modulasi inilah yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi sangat subyektif pada setiap orang (Walsh NE, *et.al.*, 2011).

2.1.2.4 Persepsi (*Perception*)

Persepsi merupakan link kesadaran terhadap nyeri. Pada saat individu menjadi sadar akan nyeri maka akan terjadi reaksi yang kompleks pada:

- a) Kortek somatosensori: Terlibat dengan persepsi, interpretasi dan sensasi. Mengidentifikasi intensitas, jenis dan lokasi sensasi nyeri, sensasi yang berkaitan dengan pengalaman masa lalu, memori dan aktivitas kognitif. Mengidentifikasi

sifat stimulus sebelum memicu respon (mis; dimana rasa sakit itu, seberapa kuat dan bagaimana rasanya).

b) Sistem limbik: Hal ini bertanggung jawab untuk respon emosi dan perilaku terhadap rasa nyeri (mis; perhatian, suasana hati, motivasi, pengolahan rasa sakit dan pengalaman masa lalu terhadap rasa sakit) (Walsh NE, *et.al.*, 2011).

2.1.3 Klasifikasi Nyeri

Berdasarkan mekanisme terjadinya, nyeri diklasifikasikan menjadi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif disebabkan oleh kerusakan jaringan yang mengakibatkan dilepaskannya bahan kimiawi yang disebut *excitatory neurotransmitter*. Nyeri nosiseptif dibagi menjadi nyeri viseral dan nyeri somatik. Nyeri visceral terjadi akibat stimulasi nosiseptor yang berada di rongga abdomen dan rongga torak. Nyeri somatik terbagi menjadi nyeri somatik dalam dan nyeri kutaneus. Nyeri somatik dalam berasal dari tulang, tendon, saraf dan pembuluh darah, sedangkan nyeri kutaneus berasal dari kulit dan jaringan bawah kulit. Nyeri neuropatik berasal dari kerusakan jaringan saraf akibat penyakit atau trauma, disebut nyeri neuropatik perifer apabila disebabkan oleh lesi saraf tepi dan nyeri sentral apabila disebabkan lesi pada otak, batang otak atau medula spinalis (McLean JP *et al.*, 2011).

Berdasarkan onset, nyeri dibagi menjadi nyeri akut, nyeri subakut, dan nyeri kronis. Nyeri akut adalah nyeri yang terjadi dengan onset kurang dari 3 bulan, biasanya ditimbulkan oleh penyebab yang jelas, bersifat temporer dan memberi respon yang baik terhadap penatalaksanaan sederhana. Nyeri kronis merupakan keadaan nyeri yang kompleks, dipengaruhi oleh banyak faktor, dengan onset lebih dari 3 bulan. Nyeri kronis bisa berasal dari nyeri akut yang tidak tertangani dengan

baik, namun seringkali dengan penyebab yang tidak jelas atau tidak terdeteksi (IASP, 2021; Irving GA & Squire PL, 2010; Merskey & Bogdug, 1994). Nyeri subakut adalah bagian dari nyeri akut yang terjadi dengan onset antara 6 minggu dan kurang dari 3 bulan (Van Tulder *et al.*, 1997).

2.1.4 Intensitas Nyeri dan *Numerical Pain Rating Score* (NPRS)

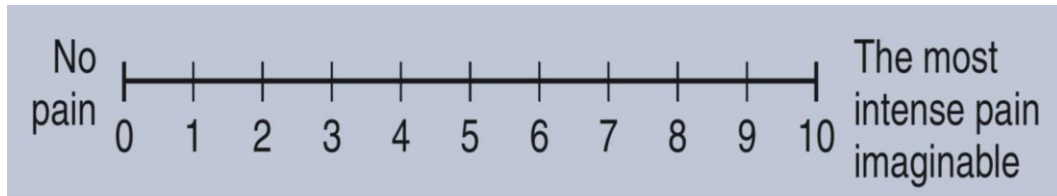
Penilaian nyeri membutuhkan alat ukur yang valid dan dapat diandalkan, sebagaimana kemampuan untuk berkomunikasi (menggunakan bahasa, gerakan, dan lain-lain). Sebagian besar kondisi nyeri cukup bervariasi, dan terkadang tidak jelas seberapa representatif (dari pengalaman nyeri global) peringkat nyeri yang dirasakan saat ini. Banyak skala penilaian yang menanyakan rasa nyeri saat ini, atau rasa nyeri selama seminggu terakhir, tetapi kerangka waktu yang lebih lama sering digunakan dan hal ini dapat menimbulkan bias memori. Nyeri adalah pengalaman multidimensi yang menggabungkan komponen sensorik dan afektif yang saling berhubungan tetapi dapat dinilai secara terpisah. Umumnya sebagian besar alat penilaian nyeri dengan metode pelaporan diri berfokus pada peringkat intensitas nyeri selama periode waktu yang relatif singkat (misalnya minggu lalu) (Lazaridou *et.al.*, 2018).

Salah satu tantangan utama dalam penilaian nyeri adalah ketidakmampuan evaluator untuk menyimpulkan laporan subjektif pasien tentang nyeri menggunakan tanda-tanda atau indikator objektif. Klinisi telah dilatih untuk bertanya kepada pasien tentang level nyeri mereka di setiap pertemuan, dan menggunakan angka sebagai salah satu tanda vital. Berbagai skala penilaian nyeri tersedia untuk mengevaluasi intensitas nyeri akut dan kronis. Beberapa jenis skala banyak digunakan dan divalidasi dengan baik pada penelitian dan pengaturan klinis.

Tiga metode yang paling umum digunakan untuk mengukur pengalaman nyeri (biasanya intensitas nyeri) adalah skala penilaian verbal atau *verbal rating scales* (VRS), skala penilaian numerik atau *numerical pain rating scales* (NPRS), dan skala analog visual atau *visual analog scales* (VAS) (Lazaridou *et.al.*, 2018).

NPRS biasanya terdiri dari serangkaian angka yang mewakili seluruh kemungkinan rentang intensitas rasa nyeri. Umumnya, pasien menilai rasa nyeri mereka dari 0 hingga 10, dari 0 hingga 20, atau dari 0 hingga 100. Nol mewakili "tidak ada rasa sakit," sedangkan 10, 20, atau 100 mewakili nyeri paling hebat yang bisa dibayangkan, atau nyeri maksimal. Berbeda dengan VAS, hanya angka itu sendiri yang merupakan jawaban yang berharga, artinya hanya ada 11 kemungkinan jawaban dalam 0–10, 21 dalam 0–20 dan 101 dalam 0–100 poin NPRS (Lazaridou *et.al.*, 2018).

NPRS telah menunjukkan korelasi yang tinggi dengan alat penilaian nyeri lainnya dalam beberapa penelitian. Kelayakan penggunaan dan kepatuhan yang baik juga telah terbukti. Karena mudah untuk mengelola NPRS secara lisan, dapat digunakan dalam wawancara via telepon. NPRS memiliki validitas yang terdokumentasi dengan baik dan berkorelasi secara positif dengan skala penilaian nyeri yang lain dan menunjukkan kepekaan terhadap perawatan yang diperkirakan akan mempengaruhi nyeri. NPRS dapat diberikan secara lisan atau dalam format tertulis, sederhana dan mudah dipahami serta mudah diatur dan dinilai (Lazaridou *et.al.*, 2018).



Gambar 2.1 Contoh NPRS untuk penilaian skala nyeri
(Lazaridou *et.al.*, 2018)

2.1.5 TNF- α dan Nyeri Kronis

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) ditemukan lebih dari satu abad yang lalu dan perannya diketahui telah meluas di dalam sistem imun dan menjangkau domain neuro-inflamasi sistem saraf. Nyeri neuropatik adalah jenis nyeri patologis di mana respons nosiseptif bertahan melampaui resolusi kerusakan saraf atau jaringan di sekitarnya. Terdapat peran penting TNF- α pada tingkat sensitisasi perifer dan pusat pada nyeri neuropatik. Semakin banyak bukti telah memberikan pemahaman tentang peran mediator imun dan pro-inflamasi (misalnya, interleukin, TNF- α , komponen komplemen, ATP dan kemokin) dalam mekanisme nyeri neuropatik perifer dan sentral. Clatworthy *et.al.* menunjukkan bahwa penekanan respon inflamasi dengan deksametason mengurangi hiperalgesia termal, sementara meningkatkan respon inflamasi menggunakan adjuvant terlihat memperburuk tingkat hipersensitivitas nyeri. TNF- α , IL-1, dan IL-6 telah diketahui terkait dengan perkembangan nyeri neuropatik. TNF- α terletak terutama di makrofag dan sel Schwann. Biopsi saraf dari pasien dengan nyeri neuropatik menunjukkan tingkat ekspresi TNF- α yang lebih tinggi, terutama pada sel Schwann. TNF bertindak melalui *tumor necrosis factor receptor 1* (TNFR1) dan mengaktifkan chanel *tetrodotoxin resistant sodium* (TTX-R Na⁺) melalui sistem *p38 mitogen-activated protein kinases* (p38 MAPK). TNF- α telah ditemukan

memiliki peran utama dalam mengaktifkan kaskade sitokin lain, terutama interleukin- 1β (IL- 1β), interleukin-6 (IL-6) dan interleukin-8 (IL-8) (Leung dan Cahill, 2010).

2.1.5.1 TNF- α dan Sensitisasi Perifer

Paradigma pensinyalan TNF- α -apoptosis-caspase diketahui berperan dalam nyeri neuropatik perifer. Selain meningkatkan saluran NaTTX-R⁺ pada neuron DRG nosiseptif, TNF- α juga dapat meningkatkan konduktansi ion membran K⁺ dalam mode *non-voltage-gated* yang mengarah pada hipereksitabilitas neuronal secara keseluruhan dan sehingga menyebabkan nyeri neuropatik (Leung dan Cahill, 2010).

2.1.5.2 TNF- α dan Sensitisasi Sentral

Pada akhir 1990-an, TNF- α diusulkan menjadi salah satu sitokin pro-inflamasi dengan peran penting dalam jalur komunikasi "imun ke otak" nyeri, dan dalam model respon penyakit pada umumnya. Data terbaru menunjukkan bahwa TNF- α memediasi mekanisme sentral nyeri neuropatik melalui sistem glial. Dalam sistem saraf pusat, sel glial melebihi jumlah neuron sebanyak 50 kali lipat, dan mencakup tiga jenis yang relevan: astrosit, oligodendrosit, dan mikroglia. Oligodendrosit tidak hanya menyediakan selubung mielin yang menyekat neuron, mereka juga berkontribusi pada ekspansi aktual kaliber neuron dan reorganisasi neurofilamen. Astrosit adalah sel glial yang paling banyak dan memiliki fungsi yang paling beragam: mereka dapat memodulasi fungsi sinaptik dengan membentuk sinaps tripartit dengan kontak astrositik pra-sinaptik, pasca-sinaptik dan ekstra-sinaptik dengan hingga 10.000 neuron lain menggunakan glutamat dan adenosin sebagai neurotransmiter. Diduga bahwa astrosit spinal mungkin

memainkan peran dalam sensitisasi nyeri kronis melalui aktivasi sistem p38-MAPK, dan bahkan mungkin bersinaps dengan mikroglia, dengan proses saraf pra-sinaptik dan dengan struktur saraf pasca-sinaptik untuk membentuk konfigurasi tetrapartit. Astrosit juga mengatur pematangan neuron dan sin patogenesis, sehingga memainkan peran penting dalam modulasi plastisitas saraf. Mikroglia merupakan 15-20% dari total populasi glial dan berfungsi sebagai pengawas kekebalan untuk sistem saraf pusat. Mereka berasal dari sel-sel prekursor sdermal dari hemopoietik. Merespon cedera saraf dan peradangan, mikroglia berubah menjadi sel seperti makrofag yang mengekspresikan antigen kompleks histokompatibilitas utama dan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi, termasuk TNF- α , IL-1 dan IL-6; *chemokine ligand* (CCL2) dan *C-X3-C motif chemokine ligand 1* (CX3CL1), dan *adenosine triphosphate* (ATP), yang memediasi efeknya melalui sistem protein kinase teraktivasi p38-mitogen (p38-MAPK). Wei *et al* menunjukkan peningkatan kadar TNF- α dan IL-1 β di rostral ventro medial medulla (RVM) tikus setelah CCI saraf infraor bital, dengan peningkatan fosforilasi yang sesuai dari subunit NR1 reseptor *N-methyl-D-Aspartate* (NMDA), yang dianggap berpasangan dengan reseptor untuk TNF- α dan IL-1 β . Injeksi TNF- α dan IL-1 β ke dalam RVM meningkatkan fosforilasi NR1 reseptor NMDA dan menghasilkan hiperalgesia, yang dibalikkan oleh antagonis NMDA (Leung dan Cahill, 2010).

2.2 Nyeri Punggung Bawah (NPB)

2.2.1 Definisi

Nyeri punggung bawah (NPB) didefinisikan sebagai nyeri muskuloskeletal yang dirasakan antara tulang rusuk terendah dan gluteal fold yang terkadang meluas sebagai nyeri alih somatik ke paha (di atas lutut) (Kreiner *et.al.*, 2020). Nyeri

punggung bawah (NPB) kronis didefinisikan sebagai nyeri punggung bawah yang bertahan setidaknya selama 12 minggu (Allegri *et.al.*, 2016; Airaksinen *et.al.*, 2006).

2.2.2 Epidemiologi

Sekitar 40% orang mengatakan bahwa mereka memiliki NPB dalam 6 bulan terakhir, dan setiap tahun 15% melaporkan nyeri punggung bawah yang berlangsung lebih dari 2 minggu. Prevalensi seumur hidup NPB setinggi 84%. Onset biasanya dimulai pada usia remaja hingga awal 40-an. Kebanyakan pasien mengalami serangan nyeri pendek yang ringan atau sedang dan tidak membatasi aktivitas, tetapi ini cenderung berulang dalam banyak hal bertahun-tahun. Sebagian besar episode sembuh dengan atau tanpa pengobatan dan sebagian besar orang yang menderita NPB tidak mencari perawatan medis. Sekitar 10% hingga 15% dari NPB menjadi kronis dan pada beberapa kelompok ini dapat menyebabkan kecacatan yang substansial. Lima belas persen pekerja yang bekerja dari rumah selama lebih dari 1 bulan mengeluhkan setengah dari hari sakit mereka disebabkan oleh NPB. Antara 80% dan 90% dari perawatan kesehatan dan biaya sosial nyeri punggung adalah untuk 10% yang mengalami nyeri punggung bawah kronis dan disabilitas. Lebih dari 1% orang dewasa di Amerika Serikat dinonaktifkan secara permanen karena nyeri punggung, dan 1% lagi dinonaktifkan sementara (Kreiner *et.al.*, 2020).

2.2.3 Etiologi

Sumber NPB dapat berasal dari faktor struktural, neurogenik, dan ekstrapinal. Faktor struktural yang dapat menyebabkan NPB antara lain diskus intervertebralis, sendi facet, *sacroiliac (SI) joint*, ligamentum flavum, struktur duramater dan arachnoid, fraktur pelvis, korpus vertebra, struktur otot dan tulang,

dan penyebab iatrogenik. Faktor neurogenik disebabkan oleh spinal stenosis baik central dan foraminal atau spinal stenosis kongenital dan developmental. Sedangkan faktor ekstrapinal antara lain kondisi rematologi, gastrointestinal ginekologi, vaskular, infeksi, neoplasma, dan psikologis. Pasien dapat memiliki satu atau lebih sumber nyeri punggung bawah (Amirdelfan *et.al.*, 2014; Hoppenfeld, 2014).

2.2.4 Faktor Resiko

Faktor resiko yang paling sering menimbulkan gejala NPB adalah okupasi yaitu pekerjaan dan aktivitas fisik berat yang meningkatkan kejadian LBP sebesar 60%. Berikut beberapa faktor resiko yang dapat meningkatkan keluhan NPB (Das, 2017):

1. Etiologi mekanik: mengangkat, menarik, mendorong, berputar, menggeser, duduk lama dan pekerjaan manual kombinasi seperti gerakan mengangkat dan memutar punggung dalam kecepatan tertentu (teknik salah)
2. Faktor lain: vibrasi dalam waktu lama (khususnya seluruh tubuh), trauma dan psikologis.
3. Red flags atau faktor resiko LBP sekunder yang merupakan keadaan patologis yang memerlukan perhatian dan kemungkinan tindakan segera, terdiri dari:
 - Anak <18 tahun dengan nyeri berat atau onset >55 tahun
 - Riwayat trauma dengan kekerasan
 - Trauma ringan pada pasien manula
 - Nyeri non mekanik (nyeri yang tidak diakibatkan oleh gerakan, nyeri konstan dan progresif pada malam hari)

- Riwayat kanker
 - Penggunaan steroid sistemik
 - Penyalahgunaan obat, infeksi HIV
 - Penurunan berat badan
 - Penyakit sistemik dengan tanda infeksi seperti demam atau keringat malam
 - Keterbatasan gerak yang berat dan menetap atau nyeri hebat dengan gerakan minimal
 - Deformitas struktural
 - Kesulitan miksi
 - Hilangnya tonus sfingter anal atau inkontinensi fekal; saddle anesthesia
 - Kelemahan motorik yang memberat dan meluas atau gangguan gait
 - Morning stiffness yang berkepanjangan
 - Iritis, skin rash, colitis, urethral discharge
 - Kecurigaan kelainan inflamasi (ankylosing spondylitis)
 - Riwayat keluarga dengan penyakit rematik atau kelainan struktural
4. Yellow Flags atau faktor resiko terjadinya LBP kronis, terdiri dari:
- Adanya pemikiran bahwa pasien tidak dapat mengendalikan nyeri dan bahwa akan terjadi bencana jika nyeri terus berlanjut dan seterusnya
 - Harapan bahwa nyeri hanya akan catastrophic memburuk dengan kerja atau aktivitas
 - Perilaku menghindari aktivitas normal dan istirahat berkepanjangan
 - Kurang tidur
 - Emosi seperti stress dan anxietas

- Persoalan pekerjaan, seperti rendahnya kepuasan dan buruknya hubungan dengan supervisor
- Perpanjangan waktu kerja

2.2.5 Nyeri Punggung Bawah Non-Spesifik

Sekitar 85% pasien datang dengan nyeri punggung bawah tidak memiliki diagnosis spesifik. Tipe nyeri punggung seperti ini dapat disebut NPB mekanik atau NPB non-spesifik. NPB mekanik adalah nyeri punggung yang berasal dari struktur intrinsik seperti vertebra, diskus intervertebralis, atau jaringan sekitarnya. Termasuk didalamnya spasme otot lumbosacral, herniasi diskus, spondilosis lumbal, spondilolistesis, fraktur kompresi vertebra, dan trauma akut atau kronis. Penyebab yang paling sering adalah trauma berulang dan *overuse* (Will *et al.*, 2018; Barr *et al.*, 2016).

Faktor resiko yang berperan penting pada NPB mekanik adalah obesitas, merokok, gaya hidup sedenter, aktivitas fisik yang sangat berlebihan, dan aktivitas terkait pekerjaan seperti mengangkat, memutar, berdiri, serta posisi salah saat bekerja. Diagnosis NPB mekanik dapat dibuat jika tidak ditemukan penyakit sistemik, dan nyeri alih serta tidak ada *red flags*. Sebagian besar pasien dengan keterbatasan aktivitas akibat nyeri punggung bawah memiliki episode berulang. Nyeri punggung bawah kronis ini mempengaruhi hingga 23% populasi di seluruh dunia dengan estimasi 24-80% pasien memiliki episode berulang setiap tahunnya (Will *et al.*, 2018; Barr *et al.*, 2016).

2.2.6 Cara Penegakan Diagnosis NPB

2.2.6.1 Anamnesis

Kondisi nyeri harus dieksplorasi secara menyeluruh, termasuk lokasi, karakteristik, derajat keparahan, waktu, onset, durasi, frekuensi, faktor yang memperberat atau meringankan nyeri, dan tanda-tanda yang berhubungan dengan keluhan dan gejala. Masing-masing dari keadaan ini dapat mengarahkan klinisi dalam memperoleh diagnosis dan prognosis dan menentukan terapi yang sesuai (Das, 2017).

1. Durasi

Nyeri punggung bawah dapat diklasifikasikan berdasarkan durasinya, yaitu:

- a. Akut : nyeri menetap kurang dari 6 minggu
- b. Subakut : nyeri menetap antara 6 hingga 12 minggu
- c. Kronis : nyeri menetap lebih dari 12 minggu

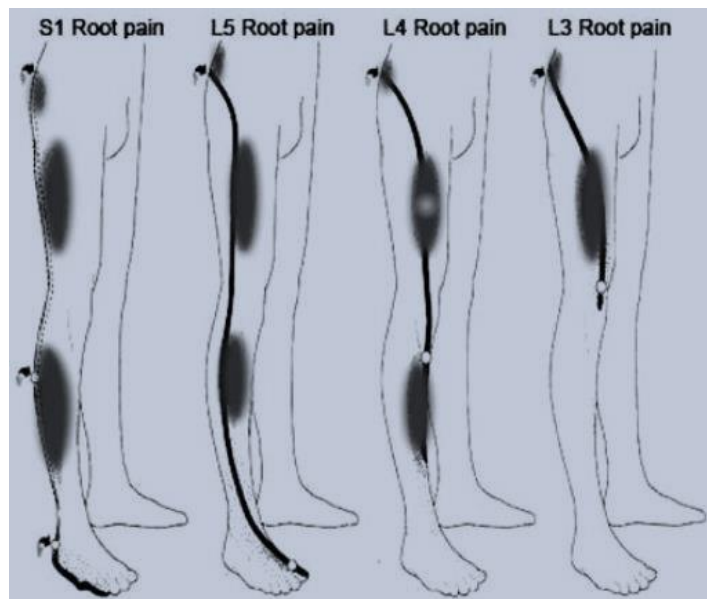
Sumber nyeri mungkin dapat berubah ketika nyeri menjadi kronis. Sebagai contoh pada prolapse diskus, sumber nyeri adalah inflamasi, iritasi saraf yang memberi sinyal ektopik. Tapi ketika nyeri menetap dalam jangka waktu lama tanpa pemberian terapi, akan terjadi sensitisasi system saraf, nyeri menjadi lebih terpusat. Hal ini dapat membantu merencanakan manajemen terapi.

2. Radiasi

Nyeri punggung bawah tidak hanya terbatas pada regio lumbar dan sacral. Nyeri dapat berasal dari regio lain, terutama anggota gerak bawah. Nyeri alih adalah nyeri yang dirasakan pada region yang diinervasi saraf.

Nyeri sendi facet pada lumbal atas dapat menyebabkan nyeri alih ke pinggang, hip, dan paha lateral. Sedangkan nyeri sendi facet pada lumbal bawah dapat menyebabkan nyeri alih ke paha posterior.

Serupa dengan sendi facet, nyeri pada sendi sacroiliac dapat menyebabkan nyeri alih ke region lumbal bawah, abdomen, anggota gerak bawah, dan jarang ke kaki. Pasien dengan penyakit diskus degenerative akan mengeluhkan nyeri punggung aksial yang dapat memberikan nyeri alih ke paha anterior (diskus L3-L4), paha lateral (diskus L4-L5), dan paha posterior (L5-S1).



Gambar 2.2 Radiasi nyeri ke anggota gerak bawah sesuai dermatome (Das, 2017)

Nyeri radicular karena iritasi nervus akibat herniasi diskus menyebabkan nyeri yang menjalar sesuai pola dermatom. Hal yang sama juga terjadi pada nyeri akibat herpes zoster. Nyeri karena neuropati kompresi juga mengikuti distribusi saraf yang terkena. Sebagai contoh nyeri pada meralgia parastetica sesuai distribusi nervus cutaneous femoralis lateralis (aspek anterolateral).

3. Kualitas

Menilai kualitas nyeri dapat membantu menegakkan diagnosis. Nyeri dari sendi facet dan sendi sacroiliac biasanya *aching* dan dapat dilokalisir di sumber area nyeri. Nyeri discogenik lebih samar dan sulit untuk dilokalisir. Nyeri radicular dan nyeri *entrapment neuropathy* bersifat tajam (*sharp*), seperti ditusuk (*shooting*), *lancinating*, dan seperti tersengat (*electric*).

4. Intensitas Nyeri

Intensitas nyeri dapat dinilai menggunakan skala nyeri seperti *Wong Baker Face Scale*, *Visual Analog Scale (VAS)*, atau *Numerical Pain Rating Scale (NPRS)*.



Gambar 2.3 Skala Nyeri Wong Baker Face
(Wong Baker Face Foundation, 2017)

Dalam *Numerical Pain Rating Scale (NPRS)* (Gambar 2.1), pasien diminta untuk melingkari angka antara 0 dan 10, 0 dan 20 atau 0 dan 100 yang paling sesuai dengan intensitas nyeri mereka. Nol mewakili sensasi 'tidak ada rasa nyeri sama sekali' sedangkan batas atas mewakili 'rasa nyeri terburuk yang pernah ada'. Berbeda dengan VAS, hanya angka itu sendiri yang merupakan jawaban, artinya hanya ada 11 kemungkinan jawaban dalam 0–10, 21 dalam 0–20 dan 101 dalam 0–100 poin NPRS (Lazaridou *et.al.*, 2018).

NPRS telah menunjukkan korelasi yang tinggi dengan alat penilaian nyeri lainnya dalam beberapa penelitian. Kelayakan penggunaan dan kepatuhan yang baik juga telah terbukti. Karena mudah untuk mengelola NPRS secara lisan, dapat digunakan dalam wawancara telepon (Lazaridou *et.al.*, 2018).

5. Faktor memperberat dan meringankan

Nyeri sendi facet lumbal biasanya diperberat dengan ekstensi punggung, *lateral bending*, dan rotasi lateral yang menyebabkan *load* sendi facet. Sedangkan nyeri akan berkurang dengan gerakan fleksi lumbal yang menyebabkan *unload* sendi facet. Nyeri juga akan meningkat di pagi hari disertai kaku sendi. Nyeri coccydinia akan diperberat dengan duduk dan berkurang dengan berdiri. Pasien juga membutuhkan alas duduk yang empuk untuk duduk. Nyeri discogenik akan meningkat dengan *axial loading* (duduk, fleksi lumbal) dan berkurang dengan berbaring. Nyeri fraktur vertebra juga meningkat dengan duduk. Nyeri karena sprain ligament dan myofascial akan diperberat dengan gerakan peregangan ligament dan otot. Nyeri myofascial pada quadratus lumborum akan memburuk dengan duduk (otot akan teregang saat duduk) dan berkurang dengan berdiri (Das, 2017).

Nyeri pada ilipsoas akan bertambah dengan perubahan posisi dari duduk ke berdiri dan berkurang dengan posisi duduk. Nyeri karena sindroma piriformis diperburuk dengan *squatting* (otot piriformis teregang). Nyeri pada ligament interspinous akan meningkat dengan duduk atau *bending* ke depan. Nyeri radicular akan memburuk dengan peregangan pada saraf yang terlibat, batuk, dan *straining* (tekanan intradiscal meningkat sesaat) dan akan berkurang sedikit dengan istirahat (Das, 2017).

Pasien dengan lumbar canal stenosis akan mengeluh nyeri punggung, *numbness*, dan terasa berat pada anggota gerak bawah ketika berjalan. Keluhan akan hilang dengan istirahat dan *bending* ke depan (Das, 2017).

2.2.6.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik merupakan evaluasi penting untuk mendiagnosa nyeri punggung bawah. Berikut beberapa pemeriksaan fisik yang perlu dilakukan adalah:

1. Inspeksi (Punggung dan anggota gerak bawah)

Evaluasi asimetri dan deformitas secara keseluruhan yaitu postur, kulit, masa otot (*wasting*, hipertrofi, fasikulasi), struktur tulang, dan posisi lumbar spine secara khusus. Juga evaluasi gait untuk menemukan petunjuk mengenai etiologi dan faktor yang berkontribusi (Das, 2017).

Muscle wasting merupakan tanda dari *motor neuron disease*. *Gait* bisa berupa antalgic (nyeri), *steppage* (drop foot) atau *gait* karena kaku punggung akibat spasme otot paraspinal (Das, 2017).

2. Palpasi

Dimulai dari superfisial kemudian profundus. Palpasi meliputi nyeri tekan, edema peningkatan suhu. Dapat dilakukan pada posisi berdiri. Namun untuk memastikan muskulus pada punggung benar-benar rileks, pemeriksaan dilakukan pada posisi prone (Das, 2017).

3. ROM dan MMT

Pemeriksaan ROM menggunakan goniometer. MMT dilakukan untuk mengevaluasi adanya kelemahan otot. ROM yang normal untuk lumbal adalah 15° ekstensi, 40° fleksi, 30° lateral fleksi, dan 40° lateral rotasi (Das, 2017).

4. Pemeriksaan neurologis

Untuk menyingkirkan adanya penekanan akar saraf yang signifikan secara klinis dan penyebab neurologis lainnya dari nyeri tungkai. Pemeriksaan klinis dikombinasikan dengan temuan kelemahan, defisit sensoris, peningkatan atau penurunan refleks dan spesial tes untuk menentukan apakah ada level akar saraf tertentu yang terdampak (Das, 2017).

5. Pemeriksaan khusus

Pemeriksaan khusus dapat dilakukan untuk membantu menegaskan diagnosis nyeri punggung bawah.

- a. Tes iritasi akar saraf : SLR, Bagard, Sicard
- b. Tes sendi sacroiliac : Patrick, Gaenslen, Pelvic rock
- c. Tes sendi hip : Patrick, Kontrapatrick
- d. Tes iliotibial band : Ober test
- e. Tes sendi facet : *Facet loading test*

Facet loading test bertujuan untuk meregangkan kapsul sendi facet dan memproduksi nyeri. Tes dilakukan dalam posisi berdiri. Saat posisi berdiri, pasien melakukan gerakan hiperekstensi punggung dan mencoba melakukan gerakan rotasi punggung kearah nyeri. Rotasi kearah nyeri akan menambah rasa nyeri (Das, 2017).



Gambar 2.4 Facet Loading Test (Das, 2017)

f. Tes Piriformis : FAIR test, *Freiberg's maneuver*

Pada FAIR test dilakukan posisi *lateral recumbent* dimana sisi yang nyeri berada di superior, sendi hip pada posisi fleksi 60°, dan sendi lutut pada posisi fleksi 60°-90° (Das, 2017). Sendi hip di stabilisasi bersamaan dengan gerakan rotasi internal dan adduksi hip, kemudian diberikan tekanan kebawah pada sendi lutut (Das, 2017).



Gambar 2.5 FAIR Test (Das, 2017)

Pada *Freiberg's maneuver* dilakukan dalam posisi tidur terlentang. Kemudian dilakukan rotasi internal hip yang kuat pada *extended thigh*. Hal ini akan memproduksi nyeri didaerah pantat karena peregangan dari piriformis (Das, 2017).



Gambar 2.6 Freiberg's Maneuver (Das, 2017)

2.2.6.3 Pemeriksaan Penunjang

Sebagian besar kasus nyeri punggung bawah akut (4-6 minggu) belum perlu dilakukan pemeriksaan penunjang, kecuali jika ada *red flags*. Foto polos merupakan pemeriksaan awal yang dapat dilakukan pada nyeri punggung bawah akut. Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan, antara lain:

- Laboratorium seperti darah lengkap, *ESR*, *CRP*, platelet, factor RA, HLA B-27, asam urat harus diperiksa jika ada kecurigaan infeksi atau inflamasi.
- Pemeriksaan X-ray AP/Lateral merupakan posisi yang paling sering diperiksa. Pada posisi oblique dapat juga ditemukan spondylosis pada pars interarticularis dan gambaran “scottie dog” di vertebra lumbalis. Pada posisi lateral fleksi dan ekstensi dapat diperiksa instabilitas dinamik. X-ray juga dapat menunjukkan fraktur minor atau mayor dan spondilolistesis.
- MRI merupakan gold standard untuk evaluasi penyakit diskus degenerative, herniasi diskus, dan radikulopati. MRI juga merupakan evaluasi awal pada pasien dengan *red flags*.
- CT scan dapat dikerjakan pada pasien dengan suspek osifikasi atau

kontraindikasi pemeriksaan MRI. CT scan mengevaluai detail tulang lebih baik daripada MRI seperti fraktur dan scoliosis.

- EMG dan NCV dapat digunakan untuk evaluasi radikulopati terutama jika ada lesi akar saraf multilevel, ketika gejala tidak sesuai dengan foto, dan ketika pasien memiliki kelemahan.
- Myelografi lebih akurat dalam diagnosa lumbar spinal stenosis. Tetapi karena pemeriksaan yang invasive, myelografi sudah jarang digunakan.
- Kultur dan biopsy diperlukan pada kasus osteomyelitis dan diagnosis histopatologi infeksi, keganasan atau lesi lainnya (Das, 2017).

2.2.6.4 TNF- α pada Nyeri Punggung Bawah Kronis

TNF- α diketahui memiliki peranan dalam mekanisme nyeri kronis. TNF- α menyebabkan terjadinya sensitisasi perifer dan sensitisasi sentral. TNF- α menyebabkan nyeri nosiseptif menjadi hiperaktif dan melibatkan mekanisme nyeri neuropatik perifer dan sentral (Leung dan Cahill, 2010). Studi Wang *et.al.* mengevaluasi peran TNF- α dan relevansi klinisnya pada pasien dengan nyeri punggung bawah kronis. Seratus dua puluh pasien dengan nyeri punggung bawah kronis diteliti dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat. Pasien dan kontrol secara prospektif diikuti selama 6 bulan. Pada 4 titik waktu (hari 0, hari 10, hari 20, dan 6 bulan) sampel darah diambil dan kadar TNF- α dibandingkan. Pada awal dan pada semua titik waktu lainnya, terdapat proporsi TNF- α secara signifikan lebih tinggi pada kelompok pasien NPB kronis dibandingkan pada kelompok kontrol. Proporsi TNF- α pasien menurun selama 10 hari pertama terapi multidisiplin pada kelompok pasien NPB kronis, tetapi setelah periode awal ini, kadar TNF- α tetap tinggi secara konstan tanpa perubahan lebih lanjut sampai

tindak lanjut akhir. Pada kelompok kontrol yang sehat, proporsi peserta dengan kadar TNF- α positif tetap konstan sepanjang seluruh periode. TNF- α tampaknya memiliki peran yang signifikan pada pasien dengan nyeri punggung bawah kronis (Wang *et.al.*, 2008). Pada studi lain oleh Kraychete *et.al.*, didapatkan kadar TNF- α lebih tinggi pada kelompok pasien dengan NPB kronis dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat (Kraychete *et.al.*, 2010).

2.2.7 Manajemen Nyeri Punggung Bawah

Berbagai pendekatan terapi dapat digunakan untuk NPB mekanik akut atau kronis. Pendekatan terapi pada NPB mekanik dapat dilihat pada tabel 2.4 (Will *et al.*, 2018).

Tabel 2.1 Pendekatan Terapi pada Nyeri Punggung Bawah Mekanik (Will *et al.*, 2016)

Kunjungan Pertama	Kunjungan Kedua
1. Mengesampingkan penyebab non mekanik dan identifikasi <i>red flags</i> 2. Edukasi pasien 3. Meyakinkan pasien prognosisnya baik dengan sedikit intervensi 4. Menyarankan pasien tetap aktif, hindari <i>bed rest</i>, dan segera kembali ke aktivitas normal 5. Dapat memulai menggunakan NSAIDs 6. Menghindari opioid sebisa mungkin untuk mengurangi penyalahgunaan dan ketergantungan 7. Mempertimbangan rujukan ke terapis fisik untuk latihan metode McKenzie	1. Menilai kepatuhan terapi yang direkomendasikan sebelumnya 2. Mempertimbangkan pemakaian NSAIDs yang berbeda 3. Mempertimbangkan rujukan ke terapis fisik untuk latihan metode McKenzie apabila belum dilakukan 4. Memastikan pasien tetap aktif dan kembali ke aktivitas normal sesegera mungkin 5. Evaluasi ulang untuk diagnosis alternatif atau komorbiditas

2.2.7.1 Edukasi Pasien

Penjelasan pada pasien tentang kondisi, tidak ada patologi yang serius, prognosis yang bagus, dan edukasi agar tetap aktif serta beraktivitas meskipun ada rasa nyeri dapat membantu melawan pikiran negatif dan anggapan yang salah tentang nyeri punggung. Empati dan gabungan beberapa dapat meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan dan hasil yang lebih baik (Barr *et al.*, 2016).

Dari suatu studi, informasi yang ingin didapatkan pasien ketika pergi ke dokter adalah perjalanan nyeri, bagaimana mengelola rasa nyeri, cara kembali ke aktivitas sesegera mungkin, cara mengurangi frekuensi dan keparahan penyakit. Selain itu, informasi tentang anatomi dan fungsi vertebra, sumber NPB, teknik mengangkat yang benar dan posisi ergonomis juga perlu diinformasikan kepada pasien. Pada *systematic review* menunjukkan bukti yang kuat bahwa melanjutkan aktivitas normal sesegera mungkin dapat mempercepat pemulihan dan mengurangi disabilitas. Keberhasilan memberikan informasi, sehingga pasien dapat memahami, sangat membantu membangun hubungan dokter-pasien dan diharapkan dapat mengurangi kecemasan dan mempercepat pemulihan (Barr *et al.*, 2016).

2.2.7.2 Terapi Farmakologis

Obat *non-steroid anti inflammation drugs* (NSAIDs) merupakan lini pertama dan efektif diberikan pada NPB kronis tanpa radikulopati untuk efek jangka pendek. Pada beberapa studi menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan antara perbedaan NSAIDs dan antara NSAIDs dengan farmakoterapi lainnya termasuk opioid pada NPB kronis. Pada pemberian *muscle relaxan*, terdapat sedikit bukti bermanfaat pada pasien NPB nonspesifik kronis (Will *et al.*, 2018).

2.2.7.3 Terapi Latihan

Terapi latihan berperan penting dalam terapi NPB. Pada beberapa studi menemukan bahwa terapi latihan memiliki hasil positif terhadap terapi NPB kronis termasuk berkurangnya nyeri (meskipun dari meta-analisis menunjukkan perbedaan 10 poin dari skala 100), meningkatnya fungsi, dan berkurangnya masa cuti. Latihan yang paling efektif adalah peregangan dan penguatan yang diresepkan sesuai individu, dilakukan dalam pengawasan dan kepatuhan. Latihan peregangan dan penguatan dalam program stabilisasi lumbal fokus pada penguatan otot perut, otot punggung bawah, otot pinggul, dan latihan fleksibilitas. Hal ini bertujuan untuk memperkuat dan meningkatkan ketahanan otot yang mendukung vertebra serta meningkatkan fleksibilitas (Barr *et al.*, 2016; Will *et al.*, 2018).

Latihan peregangan dan penguatan dapat dikombinasikan dengan *motor retraining* untuk membangun pola normal aktivitas otot, serta terapi untuk defisit rantai kinetik yang mengganggu efisiensi biomekanik. Hingga saat ini, belum ada bukti yang menunjukkan bahwa salah satu bentuk latihan lebih baik dari latihan yang lain, sehingga diharapkan beberapa bentuk latihan dapat mencapai tujuan memulihkan fungsi dan mengembalikan kebugaran fisik (Barr *et al.*, 2016).

Jumlah latihan, bagaimana latihan, dan lama latihan harus direncanakan dengan tujuan yang realistis pada setiap individu. *The American College of Sports Medicine* juga merekomendasikan resep latihan aerobik sedang selama 30 menit, 5x seminggu. Tidak ada jenis latihan aerobik tertentu yang lebih efektif daripada yang lain untuk meningkatkan kebugaran dan mengurangi nyeri pada pasien NPB. Keinginan untuk berpartisipasi secara aktif dan teratur merupakan hal yang lebih penting daripada jenis latihan. Untuk tujuan meningkatkan kebugaran, berjalan

dapat digunakan sebagai pilihan latihan. Jalan cepat terbukti dapat menjadi terapi pada NPB daripada aktivitas aerobik lainnya. Berjalan lebih cepat menyebabkan beban jaringan menjadi dinamis, menghasilkan torsi, aktivitas otot dan beban vertebra lebih rendah. Ayunan lengan memfasilitasi penyimpanan energi lebih efisien, sehingga mengurangi kebutuhan kontraksi otot konsentris pada setiap langkah (Barr *et al.*, 2016).

Program latihan dapat dimulai dari *deep stabilizer* (multifidus dan transversus abdominis), kemudian berkembang menjadi latihan yang lebih kompleks, dinamis, dan fungsional. Beberapa studi menunjukkan bahwa latihan stabilisasi lumbal, *core strengthening*, dan kontrol motorik bermanfaat mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi pasien dengan NPB persisten (Barr *et al.*, 2016).

2.2.7.4 Terapi Psikologis

Nyeri kronis sering berhubungan dengan kondisi psikologis dan dibutuhkan konseling serta terapi terkait depresi dan kecemasan. *Cognitive behavior therapy* dan *mindfulness-based stress* terbukti berperan penting dalam mengurangi nyeri dan memperbaiki fungsi pada pasien dengan NPB kronis (Das, 2017; Will *et.al.*, 2018).

2.2.7.5 Terapi Manipulasi, Traksi, *Lumbar Support*

Rekomendasi terapi manipulasi pada NPB kronis sangat bervariasi. Assendelft dkk melakukan meta analisis terapi manipulasi pada NPB akut dan kronis. Pada studi ini ditemukan bahwa terapi manipulasi lebih efektif daripada placebo baik pada NPB akut atau kronis, terutama pada efek analgesik jangka pendek, sehingga terapi manipulasi dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi pada NPB kronis (Barr *et al.*, 2016).

Penggunaan traksi sebagai pilihan terapi NPB masih diperdebatkan. Hingga saat ini masih belum ditemukan dosis efektif dari berat traksi, frekuensi terapi, dan panjang sesi setiap terapi (Barr *et al.*, 2016).

Lumbar support digunakan sebagai terapi dan pencegahan NPB. Jenisnya bervariasi mulai dari *elastic wrap* hingga *custom molded plastic braces*. Tujuan penggunaan *lumbar support* adalah mencegah gerakan tulang berlebihan. Beberapa studi menunjukkan bahwa *lumbar support* dapat mengurangi nyeri jika dibandingkan tanpa terapi. Tetapi jika dibandingkan dengan terapi lainnya, *lumbar support* tidak lebih efektif (Barr *et al.*, 2016).

2.2.7.6 Terapi Modalitas Fisik

Beberapa terapi modalitas fisik yang dapat diberikan pada pasien dengan NPB kronis antara lain *interferencial current* (IFC), *shortwave diathermy* (SWD), *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS), *ultrasound diathermy* (USD), dan terapi laser (Airaksinen *et al.*, 2006).

2.2.7.7 Terapi Intervensi

Jika NPB bertahan > 6 minggu dengan atau tanpa terapi dan kualitas nyeri sedang-berat, berespon buruk dengan obat, dan diperlukan pendekatan multimodal untuk manajemen NPB maka dibutuhkan terapi intervensi. Terapi intervensi antara lain *intraarticular facet block*, *lumbar sympathetic block*, injeksi steroid lokal, dan *dry needling* (Das, 2017).

2.2.7.8 Terapi Invasif/Operasi

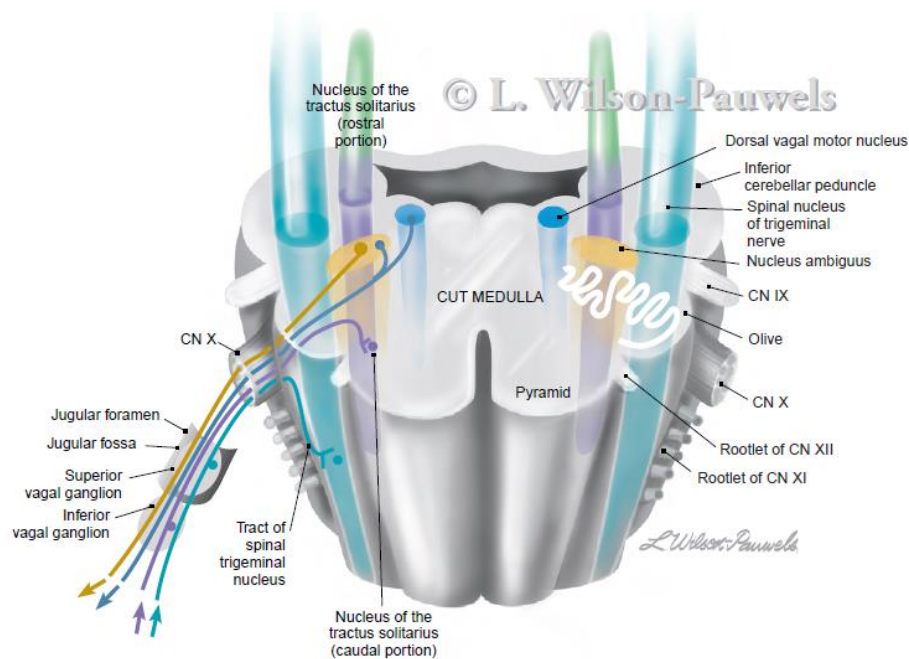
American Pain Society merekomendasikan operasi pada pasien dengan NPB yang sudah mengganggu kualitas hidup selama lebih dari satu tahun. Prosedur

yang sering dilakukan pada NPB mekanik adalah fusi vertebra dan penggantian diskus lumbal (Will *et al.*, 2018).

2.3 Stimulasi Nervus Vagus Traskutan

2.3.1. Anatomi Nervus Vagus

Vagus berasal dari kata Latin yang berarti "mengembara." Saraf vagus "mengembara" dari batang otak hingga usus besar. Saraf vagus tidak hanya mempersarafi parasimpatis ke visera toraks dan abdomen, juga merupakan saraf sensorik (afere) visceral terbesar. Serat sensorik berjumlah lebih banyak daripada serat parasimpatis, empat berbanding satu. Di medulla oblongata, serat saraf vagus terhubung ke empat nukleus: nukleus saraf trigeminal (*general sensory*); nukleus dari traktus solitarius (*visceral sensory*); nucleus ambiguus (*branchial motor*); dan nukleus motorik vagus dorsal (*parasympathetic visceral motor*) (Tabel 2.2 dan Gambar 2.7) (Pauwels *et. al.*, 2010).



Gambar 2.7. Penampang medulla pada titik masuknya saraf kranial X menggambarkan nuklei yang terkait saraf vagus (Pauwels *et. al.*, 2010)

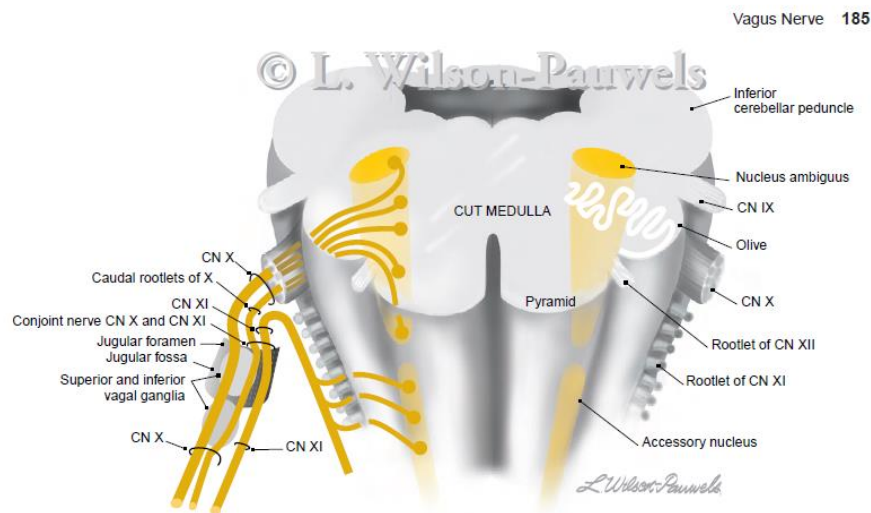
Saraf vagus muncul dari dorsal medulla oblongata ke arah kaudal saraf kranial IX berupa serabut-serabut saraf kecil. Serabut saraf ini bertemu menjadi sebuah cabang yang keluar tengkorak melalui foramen jugularis. Dua ganglia sensorik, yang superior (jugular) dan inferior (nodosum), terletak di saraf vagus. Superior ganglion terletak di dalam fossa jugularis dari tulang temporal yang bersama dengan tulang oksipital, membentuk foramen jugularis. Dalam foramen jugularis, saraf vagus berada di dekat bulbus jugularis, bagian yang membesar dari proksimal vena jugularis interna mengandung glomus jugularis. Glomus jugularis, atau tubuh timpani, adalah kumpulan sel seperti neuron yang memonitor oksigen darah (O₂), karbon dioksida (CO₂), dan tingkat keasaman / alkalinitas (pH). Keluar dari foramen jugularis, saraf vagus membesar menjadi ganglion inferior (nodosum) (lihat Gambar 2.7) (Pauwels *et. al.*, 2010).

Di leher, saraf vagus terletak di sebelah posterior dalam alur antara vena jugularis interna dan arteri karotis interna lalu turun secara vertikal di dalam selubung karotis (Gambar 2.8), memberikan cabang ke faring, laring, dan otot konstriktor. Saraf laring rekuren kanan merupakan cabang dari saraf vagus kanan di leher. Lalu berjalan mengitari di bawah dan di belakang arteri subklavia kanan naik menuju di sisi trakea di belakang arteri karotis. Saraf laring rekuren kiri merupakan cabang dari saraf vagus kiri di toraks. Saraf vagus berjalan di bawah dan di belakang arkus aorta untuk naik di sisi kiri trakea. Dari leher ke bawah, saraf vagus mengambil jalan yang berbeda di setiap sisi tubuh untuk mencapai pleksus jantung, paru, dan esophagus (terdiri dari akson parasimpatis saraf simpatis dan kranial X). Dari pleksus esofagus, saraf lambung kanan dan kiri muncul untuk memasok visera abdomen (Pauwels *et. al.*, 2010).

Ketika saraf vagus muncul melalui foramen jugularis, ia terletak di dalam selubung dura yang sama seperti saraf aksesorius (saraf kranial XI). Untuk jarak pendek, ekor serabut motorik cabang dari saraf kranial X berjalan dengan saraf kranial XI. Tepat di luar ganglion inferior, semua cabang serabut motorik dari saraf kranial bergabung kembali (Pauwels *et. al.*, 2010).

Tabel 2.2. Komponen dan Fungsi Saraf Vagus (Pauwels *et. al.*, 2010)

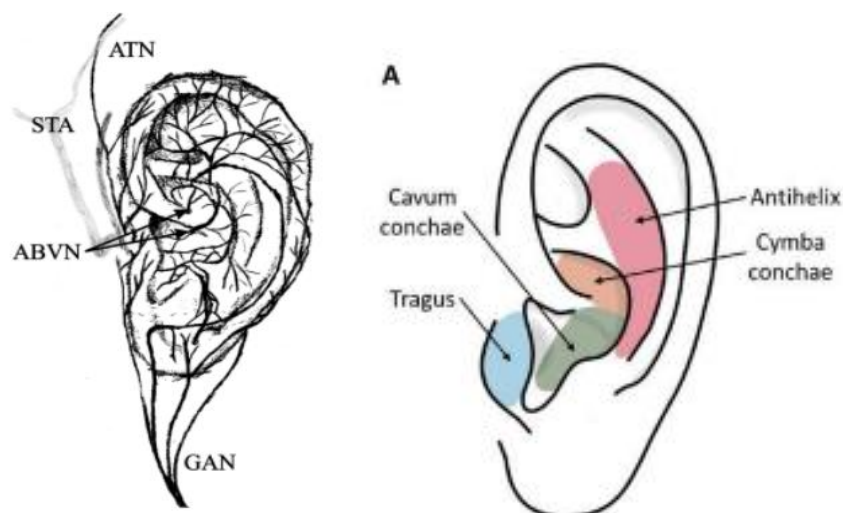
Komponen	Nukleus	Fungsi
General sensory (<i>afferent</i>)	Traktus Trigeminal	Dari meninges posterior, kulit bagian concha telinga, kulit di belakang telinga dan meatus akustik eksternal, bagian permukaan luar dari membran timpani, faring, dan laring
Visceral sensory (<i>afferent</i>)	Traktus Solitarius	Dari laring, trakea (bagian caudal), esofagus, dan bagian visera toraks dan abdominal, baroreseptor di arkus aorta, dan kemoreseptor di badan aorta
Branchial motor (<i>efferent</i>)	Ambiguus	Untuk konstriktor superior, menengah, dan inferior, levator palati, salpingopharyngeus, palatopharyngeus, dan satu otot lidah, palatoglossus, melalui pleksus faring dan krikotiroid dan intrinsik otot-otot laring
Visceral motor (<i>parasympathetic efferent</i>)	Dorsal vagal motor Ambiguus	Untuk menghaluskan otot dan kelenjar faring, laring, dan visera toraks dan perut Untuk otot jantung



Gambar 2.8. Penampang medula menunjukkan komponen motorik cabang dari saraf kranial X (Pauwels *et. al.*, 2010)

2.3.2 Auricular Branch of Vagus Nerve (ABVN)

Telinga adalah salah satu-satunya organ superficial yg kulit areanya diinervasi oleh nervus vagus melalui *auricular branch of vagus nerve* (ABVN). Area area pada telinga yang mendapat inervasi dari nervus vagus meliputi *cymba conchae*, *tragus*, *cavity of conchae*, *antihelix*, *crus of helix* dan *crura antihelix* (Yap *et.al.*, 2020; Peuker, dan Filler, 2002).



Gambar 2.9. Anatomi telinga yang dipersarafi oleh nervus vagus (ABVN) (Yap *et.al.*, 2020; Peuker dan Filler, 2002).

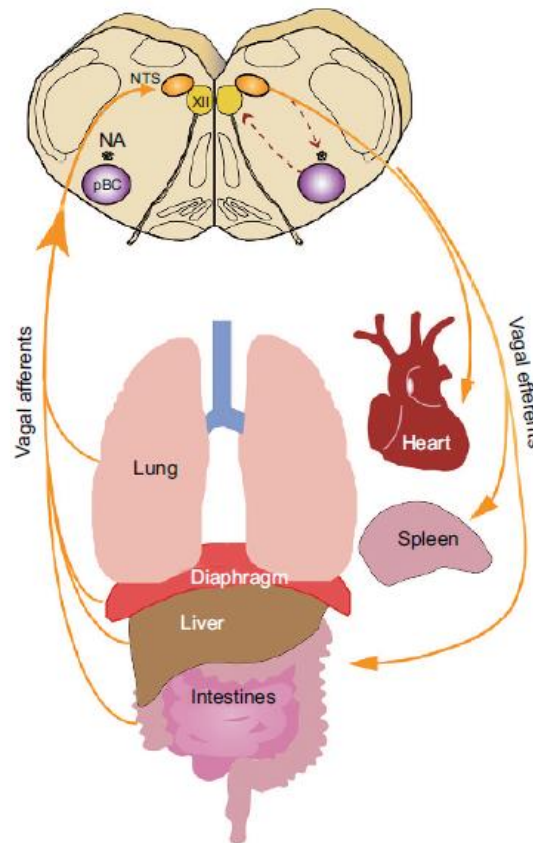
Ditemukannya struktur kulit telinga yang diinervasi oleh nervus vagus membuat para peneliti mulai mengembangkan stimulasi nervus vagus secara transkutan dimana sebelumnya stimulasi nervus vagus merupakan tindakan yang invasif. Area yang telah disepakati bermanfaat dalam stimulasi nervus vagus yaitu cymba conchae, conchae, dan tragus yang secara anatomis diinervasi oleh ABVN (Yap *et.al.*, 2020; Frangos E. *et.al.*, 2017).

2.3.3 Fisiologi Nervus Vagus

Cabang-cabang dari saraf vagus mempersarafi bronkus, paru-paru, jantung, dan esofagus. Saraf vagus subdiafragmatik memiliki lima cabang utama, termasuk cabang dorsal dan ventral gaster (persarafan lambung) juga sebagai cabang dorsal dan ventral usus (persarafan kolon proksimal dan desendens). Cabang hepar membelah ke cabang hepar utama (persarafan hati) dan cabang gastroduodenal (menginervasi duodenum dan pankreas). Cabang saraf bagian ventral bercabang menjadi cabang hepar, gaster ventral, dan celiac ventral. Persarafan vagus terdiri dari 80% serat saraf sensorik aferen dan 20% serat saraf motorik eferen. Saraf vagus kanan mempersarafi nodus sinoatrial, stimulasi di sebelah kanan paling baik dilakukan dengan pemantauan EKG (Bonaz *et. al.*, 2013; Berthoud dan Neuhuber, 2000).

Proyeksi aferen saraf vagus terintegrasi pada tingkat batang otak otonom dalam *nucleus tractus solitarii* (NTS) sebelum memproyeksikan ke daerah lain dari SSP. Batang otak memainkan peran penting dalam mengintegrasikan sinyal antara SSP dan organ perifer (Gambar 2.10). Serabut saraf eferen bertanggung jawab untuk regulasi fungsi kardiorespirasi dan fungsi otonom gastrointestinal serta

fungsi otonom lainnya. Stimulasi saraf vagus menyediakan jalan untuk mengatur regulasi fungsi saraf otonom (Browning dan Travagli, 2014; Bonaz *et. al.*, 2013).



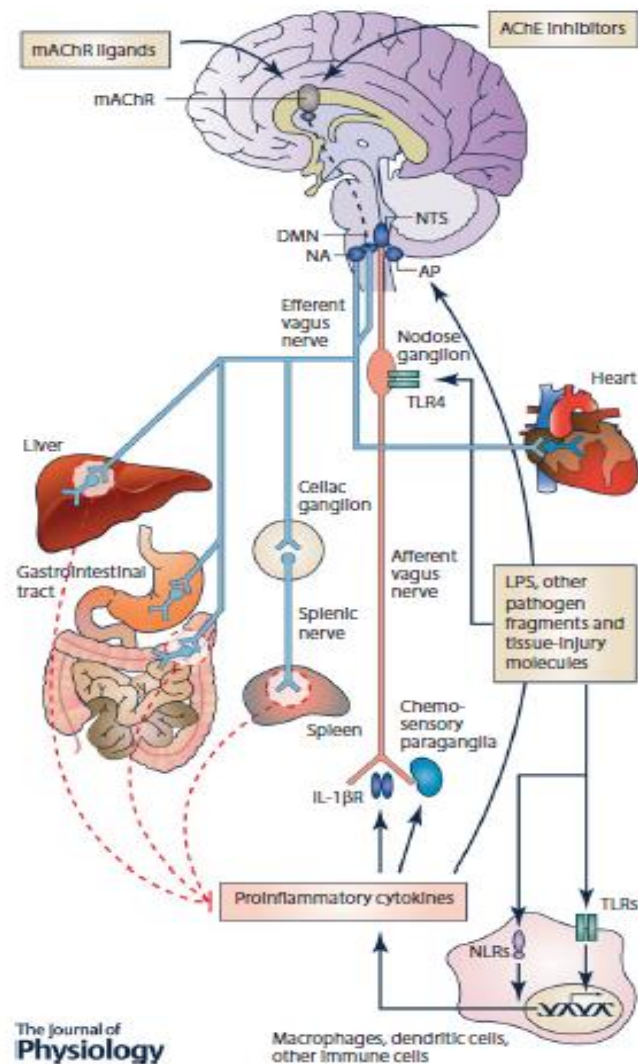
Gambar 2.10. Gambaran umum sirkuit vagal yang menghubungkan saraf pusat dan perifer sistem (Johnson *et. al.*, 2018)

2.3.3.1 Saraf Vagus Aferen dan Anti-Inflamasi Jalur Poros Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal

Vagal nerve (VN) adalah komponen utama dari axis neuroendokrin-imun yang terlibat dalam saraf yang terkoordinasi, *behavioral*, dan respon endokrin pertahanan bawaan penting lini pertama melawan infeksi / peradangan dan membantu memulihkan homeostasis dalam tubuh (Johnston & Webster, 2009).

Secara khusus, VN sensitif terhadap sitokin proinflamasi perifer, seperti interleukin (IL)-1, IL-6 dan tumor necrosis factor (TNF) α , yang dilepaskan oleh makrofag dan sel-sel kekebalan tubuh lainnya, misalnya, kasus syok septik yang diamati setelah injeksi lipopolisakarida (LPS) perifer (I.V. atau I.P.) (Bonaz *et. al.*, 2016; Werner *et. al.*, 2003).

Secara khusus, aferen vagal dilengkapi dengan Reseptor IL-1 β pada tingkat paraganglia yang menyampaikan informasi ke NTS di mana neuron berada di kelompok A2 noradrenergik diaktifkan dan kemudian memproyeksikan informasi ke zona parvo-seluler PVH sekitar *corticotrophin-releasing-factor* (CRF) – *containing* neuron. Neuron CRF ini kemudian mengaktifkan pelepasan hormon adreno-corticotrophin oleh hipofisis yang akhirnya akan merangsang pelepasan glukokortikoid oleh kelenjar adrenalin untuk mengurangi peradangan perifer, yaitu sumbu HPA. Dengan demikian VN memiliki peran anti-inflamasi melalui aktivasi sumbu HPA melalui serat aferen vagal. Vagotomi mengganggu jalur anti-inflamasi ini dan menyebabkan hewan peka terhadap peradangan seperti yang diamati pada model kolitis eksperimental. (Bonaz *et. al.*, 2016). Juga, Tikus Lewis yang menampilkan respons poros HPA terhadap stres, terkait dengan rilis CRF hipotalamus, adalah lebih sensitif terhadap peradangan dibanding tikus Fischer, CRF yang diekspresikan lebih banyak dan lebih tahan. (Bonaz *et. al.*, 2016). Lebih jauh lagi, poros HPA ini juga diaktifkan dengan sirkulasi sitokin proinflamasi pada organ circumventricular, terletak di luar sawar darah-otak, yang merangsang neuron yang terletak dekat dan yang memproyeksikan ke neuron CRF dari PVN, sehingga mengaktifkan sumbu HPA (Bonaz *et. al.*, 2016).



Gambar 2.11. Nervus Vagus dan Mekanisme Anti-Inflamasi (Bonaz et. al., 2016)

2.3.3.2 Saraf vagus eferen dan kolinergik jalur anti-inflamasi.

Baru-baru ini, sebuah refleks 'inflamasi' dijelaskan oleh kelompok Tracey. Ini melibatkan refleks vagovagal anti-inflamasi di mana serat aferen vagal mengaktifkan serat eferen vagal. Para penulis ini melaporkan bahwa, dalam model syok septic pada hewan pengerat, setelah injeksi LPS perifer, syok septic dicegah dengan stimulasi VN (VNS) pada ujung-ujung VN dan serat eferen vagal. Efek ini disebabkan oleh rilis ACh di ujung distal VN yang menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α oleh makrofag. Refleks inflamasi ini dimediasi melalui

tautan ACh dengan reseptor ACh α -7-nicotinic (α 7nAChR) dari makrofag dan disebut jalur anti-inflamasi kolinergik (CAP). Memang efek ini ditekan pada α 7nAChR hewan dan dimediasi secara intraseluler melalui aktivasi jalur JAK2 – STAT. Namun, secara anatomis interaksi tepat antara VN dan kekebalan sistem usus (*celiac system*) masih menjadi bahan perdebatan sejak VN melakukannya tidak secara langsung berinteraksi dengan makrofag usus. Sebaliknya, VN lebih cenderung berinteraksi dengan nNOS, VIP dan Neuron enterik ChAT yang terletak di dalam muscularis usus. Ujung saraf dari neuron enterik ini terletak dekat dengan makrofag *resident* (Bonaz *et. al.*, 2016; Wang *et. al.*, 2003; Borovikova *et al.* 2000).

Modulasi vagal dari makrofag usus secara tidak langsung kemungkinan besar melalui neuron enteric bukan oleh interaksi serat saraf vagal langsung dengan makrofag *resident*. Penggunaan marker anterograde gagal mendeteksi serat eferen vagal dalam kontak dengan makrofag *resident*, tetapi terbukti kontak dekat antara neuron myenteric kolinergik dan CX3CR1 muscularis usus mengekspresikan sel seperti makrofag, awalnya dijelaskan oleh Mikkelsen *et al* tetapi tidak dengan makrofag mukosa. Perkembangan terbaru dalam pemahaman tentang anti-inflamasi jalur kolinergik telah disumbangkan oleh tim Tracey; mereka menyarankan bahwa VN mampu mengaktifkan saraf simpatis limpa melalui sinergistik efek vagosimpatis (Bonaz *et.al.*, 2016).

Norepinefrin dilepaskan di ujung distal ikatan saraf limpa ke reseptor adrenergik β 2 limfosit lien yang melepaskan *acetylcholin* (ACh) yang pada gilirannya berikatan dengan α 7 *acetylcholin receptor* (α 7 nAChRs) makrofag lien akhirnya menghambat pelepasan TNF- α oleh limpa. Jadi VN dapat memiliki efek anti-TNF- α baik di level makrofag perifer atau pada tingkat sekunder organ limfoid,

yaitu limpa. Namun teori ini masih diperdebatkan karena peneliti lain belum dapat menemukan persarafan limpa oleh VN baik langsung atau tidak langsung melalui koneksi dengan limpa, sementara itu telah ditunjukkan bahwa serat eferen VN menginervasi ganglia seliaka dan ganglia mesenterika superior di pleksus seliaka (Bonaz *et. al.*, 2016).

Serat saraf kolinergik telah terbukti mengelilingi neuron katekolaminergik di ganglia seliaka pada tikus dan ganglia celiac adalah asal mula dari persarafan simpatik limpa. Buijs *et al* menunjukkan bahwa limpa menerima tidak hanya input simpatik tetapi juga input parasimpatis; input simpatik mencapai limpa melalui arteri sedangkan input parasimpatis mencapai limpa melalui kedua ujung limpa. Menurut Gautron *et al* serat kolinergik yang ditemukan di limpa berasal dari neuron simpatis postganglionik kolinergik terletak dalam rantai para- dan / atau prevertebral. VNS menginduksi pelepasan ACh di ganglia mesenterika celiac yang berikatan dengan $\alpha 7$ nAChR postsynaptic dari saraf limpa, melepaskan norepinefrin dalam limpa. Efektivitas anti-inflamasi dari aktivasi kolinergik sentral mengikuti intracerebroventricular masuknya agonis reseptor asetilkolin muskarinik M1, untuk mengaktifkan *cholinergic antiInflammatory pathway* (CAP), ditekan pada tikus setelah vagotomi atau neurektomi lien (Bonaz *et. al.*, 2016).

Martelli *et al.* mengusulkan model dengan tautan non-neural dari VN ke limpa. Dalam model ini, $\alpha 7$ nAChRs terletak di terminal perangkat simpatik limpa saraf. Ketika dirangsang oleh ACh dari sel T yang masuk, terminal ini melepaskan norepinefrin yang kemudian bekerja pada reseptor adrenergik β pada makrofag limpa untuk menekan pelepasan TNF- α mereka (Bonaz *et. al.*, 2016).

Jalur lain bisa menjadi aktivasi ganglia celiac, pada asal persarafan limpa, oleh inti otak yang merupakan bagian dari *central autonomic network* (CAN) dan itu menghasilkan pola respon otonom melalui proyeksi untuk neuron simpatis preganglionik di sumsum tulang belakang. Lima kelompok sel di otak mengatur keseluruhan aliran simpatis: *paraventricular nucleus* (PVN), kelompok sel noradrenergik A5, region caudal raphe, rostral ventrolateral medulla, dan ventromedial medulla. Aktivasi aferen (mis. vagal aferen) dari refleksi inflamasi dapat mengaktifkan CAN, melalui proyeksi dari NTS, untuk memodulasi sistem saraf simpatik melalui lima kelompok sel ini. Dalam hal ini, VN tidak langsung akan menyebabkan refleksi antiinflamasi dengan mengaktifkan sistem saraf simpatis (Bonaz *et. al.*, 2016).

2.3.4 Stimulasi Nervus Vagus Transkutan

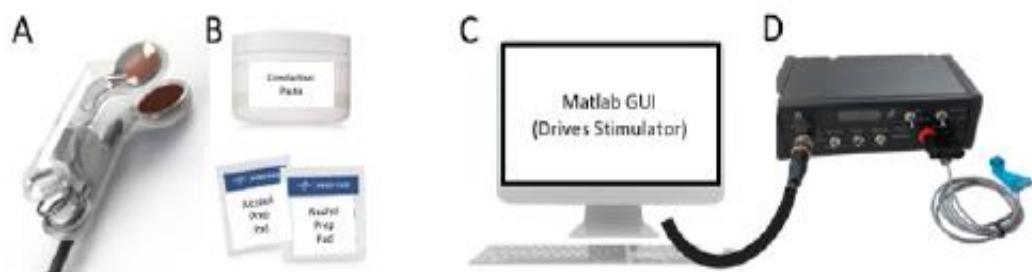
2.3.4.1 Stimulasi Nervus Vagus Transkutan

Stimulasi listrik dari saraf vagus (VNS) adalah alat terapi yang disetujui FDA untuk depresi dan epilepsi refrakter. Selain itu, baru-baru ini muncul sebagai pendekatan terapi yang menjanjikan untuk penyakit jantung. Ini secara luas mempengaruhi berbagai bagian otak termasuk thalamus, otak kecil, sistem limbik, hipotalamus, dan medula. Secara konvensional, stimulasi saraf vagus telah dilakukan dengan implantasi alat neurostimulasi yang terhubung ke elektroda yang terletak di sepanjang cabang leher saraf vagus. Untuk meminimalkan efek buruk dari prosedur ini seperti batuk selama stimulasi, risiko umum operasional dan anesthesiologis, dan biaya tinggi, alat neurostimulasi non-invasif baru telah dikembangkan untuk stimulasi transkutan dari cabang auricular dari saraf vagus

(ABVN) terletak di medial tragus saat memasuki meatus akustik (tVNS) (Johnson *et. al.*, 2018; Kreuzer *et.al.*, 2012).

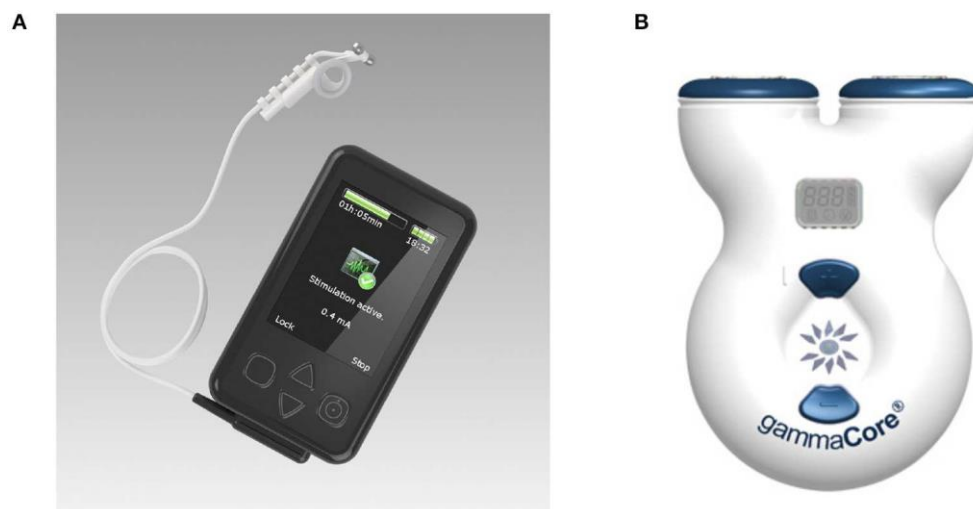
2.3.4.2 Perangkat Stimulasi

Kelompok peneliti umumnya melaporkan mengenai perangkat stimulasi yang digunakan dalam penelitian. Pada prinsipnya, perangkat tVNS adalah perangkat TENS yang dapat menghasilkan *pulse* monofasik ataupun bifasik dengan *pulse wide* 80-500 μ s, menyediakan frekuensi setidaknya 1-30 Hz, intensitas 0-6 mA dengan elektroda khusus telinga. Perangkat TENS yang umum digunakan diantaranya TENS-200 atau Digitimer DS7A dengan elektroda yang dibuat khusus dengan elektroda khusus untuk area telinga (tragus dan cymba concha). Perangkat NMS 300 dari Xavant Technology juga telah digunakan untuk tVNS. Elektroda stimulasi terbuat dari logam konduktif bulat (timah, Ag / AgCl, emas) yang dikombinasikan dengan media konduktif seperti gel elektrolit atau pasta konduktif. Elektroda konduktif juga dapat dibuat dengan elektroda karbon konduktif fleksibel dan gel konduktif yang dapat atau ataupun tidak dapat melekat (Yap *et.al.*, 2020; Badran *et al.*, 2019).



Gambar 2.12. Komponen tVNS minimal terdiri dari: (A) elektroda stimulasi telinga, (B) gel konduksi dan alkohol, (C) komputer yang dapat mengirim dan menerima pulses TTL ke sebuah (D) constant current stimulation untuk merangsang situmulasi (Badran *et al.*, 2019)

Perangkat khusus yang dibuat untuk stimulasi nervus vagus transkutan yang paling umum digunakan diantaranya adalah *gammaCore electroCore* atau Nemos Cerbomed (Gambar 2.13). Hampir selalu perangkat *gammaCore electroCore* digunakan untuk stimulasi di lokasi leher sedangkan perangkat NEMOS Cerbomed sebagian besar digunakan untuk stimulasi ABVN di telinga. Perangkat stimulasi paling umum berikutnya adalah CM02 Cerbomed. Perangkat *gammaCore* atau NEMOS sering dipilih untuk kenyamanan karena menyediakan paket yang mudah digunakan yang mencakup elektroda stimulasi (Yap *et. al.*, 2020).

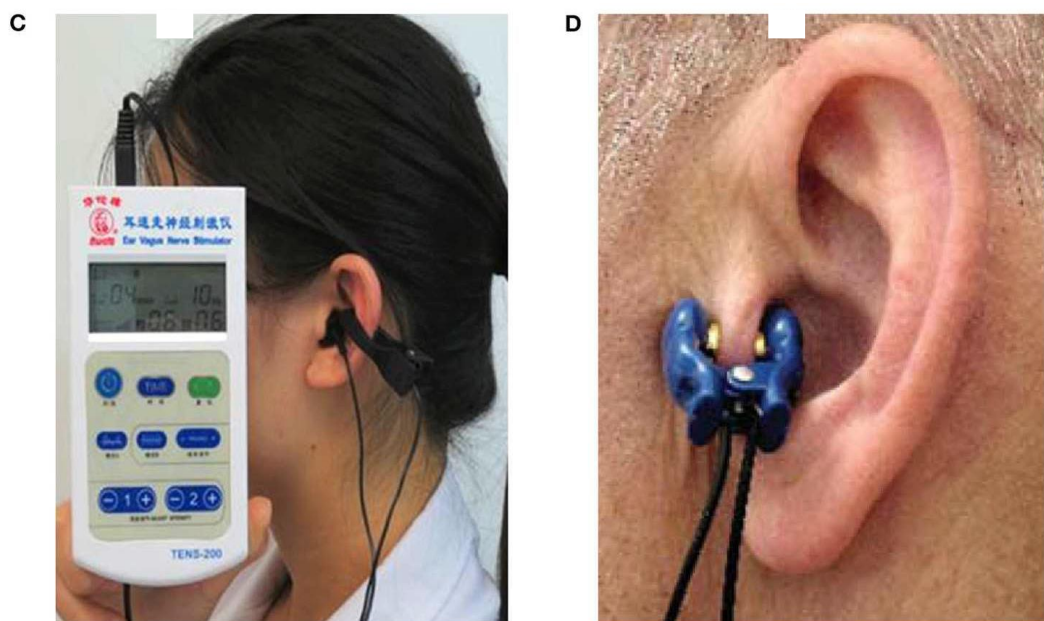


Gambar 2.13. (a) Cerbomed NEMOS, alat stimulasi nervus vagus transkutan dengan target ABVN; (b) *gammaCore*, alat stimulasi nervus vagus transkutan dengan target stimulasi di lokasi leher (Yap *et al.*, 2020).

2.3.4.3. Cerbomed NEMOS

Perangkat NEMOS (didistribusikan oleh tVNS Technologies, sebelumnya Cerbomed) adalah stimulator saraf listrik transkutan portabel yang memberikan stimulus ke distribusi ABVN yang terletak di cymba concha kiri. NEMOS telah tersertifikasi CE untuk terapi epilepsi resisten. Alat ini terdiri dari dua

komponen utama yaitu 1. unit stimulasi, yang menampung baterai dan generator pulsa (kira-kira seukuran ponsel), dan 2. elektroda telinga khusus, yang terhubung ke stimulator melalui kabel. Intensitas stimulasi dikendalikan oleh pengguna (hingga 25 V) dengan dosis terapi yang dapat diberikan mencapai 1 jam dalam tiga hingga empat sesi per hari dengan total 4-5 jam. Arus stimulasi disesuaikan sampai sensasi sedikit kesemutan atau berdenyut dirasakan di tempat stimulasi, yang menyiratkan aktivasi serat saraf. Sebelum stimulasi, pengguna harus membersihkan tempat stimulasi, serta elektroda, untuk meminimalkan impedansi dan memastikan konduktivitas yang optimal. Parameter stimulasi yang tersedia adalah tetap, memberikan pulsa gelombang persegi monofasik berdurasi 0,25 ms terus menerus pada 25 Hz. Efek samping mungkin termasuk sedikit rasa sakit, terbakar, kesemutan atau perasaan gatal di bawah elektroda, yang hilang setelah elektroda dilepas (Yap *et al.*, 2020).



Gambar 2.14. Lokasi stimulasi pada tVNS (Yap *et. al.*, 2020).

2.3.5 Mekanisme Kerja Stimulasi Nervus Vagus Transkutan (tVNS)

2.3.5.1 Bukti Modulasi Stimulasi Nervus Vagus Transkutan (tVNS)

tVNS memodulasi berbagai struktur otak termasuk kontrol autonom dan motor, terutama yang melalui proyeksi ke NTS yang merupakan target terapi utama tVNS. Beberapa bukti modulasi tVNS antara lain:

1. MRI Fungsional (fMRI). Prosedur tVNS menunjukkan modulasi berbagai struktur otak. Struktur ini termasuk batang otak, NTS, nukleus spinalis nervus trigeminal, dan sebagian besar terkait relai order tinggi dari jalur dan jaringan VN aferen (visceral dan somatik). Pola aktivasi otak setelah prosedur tVNS serupa dengan prosedur iVNS di cervical. Pola aktivasi dan deaktivasi otak sebagai respons terhadap tVNS memiliki waktu yang cukup lama dari durasi efektif stimulasi. Hal ini memberikan hipotesis bahwa tVNS memiliki efek berkelanjutan jangka panjang.
2. *Evoked far-field brainstem potential* melaporkan respon terhadap tVNS sejak aktivasi aferen vagal membangkitkan potensi somatosensori vagus di otak. Secara khusus, potensi ini menunjukkan aktivitas batang otak post sinaps dan dianggap sebagai ukuran untuk modulasi otak dengan tVNS. Potensi batang otak ini mungkin berasal dari nukleus vagal seperti NTS dan potensi ini mirip dengan potensi yang ditimbulkan dari VNS cervical.
3. Rekaman ekstraseluler di otak menunjukkan bahwa tVNS menurunkan *firing* spontan neuron di CNS (inti pusat amigdala) sekitar 50%, yang menegaskan efek penghambatan tVNS. Misalnya, penekanan aktivitas epileptiform yang diamati melalui aktivasi *firing* neuron NTS sebagai respon terhadap tVNS.

4. Perubahan signifikan pada EEG istirahat, terutama aktivasi pita theta mediofrontal yang telah diamati sebagai respons terhadap VNS.
5. Stimulasi magnetik transkranial membuktikan peningkatan inhibisi intrakortikal sebagai respons terhadap tVNS yang kemungkinan besar karena peningkatan aktivitas GABAergik.

tVNS terbukti dapat mengurangi nyeri baik nyeri akut maupun kronis. tVNS dapat memodulasi proses nociceptif maupun proses inflamasi untuk mengurangi nyeri (Kaniusas *et al.*, 2019).

2.3.5.2 Respon Inflamasi Aferen (Aktivasi Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal (HPA) Axis)

Nervus vagus adalah saraf campuran yang merupakan komponen kunci dari sumbu imun neuroendokrin. Sitokin yang dilepaskan di perifer dalam kondisi inflamasi, mengaktifkan serat aferen vagal kemudian mengaktifkan anti-inflamasi poros hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) untuk melepaskan kortisol oleh kelenjar adrenal (Bonaz *et.al.*, 2016).

Pada proses inflamasi, endotoksin (lipopolisakarida bakteri) atau IL-1 β akan mengaktifkan aferen VN. Mekanisme terkait prostaglandin akibat peningkatan level IL-1 β di sirkulasi juga terlibat dalam aktivasi aferen VN. Aktivasi sistem imun akan dikenali reseptor IL-1 β , sel kemoseptik di paraganglia (di sekitar aferen ujung VN), dan TLR4 di ganglion nodosa (Gambar 2.10) (Pavlov dan Tracey, 2012).

Aferen VN yang dilengkapi dengan reseptor IL-1 β pada tingkat paraganglia menyampaikan informasi ke NTS. Neuron yang berada di kelompok A2 noradrenergik diaktifkan dan memproyeksikan informasi ke PVH disekitar

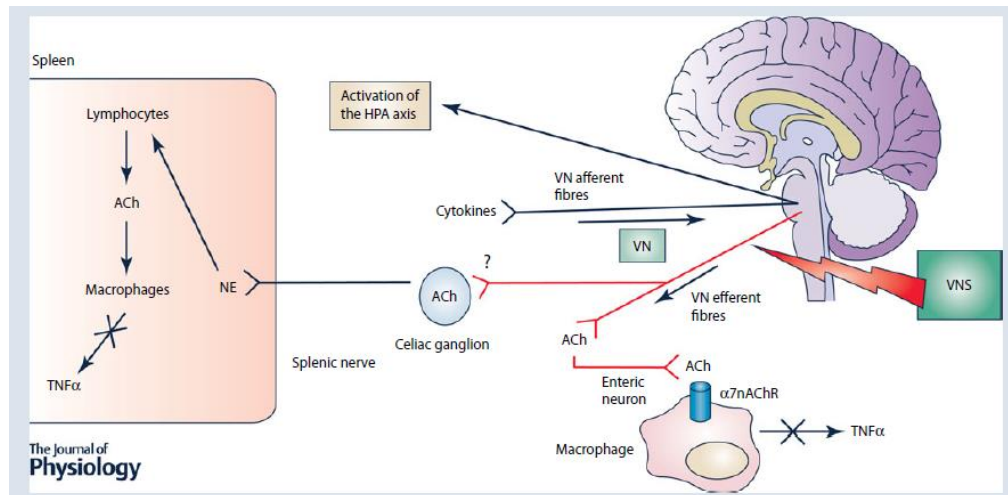
corticotrophin-releasing-factor (CRF)-*containing neuron*. Neuron CRF akan mengaktifkan pelepasan hormon adreno-corticotrophin oleh hipofisis yang merangsang pelepasan glukokortikoid oleh kelenjar adrenalin untuk mengurangi inflamasi perifer, yaitu axis *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA). Dengan demikian VN memiliki peran anti-inflamasi melalui aktivasi axis HPA melalui serat aferen vagal (Gambar 2.18). Axis HPA juga diaktifkan oleh sirkulasi sitokin proinflamasi pada organ circumventricular, yang terletak di luar sawar darah otak, yang merangsang neuron yang terletak dekat dan terproyeksi ke neuron CRF dari PVH (Bonaz *et al.*, 2016).

2.3.5.3 Respon Inflamasi Eferen

Dalam refleksi inflamasi yang mengaktifkan serat eferen vagal, asetilkolin (ACh) dilepaskan di ujung distal VN dan mengaktifkan neuron enterik yang melepaskan ACh yang berinteraksi dengan makrofag usus untuk menghambat pelepasan tumor necrosis (TNF) α , sitokin pro-inflamasi, oleh makrofag melalui α -7-nicotinic ACh receptor (α 7nAChR): yaitu jalur anti-inflamasi kolinergik (CAP). Akibatnya, VN tidak berinteraksi langsung dengan makrofag usus (Gambar 2.15) (Bonaz *et al.*, 2016).

VN juga bisa merangsang saraf limpa, melalui interaksi vagosimpatis yang melibatkan ACh pada tingkat ganglion seliaka, sehingga melepaskan noradrenalin di ujung saraf limpa untuk menghambat pelepasan TNF- α oleh makrofag limpa melalui interaksi norepinefrin (NE) dengan limfosit limpa yang melepaskan ACh. Namun, jalur ini masih diperdebatkan. Stimulasi nervus vagus (VNS) mengaktifkan CAP dan dengan demikian merupakan terapi anti-TNF- α potensial yang dapat digunakan sebagai pengobatan non-obat penyakit terkait

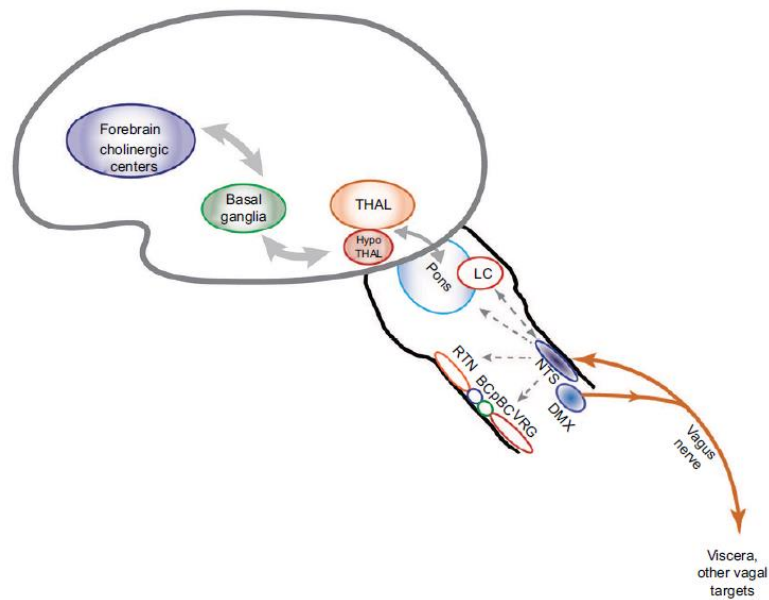
TNF- α seperti inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, dan lainnya (Bonaz *et al.*, 2016).



Gambar 2.15 Mekanisme anti-inflamasi stimulasi nervus vagus (Bonaz *et al.*, 2016)

2.3.5.4 Mekanisme Anti Epilepsi

Beberapa bukti menunjukkan saraf vagus memainkan peran dalam mengurangi bangkitan di daerah yang rentan untuk terjadi eksitasi. Daerah ini termasuk sistem limbic, thalamus, dan sirkuit thalamocortical. VNS mungkin juga mempengaruhi struktur otak tengah dan otak belakang, yang dapat berkontribusi pada penekanan kejang, meskipun perubahan spesifik pada sirkuit kortikal ini masih belum diketahui. VNS juga meningkatkan aktivitas di lokus coeruleus dan nukleus raphe dan memoderasi pelepasan norepinefrin di bagian hilir dan serotonin, keduanya terbukti menimbulkan efek antiepilepsi (Gambar 2.14) (Johnson *et al.*, 2018).



Gambar 2.16. Jalur yang terlibat dalam stimulasi saraf vagus (Johnson *et al.*, 2018)

2.3.5.5 Mekanisme Aktivasi *Decending Modulation*

Karena serabut aferen cabang aurikularis saraf vagal (ABVN) berakhir di nucleus tractus solitarius (NTS), stimulasi yang diberikan pada ABVN bisa menyebabkan aktivasi sirkuit *pain decending modulation*. Struktur batang otak NTS yang memproyeksikan ke lokus coeruleus (noradrenergik) dan nucleus raphe (serotonergik) diduga berperan dalam sistem *pain decending modulation* melalui efek antinosiseptifnya yaitu penghambatan naiknya impuls transmisi nosiseptif di level spinal cord. Inilah mekanisme antinosiseptif dari tVNS (Johnson *et al.*, 2018).

2.3.5.6 Mekanisme Anti Nyeri

Dalam mengatasi nyeri berikut beberapa mekanisme antinosiseptif dari stimulasi nervus vagus transkutan. ABVN bisa menyebabkan aktivasi sirkuit *pain decending modulation* melalui aktivasi locus coeruleus dan nucleus raphe. Selain itu, pada pasien dengan kondisi nyeri kronis, di mana penghambatan nyeri desendens dapat berkurang, tVNS dapat mengaktifkan kembali jalur penghambatan nyeri dan

juga mempengaruhi aspek psikologis nya. Adanya pengaktifan jalur antiinflamasi poros HPA axis, mekanisme antiinflamasi kolinergik juga berperan dalam antinoseptif di tingkat perifer (Janner *et. al.*, 2017; Bonaz *et al.*, 2016).

2.3.6 Teknik Stimulasi Nervus Vagus Transkutan

2.3.6.1 Lokasi, Dosis Frekuensi dan Intensitas Stimulasi

Sebuah studi anatomi saraf menunjukkan bahwa cabang auricular VN terutama didistribusikan pada concha (termasuk meatus akustikus eksternus) dan bagian bawah telinga belakang sehingga area ini harus menjadi target tVNS. Namun demikian, mengingat bahwa percabangan saraf di concha bervariasi pada setiap individu dan ada cabang saraf lain di daerah itu sehingga merupakan tantangan untuk merangsang VN secara konsisten di berbagai individu. Di sebuah studi pencitraan otak, penulis membandingkan perubahan sinyal fMRI ditimbulkan oleh stimulasi 25 Hz di bagian dalam tragus, dinding inferoposterior saluran telinga, cymba concha, dan daun telinga (kontrol lokasi tanpa distribusi VN). Hasil penelitian menunjukkan bahwa stimulasi pada tragus bagian dalam dan cymba concha menghasilkan aktivasi yang lebih besar secara signifikan di NTS dan *locus coeruleus* (LC) dibandingkan dengan lokasi kontrol (cuping telinga). Lebih lanjut Analisis ROI menunjukkan bahwa hanya merangsang cymba concha menghasilkan aktivasi yang jauh lebih kuat di kedua NTS dan LC daripada merangsang lokasi kontrol (Kong *et al.*, 2018). Dalam penelitian lain tentang respon somatosensory pada tVNS, didapatkan evoked potensial paling jelas pada stimulasi area sisi dalam dari tragus (Fallgatter *et.al.*, 2003).

Dalam studi mengenai rentang frekuensi (1,5 Hz, 20 Hz, dan 120 Hz). Studi menunjukkan bahwa frekuensi stimulasi yang berbeda dapat menghasilkan perubahan otak dan pelepasan neurotransmitter yang berbeda. Dalam sebuah studi hewan, peneliti menemukan bahwa efek anti-epilepsi 20 Hz tVNS secara signifikan lebih lama dibandingkan dengan 2 Hz dan 100 Hz yang diukur dengan durasi anti kejang. Sebuah studi tentang terapi tVNS pada epilepsi yang resistan terhadap obat menunjukkan penurunan yang signifikan pada frekuensi kejang pada pasien dari kelompok 25 Hz dibandingkan ke grup 1 Hz. Namun, dalam penelitian lain tentang pasien migrain, peneliti menemukan bahwa 1 Hz tVNS memberikan perbaikan lebih besar tVNS 25 Hz (Kong *et al.*, 2018). Dosis frekuensi yang telah direkomendasikan oleh FDA adalah antara 20-30 Hz (Yap *et.al.*, 2020; Groves dan Brown, 2005).

Secara keseluruhan, studi-studi ini menyiratkan bahwa frekuensi stimulasi optimal dapat bervariasi tergantung pada gangguan tersebut. Demikian juga, ada beberapa studi sistematis yang optimal tentang intensitas tVNS. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa intensitas stimulasi dapat diatur ke tingkat yang dapat menimbulkan kesemutan. Selain itu, intensitasnya mungkin berinteraksi dengan frekuensi (individu dengan stimulasi frekuensi rendah cenderung mampu mentolerir intensitas stimulus yang lebih tinggi daripada mereka yang menerima stimulasi frekuensi tinggi). Namun, peneliti telah menerapkan tVNS subthreshold (pasien tidak bisa merasakan sensasi) dan meredakan gejala pada pasien dengan MDD, yang membutuhkan penelitian lebih lanjut tentang topik ini. Sangat sedikit penelitian telah dilakukan untuk mengeksplorasi “Efek dosis” dari tVNS, yaitu, berapa lama dan seberapa sering kita harus terapkan tVNS. Umumnya intensitas

berkisar antara 0,5 – 12 mA, sesuai toleransi pasien atau dibawah ambang rangsang nyeri pasien. Studi saat ini berkisar dari durasi stimulasi 30 menit dua kali per hari hingga 15 menit durasi stimulasi lima kali per minggu (Yap *et.al.*, 2020; Kong *et al.*, 2018).

2.3.6.2 Dosis dan Frekuensi Stimulasi Nervus Vagus Transkutan dalam Kasus Nyeri

Dalam manajemen nyeri masih sedikit penelitian yang mempelajari efek tVNS pada sensasi nyeri. Beberapa penelitian yang telah dilakukan diantaranya pada kasus migrain dan penurunan nyeri LBP pada pasien pasien yang mendapat terapi tVNS untuk mengatasi depresi dan epilepsi. Lokasi stimulasi dapat diberikan pada area sisi dalam tragus atau cymba concha. Gelombang stimulasi monofasik maupun bifasik. Frekuensi stimulasi yang digunakan adalah 10 – 30 Hz dengan frekuensi yang lazim digunakan adalah 10 Hz, 20 Hz, 25 Hz dan 30 Hz, dengan *pulse wave* 80 – 500 μ s, intensitas 0,5 – 12 mA, sensasi kesemutan, atau subthreshhold dimana pasien tidak merasakan sensasi (Yap *et.al*, 2020; Frangos *et al.*, 2017).

[illegible]

Gambar 3.1 Kerangka Konseptual
PENGARUH PENAMBAHAN STIMULASI....

 Mempengaruhi  Diteliti
  Tidak diteliti

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

NPB dapat disebabkan oleh kerusakan jaringan pada area punggung bawah meliputi otot, tulang, ligamen, diskus intervertebralis, facet joint, dan saraf. Proses tersebut umumnya akan menghasilkan nyeri disebabkan oleh karena pelepasan mediator nyeri yang mengaktifkan jalur nosiseptif yang kemudian di teruskan lagi ke korteks sensorik dan dipersepsikan sebagai nyeri yang dapat dinilai dengan skala nyeri misalnya dengan *Numerical Pain Rating Scale* (NPRS). Modulasi nyeri juga terjadi pada proses nyeri, dimana periaqueductus grey matter menghasilkan opioid endogen untuk mengurangi nyeri, begitu juga dengan locus coeruleus yang memodulasi nyeri melalui jalur noradrenalinergic dan nucleus Raphe melalui jalur serotonergik.

Kerusakan jaringan menghasilkan mediator inflamasi $\text{TNF-}\alpha$ yang dapat menyebabkan sensitisasi sentral dan perifer sehingga nyeri berkembang menjadi nyeri neuropatik dan menjadi kronis bila tidak ditatalaksana dengan baik. Nyeri kronis juga melibatkan faktor biopsikososial (biological, psychological, behavioural, social, dan spiritual) sehingga nyeri menjadi sulit untuk diatasi dan dapat mempengaruhi intensitas nyeri yang dirasakan oleh pasien, sehingga diperlukan tatalaksana khusus terkait nyeri kronis. Faktor psikologi yang mempengaruhi persepsi nyeri diantara adalah depresi dan anxietas. Faktor sosial antara lain perilaku saat situasi tertentu, interaksi dengan lingkungan sekitar (fasilitas kesehatan, tempat kerja, keluarga), kebutuhan (rumah, tempat kerja, finansial, dan lainnya), dan kultur. Faktor biopsikososial tidak diteliti dalam penelitian ini.

Terapi pada NPB kronis meliputi farmakologis dan non-farmakologis. Terapi farmakologis berperan untuk mengurangi kerusakan jaringan, menghambat mediator inflamasi dan transmisi nyeri. Terapi non farmakologis antara lain edukasi, psikologis, latihan, intervensi, operasi, manipulasi, traksi, *lumbal support*, dan modalitas fisik. Terapi psikologis juga berperan dalam mengurangi depresi dan anxietas. Terapi latihan memperbaiki aspek mekanik dari struktur punggung bawah yang berperan dalam menurunkan intensitas nyeri. Terapi latihan berperan dalam mencegah injuri atau *over used* berulang sehingga mencegah kerusakan jaringan yang berulang. Latihan *stretching* meningkatkan fleksibilitas otot sehingga tidak mudah terjadi injuri serta meningkatkan fleksibilitas sendi. Latihan *strengthening* berperan sebagai *bracing* yang dapat mengurangi nyeri dan mencegah injuri berulang. Modalitas fisik yang dapat digunakan antara lain adalah tVNS.

Mekanisme stimulasi nervus vagus dalam menurunkan nyeri, khususnya nyeri kronis adalah; mekanisme pengaktifan anti-inflamasi dapat menghambat mekanisme nosiseptif dan juga menghambat sensitisasi sentral dan perifer melalui penghambatan pelepasan TNF- α . Mekanisme ini meliputi (1) antiinflamasi poros hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) untuk melepaskan kortisol oleh kelenjar adrenal, (2) jalur kolinergik antiinflamasi (CAP) dan (3) jalur antiinflamasi makrofag limfa. tVNS juga mengaktifkan locus coeruleus dan nucleus raphe untuk mengeluarkan noradrenalin dan serotonin yang merupakan jalur modulasi desenden serotonergik dan noradrenergik, (4) tVNS mempengaruhi area limbik yang dapat menurunkan intensitas nyeri melalui aspek psikologi.

Mekanisme pengurangan nyeri stimulasi nervus vagus di tingkat perifer meliputi antiinflamasi HPA axis dan antiinflamasi jalur kolinergik, dan

antiinflamasi makrofag limfa. Aferen vagal dilengkapi dengan Reseptor IL-1 β pada tingkat paraganglia yang menyampaikan informasi ke NTS di mana neuron berada di kelompok A2 noradrenergik diaktifkan dan kemudian memproyeksikan informasi ke zona parvo-seluler PVH sekitar corticotrophin-releasing-factor (CRF) –*containing* neuron. Neuron CRF ini kemudian mengaktifkan pelepasan hormon adreno-corticotrophin oleh hipofisis yang akhirnya akan merangsang pelepasan glukokortikoid oleh kelenjar adrenalin untuk mengurangi peradangan perifer. Sedangkan pada mekanisme antiinflamasi kolinergik, refleks vagovagal anti-inflamasi terjadi akibat serat aferen vagal mengaktifkan serat eferen vagal. Stimulasi nervus vagus transkutan akan menyebabkan rilis ACh di ujung distal VN yang menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α oleh makrofag.

tVNS meningkatkan aktivitas di locus coeruleus dan nucleus raphe dan memoderasi pelepasan norepinefrin di bagian hilir dan serotonin, keduanya terbukti berperan dalam modulasi nyeri. tVNS mempengaruhi sistem limbik yang dapat memperbaiki efek psikologis seperti depresi dan anxietas pada nyeri kronis sehingga dapat membantu mengurangi nyeri.

Berdasarkan mekanisme tVNS meliputi antiinflamasi pada jaringan perifer, penghambatan sensitisasi perifer dan sentral melalui pelepasan TNF- α , modulasi nyeri melalui jalur serotonergik dan noradrenalinergik dan aspek psikologis, modalitas ini berpotensi dalam manajemen nyeri punggung bawah kronis. Dengan demikian stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) diharapkan dapat menurunkan intensitas nyeri yang diukur dengan *numerical pain rating scale* (NPRS) pada pasien nyeri punggung bawah kronis.

3.3 Hipotesis Penelitian

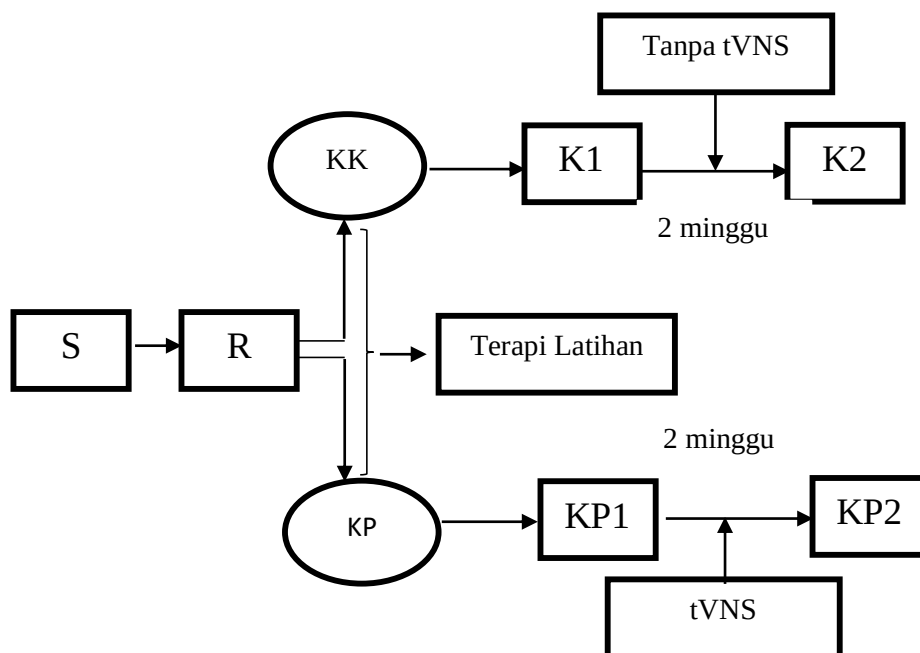
Terdapat pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada terapi latihan terhadap intensitas nyeri yang diukur dengan *numerical pain rating scale* (NPRS) yang lebih baik dibandingkan dengan terapi latihan saja pada pasien nyeri punggung bawah (NPB) kronis.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan kelompok kontrol dan perlakuan (*controlled trial*), data diambil sebelum dan setelah dilakukan perlakuan (*pre-post test*) secara randomisasi (*pre-test and post-test with open trial single blind RCT*). Kelompok kontrol dilakukan observasi sebelum dan setelah menerima terapi latihan. Kelompok perlakuan dilakukan observasi sebelum dan setelah menerima terapi latihan ditambah terapi tVNS dengan frekuensi 25 Hz, durasi 20 menit, 5 x seminggu selama 2 minggu. Kemudian dibandingkan perbedaan luaran antara kelompok kontrol dan perlakuan. Bentuk rancangan penelitian ini dapat dilihat seperti gambar dibawah ini:



Gambar 4.1 Rancangan Penelitian

Keterangan :

S: Sampel

R: Randomisasi

KP: Kelompok perlakuan

KK: Kelompok kontrol

K1: Observasi pertama kelompok kontrol (tanpa tVNS)

K2: Observasi kedua kelompok kontrol (tanpa tVNS)

KP1: Observasi pertama kelompok perlakuan (tVNS)

KP2: Observasi kedua kelompok perlakuan (tVNS)

tVNS: Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

4.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di poliklinik rehabilitasi medik RSUD dr. Soetomo Surabaya.

4.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan selama 2 minggu, mulai bulan Januari 2022.

4.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua pasien nyeri punggung bawah kronis yang menjalani terapi rawat jalan di poliklinik rehabilitasi medik RSUD Dr. Soetomo sejak bulan Januari 2021.

4.4 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah sebagian populasi yang memenuhi kriteria inklusi namun tidak memenuhi kriteria eksklusi.

4.5 Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus: (Lwanga, Lemeshow, and WHO, 1991)

$$n = \frac{2\sigma^2 (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = 7$$

$$\sigma^2 = (1,25)^2 = 1,5625$$

$$n_1 = n_2 = \frac{2 \cdot 1,5625 \cdot (2,813 + 2,576)^2}{(4,9)^2} = 7$$

n = Jumlah sampel

σ^2 = Varians populasi ($\sigma=1,5$) = 2,25 (Topuz *et al.*, 2004)

μ_1 = Rata-rata populasi terbesar = 7,46 (Topuz *et al.*, 2004)

μ_2 = Rata-rata populasi terkecil = 5,33 (Topuz *et al.*, 2004)

α = Tingkat kemaknaan = 1%, maka $Z_\alpha = 2,813$ (dari tabel)

β = Power = 1%, maka $Z_\beta = 2,576$ (dari tabel)

Jumlah subyek pada penelitian ini adalah 7 orang untuk masing-masing kelompok. Ditambahkan 50% untukantisipasi putus uji (4 orang untuk masing-masing kelompok), sehingga jumlah subyek pada masing-masing kelompok adalah 11 orang.

4.6 Kriteria Subjek Penelitian

4.6.1 Kriteria Inklusi

1. Laki-laki atau perempuan usia 18-55 tahun
2. Diagnosis NPB kronis mekanik non organik ≥ 3 bulan hingga ≤ 1 tahun tanpa tanda-tanda *red flags*
3. Skor nyeri NPRS ≥ 4

4. Memahami dan mengerti instruksi

4.6.2 Kriteria Eksklusi

1. Mengonsumsi analgesik selain paracetamol dan NSAID atau mengonsumsi analgesik baru dalam 2 minggu terakhir
2. Menggunakan modalitas lain dalam 1 minggu terakhir.
3. Riwayat nyeri, trauma, dan gangguan kulit (luka bakar atau luka terbuka) pada telinga
4. Riwayat nyeri pada wajah
5. Menggunakan implan logam termasuk alat pacu jantung
6. Kehamilan
7. Riwayat penyakit jantung (gangguan irama jantung, penyakit jantung coroner)
8. Riwayat gangguan neurologis (termasuk kejang atau epilepsi)
9. Riwayat depresi sedang-berat (Skor HDRS ≥ 17)
10. Riwayat vasovagal syncope
11. Riwayat alergi logam pada kulit
12. Ketergantungan alkohol dan obat-obat terlarang
13. Gangguan komunikasi
14. Obesitas grade II (BMI ≥ 30 kg/m² menurut klasifikasi ASIA)
15. Menolak untuk ikut serta dalam penelitian

4.6.3 Kriteria Putus Uji

1. Subjek penelitian tidak bersedia melanjutkan penelitian dengan sebab apapun

2. Subjek tidak datang 2 kali latihan terjadwal
3. Subjek tidak datang 3 kali stimulasi terjadwal
4. Subjek mengalami alergi pada area stimulasi yang menetap setelah pemberian stimulasi

4.7 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini meliputi:

1. Variabel Bebas (independen): Stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) 5 x seminggu selama 2 minggu, terapi latihan 2 x seminggu selama 2 minggu.
2. Variabel Tergantung (dependen): *Numerical Pain Rate Scales* (NPRS).
3. Variabel Terkendali: obat-obatan yang dikonsumsi, penyebab NPB

4.8 Definisi Operasional

1. Nyeri punggung bawah adalah nyeri yang terletak diantara costal margin dan gluteal folds. Nyeri punggung bawah kronis menetap lebih dari sama dengan 3 bulan hingga kurang dari sama dengan 1 tahun. Penyebab nyeri punggung bawah kronis adalah faktor mekanik non organik termasuk didalamnya spasme otot lumbosacral, canal stenosis grade 1, herniasi diskus tipe buldging dan protruding, spondilosis lumbal, spondylolisthesis grade 1 dan 2. Subjek penelitian tidak menggunakan obat baru dalam 2 minggu terakhir.
2. *Red flags* adalah faktor resiko LBP sekunder merupakan keadaan patologis yang memerlukan perhatian dan kemungkinan tindakan segera antara lain anak <18 tahun dengan nyeri berat atau onset >55 tahun, riwayat trauma dengan kekerasan, trauma ringan pada pasien manula,

nyeri non mekanik (nyeri yang tidak diakibatkan oleh gerakan, nyeri konstan dan progresif pada malam hari), riwayat kanker, penggunaan steroid sistemik, penyalahgunaan obat, infeksi HIV, penurunan berat badan, penyakit sistemik dengan tanda infeksi seperti demam atau keringat malam, keterbatasan gerak yang berat dan menetap atau nyeri hebat dengan gerakan minimal, deformitas struktural, kesulitan miksi, hilangnya tonus sfingter anal atau inkontinensi fekal, saddle anesthesia, kelemahan motorik yang memberat dan meluas atau gangguan gait, morning stiffness yang berkepanjangan, keterlibatan sendi perifer, Iritis, skin rash, colitis, urethral discharge, kecurigaan kelainan inflamasi (ankylosing spondylitis), riwayat keluarga dengan penyakit rematik atau kelainan struktural (Lampiran 5) (Negrini *et al.*, 2010).

3. tVNS adalah program stimulasi listrik nervus vagus yang diberikan secara transkutan. Menggunakan alat stimulasi listrik transkutan dengan elektroda khusus yang diletakkan di kulit telinga (*cymba conchae*). Frekuensi stimulasi 25 Hz, intensitas sesuai toleransi pasien, durasi 20 menit, diberikan 5 x seminggu selama 2 minggu oleh dokter peneliti (Lampiran 7).
4. Terapi latihan pada nyeri punggung bawah kronis adalah terapi latihan dengan supervise fisioterapis berdasarkan resep dokter spesialis kedokteran fisik dan rehabilitasi yang berupa latihan nafas, perbaikan postur, latihan peregangan dan latihan penguatan sesuai lampiran 6. Latihan dilakukan 2 x seminggu, tiap sesi 30 menit, selama 2 minggu yang dipimpin oleh fisioterapis (Lampiran 6). Semua subjek penelitian,

setelah 2 minggu, akan dievaluasi ulang oleh dokter rehabilitasi medis untuk mendapatkan tatalaksana KFR selanjutnya.

5. Numerical Pain Rate Scales (NPRS) adalah persepsi responden mengenai tingkat nyeri yang dirasakan sebelum dan sesudah diberikan tVNS 5 x seminggu selama 2 minggu, yang ditunjukkan dengan cara responden melaporkan tingkat nyeri dengan skala nyeri dari angka 0 sampai 10 (kategori tidak nyeri sampai nyeri berat). Skala 0 = tidak ada nyeri, Skala 1-3 = nyeri ringan, Skala 4-6 = nyeri sedang, Skala 7-10 = nyeri berat (Lampiran 9) (Karcioglu *et al.*, 2018).
6. Obat analgesik adalah obat-obatan yang digunakan untuk menghilangkan atau mengurangi nyeri seperti paracetamol dan NSAID sesuai dengan yang diresepkan kepada pasien. Pasien yang mengkonsumsi analgesik baru dalam 2 minggu terakhir dieksklusikan dari penelitian.
7. Modalitas yang dapat digunakan selama penelitian selain tVNS adalah icing. Subjek yang mendapat modalitas selain tVNS dan icing dalam 1 minggu terakhir dieksklusikan dari penelitian.
8. Nyeri telinga adalah semua nyeri di daerah telinga yang bersifat primer atau sekunder (Coulter and Kwon, 2021).
9. Trauma telinga adalah semua jenis trauma pada telinga luar yang menyebabkan hematoma, laserasi, avulsi atau fraktur. Nyeri wajah adalah semua jenis nyeri di daerah yang dibatasi oleh mata dan mandibular bagian bawah termasuk rongga mulut (Van Deun *et al.*, 2020).

10. Gangguan kulit adalah adanya luka bakar atau luka terbuka di daerah yang akan dilakukan stimulasi.
11. Nyeri wajah adalah semua jenis nyeri di daerah yang dibatasi oleh mata dan mandibular bagian bawah termasuk rongga mulut (Van Deun *et al.*, 2020).
12. Implan logam adalah alat kesehatan dengan komponen logam yang ditempatkan ke dalam rongga tubuh manusia melalui cara operasi yang dimaksudkan untuk tetap disana dalam waktu yang lama termasuk cochlear implant (FDA, 2019).
13. Memakai alat pacu jantung adalah pasien yang menggunakan alat pacu jantung (pacemaker) baik transkutan maupun implan.
14. Kehamilan adalah periode dimana fetus berkembang didalam rahim.
15. Kelainan irama jantung adalah kelainan irama jantung apapun selain dari irama sinus dengan frekuensi 60-100 x / menit.
16. Riwayat penyakit jantung koroner adalah penyakit jantung koroner yang terdiagnosis saat ini atau terdahulu. Atau didapatkan adanya gambaran penyakit jantung koroner dari ECG.
17. Kejang adalah ledakan aktivitas listrik yang tak terkendali yang menyebabkan kelainan sementara pada tonus atau gerakan otot (kekakuan, kedutan), perilaku, sensasi atau keadaan kesadaran.
18. Epilepsi adalah kelainan pada sistem saraf pusat yang menyebabkan kondisi kejang, periode perilaku yang tak biasa, hingga hilang kesadaran.
19. Depresi adalah kelinan medis yang berpengaruh secara negatif terhadap perasaan, pikiran, dan aksi. Depresi menyebabkan perasaan sedih atau

hilang ketertarikan terhadap aktivitas dan memberikan berbagai masalah fisik serta emosional yang dapat menurunkan fungsi baik di rumah atau di tempat kerja. Skor depresi diukur menggunakan instrument Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) yang terdapat pada lampiran 12. Pada penelitian ini pasien dengan depresi sedang-berat (Skor HDRS ≥ 17).

20. Vasovagal syncope adalah segala bentuk episode sinkop yang disebabkan oleh kegagalan autoregulasi tekanan darah, sehingga terjadi penurunan tekanan perfusi otak yang mengakibatkan hilangnya kesadaran sementara (Jeanmonod *et al.*, 2021).
21. Alergi logam pada kulit adalah reaksi alergi pada kulit akibat paparan metal seperti perhiasan.
22. Ketergantungan alkohol adalah kondisi medis kronis yang mencakup riwayat minum berlebihan saat ini atau di masa lalu, keinginan kuat untuk mengonsumsi alkohol, terus menggunakan meskipun memiliki masalah berulang dengan minum dan ketidakmampuan mengontrol konsumsi alkohol (CDC, 2014).
23. Ketergantuan obat-obat terlarang adalah kondisi ketergantungan terhadap obat terlarang yang mencakup obat yang dilarang untuk diproduksi, dijual, atau dimiliki, penyalahgunaan obat-obatan non-medis atau ekstra medis (obat yang tersedia di apotek), dan zat psikoaktif lainnya (legal atau ilegal) yang berpotensi digunakan dengan cara berbahaya (MCDS, 2011).
24. Gangguan komunikasi adalah pasien dengan gangguan dalam mengerti perintah atau mengekspresikan maksud/keinginannya.

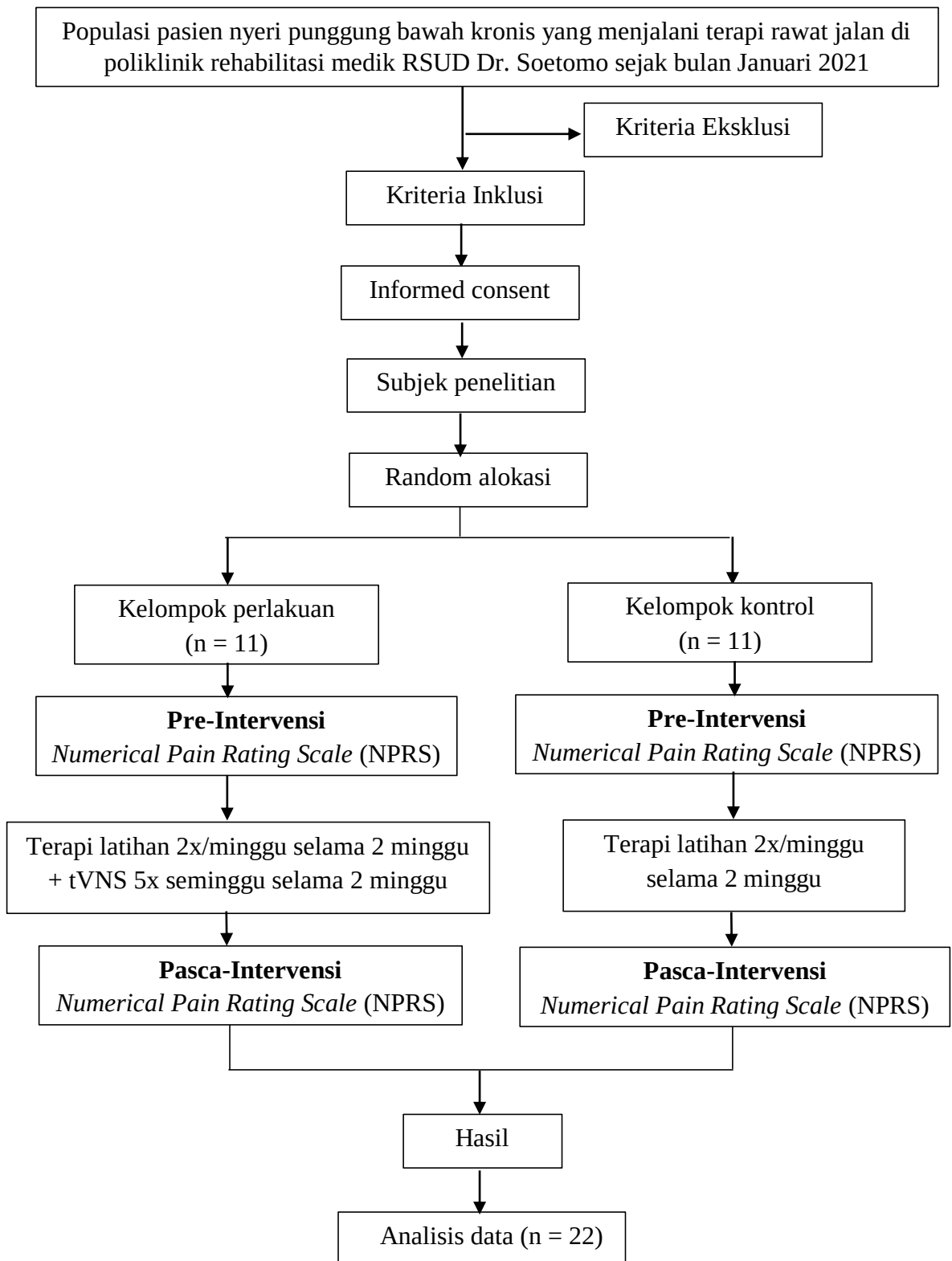
25. Berat badan peserta diukur menggunakan alat pengukur berat badan yang telah diterima oleh institusi yang berwenang dan dinyatakan dalam satuan kilogram (alat pengukur berat badan merk Onemed).
26. Tinggi badan peserta yang diukur dalam posisi berdiri tegap tanpa alas kaki, pandangan lurus ke depan, kedua lengan berada di samping, posisi lutut tegak/tidak menekuk, kepala, punggung, bokong, betis dan tumit menempel pada bidang vertikal/tembok/dinding dan subjek dalam keadaan rileks menggunakan alat pengukur tinggi badan yang telah ditera oleh institusi yang berwenang dinyatakan dalam satuan sentimeter (alat pengukur tinggi badan merk Stature Meter).
27. Body Mass Index (BMI) atau indeks massa tubuh adalah indeks perhitungan berat badan dalam kilogram dibagi kuadrat tinggi badan dalam meter, dinyatakan dalam satuan kg/m². Subjek dengan obesitas grade II (BMI ≥ 30 kg/m² menurut klasifikasi ASIA) akan di eksklusikan dari penelitian (lampiran 19).
28. Memahami dan mengerti perintah adalah kondisi kognisi subjek, sehingga semua penjelasan dan instruksi dapat dijalankan dengan baik. Hal ini ditentukan dengan pemeriksaan Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina) dan diperoleh skor >26 (Lampiran 11).
29. Menolak untuk ikut serta dalam penelitian adalah pasien yang tidak menyetujui dan atau tidak bersedia menandatangani kesediaan untuk ikut serta dalam penelitian.

4.9 Instrumen Penelitian

Instrumen yang dipakai pada penelitian ini adalah:

1. Alat stimulasi nervus vagus transkutan
2. Elektrokardiografi (EKG)
3. Lembar penilaian skala nyeri dengan *Numerical Pain Rate Scale* (NPRS)
4. Pulse Oxymeter merk Elitech.
5. Tensimeter (digital, merk Omron).
6. Stetoskop merk Riester.
7. *Stopwatch*.
8. Pulpen
9. Kursi/Meja
10. Lembar penilaian dan pengumpulan data subjek penelitian dan alat tulis.
11. *Emergency kit* (lampiran)

4.10 Alur Penelitian



Gambar 4.2 Alur Penelitian

4.11 Cara Kerja

1. Peneliti menyerahkan surat ijin permohonan penelitian dan proposal penelitian ke Bagian Penelitian dan Pengembangan (LitBang) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Bila Kelaikan Etik sudah disetujui, peneliti menerima Sertifikat Kelaikan Etik.
3. Penelitian dilakukan setelah mendapat ijin dari kepala instalasi rehabilitasi medik RSUD Dr. Soetomo.
4. Persiapan alat dan bahan untuk penelitian.
5. Subjek pasien nyeri punggung bawah kronis poliklinik rehabilitasi medik RSUD Dr. Soetomo yang telah memenuhi kriteria inklusi diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian serta prosedur pemeriksaan (lampiran 1). Jika subjek bersedia, maka subjek diminta untuk menandatangani lembar persetujuan menjadi subjek penelitian (lampiran 2). Subjek berhak mengundurkan diri dan mengisi lembaran pengunduran diri (Lampiran 3).
6. Pengambilan data karakteristik subjek (nama dan umur), pemeriksaan subjektif (anamnesis) dan pemeriksaan fisik (pengukuran berat badan, tinggi badan, denyut nadi, tekanan darah, saturasi oksigen, elektrokardiografi, skor HDRS dan pemeriksaan lain yang diperlukan untuk mengetahui kriteria inklusi dan eksklusi). Semua data dicatat pada lembar pengumpulan data (Lampiran 4).

7. Untuk menilai risiko paparan terhadap virus Covid-19, subjek penelitian dilakukan skrining dengan menggunakan *Instrument Self Assesment* risiko Covid-19 yang dikeluarkan Kemenkes (lampiran 13). Apabila subjek mempunyai risiko tinggi terpapar virus Covid-19, subjek dirujuk ke pelayanan kesehatan.
8. Untuk mengurangi bias penelitian maka dilakukan random alokasi dimana kelompok kontrol dan perlakuan akan dialokasikan di dua tempat berbeda. Pemilihan kedua tempat tersebut dilakukan secara randomisasi dengan amplop tertutup.
9. Skala nyeri NPRS akan diukur sebelum pemberian latihan dan penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) 5x seminggu selama 2 minggu pada kelompok perlakuan dan sebelum pemberian latihan pada kelompok kontrol. Protokol penilaian terlampir pada lampiran 9.
10. Subjek penelitian kelompok perlakuan diminta mengikuti program tVNS selama 20 menit setiap sesi sebanyak 5 kali perminggu selama 2 minggu sesuai protokol tVNS (Lampiran 7) dan terapi latihan 2 kali seminggu selama 2 minggu (Lampiran 6). Subjek penelitian kelompok kontrol diminta mengikuti terapi latihan 2 kali seminggu selama 2 minggu (Lampiran 6).

11. Untuk keamanan dan pelaksanaan stimulasi yang benar, stimulasi akan diberikan oleh 2 orang dokter selaku peneliti, dan stimulasi harus sesuai dengan protokol stimulasi selama pandemi Covid-19 (Lampiran 13). Selama program subjek diminta mengisi kartu pengawasan stimulasi setiap kali pemberian stimulasi untuk membantu pemantauan (Lampiran 8).
12. Pengukuran akhir akan dilakukan 1 hari setelah pasien menyelesaikan stimulasi terakhir, pasien akan dinilai ulang skala nyeri NPRS.
13. Pengukuran skala nyeri NPRS dilakukan oleh pemeriksa yang tidak mengetahui apakah subjek merupakan kelompok kontrol atau perlakuan.
14. Seluruh data penelitian dimasukan ke dalam lembar pengumpulan data.
15. Dilakukan analisis data, dibandingkan skala nyeri pada subjek saat pertama dan terakhir kali pengukuran.

4.12 Teknik Analisis Data

Dilakukan analisis data:

- a. Uji normalitas data menggunakan *exact test Monte-Carlo*, jika data berdistribusi normal maka dilakukan uji analisis parametrik dan jika data berdistribusi tidak normal maka dilakukan uji analisis statistik nonparametrik.
- b. Untuk Membandingkan skala nyeri NPRS sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok (kontrol dan perlakuan) digunakan uji t data berpasangan (*paired t-test*) bila data berdistribusi normal atau uji *Wilcoxon Signed Rank test* bila data berdistribusi tidak normal.

- c. Untuk Membandingkan nilai post dan selisih nilai antara kelompok perlakuan dan kontrol digunakan uji t2 sampel bebas (*unpaired t-test*) bila data berdistribusi normal atau uji Mann Whitney test bila data berdistribusi tidak normal.
- d. Nilai p dianggap bermakna bila $p < 0,05$.
- e. Perhitungan *effect size* (*Cohen's d*) untuk membandingkan efisiensi penurunan skala nyeri NPRS antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

4.13 Etika Penelitian

4.13.1 Kelaikan Etik

Kelaikan etik diajukan ke Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

4.13.2 Lembar persetujuan (*informed consent*)

Diberikan kepada responden yang akan mengikuti penelitian. Peneliti menjelaskan maksud dan tujuan penelitian dilakukan, jika responden bersedia mengikuti penelitian maka menandatangani lembar persetujuan tersebut.

4.13.3 Kerahasiaan (*confidentiality*)

Kerahasiaan informasi yang diperoleh dari subjek penelitian dijamin oleh peneliti. Hanya satu kelompok tertentu saja yang akan dilaporkan dan disahkan pada hasil penelitian.

4.14 Jadwal dan Biaya Penelitian

Penelitian dilakukan mulai bulan Januari 2022, dengan biaya penelitian ditanggung oleh peneliti.

Tabel 4.1 Jadwal Penelitian:

Jadwal / Bulan	Bulan I	Bulan II	Bulan III	Bulan IV	Bulan V
Pengambilan data	X	X			
Pengolahan dan analisis data			X	X	
Penyusunan laporan penelitian			X	X	
Presentasi hasil penelitian					X

Tabel 4.2 Rincian Biaya Penelitian:

Keterangan	Jumlah	Biaya satuan	Biaya total
Elektrode telinga	11	Rp. 30.000,00	Rp. 330.000,00
Dokumen	22	Rp. 48.000,00	RP. 1.056.000,00
Faceshield	22	Rp. 10.000,00	Rp. 220.000,00
Transport Pasien	198	Rp. 50.000,00	Rp. 9.900.000,00
Konsumsi	198	Rp. 15.000,00	Rp. 2.970.000,0
Latihan	44	Rp. 50.000,00	Rp. 2.200.000,00
TENS	110	Rp. 80.000,00	Rp. 8.800.000,00
Pendaftaran	22	Rp. 45.000,00	Rp. 990.000,00

4.15 Personalia Penelitian

Peneliti: Muhammad Jasman Erwin Halim, dr.

Pembimbing 1: I Putu Alit Pawana, dr., Sp.K.F.R., M.S. (K)

Pembimbing 2: Lydia Arfianti, dr., Sp.K.F.R., M.S. (K)

Pembimbing Statistik: Dr. Soenarnatalina M, Ir., M. Kes

BAB V

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Poli Rawat Jalan Instalasi Rehabilitasi Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama empat bulan sejak bulan Juni 2022 sampai bulan September 2022. Penelitian yang dilakukan telah mendapatkan sertifikat kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan nomor 070 / 465 / 102.6.3.3 / Litb / 2022. Berdasarkan rumus penghitungan sampel yang mengacu pada penelitian Topuz *et al.* (2004) didapatkan 11 subjek penelitian untuk masing-masing kelompok.

Peserta yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi diacak untuk menentukan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Total subjek penelitian adalah 22 orang, yang terbagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol yang mendapatkan terapi latihan dan kelompok perlakuan yang mendapatkan terapi latihan sama seperti kelompok kontrol dan ditambahkan terapi stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS). Terapi latihan yang diberikan mengacu kepada panduan dari ACSM yang terdiri dari latihan napas 4 x 8 detik, koreksi postur 4 x 15 detik, latihan *core strengthening* dengan *abdominal drawing in* (2 set, 8 repetisi, 8 detik) dan *cat and camel* (2 set, 8 repetisi, 8 detik), dan latihan *stretching* dengan *pelvic tilt* (4 x 15 detik), *single knee to chest* (4 x 15 detik), dan *double knee to chest* (4 x 15 detik). Terapi latihan diberikan 2 x seminggu selama 2 minggu (ACSM, 2018). Terapi tVNS diberikan pada *concha* dan *cymba concha* dengan gelombang *rectangular*, bifasik simetris frekuensi 25 Hz, *pulse width* 250 mikrodetik, durasi 20 menit, intensitas sesuai toleransi pasien. tVNS diberikan 5 kali seminggu selama 2 minggu. Stimulasi tVNS diberikan dengan observasi tanda-

tanda vital dan keluhan yang dilakukan berkala, yaitu sebelum, saat stimulasi (setiap 5 menit) dan 30 menit setelah stimulasi selesai. Semua subjek penelitian dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dapat menyelesaikan penelitian sampai akhir. Tidak didapatkan adanya keluhan dan efek samping selama stimulasi tVNS dan latihan pada semua subjek penelitian. Pada akhir penelitian, dilakukan analisis data terhadap 11 orang dari kelompok kontrol dan 11 orang dari kelompok perlakuan.

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian dan Data Subjek Sebelum Perlakuan

Karakteristik subjek penelitian dirinci pada Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian pada kedua kelompok sebelum perlakuan

	Kelompok kontrol (n = 11)	Kelompok perlakuan (n = 11)	<i>p-value</i>
Jenis Kelamin ¹			0.611
Laki-laki	9 (81.8)	8 (72.7)	
Perempuan	2 (18.2)	3 (27.3)	
Usia (tahun) ²	44.91 ± 10.07	40.73 ± 10.68	0.356
BB (kg) ²	67.91 ± 14.80	67.09 ± 11.97	0.888
TB (cm) ²	166.64 ± 9.26	164.64 ± 8.64	0.606
BMI (kg/m²) ²	24.84 ± 3.63	24.92 ± 3.59	0.961
NPRS pre (skor) ²	5.82 ± 1.07	5.45 ± 1.12	0.449
HDRS pre (skor) ²	4.45 ± 3.67	4.45 ± 3.85	1.000
SF36 pre (skor) ²	67.09 ± 13.13	67.56 ± 11.37	0.913

Nilai dinyatakan sebagai ¹jumlah (persentase) dan ²mean ± standar deviasi. *P-value* didasarkan pada ¹*Chi-square test* dan ²*Independent t-test*. Signifikan bila *p-value* < 0,05.

Rerata usia pasien pada kelompok kontrol adalah 44.91 ± 10.07 tahun dengan rentang usia antara 31-55 tahun, sedangkan pada kelompok perlakuan adalah 40.73 ± 10.68 tahun dengan rentang usia antara 21-55 tahun. Karakteristik usia subjek penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antar dua kelompok dengan *p*= 0.356.

Rerata berat badan kelompok kontrol adalah 67.91 ± 14.80 kg dengan rentang berat badan antara 50-93 kg, sedangkan kelompok perlakuan adalah 67.09 ± 11.97 kg dengan rentang berat badan 52-86 kg. Karakteristik berat badan subjek penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antar dua kelompok dengan $p = 0.888$.

Rerata tinggi badan kelompok kontrol adalah 166.64 ± 9.26 cm dengan rentang tinggi badan 144-178 cm, sedangkan kelompok perlakuan adalah 164.64 ± 8.64 cm dengan rentang tinggi badan 150-177 cm. Karakteristik tinggi badan subjek penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antar dua kelompok dengan $p = 0.606$. Rerata BMI kelompok kontrol adalah 24.84 ± 3.63 kg/m² dengan rentang BMI 19.4-29.68 kg/m², sedangkan kelompok perlakuan adalah 24.92 ± 3.59 kg/m² dengan rentang BMI 18.7-29.5 kg/m². Karakteristik BMI subjek penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antar dua kelompok dengan $p = 0.961$.

Rerata nilai NPRS sebelum terapi pada kelompok kontrol adalah 5.82 ± 1.07 dengan rentang skor 4-7, sedangkan kelompok perlakuan adalah 5.45 ± 1.12 dengan rentang skor 4-7. Karakteristik NPRS subjek penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antar dua kelompok dengan $p = 0.449$. Rerata nilai HDRS sebelum terapi pada kelompok kontrol adalah 67.09 ± 13.13 , dengan rentang skor 0-12, sedangkan kelompok perlakuan adalah 4.45 ± 3.85 dengan rentang skor 0-12. Karakteristik HDRS subjek penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antar dua kelompok dengan $p = 1.000$.

Rerata nilai SF36 sebelum terapi pada kelompok kontrol adalah 67.09 ± 13.13 , dengan rentang skor 41.16-85.1, sedangkan kelompok perlakuan adalah 67.56 ± 11.37 dengan rentang skor 52.36-85.69. Karakteristik SF36 subjek

penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna antar dua kelompok dengan $p = 0.930$. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar nilai rerata masing-masing karakteristik awal sebelum perlakuan pada kedua kelompok. Hal ini berarti kelompok adalah homogen.

Pada penelitian ini tidak dilakukan klasifikasi dan analisis terhadap level aktivitas dari subjek penelitian pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol.

5.2 Perbandingan Nilai *Numerical Pain Rating Scale* (NPRS) Sebelum dan Setelah Terapi Pada Masing-Masing Kelompok

Penilaian NPRS dilakukan pada awal dan akhir dari penelitian. Nilai NPRS antara kelompok perlakuan sebelum dan setelah pemberian terapi latihan ditambah tVNS dan pada kelompok kontrol sebelum dan setelah pemberian terapi latihan ditunjukkan pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Nilai *Numerical Pain Rating Scale* (NPRS) pada Kedua Kelompok (Sebelum dan Setelah Perlakuan)

	Kontrol (n=11)			Perlakuan (n=11)		
	Sebelum	Setelah	<i>p-value</i>	Sebelum	Setelah	<i>p-value</i>
NPRS (skor)	5.82 ± 1.07	3.27 ± 1.61	<0,001	5.45 ± 1.12	1.73 ± 1.27	<0,001

Signifikan bila $p\text{-value} < 0,05$

Berdasarkan tabel 5.2, pada kelompok yang diberikan perlakuan, rerata nilai NPRS sebelum diberikan terapi tVNS adalah 5.45 ± 1.12 , dan rerata setelah diberikan terapi tVNS adalah 1.73 ± 1.27 . Berdasarkan uji statistik parametrik (*paired t-test*) didapatkan perbaikan yang bermakna pada nilai NPRS pada kelompok perlakuan ($p = <0.001$).

Pada kelompok kontrol, rerata nilai NPRS pada penilaian awal adalah 5.82 ± 1.07 dan rerata pada evaluasi akhir adalah 3.27 ± 1.61 . Berdasarkan uji parametrik (*paired t-test*) didapatkan perbaikan yang bermakna pada nilai NPRS pada kelompok kontrol ($p < 0,001$).

5.3 Perbandingan Selisih Nilai *Numerical Pain Rating Scale* (NPRS) Sebelum dan Setelah Terapi Antara Kedua Kelompok

Selisih (delta) nilai NPRS antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ditunjukkan pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Data Delta Nilai *Numerical Pain Rating Scale* (NPRS) pada Kelompok Perlakuan dan Kontrol

	Kontrol (n=11)	Perlakuan (n=11)	<i>p-value</i>
Δ NPRS (skor)	2.55 ± 1.57	3.73 ± 1.67	0,104

Signifikan bila *p-value* < 0,05

Berdasarkan tabel 5.3, rerata delta nilai NPRS kelompok perlakuan yang diberikan terapi latihan ditambah tVNS selama 2 minggu (10x) adalah 3.73 ± 1.67 , sedangkan kelompok kontrol adalah 2.55 ± 1.57 . Berdasarkan uji statistik *independent t-test* tidak didapatkan perbedaan bermakna antara perbaikan nilai NPRS antar kelompok ($p = 0.104$).

Nilai besarnya *effect size* setelah pemberian terapi tVNS selama 2 minggu dihitung dengan Cohen's d. Hasil *effect size* pada kelompok perlakuan sebesar 2.22 yang menunjukkan bahwa terapi pada kelompok ini memberikan efek sangat besar pada perbaikan nilai NPRS, sedangkan hasil *effect size* pada kelompok kontrol sebesar 1.62 yang menunjukkan bahwa terapi pada kelompok ini memberikan efek besar pada perbaikan nilai NPRS.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik awal subjek penelitian berdasarkan variabel usia, jenis kelamin, berat badan (BB), tinggi badan (TB), *body mass index* (BMI) dan nilai total *Short Form Health Survey – 36* sebelum terapi (SF-36 *pre*). Data-data tersebut dilakukan uji normalitas dengan uji *exact test Monte-Carlo*. Hasil yang ditunjukkan pada uji normalitas adalah berdistribusi normal ($p\text{-value} > 0.05$) lalu dilanjutkan dengan uji homogenitas parametrik (*independent samples t-test*) untuk semua variabel. Hasil uji homogenitas menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada semua variabel yaitu usia, jenis kelamin, berat badan (BB), tinggi badan (TB), *body mass index* (BMI), skor NPRS, skor HDRS, dan nilai SF-36 sebelum terapi dengan $p\text{-value} > 0,05$.

Perbandingan karakteristik subjek kelompok intervensi dan kelompok kontrol pada penelitian ini serupa dengan penelitian Kutlu *et. al.*, yang meneliti pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada terapi latihan terhadap keluhan nyeri dan kualitas hidup pasien fibromyalgia, didapatkan tidak terdapat perbedaan karakteristik subjek penelitian pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol pada karakteristik usia ($p = 0.731$), jenis kelamin (semua subjek berjenis kelamin perempuan), berat badan ($p = 0.493$). Tidak didapatkan perbedaan pada skor depresi *Beck Depression Scale* ($p = 0.744$), skor *anxietas* ($p = 0.776$), dan skor nyeri VAS ($p = 0.451$), juga tidak didapatkan perbedaan pada beberapa aspek penilaian kualitas hidup dengan SF-36 (Kutlu *et.al.*, 2020).

6.2 Perbandingan Nilai *Numerical Pain Rating Scale* (NPRS) Sebelum dan Setelah Terapi Pada Masing-Masing Kelompok.

Nilai nyeri NPRS sebelum dan setelah terapi tVNS ditambah terapi latihan menunjukkan perbaikan yang bermakna secara statistik pada kelompok perlakuan yang diberikan tVNS ditambah terapi latihan ($p\text{-value} < 0,001$). Hasil dari penelitian ini serupa dengan studi yang dilakukan oleh Kutlu *et.al.*, pada subjek nyeri kronis fibromyalgia didapatkan hasil perbaikan signifikan pada kelompok intervensi dilihat dari skor nyeri *Visual Analog Scale* (VAS) setelah diberikan terapi tVNS ditambah terapi latihan. Stimulasi tVNS diberikan pada *tragus* dan *concha* di kedua telinga dengan frekuensi 10 Hz, durasi kurang dari 500 mikrodetik, intensitas sesuai ambang sensorik pasien selama 30 menit tiap sesi yang dilakukan 5 kali seminggu selama 4 minggu terapi. Terapi latihan terdiri dari latihan *stretching*, latihan penguatan tubuh, ekstremitas atas dan ekstremitas bawah, serta koreksi postur yang diberikan 5 x seminggu selama 4 minggu (Kutlu *et. al.*, 2020).

Pada penelitian ini, ditinjau dari lama pemberian terapi stimulasi, tVNS yang diberikan pada *concha* dan *cymba concha* dengan frekuensi 25 Hz, *pulse width* 250 mikrodetik, intensitas sesuai ambang sensorik pasien, diberikan 5 kali seminggu selama 2 minggu disertai dengan terapi latihan 2 x seminggu selama 2 minggu sudah dapat memberikan perbaikan skor nyeri NPRS yang signifikan dibandingkan sebelum terapi. Penelitian ini menunjukkan efek dini penambahan tVNS pada terapi latihan yang signifikan dalam memperbaiki keluhan nyeri.

Sebuah penelitian RCT pada pasien sistemik lupus eritematosus (SLE) dengan nyeri muskuloskeletal $VAS \geq 4$ dan keluhan *fatigue* juga menunjukkan efek dini pemberian tVNS dalam memperbaiki keluhan nyeri. Sebanyak 18 subjek

dibagi menjadi kelompok stimulasi dan kelompok *sham stimulation*, tVNS yang diberikan pada *cymba concha* selama 5 menit dengan dosis 30 Hz, *pulse width* 300 mikrosekon, intensitas toleransi sensori maksimum tanpa nyeri pada concha. tVNS yang diberikan selama 4 hari berturut-turut, menurunkan intensitas nyeri dan keluhan *fatigue* lebih baik dibandingkan kelompok *sham stimulation* saat dilakukan penilaian pada hari ke-5 ($p=0.02$) (Aranow C. *et.al.*, 2020).

Sebuah penelitian pada pasien osteoarthritis tangan dengan keluhan nyeri VAS ≥ 4 , sebanyak 18 subjek mendapatkan stimulasi tVNS diberikan pada *cymba concha* dengan frekuensi 25 Hz, *pulse width* 50 mikrosekon, intensitas ditingkatkan bertahap mencapai 15 mA atau dibawah ambang sensori yang menyebabkan sensasi tidak nyaman, setiap subjek mendapat stimulasi 1 jam per hari selama 4 minggu, didapatkan 16 dari 18 pasien mengalami perbaikan keluhan nyeri yang signifikan ($p 0.04$) (Courties A. *et. al.*, 2022).

Penelitian Marsal *et.al.* di Barcelona menilai efek pemberian tVNS pada pasien dengan RA, diukur dengan VAS, didapatkan perbaikan pada keluhan nyeri sendi setelah pemberian tVNS selama 12 minggu ($p 0.001$) (Marsal, S. *et.al*, 2020). Penelitian Tarn, J. *et.al.*, meneliti efek tVNS pada keluhan *fatigue* dan imun respon pada subjek dengan Primary Sjögren's Syndrome. tVNS diberikan dengan gammaCore *device emits a low-voltage* (1 milidetik, 5 kHz) diberikan gelombang *burst* frekuensi 25 Hz selama 90 detik. tVNS diberikan 2 x 90 menit sehari selama 26 hari. Saat follow up di hari ke-28 didapatkan 12 dari 15 subjek mengalami perbaikan keluhan *fatigue* (Tarn J. *et.al.*, 2018).

Pada penelitian ini didapatkan kelompok kontrol yang mendapat terapi latihan 2 x seminggu selama 2 minggu tanpa terapi tVNS juga mengalami

perbaikan yang signifikan untuk skor nyeri NPRS. Ini menunjukkan bahwa latihan yang terdiri dari latihan napas, koreksi postur, latihan *stretching* (*single knee to chest*, *double knee to chest* dan *pelvic tilt*), dan latihan *strengthening core muscle* (*abdominal drawing in* dan *cat and camel*) memberikan manfaat pada nyeri punggung bawah kronis non spesifik dalam memperbaiki keluhan nyeri bahkan jika dilakukan penilaian dini. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa latihan merupakan modalitas yang efektif dalam menurunkan nyeri punggung bawah kronis. Penelitian Velde MR. dan Mierau pada 258 pasien dengan nyeri punggung bawah kronis didapatkan setelah 6 minggu intervensi dengan latihan aerobik 5 sampai 20 menit, dan diikuti dengan latihan *stretching* 5 menit, dan latihan *endurance* 1-3 set sebanyak 15 repetisi, dilakukan 3 x seminggu, didapatkan perubahan keluhan nyeri yang menurun 31% ($p < 0.00$) (Velde MR. and Mierau, 2000).

Menurut Felipe *et.al.*, latihan juga memiliki efek analgesik untuk menurunkan intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis. Latihan penguatan, koreksi postur dan peregangan dapat menurunkan nyeri dengan pendekatan biomekanik. Selain itu, latihan peregangan akan merangsang ujung saraf bebas yang sensitif terhadap rangsangan mekanis. Rangsangan ini, ditransmisikan oleh jalur aferen dengan kaliber yang lebih besar dan kecepatan konduksi yang lebih besar daripada jalur aferen nosiseptif yang selanjutnya memodulasi nyeri melalui mekanisme *gate controll* (Felipe *et.al.*, 2022).

Penelitian Taimalea *et. al.* pada 125 pasien dengan nyeri punggung bawah kronis didapatkan setelah 12 minggu intervensi dengan latihan penguatan dan *stretching* didapatkan perubahan keluhan nyeri yang menurun 50 % ($p < 0.0001$)

(Taimalea *et. al.*, 2000). Penelitian Leggett *et. al.* pada 412 pasien dengan nyeri punggung bawah kronis didapatkan setelah 8 minggu intervensi dengan latihan penguatan, latihan *endurance* dan *stretching* didapatkan perubahan keluhan nyeri yang menurun 50 % yang diukur dengan SF-36 ($p < 0.0001$) (Leggett *et. al.*, 1999). Penelitian Geiser ME. *et. al.* sebanyak 72 subjek yang diberikan latihan spesifik yang terdiri dari koreksi postur, latihan *stretching*, dan latihan penguatan, kelompok lain diberikan latihan non spesifik meliputi *stretching quadriceps*, *double* atau *single knee to chest*, *stretching hamstring* dan *prone on elbows* serta diberikan latihan *aerobic*, latihan diberikan 3 x seminggu selama 6 minggu. Didapatkan latihan efektif dalam memberikan penurunan keluhan nyeri dan disabilitas ($p < 0.04$ dan $p < 0.05$) (Geisser, ME. *et.al.*, 2005).

6.3 Perbandingan Perbedaan Nilai Numerical Pain Rating Scale (NPRS) Sebelum dan Setelah Terapi Antara Kedua Kelompok

Kedua kelompok menunjukkan efek positif dalam perbaikan skor NPRS, namun untuk perbaikan skor NPRS sebelum dan setelah perlakuan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p\text{-value} = 0,104$). Perbaikan klinis pada kelompok kontrol yang mendapat latihan yang terdiri dari latihan napas, koreksi postur, latihan *stretching* (*single knee to chest*, *double knee to chest* dan *pelvic tilt*), dan latihan *strengthening core muscle* (*abdominal drawing in* dan *cat and camel*) menunjukkan bahwa pada penelitian ini latihan memberikan manfaat pada nyeri punggung bawah kronis non spesifik dalam memperbaiki keluhan nyeri.

Hasil penelitian ini memberikan bukti efek dini terapi latihan terhadap nyeri punggung bawah kronis. Penelitian-penelitian sebelumnya yang meneliti efek

terapi latihan pada nyeri punggung bawah kronis umumnya menilai efek terapi latihan setelah pemberian latihan yang lebih lama. Taimalea *et. al.* pada 125 pasien dengan nyeri punggung bawah kronis didapatkan setelah 12 minggu intervensi dengan latihan penguatan dan *stretching* didapatkan perubahan keluhan nyeri yang menurun 50 % ($p < 0.0001$) (Taimalea *et. al.*, 2000). Penelitian Leggett *et. al.* pada 412 pasien dengan nyeri punggung bawah kronis didapatkan setelah 8 minggu intervensi dengan latihan penguatan, latihan *endurance* dan *stretching* didapatkan perubahan keluhan nyeri yang menurun 50 % yang diukur dengan SF-36 ($p < 0.0001$) (Leggett *et. al.*, 1999).

Jika menggunakan perhitungan *effect size*, tampak selisih nilai NPRS pada kelompok perlakuan 2,22 (sangat besar) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol 1,62 (besar). Hal ini menunjukkan bahwa penambahan terapi tVNS pada terapi latihan menghasilkan respons klinis yang lebih baik dibandingkan terapi latihan saja. Hasil ini serupa dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Kutlu *et al.* yang mana penambahan tVNS pada terapi latihan memberikan perbaikan klinis nyeri VAS dan kualitas hidup yang lebih baik pada subjek dengan nyeri kronis akibat fibromyalgia namun tidak signifikan secara statistik jika dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi latihan saja. Pada penilaian klinis nyeri yang diukur dengan SF-36, hasilnya menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan lebih baik pada kelompok intervensi (Kutlu *et al.*, 2020). Karena besarnya efek terapi latihan pada penelitian ini maka sulit untuk membedakan pengaruh penambahan tVNS pada terapi latihan sehingga perlu diteliti efek tVNS tanpa terapi latihan dibandingkan dengan terapi latihan saja.

Pada penelitian Aranow *et al.*, tVNS pada penderita SLE menurunkan keluhan nyeri kronis lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (Aranow *et al.*, 2020). Sebuah penelitian pada pasien osteoarthritis tangan juga menunjukkan hasil yang serupa, pada 18 subjek yang mendapatkan stimulasi tVNS didapatkan 16 dari 18 pasien mengalami perbaikan keluhan nyeri yang signifikan ($p= 0.04$) (Courties A. *et. al.*, 2022). Penelitian ini juga serupa dengan penelitian Halim *et.al.* 2022, meneliti pengaruh penambahan tVNS pada terapi latihan terhadap kualitas hidup yang diukur dengan SF-36 pada pasien dengan nyeri punggung bawah kronis non spesifik didapatkan perbaikan pada aspek nyeri yang signifikan lebih baik pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol yang hanya mendapatkan terapi latihan ($p= 0.011$) (Halim *et.al.*, 2022).

Pada beberapa literatur, lokasi stimulasi tVNS yang paling baik masih belum dapat ditentukan dengan jelas. Beberapa lokasi yang diduga paling baik adalah *concha*, *cymba concha* dan *tragus* (Yap *et.al.*, 2020). Pada penelitian ini lokasi stimulasi yang digunakan adalah *concha* dan *cymba concha* dengan frekuensi 25 Hz. Di sebuah studi pencitraan otak menunjukkan bahwa stimulasi tVNS dengan frekuensi 25 Hz pada *tragus* bagian dalam dan *cymba concha* menghasilkan aktivasi yang lebih besar secara signifikan di *nucleus tractus solitarius* (NTS) dan *locus coeruleus* (LC) dibandingkan dengan lokasi kontrol (cuping telinga). Studi lain menunjukkan bahwa hanya merangsang *cymba concha* menghasilkan aktivasi yang jauh lebih kuat di kedua NTS dan LC daripada merangsang lokasi kontrol (Kong *et al.*, 2018).

Penelitian ini didapatkan efek dini penambahan tVNS pada terapi latihan. tVNS yang diberikan pada *concha* dan *cymba concha* dengan frekuensi 25 Hz,

pulse width 250 mikrosekon, durasi 20 menit, diberikan 5 x seminggu selama 2 minggu sudah dapat memberikan perbaikan klinis intensitas nyeri yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol jika dilihat dari *effect size* nya namun belum signifikan jika dilakukan perhitungan statistik. Pada penelitian Kutlu *et.al.*, kelompok intervensi yang mendapat terapi latihan ditambah tVNS yang diberikan pada *tragus* dan *concha* di kedua telinga dengan frekuensi 10 Hz, *pulse width* 500 mikrosekon selama 30 menit 5 x seminggu selama 4 minggu memberikan perbaikan keluhan nyeri dan peningkatan kualitas hidup yang tidak signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapat terapi latihan saja. Jika dinilai dengan SF-36, didapatkan perbaikan nyeri yang signifikan lebih baik pada kelompok yang mendapatkan penambahan tVNS pada terapi latihan dibandingkan dengan yang mendapatkan terapi latihan saja (Kutlu *et.al.*, 2020).

Pada penelitian lain, tVNS diberikan pada subjek dengan nyeri kronis pada SLE, diberikan pada *cymba concha* dengan frekuensi 30 Hz, 300 mikrosekon, selama 5 menit setiap hari selama 4 hari sudah dapat memberikan perbaikan dalam skor VAS pasien yang signifikan pada follow up hari ke – 5 jika dibandingkan kelompok *sham stimulation* (*p value* = 0.049) (Aranow C. *et.al.*, 2021). Pada penelitian Courties A. *et.al.*, pasien dengan nyeri tangan karena osteoarthritis hand diberikan tVNS pada *cymba concha* dengan frekuensi 25 Hz, *pulse width* 50 mikrosekon, intensitas ditingkatkan sampai 15 mA diberikan 1 jam per hari selama 4 minggu memberikan perbaikan nyeri yang signifikan (Courties *et.al.*, 2022). Penelitian Hein *et.al.*, stimulasi tVNS durasi 15 menit 5 x sehari selama 2 minggu sudah dapat memberikan efek terapi yang signifikan (Hein *et.al.*, 2012).

Pada beberapa penelitian terdapat beberapa rentang dosis dengan efektivitas terapi pada tVNS. Busch dkk. (2013) melakukan penelitian pada 48 subjek yang di stimulasi di *concha* kiri di sisi dalam *tragus* dengan frekuensi stimulasi 25 Hz menunjukkan penghambatan sensitivitas nyeri mekanis, panas dan tekanan setelah 1 jam tVNS terus menerus. Hasil ini menunjukkan bahwa tVNS dapat mempengaruhi pemrosesan nyeri dan menawarkan efek penghambatan pada berbagai modalitas nyeri (Busch et.al., 2013). Johnson *et.al.*, pertama kali mencoba mempelajari efek tVNS pada ambang nyeri pada tahun 1991, dengan sebuah studi percontohan dari 18 peserta yang menerima tVNS frekuensi rendah 2,3 Hz selama 15 menit di tiga situs aurikularis yang berbeda. Dalam penelitian ini, ambang nyeri dicatat meningkat pada 10 dari 18 peserta. Tiga peserta juga mengalami efek analgesik yang berkepanjangan bahkan setelah perangkat stimulasi dimatikan (Johnson *et al.*, 1991). Penelitian Aranow et.al., tVNS diberikan pada subjek dengan nyeri kronis pada SLE, diberikan pada *cymba concha* dengan frekuensi 30 Hz, 300 mikrosekon, selama 5 menit setiap hari selama 4 hari didapatkan level plasma dari substansia P menurun signifikan pada follow up hari ke – 5 (Aranow C. et.al., 2021). Berdasarkan lokasi stimulasi, frekuensi stimulasi, dan lama pemberian, masih dibutuhkan penelitian yang meneliti efek penambahan tVNS pada terapi latihan dengan membandingkan stimulasi pada berbagai lokasi, frekuensi dan lama pemberian.

Mekanisme nyeri kronis dapat melibatkan aspek psikologis misalnya depresi. Pada penelitian sebelumnya tVNS terbukti memperbaiki aspek depresi dan sudah disetujui oleh FDA sebagai salah satu pilihan terapi pada depresi berat (Kong *et.al.*, 2018; Fang *et.al.*, 2016)). Pada sebuah penelitian efek VNS pada depresi,

didapatkan selain perbaikan depresi nya juga didapatkan satu subjek yang juga mengalami perbaikan intensitas nyeri pada nyeri punggung bawah kronik yang dirasakannya (Borckardt *et.al.*, 2006). Masih belum ada penelitian yang menilai efek tVNS terhadap intensitas nyeri pada beberapa kondisi psikologis depresi subjek. Pada penelitian ini faktor depresi sudah dikendalikan dengan mengeksklusi subjek dengan depresi sedang dan depresi berat. Subjek pada kelompok intervensi dan kontrol memiliki rata-rata skor depresi *baseline* HDRS yang tidak berbeda secara statistik antara kedua kelompok. Pada penelitian Kutlu *et.al.*, juga dilakukan pengendalian aspek depresi dan didapatkan hasil yang serupa yang mana kelompok intervensi yang mendapat penambahan tVNS pada terapi latihan tidak memiliki perbaikan intensitas nyeri yang signifikan lebih baik dibanding kelompok kontrol yang mendapat terapi latihan saja (Kutlu *et.al.*, 2020). Untuk menilai apakah tingkat depresi mempengaruhi efektivitas tVNS dalam memperbaiki intensitas nyeri perlu dilakukan penelitian yang membandingkan efek tVNS pada intensitas nyeri pasien dengan berbagai tingkat depresi.

Pada penelitian ini, tidak dilakukan klasifikasi level aktivitas pada masing-masing kelompok. Penelitian Heuch *et.al.*, meneliti level aktivitas terhadap nyeri punggung bawah kronis didapatkan wanita memiliki risiko lebih tinggi mengalami nyeri punggung bawah kronis dengan pekerjaan yang melibatkan berjalan dan angkat berat atau pekerjaan yang sangat berat, dibandingkan dengan pekerjaan menetap. Pria yang berpartisipasi dalam pekerjaan yang sangat berat juga mengalami risiko nyeri punggung bawah kronis yang lebih tinggi (Heuch *et.al.*, 2017). Berdasarkan hasil penelitian Heuch *et.al.*, perlu untuk dilakukan penelitian

pengaruh penambahan tVNS pada terapi latihan dengan mengatasi faktor perancu dari aspek level aktivitas masing-masing subjek.

6.4 Manfaat Temuan Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh penambahan tVNS pada terapi latihan terhadap intensitas nyeri pasien dengan nyeri punggung bawah kronis merupakan penelitian yang pertama kali dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sepanjang penelusuran kepustakaan, belum ada penelitian serupa di Indonesia yang dilakukan pada anak-anak maupun dewasa. Penelitian ini menunjukkan bahwa baik penambahan tVNS pada terapi latihan maupun terapi latihan saja dapat memberikan efek positif pada perbaikan skor NPRS. Skor NPRS antara kedua kelompok tidak berbeda signifikan, namun berdasarkan *effect size*, penambahan tVNS memberikan pengaruh yang sangat besar ($d=2,22$) sedangkan pada terapi latihan saja memberikan pengaruh yang besar ($d=1,62$) pada perbedaan nilai skor NPRS sebelum dan sesudah terapi. Hal ini menunjukkan penambahan terapi tVNS pada terapi latihan relatif aman dan memiliki *effect size* lebih besar dibandingkan terapi latihan saja sehingga terapi tVNS dapat menjadi terapi penunjang pada pasien nyeri punggung bawah kronis untuk memberikan respon klinis yang lebih baik.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan efek dini penambahan tVNS pada terapi latihan 5 x seminggu selama 2 minggu sudah dapat memberikan respon klinis yang lebih baik. Hasil penelitian ini juga menunjukkan efek dini terapi latihan terhadap intensitas nyeri pada nyeri punggung bawah kronis. Pemberian terapi latihan yang terdiri dari latihan napas, koreksi postur, latihan *stretching* dan

strengthening core muscle yang diberikan 2 x seminggu selama 2 minggu dapat memberikan perbaikan intensitas nyeri pada nyeri punggung bawah kronis.

6.5 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu:

1. Pemberian intervensi terapi tVNS dilakukan bersama dengan terapi latihan sehingga tidak bisa dinilai manfaat terapi tVNS bila diberikan sendiri tanpa kombinasi dengan terapi lainnya.
2. Lama *follow up* yang dilakukan pada penelitian ini relatif singkat yaitu 2 minggu sehingga tidak dapat membandingkan manfaat jangka panjang penambahan tVNS pada terapi latihan dibandingkan dengan terapi latihan saja.
3. Penelitian ini tidak mengklasifikasikan level aktivitas masing-masing subjek pada masing-masing kelompok sehingga dapat menjadi faktor perancu penelitian.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

- 7.1.1 Terdapat perbaikan intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis yang mendapatkan terapi latihan (kelompok kontrol).
- 7.1.2 Terdapat perbaikan intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis yang mendapatkan penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada terapi latihan (kelompok intervensi).
- 7.1.3 Tidak didapatkan pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) pada terapi latihan terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis jika dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan terapi latihan saja.

7.2 Saran

- 7.2.1 Perlu dilakukan monitoring pengaruh penambahan tVNS dalam jangka waktu yang lebih lama untuk mengetahui ketahanan efek tVNS.
- 7.2.2 Jika memungkinkan, perlu dilakukan penelitian dengan memberikan terapi tVNS saja tanpa kombinasi terapi standar sehingga manfaat terapi tVNS secara tersendiri dapat diketahui.
- 7.2.3 Perlu dilakukan klasifikasi level aktivitas untuk menghindari faktor perancu aktivitas terhadap efek tVNS.
- 7.2.4 Terapi tVNS dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pada terapi latihan pada pasien nyeri punggung bawah kronis.

7.2.5 Perlu penelitian yang meneliti efek penambahan tVNS pada terapi latihan dengan membandingkan stimulasi berdasarkan lokasi, frekuensi dan lama pemberian.

DAFTAR PUSTAKA

- Airaksinen O., Borx JL., Cedraschi C., Hildebrandt J., Klaber-Mofett J., Kovacs F., Mannion AF., Reis S., Staal JB., Ursin H., and Zanoli G. 2006. *European Guideline for The Management of Chronic Nonspecific Low Back Pain*. Eur Spine J (2006) 15 (Suppl. 2): S192–S300. DOI 10.1007/s00586-006-1072-1.
- Allegri M, Montella S, Salici, F, Valente A, Marchesini M, Compagnone C, Baciarello M, Manferdini ME, and Faneli G. 2016. *Mechanism of Low Back Pain: a guide for diagnosis and Therapy*. CrossMark: USA.
- Amirdelfan K, McRoberts P, Deer TR. 2014. *The Differential Diagnosis of Low Back Pain: A Primer on the Evolving Paradigm*. International Neuromodulation Society: Neuromodulation Journal.
- Badran, B. W., Yu, A. B., Adair, D., Mappin, G., De Vries, W. H., Jenkins, D. D., George, M. S., Bikson, M. 2019. Laboratory Administration of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS): Technique, Targeting, and Considerations. *Journal of Visualized Experiments*. Volume 143. Pp. 1-9.
- Barr KP, Concannon LG, Harrast MA, 2016. *Low Back Pain*. In Cifu XD, et al (eds).
- Berthoud, H. R., Neuhuber, W. L. 2000. Functional and Chemical Anatomy of The Afferent Vagal System. *Auton Neurosci*. Vol 85 (1-3), 1–17.
- Bonaz, B., Sinniger, V. E., Pellissier, S. 2016. Anti-Inflammatory Properties of The Vagus Nerve: Potential Therapeutic Implications of Vagus Nerve Stimulation. *J Physiol*. Vol 20, 5781–5790.
- Borovikova, L.V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G.I., Watkins, L.R., Wang, H., Abumrad, N., Eaton, J.W. and Tracey, K.J., 2000. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405(6785), pp.458-462.
- Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation 5th edition: Elsevier.
- Browning, K.N. and Travagli, R.A., 2014. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Comprehensive physiology*, 4(4), p.1339.
- Câmara-Gomes, L.F., Dibai Filho, A.V., Diniz, R.R., Alvares, P.D., Veneroso, C.E. and Cabido, C.E.T., 2022. Mechanisms of muscle stretching exercises for reduction of low back pain: narrative review. *BrJP*, 5, pp.52-55.

CDC. 2014. *Most people who drink excessively are not alcohol dependent*. Centre for Disease Control and Prevention. U.S Department of Health and Human Service.

Coulter, Jessica and Kwon, Edward. 2021. *Otalgia*. [Updated 2021 Aug 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Das, Gautam. 2017. *Basics of Pain Management*. New Delhi : CBS Publishers.

Duthey, Beatrice. 2013. *Update on 2004 Background Paper, BP 6.24 Low Back Pain*. Priority Medicines for Europe and the World “A Public Health Approach to Innovation”.

Fallgatter, A.J., Neuhauser, B., Herrmann, M.J., Ehlis, A.C., Wagener, A., Scheuerpflug, P., Reiners, K. and Riederer, P., 2003. Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *Journal of neural transmission*, 110(12), pp.1437-1443.

Fang, J., Rong, P., Hong, Y., Fan, Y., Liu, J., Wang, H., Zhang, G., Chen, X., Shi, S., Wang, L., Liu, R., Hwang, J., Li, Z., Tao, J., Wang, Y., Zhu, B., & Kong, J. (2016). Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. *Biological psychiatry*, 79(4), 266–273

FDA. 2019. *Biological Responses to Metal Implants*. U.S Food and Drug Administration: Central Devices and Radiological Health. www.fda.gov.

Fitrina, Ruhaya. 2018. *Low Back Pain*. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Frangos, E., Richards, E.A. and Bushnell, M.C., 2017. Do the psychological effects of vagus nerve stimulation partially mediate vagal pain modulation?. *Neurobiology of Pain*, 1, pp.37-45.

Frangos, Eleni., Ellrich, Jens., Komisaruk, Barry R. 2014. Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. Article in *Brain Stimulation* · May 2015. DOI: 10.1016/j.brs.2014.11.018.

Groves, D.A. and Brown, V.J., 2005. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(3), pp.493-500.

Heuch, I., Heuch, I., Hagen, K., & Zwart, J. A. (2017). Physical activity level at work and risk of chronic low back pain: A follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study. *PloS one*, 12(4), e0175086.

Hoppenfeld, JD. 2014. *Fundamentals of Pain Medicine*. Wolters Kluwer : North Carolina.

- Irving GA and Squire PL, 2010. Medical Evaluation of the Chronic Pain Patient. In: Fishman SM, Ballantyne JC and Rathmell JP (eds). *Bonica's Management of Pain*. 4th edition, Lippicott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 209-22.
- Janner, H., Klausenitz, C., Gürtler, N., Hahnenkamp, K. and Usichenko, T.I., 2018. Effects of electrical transcutaneous vagus nerve stimulation on the perceived intensity of repetitive painful heat stimuli: a blinded placebo-and sham-controlled randomized crossover investigation. *Anesthesia & Analgesia*, 126(6), pp.2085-2092.
- Jeanmonod R, Sahni D, Silberman M. Vasovagal Episode. 2021. [Updated 2021 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Johnson, Rhaya L and Wilson, Christopher G. 2018. A Review of Vagus Nerve Stimulation as a Therapeutic Intervention. *Journal of Inflammation Research* 2018:11 203–213.
- Johnston, G.R. and Webster, N.R., 2009. Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. *British journal of anaesthesia*, 102(4), pp.453-462.
- Kaniusas, Eugenijus *et al.* 2019. Current Direction in the Auricular Vagus Nerve Stimulation I – A Physiological Perspective. *Frontiers in Neuroscience*. August 2019. Volume 13. Article 854.
- Kong, J., Fang, J., Park, J., Li, S., Rong, P. 2018. Treating Depression with Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation: State of the Art and Future Perspectives. *Frontiers in Psychiatry*. Pp. 1-10.
- Kraychete, D.C., Sakata, R.K., Issy, A.M., Bacellar, O., Santos-Jesus, R. and Carvalho, E.M., 2010. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*, 128, pp.259-262.
- Kreuzer, P.M., Landgrebe, M., Husser, O., Resch, M., Schecklmann, M., Geisreiter, F., Poepl, T.B., Prasser, S.J., Hajak, G. and Langguth, B., 2012. Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. *Frontiers in psychiatry*, 3, p.70.
- Lazaridou, Asimina., Elbaridi, Nick., Edwards, Robert R., Berde, Charles B. 2018. *Pain Assessment In Essentials of Pain Medicine* 4th Edition. Elsevier.
- Leung, L. and Cahill, C.M., 2010. TNF- α and neuropathic pain-a review. *Journal of neuroinflammation*, 7(1), pp.1-11.
- McLean JP, Chimes GP, Press JM, Hearndon ML, Willick SE and Herring A, 2010. Basic Concepts in Biomechanics and Musculoskeletal Rehabilitation. In:

Bonica's Management of Pain. 4th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp.1294-312.

Merskey, H., Bogduk, N. 1994. Classification of Chronic Pain. 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle. <http://www.iasp-pain.org/Education/content.aspx?ItemNumber=1698>.

Negrini S, Zaina F, Romano M, 2010. Rehabilitation of Lumbar Spine Disorders : An evidence – Based Clinical Practice Approach In Gans MB et al (eds) *DeLisa's Physical Medicine and Rehabilitation*, Lippincott Williams & Wilkins.

Pauwels, Linda Wilson., Stewart, Patricia A., Akesson, Elizabeth J., Spacey, Sian D. 2010. Vagus Nerve. In: Cranial Nerves Function and Dysfunction. 3rd Edition. USA: People's Medical Publishing House. Page 187-208.

Pavlov, V.A. and Tracey, K.J., 2012. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(12), pp.743-754.

Peuker, E.T. and Filler, T.J., 2002. The nerve supply of the human auricle. *Clinical Anatomy*, 15(1), pp.35-37.

Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F.J., Mogil, J.S., Ringkamp, M., Sluka, K.A. and Song, X.J., 2020. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), pp.1976-1982.

Sadeli HA, Tjahjono B. *Nyeri Punggung Bawah*. Nyeri Neuropatik, patofisiologi dan penatalaksanaan. Perdossi, 2001, 145-67.

Sekhon, Sandeep and Gupta Vikas. 2021. *Mood Disorder*. [Updated 2021 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Topuz, Oya., Ozfidan, Erhan., Ozgen, Merih., Ardic, Fusun. 2004. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and percutaneous neuromodulation therapy in chronic low back pain. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 17(2004) 127-133.

Van Deun, Laura., De Witte, Murial., Goessens, Thais., Halewyck, Stijn., Ketelaer, Marie-Christine., Matic, Milica., Moens, Maarten., Vaes, Peter., Van Lint, Michel., Versijpt, Jan. 2020. *Facial Pain: A Comprehensive Review and Proposal for a Pragmatic Diagnostic Approach*. *Clinical Neurology: Review Article*. *Eur Neurol* 2020;83:5-16. DOI 10.1159/000505727.

- Van Tulder, M.W., Koes, B.W. and Bouter, L.M., 1997. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain: a systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine*, 22(18), pp.2128-2156.
- Walsh NE, Maria DS and Eckmann M, 2010. Treatment of the Patient With Chronic Pain. In: Delisa JA. (eds). *Delisa's Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice*. 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 1273-318.
- Wang, H. *et al.* 2003. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421, 384–38.
- Wang, H., Schiltenswolf, M. and Buchner, M., 2008. The role of TNF- α in patients with chronic low back pain—a prospective comparative longitudinal study. *The Clinical journal of pain*, 24(3), pp.273-278.
- Werner, M.F.P., Fraga, D., Melo, M.C.C., Souza, G.E.P. and Zampronio, A.R., 2003. Importance of the vagus nerve for fever and neutrophil migration induced by intraperitoneal LPS injection. *Inflammation Research*, 52(7), pp.291-296
- Will Joshua Scott, Bury David C, Miller John A. 2018. Mechanical low back pain. *Am Fam Physician*. 98(7):421–8p.
- Yap, J.Y., Keatch, C., Lambert, E., Woods, W., Stoddart, P.R. and Kameneva, T., 2020. Critical review of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges for translation to clinical practice. *Frontiers in neuroscience*, 14, p.284.

LAMPIRAN 1



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

**LEMBAR PENJELASAN UNTUK MENDAPATKAN PERSETUJUAN**

Judul Penelitian:

Pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tvNS) terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis

Bapak/Ibu yang kami hormati, kami dokter di Departemen Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo berencana untuk mengadakan penelitian dengan judul tersebut diatas.

Tim Peneliti terdiri dari :

1. I Putu Alit Pawana, dr., Sp.K.F.R., M.S. (K)
2. Lydia Arfianti, dr., Sp.K.F.R., M.S. (K)
3. Muhammad Jasman Erwin Halim, dr.

Latar Belakang Penelitian

Salah satu penyebab nyeri kronis adalah nyeri punggung bawah. Nyeri punggung bawah (NPB) merupakan masalah kesehatan yang jika tidak ditangani dapat menyebabkan disabilitas dan menurunkan produktivitas kerja yang secara umum menurunkan *Quality of Life (QoL)* penderita. Menurut data *Global Burden of Disease Study* tahun 2010, jumlah pasien NPB termasuk dalam 10 besar penyakit terbanyak penyebab disabilitas. Secara umum, prevalensi NPB mencapai 60-70% di negara industri (prevalensi per tahun 15-45% dan insiden pada usia dewasa 5% per tahun). Prevalensi meningkat dan mencapai puncak antara usia 35-55 tahun. Di Indonesia, prevalensi NPB mencapai 18% yang meningkat seiring bertambahnya usia dan paling sering terjadi di dekade tengah dan dekade empat. Insiden berdasarkan 1 jungan pasien ke beberapa rumah sakit di Indonesia berkisar antara 3-17%. Limitasi aktivitas akibat NPB juga menyebabkan beban ekonomi yang luar biasa bagi keluarga, komunitas, industri, dan negara. Di United States, 149 juta hari kerja hilang per tahun. Jika kondisi ini

di hitung maka akan mencapai kehilangan 100-200 miliar US Dolar karena penurunan produktivitas (Duthey, 2013; Fitriana, 2018; Sadeli, 2001).

Penggunaan tVNS dalam manajemen nyeri kronis lain telah dilakukan pada pasien-pasien dengan migrain. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Barbanti *et.al.*, 50 pasien dengan migrain diberi terapi tVNS. Dari pasien tersebut, 56% melaporkan berkurangnya nyeri dalam 1 jam dan 64% melaporkan berkurangnya nyeri dalam 2 jam. Silberstein et al melakukan penelitian ACT1 (NCT01792817), uji klinis untuk menggunakan terapi VNS noninvasif di leher untuk mengobati *cluster headache*. Temuan mereka menyarankan bahwa VNS noninvasif dapat berhasil digunakan untuk mengobati episodic cluster headache. TVNS sendiri dalam penelitian lain tentang pasien migrain (Johnson et. al., 2018; Kong et. al, 2019)

Karena masih sedikitnya penelitian mengenai manfaat stimulasi nervus vagus transkutan pada kasus nyeri, penulis belum menemukan adanya bukti mengenai manfaat penggunaan stimulasi nervus vagus transkutan pada kasus nyeri punggung bawah kronis.

Di Indonesia sendiri penulis belum menemukan adanya bukti klinis penggunaan modalitas stimulasi nervus vagus transkutan pada pasien-pasien nyeri, khususnya nyeri kronis pada kasus nyeri punggung bawah. Berdasarkan bukti-bukti manfaat stimulasi nervus vagus transkutan terhadap kasus-kasus nyeri, khususnya pada nyeri kronis muskuloskeletal, penulis ingin melakukan penelitian tentang pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Tujuan Penelitian & Penggunaan Hasilnya

Menganalisis efek penambahan tVNS terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis.

Manfaat Bagi Peserta Penelitian

Terapi dengan tVNS dapat memberikan respon klinis yang baik terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis.

Metode Dan Prosedur Kerja Penelitian

1. Bapak/Ibu akan mendapatkan penjelasan tentang penelitian ini
2. Jika Bapak/Ibu berkenan ikut serta penelitian, maka Bapak/Ibu akan diminta secara sukarela menandatangani lembar persetujuan ikut serta dalam penelitian ini
3. Bapak/Ibu yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi masuk ke dalam kelompok, setiap subjek memiliki kesempatan yang sama untuk ikut penelitian, kemudian kelompok penelitian akan dipilih berdasarkan undian sebagai kelompok perlakuan atau kelompok kontrol.
4. Bapak/Ibu kemudian akan diminta melakukan pengambilan data awal yaitu dengan wawancara dan pemeriksaan fisik, dilanjutkan penilaian intensitas nyeri NPRS.
5. Apabila Bapak/Ibu masuk dalam kelompok perlakuan maka akan mendapatkan program tVNS 1 hari setelah penilaian intensitas nyeri NPRS. tVNS dilakukan selama 2 minggu dengan frekuensi 5 kali per minggu; Intensitas stimulasi sesuai toleransi pasien; frekuensi stimulasi 25 Hz, durasi stimulasi $\pm$ 20 menit. Untuk membantu pemantauan, selama program tersebut Bapak/Ibu/Saudara/Saudari kami minta mengisi kartu pengawasan stimulasi setiap kali pemberian stimulasi.
6. Apabila Bapak/Ibu masuk dalam kelompok perlakuan maka Bapak/Ibu diminta untuk tetap melanjutkan aktifitas fisik seperti biasa.
7. Untuk menilai efek stimulasi, 1 hari setelah stimulasi selama 2 minggu akan dilakukan kembali penilaian intensitas nyeri, demikian juga pada kelompok kontrol.

Resiko Dan Efek Samping Yang Mungkin Timbul

Pasien dapat mengalami efek samping berupa ruam kulit pada lokasi pemberian stimulasi, sakit kepala, nyeri tenggorokan dan refleks vagal berupa batuk, suara serak, dan yang paling jarang adalah penurunan denyut jantung hingga pingsan. Efek samping umumnya bersifat ringan sedang yang terjadi saat pemberian

stimulasi yang dapat berkurang dengan penurunan intensitas dan hilang seiring waktu setelah stimulasi dihentikan.

Tindak Lanjut Jika Terjadi Insiden Saat Dilaksanakan Penelitian

Apabila terjadi keadaan tersebut, maka Bapak/Ibu segera melapor pada peneliti dan peneliti akan memberi penanganan sesuai keluhan atau merujuk Bapak/Saudara ke IGD atau bagian (poliklinik) yang sesuai dengan keadaannya dengan biaya yang ditanggung oleh peneliti.

Jaminan Kerahasiaan

Apabila Bapak/Ibu ikut serta dalam penelitian ini, maka data pribadi Anda akan dijaga kerahasiaannya oleh tim peneliti. Dalam lembar pengumpul data, identitas Anda akan disamarkan dengan hanya menampilkan inisial dan usia. Hanya tim peneliti yang mempunyai akses untuk mendapatkan data-data identitas Anda yang sebenarnya. Dalam laporan penelitian atau publikasi tentang penelitian ini, identitas Anda sama sekali tidak akan dimunculkan.

Hak-Hak Untuk Menolak Menjadi Subjek Penelitian

Keikutsertaan Bapak/Ibu dalam penelitian ini dilakukan secara sukarela. Anda dapat sewaktu-waktu mengundurkan diri dari penelitian ini dengan alasan apapun dan tidak akan mendapatkan sanksi, denda, ataupun kehilangan manfaat lainnya.

Hak dan Kewajiban sebagai Subjek Penelitian

Sebagai subjek penelitian, Bapak/Ibu berhak untuk mendapatkan informasi yang sejujur-jujurnya dari tim peneliti serta mendapatkan informasi dan bimbingan mengenai pemberian tVNS yang akan digunakan, mendapatkan pengawasan yang lebih seksama dibandingkan pasien lain yang tidak menjadi subjek penelitian, dan mendapatkan jaminan perawatan/pengobatan apabila terjadi hal-hal yang tidak diinginkan selama penelitian berlangsung sesuai pelayanan standar.

Sebagai subjek penelitian, Anda wajib mengikuti prosedur penelitian yang telah ditetapkan dan mengikuti instruksi tim peneliti. Bila Anda tidak mentaati prosedur

penelitian/instruksi tim peneliti, maka Anda dapat dikeluarkan setiap saat dari penelitian ini.

Hak untuk Mengundurkan Diri

Anda berhak untuk menolak menjadi subjek penelitian ini, karena keikutsertaan Anda berdasarkan atas kesukarelaan. Tidak ada pihak manapun termasuk peneliti yang akan memaksakan keikutsertaan Anda.

Penghentian Penelitian

Dokter Anda dapat menghentikan penelitian ini dengan ataupun tanpa persetujuan Anda, dengan berbagai pertimbangan. Dokter Anda dapat memutuskan untuk menghentikan keikutsertaan Anda dalam penelitian ini jika berdasarkan pertimbangannya penelitian ini dapat membahayakan Anda, atau jika Anda mengalami perburukan kondisi, atau timbulnya efek samping yang dianggap lebih besar daripada manfaat dari perlakuan yang diberikan dalam penelitian ini.

Kompensasi Untuk Keikutsertaan Anda Dalam Penelitian Ini

Walaupun sudah dilakukan semua upaya untuk meminimalkan risiko dalam penelitian ini, selalu masih ada kemungkinan terjadi hal-hal yang tidak diinginkan. Bilamana hal itu terjadi, maka tim peneliti akan menangani semua kejadian yang terkait dengan penelitian ini sesuai prosedur dan standar yang berlaku. Tim peneliti akan memberikan kompensasi yang wajar sebagai ungkapan rasa terimakasih atas keikutsertaan Anda dalam penelitian ini (misalnya penggantian uang transport, konsumsi dan cenderamata).

Kontak yang Bisa Dihubungi Setiap Saat

Sebagai subjek penelitian, Anda dapat sewaktu-waktu mengajukan pertanyaan, dan mendapatkan informasi dengan menghubungi tim peneliti. Nomor kontak yang dapat dihubungi sewaktu-waktu adalah:

- | | |
|---|------------------|
| 1. I Putu Alit Pawana, dr., Sp.K.F.R., M.S. (K) | HP: 08123547268 |
| 2. Lydia Arfianti, dr., Sp.K.F.R., M.S. (K) | HP: 0811317304 |
| 3. Muhammad Jasman Erwin Halim, dr. | HP: 082375787536 |

Surabaya, 2021

Yang Menerima Penjelasan,

Yang Memberi Penjelasan,

(.....)

(.....)

Saksi I

Saksi II

(.....)

(.....)

LAMPIRAN 2



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

**FORM INFORMED CONSENT****LEMBAR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN**

Saya yang bertandatangan dibawah ini:

Nama :

Umur : tahun (L / P)

Alamat :

Tlp./ Email :

Sesudah mendengarkan penjelasan yang diberikan dan diberikan kesempatan untuk menanyakan yang belum dimengerti, dengan ini memberikan:

PERSETUJUAN

Mengikuti penelitian sebagai subjek penelitian dengan judul penelitian:

"Pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis."

dan sewaktu-waktu saya berhak mengundurkan diri.

Demikian persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Surabaya,

.....2021

Yang Membuat Pernyataan

(_____)

Saksi 1

Saksi 2

(.....)

(.....)

LAMPIRAN 3



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

**LEMBAR PENGUNDURAN DIRI SEBAGAI SUBJEK PENELITIAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

Tlp/Email :

dengan ini menyatakan MENGUNDURKAN DIRI Sebagai subjek penelitian dengan judul:

”Pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis”.

Demikian pengunduran diri ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Surabaya,.....2021

Yang Membuat

Pertanyaan

(.....)

Saksi 1

Saksi 2

(.....)

(.....)

LAMPIRAN 4



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

**LEMBAR PENGUMPULAN DATA SUBJEK PENELITIAN**

” Pengaruh penambahan stimulasi nervus vagus transkutan (tVNS) terhadap intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronis.”

Identitas Subjek Penelitian

Nama :

Umur :

Jenis Kelamin :

Alamat :

Telepon/HP :

Anamnesis (tanggal:)

Riwayat tekanan darah tinggi : ya/tidak

Riwayat penyakit jantung : ya/tidak

Riwayat sesak nafas : ya/tidak

Riwayat trauma telinga sebelumnya : ya/tidak

Riwayat alergi logam pada kulit : ya/tidak

Riwayat vasovagal syncope : ya/tidak

Gangguan komunikasi : ya/tidak

Gangguan fungsi pendengaran : ya/tidak

Nyeri dada saat berolahraga : ya/tidak

Nyeri daerah wajah atau telinga : ya/tidak

Konsumsi Alkohol : ya/tidak

Konsumsi Obat-obat terlarang : ya/tidak

Konsumsi obat dari dokter : ya/tidak (.....)

Menggunakan implant logam termasuk alat pacu jantung : ya/tidak

Hamil : ya/tidak

Merokok : ya/tidak

Nyeri punggung bawah dirasakan berapa lama :

Pemeriksaan Fisik

Berat badan	Kg	Tinggi Badan	Cm
Tekanan Darah	mmHg	Nadi	x/m
Frekuensi Nafas	x/m	Saturasi O ₂	
BMI		Gangguan kulit (luka bakar/luka terbuka pada area stimulasi)	Ada/Tidak
Barthel Indeks			
Skor MoCA-Ina			
Ambulasi			
Nyeri	ada/tidak, Skor NPRS:	EKG	Normal/tidak
Status disabilitas	Skor RMDQ:		
Status depresi	Skor HDRS:		

Keterangan :

Peserta termasuk dalam kriteria : INKLUSI/EKSKLUSI

Lembar Pengukuran skala nyeri NPRS

Parameter	Awal Pengukuran	Akhir Pengukuran
Tanggal		
NPRS		

LAMPIRAN 5



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya



Red Flags pada Nyeri Punggung Bawah

	Ya	Tidak
1. Anak <18 tahun dengan nyeri berat atau onset >55 tahun		
2. Riwayat trauma dengan kekerasan		
3. Trauma ringan pada pasien manula		
4. Nyeri non mekanik (nyeri yang tidak diakibatkan oleh gerakan, nyeri konstan dan progresif pada malam hari)		
5. Riwayat kanker		
6. Penggunaan steroid sistemik		
7. Penyalahgunaan obat		
8. Infeksi HIV		
9. Penurunan berat badan		
10. Penyakit sistemik dengan tanda infeksi seperti demam atau keringat malam		
11. Keterbatasan gerak yang berat dan menetap atau nyeri hebat dengan gerakan minimal		
12. Deformitas structural		
13. Kesulitan miksi		
14. Hilangnya tonus sfingter anal atau inkontinensi fekal; <i>saddle anesthesia</i>		
15. Kelemahan motorik yang memberat dan meluas atau gangguan gait		
16. Morning stiffness yang berkepanjangan		
17. Keterlibatan sendi perifer		
18. <i>Iritis, skin rash, colitis, urethral discharge</i>		
19. Kecurigaan kelainan inflamasi (<i>ankylosing spondylitis</i>)		
20. Riwayat keluarga dengan penyakit reumatik atau kelainan structural		

LAMPIRAN 6



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya



PROTOKOL LATIHAN
NYERI PUNGGUNG BAWAH KRONIS

Sebelum melakukan latihan NPB kronis terlebih dulu pasien dijelaskan tentang pentingnya tetap aktif melakukan aktivitas biasa sesuai dengan toleransi nyeri, menghindari istirahat, dan kembali bekerja sesegera mungkin. Beberapa latihan yang diberikan pada subjek penelitian antara lain:

1. *Breathing Exercise*

Breathing exercise dilakukan dengan dosis:

Frekuensi: 2-3 hari/minggu

Intesitas: 4 kali repetisi

Time: Tahan selama 8 detik atau lebih

Type: *Diafragmatic breathing* dengan cara

- a. Posisi relaks dan nyaman
- b. *Shoulder shrug* dan posisi relaksasi
- c. Tangan terapis diletakkan di atas otot rektus abdominal. Inspirasi pelan melalui hidung. Bahu dan dada bagian atas rileks, abdomen sedikit terangkat. Ekspirasi pelan melalui mulut.



Gambar 1. A. Posisi Semifowler; B. Pasien meletakkan tangannya sendiri diatas abdomen (Kisner and Colby, 2015)

2. Koreksi Postur

Pasien diminta memposisikan sesuai postur yang benar sesuai arahan terapis. Koreksi postur dilakukan dengan dosis latihan:

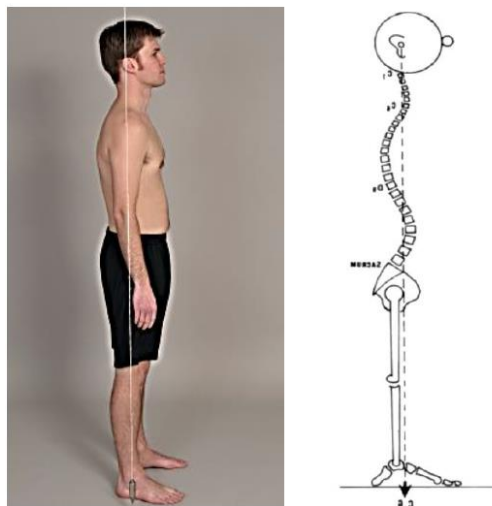
Frekuensi: 2-3 hari/minggu

Intesitas: 4 kali repetisi

Time: Tahan selama 15 detik

Type: Latihan koreksi postur dengan posisi

- Kepala: CoG jatuh tepat di anterior sendi *atlanto-occipital*.
- Trunk : Garis gravitasi melewati vertebra cervical dan lumbal.
- Hip : Garis gravitasi melewati sendi hip.
- Knee : Garis gravitasi melewati anterior sendi lutut dengan posisi lutut ekstensi.
- Ankle : Garis gravitasi jatuh di anterior sendi ankle dengan kecenderungan tibia berotasi ke depan.



Gambar 2. Postur yang dibentuk oleh kurvatura fisiologis vertebra (Kisner and Colby, 2015; Cailiet, 2003)

3. Core Strengthening and Stabilization

Latihan *core strengthening and stabilization* yang diberikan pada subjek penelitian adalah *drawing in* dan *cat and camel*. Dosis yang diberikan menurut ACSM (2018) adalah:

Frekuensi: 2-3 hari/minggu

Intesitas: 8-12 kali repetisi

Time: Tahan selama 8 detik atau lebih

Type: 2-4 set latihan strengthening

a. *Drawing in*

- Pasien pada posisi tulang belakang netral
- Pasien diminta *breath-in* dan *breath-out*
- Lalu menarik pusar secara lembut kearah tulang belakang
- Pemeriksa palpasi otot transversus abdominis pada distal ASIS dan lateral rectus abdominis.



Gambar 3. Manuver *Drawing-in*



Gambar 4. Palpasi otot transversus abdominis (Kisner and Colby, 2015)

b. *Cat and Camel*

- Pasien dalam posisi quadruped
- Cat : Tarik nafas sambil melengkungkan tulang belakang dan mengempiskan perut, kepala menengadah ke atas
- Camel : Buang nafas, perut diturunkan dan diarahkan ke dagu



Gambar 5. *Cat and Camel* (Princeton University)

4. *William Flexion Exercise*

William flexion exercise yang diberikan pada subjek penelitian adalah *pelvic tilt* dan *knee to chest* baik *single* maupun *double*. Dosis yang diberikan menurut ACSM (2018) adalah:

Frekuensi: 2-3 hari/minggu

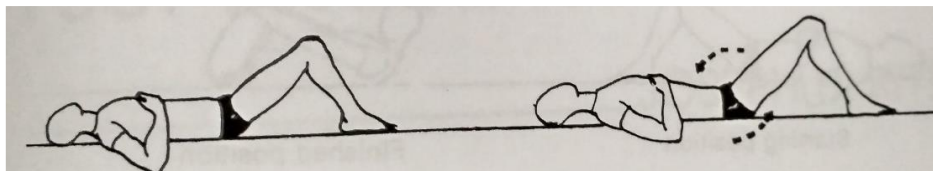
Intesitas: 4 kali repetisi

Time: Tahan selama 15 detik

Type: Latihan flexibility

a. *Pelvic Tilt*

Tujuan latihan ini adalah untuk mengurangi hiperlordosis. Latihan diawali dengan berbaring, pinggul dan lutut dalam posisi fleksi, kedua telapak kaki menyentuh lantai, dan kepala relaks menggunakan bantal. Pada posisi ini gerakan pertama yang dilakukan adalah menekan punggung bawah sehingga datar di lantai. Pergerakan ini dikombinasikan dengan mengkontraksikan otot-otot abdomen dan gluteus. Tahan selama 5 detik, lalu relaks. Ulangi 10x.

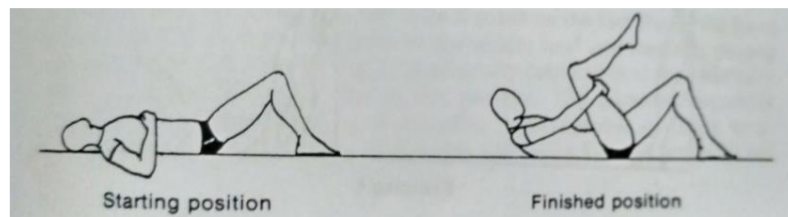


Gambar 6. *Pelvic Tilt* (Basmajian, 1978)

b. *Single Knee to Chest*

Tujuan latihan ini adalah merelaksasikan otot-otot punggung, *stretching* hip fleksor kontralateral dan ekstensor ipsilateral. Latihan diawali dengan berbaring dengan lutut fleksi dan telapak kaki menyentuh lantai. Perlahan tarik salah satu lutut hingga menyentuh dada sejauh mungkin. Pada saat

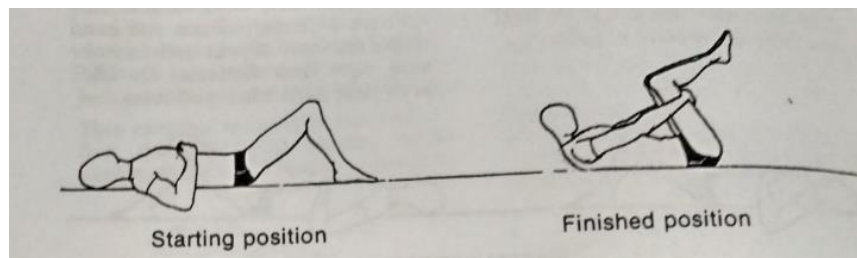
yang bersamaan, naikkan kepala dan bahu menjauh lantai. Tahan selama 5 detik. Ulangi dan lakukan pada kaki yang satunya. Ulangi sebanyak 10x.



Gambar 7. *Single Knee to Chest* (Basmajian, 1978)

c. *Double Knee to Chest*

Tujuannya adalah merelaksasikan otot punggung. Latihan diawali dengan berbaring dengan lutut fleksi dan telapak kaki menyentuh lantai. Perlahan tarik kedua lutut hingga menyentuh dada atau bahu. Pada saat yang bersamaan, naikkan kepala dan bahu menjauh lantai. Tahan selama 5 detik. Ulangi dan lakukan pada kaki yang satunya. Ulangi sebanyak 10x.



Gambar 8. *Double Knee to Chest* (Basmajian, 1978)

LAMPIRAN 7



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

**PROTOKOL tVNS**

(Badran, Bashar W *et al.* (2019). Laboratory Administration of tVNS:
 Technique, Targeting, and Consideration)

Persiapan alat:

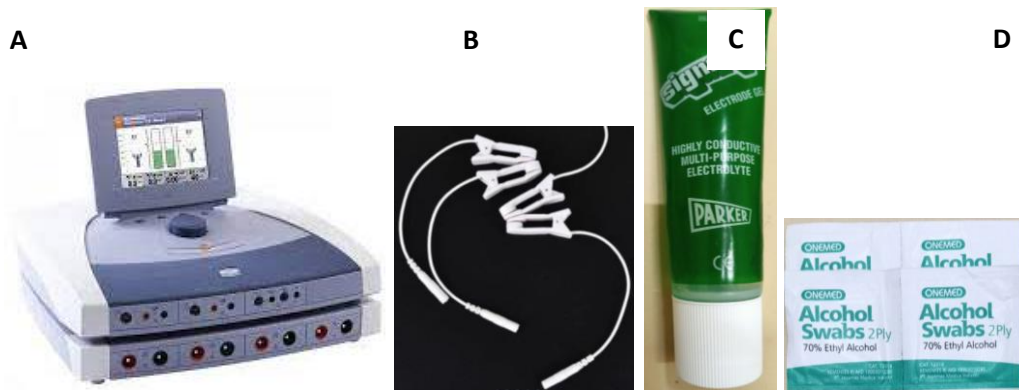
1. Kursi
2. Meja
3. Alat tVNS

Persiapan peserta:

Melepaskan logam/metal yang menempel di badan
 saat akan di stimulasi

Petunjuk Stimulasi

1. Sebelum dilakukan pengukuran setiap subjek dilakukan anamnesa apakah ada keluhan (seperti pusing, mual, berdebar, sesak napas, nyeri dada), diukur tanda vital berupa tekanan darah, HR, RR, saturasi oksigen, dan pemeriksaan ECG.
2. Program tVNS akan membutuhkan waktu $\pm$ 20 menit dan dilakukan 5 kali dalam 1 minggu
3. Program stimulasi diberikan menyesuaikan program rehabilitasi medik berupa latihan, dapat diberikan sebelum atau setelah latihan.
4. Persiapan bahan
 - a. Pastikan semua bahan yang diperlukan untuk melakukan tVNS disiapkan.
 - b. Stimulator tVNS menggunakan alat TENS Myomed 632. Stimulator arus konstan dengan output maksimum 5,7 mA (Gambar 1).
 - c. Elektroda stimulasi terbuat dari logam konduktif bulat dikombinasikan dengan media konduktif (gel elektrolit atau pasta konduktif). Elektroda tidak boleh diletakkan langsung pada kulit tanpa media konduktif, karena dapat menyebabkan ketidaknyamanan atau rasa sakit.



Gambar 17. Komponen tVNS: (A) TENS Myomed 632, (B) elektroda stimulasi telinga, (C) gel konduksi, (D) alkohol swab (Badran *et al.*, 2019; Yap *et al.*, 2020)

- d. Menggunakan TENS Myomed 632 yang telah di program untuk mengontrol stimulator dan dapat memulai stimulasi dengan parameter tertentu. Parameter ini antara lain: intensitas arus (mA), *pulse width* (μ s), frekuensi (Hz), dan durasi sesi (menit).
- e. Menggunakan alkohol swab 70% untuk menyiapkan permukaan kulit sebelum menempelkan elektroda ke telinga. Hal ini bertujuan menghapus minyak di permukaan kulit, mengurangi resistensi kulit, dan memastikan stimulasi diberikan pada tingkat daya yang aman (Badran *et al.*, 2019; Yap *et al.*, 2020).

5. Penargetan Telinga dan Persiapan Kulit

- a. Kriteria inklusi antara lain: usia 18-60 tahun, skor nyeri NPRS ≥ 4 , mengalami NPB ≥ 3 bulan, memahami dan mengerti perintah
- b. Kriteria eksklusi antara lain: tanda-tanda *red flags* pada NPB, nyeri pada daerah wajah atau telinga, riwayat trauma telinga sebelumnya, menggunakan implan logam termasuk alat pacu jantung, hamil, riwayat kejang dan gangguan mood, riwayat penyakit jantung (gangguan irama jantung, penyakit jantung coroner), ketergantungan alkohol dan obat-obat terlarang, gangguan kulit (luka bakar atau luka terbuka) area stimulasi, riwayat alergi logam pada kulit, gangguan komunikasi, riwayat vasovagal syncope, menolak untuk ikut serta dalam penelitian.
- c. Peserta diposisikan di tempat tidur atau kursi, posisi terlentang atau posisi lain yang nyaman dengan kaki diangkat dan kepala ditopang (Gambar 2).

- d. Memeriksa telinga kiri peserta, memastikan tidak ada perhiasan yang terpasang, semua make-up dan lotion dihilangkan. Memastikan tidak ada kontraindikasi pada kulit di tempat stimulasi (terbakar matahari, luka).
- e. Menemukan target stimulasi dengan mencari cymba conchae (Gambar 2).
- f. Area target di bersihkan dengan alcohol swab dengan lembut untuk mengurangi resistensi kulit dan meningkatkan konduksi (Badran *et al.*, 2019).



Gambar 18. Posisi pasien dan penempatan elektroda tVNS pada telinga kiri

6. Penempatan Elektroda

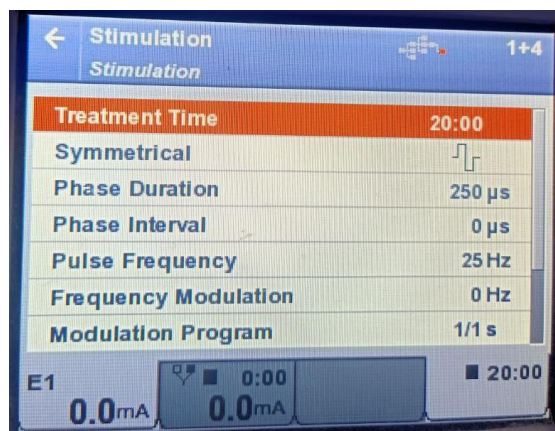
- a. Elektroda diperiksa untuk memastikan permukaan bersih dan bebas korosi. Elektroda juga dibersihkan dengan tissue.
- b. Mengoleskan tipis (<1mm) gel konduksi ke permukaan elektroda secara merata untuk membantu mendistribusikan listrik ke daerah stimulasi.
- c. Menyambungkan kabel elektroda ke perangkat stimulasi saat perangkat dimatikan dan verifikasi polaritas elektroda (anoda: merah/elektroda positif, katoda: elektroda hitam/negatif).
- d. Meletakkan elektroda di cyma dan cavum conchae.
- e. Memastikan apakah tekanan ini sudah nyaman atau mengganggu daerah aliran darah atau rasa sakit yang dirasakan oleh subjek. (Badran *et.al.*, 2019; Grolaux, 2019).



Gambar 19. tVNS menargetkan ABVN dapat dicapai dengan menstimulasi cymba conchae atau cavun conchae (Yap *et.al.*, 2020)

7. Pemberian Stimulasi

- Stimulasi dapat dimulai setelah subjek nyaman dengan elektroda stimulasi dan sudah terpasang dengan benar ke target yang diinginkan.
- Stimulasi diberikan pada *pulse width* 250 μ s dan frekuensi 25 Hz.
- Memvariasikan lama sesi stimulasi (20 menit).



Gambar 20. Pengaturan frekuensi, *pulse width*, dan durasi stimulasi

8. Prosedur Setelah tVNS

- Ketika stimulasi selesai, data objektif mengenai ketidaknyamanan stimulasi dan efek samping dicatat (peringkat dari 0-10).
- Elektroda dilepaskan dari telinga dan sisa gel konduksi di telinga subjek dibersihkan menggunakan alkohol.
- Elektroda dibersihkan dan didisinfeksi segera setelah dikeluarkan dari telinga subjek.
- Memeriksa telinga apakah ada kemerahan atau iritasi di tempat stimulasi dan mencatat setiap pengamatan (Badran *et al.*, 2019).

LAMPIRAN 8



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya



Catatan Pelaksanaan Pemberian Stimulasi Nervus Vagus Transkutan (tVNS)

	Pre	Minggu I					Minggu II					Post
Penargetan telinga & persiapan kulit												
Pemberian gel & penempatan elektroda												
Penentuan intensitas												
Pemberian stimulasi $\pm$ 20 menit												
Keluhan												

*Tandai $\checkmark$ bila sudah dilakukan

LAMPIRAN 9



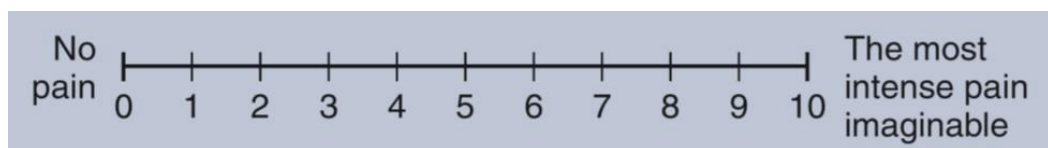
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya



PROTOKOL PENILAIAN SKOR NPRS

(Lazaridou *et.al.*, 2018)

Skala Nyeri



1. Subjek dijelaskan bahwa skala nyeri yang digunakan adalah skala nyeri *Numerical Pain Rating Scale* (NPRS) dengan nilai 0-10
2. Nol bila tidak dirasakan nyeri sedangkan 10 adalah sensasi nyeri yang paling berat yang bisa dirasakan oleh pasien
3. Penilai meminta subjek memilih angka berapa yang mewakili intensitas nyeri yang dirasakan oleh pasien saat penilaian skala nyeri

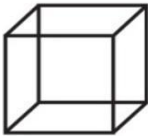
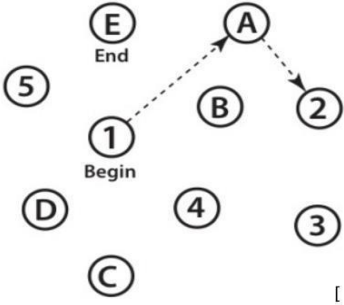
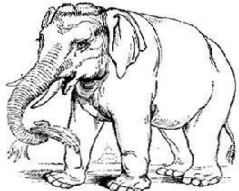
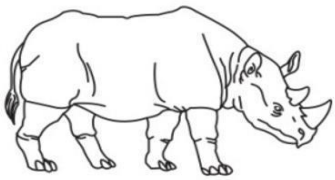
LAMPIRAN 10



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya



PROTOKOL PENILAIAN MoCA-Ina

MONTREAL COGNITIVE ASSESMENT-Versi Indonesia (MoCA-Ina)		NAMA: Pendidikan: Jen. Kelamin:		Tgl Lahir: Tgl Pemeriksaan:		
VISUOSPASIAL/EKSEKUTIF				salin gambar Gambar jam (11 lebih 10 menit) (3 poin)		POIN /5
		☐		☐		
PENAMAAN						 /3
		☐		☐		
MEMORI		Baca kata berikut dan minta subjek mengulangnya. lakukan 2 kali, meski berhasil pada percobaan ke-1. lakukan recall setelah 5 menit		wajah Sutera Masjid anggrek merah		 /2
		ke-1		☐		
		ke-2		☐		
ATENSI		Baca daftar angka (1 angka/detik) Subjek harus mengulangi dari awal		☐ 2 1 8 5 4		 /2
		Subjek harus mengulangi dari belakang		☐ 7 4 2		
		Baca daftar huruf. subjek harus mengetuk dengan tangannya setiap kali huruf A muncul. poin nol jika ≥ 2 kesalahan		☐ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		
		Pengurangan berurutan dengan angka 7. Mulai dari 100		☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65		 /3
		4,5 hasil benar: 3 poin, 2 atau 3 benar: 2 poin; 1 benar: 1 poin, 0 benar: 0 poin				
BAHASA		Ulangi: Wati membantu saya menyapu lantai hari ini.		☐		 /2
		Tikus bersembunyi di bawah dipan ketika kucing datang.		☐		
		Sebutkan sebanyak mungkin kata yang dimulai dengan huruf F		☐ (N ≥ 11 kata)		 /1
ABSTRAKSI		Kemiripan antara, contoh pisang - jeruk = buah		☐ kereta - sepeda ☐ jam tangan - penggaris		 /2
DELAYED RECALL		Harus mengingat kata TANPA PETUNJUK		wajah Sutera Masjid anggrek merah		poin untuk recall tanpa petunjuk /5
		petunjuk kategori		☐		
		petunjuk pilihan ganda		☐		
ORIENTASI		☐ Tanggal ☐ Bulan ☐ Tahun ☐ Hari		☐ Tempat ☐ Kota		 /6
		Normal ≥ 26 / 30		Total		 /30
Dilakukan oleh.....				Tambahkan 1 poin jika pend. ≤ 12 tahun		

LAMPIRAN 11



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya



Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Pilihlah salah satu pilihan yang sesuai dengan keadaan anda, beri tanda silang (X) pada kolom yang tersedia untuk setiap pertanyaan.

1.	Keadaan perasaan sedih (sedih, putus asa, tak berdaya, tak berguna) ☐ Tidak ada ☐ Keadaan perasaan ini hanya terlihat saat diajukan pertanyaan ☐ Perasaan ini diungkapkan dalam ucapan spontan secara lisan ☐ Menyampaikan suasana perasaan secara non lisan yaitu melalui ekspresi, sikap, suara & kecenderungan menangis. ☐ Responden benar-benar melaporkan keadaan perasaan ini dalam komunikasi spontan lisan & non lisan	2.	Perasaan bersalah ☐ Tidak ada ☐ Menyalahkan diri sendiri, merasa telah mengecewakan orang lain ☐ Pemikiran bersalah atau renungan tentang perbuatan salah atau berdosa pada masa lalu ☐ Penyakit yang ada sekarang merupakan suatu hukuman, waham bersalah ☐ Mendengar suara-suara tuduhan atau kutukan dan atau mengalami halusinas
3.	Bunuh diri ☐ Tidak ada ☐ Merasa hidup tidak berharga ☐ Mengharapkan ingin mati atau ada kemungkinan untuk mati ☐ Pemikiran atau sikap untuk bunuh diri ☐ Usaha untuk bunuh diri	4.	Insomnia Dini (kesulitan untuk memulai tidur) <i>Note : Imsonia adalah sukar tidur atau sulit untuk tertidur</i> ☐ Tidak ada kesulitan untuk tidur ☐ Kadang sulit tertidur lebih dari lima belas menit baru dapat tidur ☐ Sulit tertidur di malam hari
5.	Insomnia Tengah (kesulitan tidur pada tengah malam) ☐ Tidak ada kesulitan mempertahankan tidur ☐ Gelisah dan terganggu sepanjang malam ☐ Terjaga sepanjang malam (segala keadaan bangkit dari tempat tidur, kecuali untuk buang air kecil)	6.	Insomnia Akhir (Kesulitan tidur dini hari sampai pagi hari) ☐ Tidak ada kesulitan ☐ Bangun terlalu pagi tetapi dapat tidur kembali ☐ Bangun atau bangkit dari tempat tidur, tetapi tidak dapat tidur kembali
7.	Kerja dan Aktivitas ☐ Tidak ada kesulitan ☐ Pikiran & perasaan tentang ketidakmampuan, keletihan atau kelemahan sehubungan dengan kegiatan, kerja atau hobi	8.	Retardasi Psikomotor (lambat dalam berpikir dan berbicara, kemampuan berkonsentrasi, penurunan aktivitas motorik) ☐ Berbicara dan berpikir normal ☐ Sedikit lamban dalam wawancara

	☐ Kehilangan minat dalam melakukan kegiatan, hobi atau pekerjaan, baik dilaporkan secara langsung oleh pasien atau secara tidak langsung melalui kelesuan/ tidak bergairah keraguraguan & kebimbangan (merasa harus mendorong diri untuk bekerja atau melakukan kegiatan) ☐ Berkurangnya waktu aktual yang dihabiskan dalam melakukan kegiatan atau menurunnya produktivitas. ☐ Berhenti bekerja karena sakit yang dialami sekarang.		☐ Lamban dalam wawancara ☐ Wawancara sukar ☐ Tidak sadar saat wawancara
9.	Agitasi (kegelisahan) <i>Note : aktivitas berlebihan yang tidak memiliki tujuan, biasanya merasa tegang & cemas berlebihan</i> ☐ Tidak ada gejala atau keluhan ☐ Suka memainkan tangan, rambut dan lain-lain ☐ Suka meremas tangan, menggigit kuku, menarik kuku, menggigit bibir	10.	Anxietas (kecemasan psikologis) <i>Note: respon berlebihan terhadap rangsangan yang halus. Contoh: ingin buang air kecil padahal sedang tidak ingin kencing, perasaan ingin muntah meski jumlah makanan di perut normal & dapat dicerna</i> ☐ Tidak ada kesulitan ☐ Mudah tegang dan mudah merasa tersinggung ☐ Khawatir mengenai masalah kecil ☐ Sikap khawatir nyata pada wajah atau bicara ☐ Ketakutan walaupun tanpa ditanya
11.	Anxietas Somatik (kecemasan somatik) <i>Note: sering merasa cemas yang disertai perubahan fungsi tubuh. Contoh: jantung berdebar-debar, berkeringat, sakit perut yang tiba-tiba akibat cemas, tangan mudah bergetar, dan gejala lainnya</i> ☐ Tidak ada ☐ Ringan ☐ Sedang ☐ Berat ☐ Tidak berdaya menangani efek-efek diatas.	12.	Gejala Somatik Pencernaan (gastrointestinal) ☐ Tidak ada ☐ Tidak ada nafsu makan tetapi dapat makan tanpa dorongan orang lain. Perut terasa penuh ☐ Sulit makan tanpa dorongan orang lain, meminta atau membutuhkan pencahar atau obat-obatan untuk buang air besar atau obat-obatan untuk simptom gastrointestinal
13.	Gejala Somatic Umum (tubuh secara umum) ☐ Tidak ada ☐ Perasaan berat pada lengan, kaki, punggung, atau kepala. Nyeri punggung, sakit kepala, nyeri otot. Tidak berenergi & mudah lelah ☐ Segala gejala di atas yang ada	14.	Gejala Kelamin (misalnya: hilangnya hasrat seksual, gangguan menstruasi) ☐ Tidak ada ☐ Ringan ☐ Berat

15.	Hipokondriasis (merasa diri sendiri sakit, walaupun setelah didiagnosis oleh dokter tidak sakit. Merasa sangat yakin bahwa diri mempunyai penyakit & sangat takut terhadap penyakit tersebut sampai-sampai tidak percaya pada dokter yang menyatakan bahwa dirinya tidak sakit. ☐ Tidak ada ☐ Dihayati sendiri ☐ Preokupasi (keterpakuan) tentang kesehatan diri ☐ Sering mengeluh, meminta pertolongan, dll ☐ Waham hipokondriasis (merasa diri sakit)	16.	Kehilangan berat badan (pilih antara A atau B) A. Bila dinilai berdasarkan riwayat ☐ Tidak ada kehilangan berat badan ☐ Kemungkinan berat badan berkurang sehubungan dengan sakit sekarang ☐ Berat badan jelas berkurang B. Berdasarkan penilaian mingguan oleh dokter psikiatri, ketika berat badan berkurang ☐ Kehilangan berat badan < 0,5 kg seminggu ☐ Kehilangan berat badan > 0,5 kg seminggu ☐ Kehilangan berat badan > 1 kg seminggu
17.	Wawasan Diri Sendiri (pemahaman diri) ☐ Mengakui sedang merasa depresi dan sakit ☐ Mengakui sakit tetapi menghubungkan penyebab dengan makanan yang buruk, kerja yang berlebihan, virus, kebutuhan istirahat, dll ☐ Menyangkal diri sendiri sakit	18.	Variasi diurnal (kapan timbul gejala sakit & depresi pagi atau sore) ☐ Tidak ada ☐ Ringan ☐ Berat
19.	Depersonalisasi dan derealisasi (misalnya: merasa hal ini tak nyata, ide nihilistik, merasa diri sendiri tak ada) ☐ Tidak ada ☐ Ringan ☐ Sedang ☐ Berat ☐ Tidak berdaya menghadapi efek-efek diatas	20.	Gejala Paranoid (selalu merasa berburuk sangka terhadap orang lain, atau selalu merasa orang lain mempunyai maksud yang jahat) ☐ Tidak ada ☐ Kecurigaan ringan ☐ Kecurigaan sedang ☐ Kecurigaan berat ☐ Waham (merasa bahwa semua orang mempunyai maksud jahat)
21.	Gejala obsesif & kompulsif (merasa harus dan ingin melakukan sesuatu secara berlebihan, bahkan seringkali berulang-ulang) ☐ Tidak ada ☐ Ringan ☐ Berat	22.	Ketidakberdayaan (merasa diri sendiri tak berdaya, tidak berguna) ☐ Tidak ada ☐ Perasaan dirasakan bila hanya ditanyakan ☐ Perasaan dapat selalu dirasakan ☐ Memerlukan dorongan, bimbingan & penentraman hati untuk menyelesaikan tugas bangsa atau higiene diri ☐ Memerlukan bantuan fisik untuk berpakaian, makan, higiene diri

23.	Keputusan (merasa diri telah berputus asa) ☐ Tidak ada ☐ Sering merasa ragu bahwa “keadaan akan membaik” tetapi masih dapat ditentramkan ☐ Selalu merasa putus asa secara konsisten tetapi masih menerima penentraman ☐ Memperlihatkan atau mengekspresikan perasaan putus asa, hilang harapan, pesimis tentang masa depan, yang tidak dapat dihilangkan ☐ Merasa bahwa semua ini tidak ada harapan, tidak ada harapan untuk sembuh.	24. Perasaan tidak berharga (tentang hilangnya harga diri, perasaan rendah diri, mencela diri yang ringan sampai waham tentang ketidakberhargaan) ☐ Tidak ada ☐ Kehilangan harga diri hanya bila ditanya ☐ Kehilangan harga diri dirasakan langsung ☐ Merasa bahawa diri sendiri “tidak baik”, “merasa rendah” ☐ Saya yakin bahwa diri saya tidak berharga, mersa “Saya adalah tumpukan sampah” atau yang lainnya
-----	---	--

LAMPIRAN 12

RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya



**KLASIFIKASI FUNGSIONAL GAGAL JANTUNG BERDASAKAN
 KELUHAN SESAK NAFAS MENURUT NEW YORK HEART
 ASSOCIATION**

Kelas I	Tidak terdapat batasan dalam melakukan aktivitas fisik. Aktivitas fisik sehari-hari tidak menimbulkan kelelahan, palpitasi, atau sesak.
Kelas II	Terdapat batas aktivitas ringan. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, namun aktivitas fisik sehari-hari menimbulkan kelelahan, palpitasi atau sesak.
Kelas III	Terdapat batasan aktivitas bermakna. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, namun aktivitas fisik ringan menyebabkan kelelahan, palpitasi atau sesak.
Kelas IV	Tidak terdapat batasan aktivitas fisik tanpa keluhan, terdapat gejala saat istirahat. Keluhan meningkat saat melakukan aktivitas.

LAMPIRAN 13

RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

**PROTOKOL STIMULASI SELAMA PANDEMI COVID-19**

(KMK REPUBLIK INDONESIA NOMOR HK.01.07/MENKES/382/2020)

1. Memastikan diri dalam kondisi sehat sebelum pemberian stimulasi. Jika mengalami gejala demam, batuk, pilek, sakit tenggorokan, segera periksakan diri ke fasilitas kesehatan
2. Membatasi kapasitas jumlah peserta yang berada dalam 1 ruangan tertutup, bila stimulasi dilakukan dalam kelompok, stimulasi dibagi dalam kelompok kecil 2-4 orang per kelompok.
3. Menyediakan *handsanitizer*
4. Menggunakan masker
5. Sedapat mungkin menghindari pemakaian AC, sebaiknya sirkulasi udara lewat pintu jendela terbuka
6. Memberikan penanda pada lantai untuk mempermudah jaga jarak setiap peserta
7. Tidak menggunakan handuk untuk membersihkan keringat secara bergantian
8. Menjaga kebersihan tangan dengan mencuci tangan pakai sabun dengan air mengalir atau menggunakan *handsanitizer* sebelum dan sesudah stimulasi
9. Hindari menyentuh area wajah seperti mata, hidung, atau mulut
10. Hindari kegiatan / aktivitas yang fisik yang melakukan kontak fisik
11. Saat stimulasi fisik, peserta diwajibkan memakai *faceshield*
12. Memperhatikan jaga jarak:
 - a. Sedapat mungkin menjaga jarak minimal 2 meter dengan orang lain
 - b. Jalan kaki dengan jarak kurang lebih 5 meter dengan orang di depannya
13. Sebelum pemberian stimulasi, dilakukan skoring terhadap risiko Covid-19

LAMPIRAN 14

RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

**INSTRUMENT SELF ASSESSMENT****RISIKO COVID-19**

(KMK REPUBLIK INDONESIA NOMOR HK.01.07/MENKES/382/2020)

Nama :

NIK (No. KTP) :

Alamat :

Pekerjaan :

Tanggal :

Demi kesehatan dan keselamatan Bersama, mohon **JUJUR** dalam menjawab pertanyaan di bawah ini.

Dalam 14 hari terakhir, apakah anda pernah mengalami hal-hal berikut:

No	Pertanyaan	Ya	Tidak	Ya, Skor	Tidak, Skor
1	Apakah pernah keluar rumah/tempat umum (pasar, fasyankes, kerumunan orang, dan lain-lain)?				
2	Apakah pernah menggunakan transportasi umum?				
3	Apakah pernah melakukan perjalanan ke luar kota/internasional? (wilayah terjangkit/zona merah)				
4	Apakah anda mengikuti kegiatan yang melibatkan orang banyak?				
5	Apakah memiliki riwayat kontak erat dengan orang yang dinyatakan ODP, PDP, atau confirm Covid-19 (berjabat tangan, berbicara, berada dalam 1 ruangan/1 rumah)?				
6	Apakah anda sedang mengalami demam, batuk, pilek, nyeri tenggorokan, dan/atau sesak nafas?				
	MLAH TOTAL				

KETERANGAN:

0 : Risiko Kecil

1 – 4 : Risiko Sedang

≥ 5 : Risiko Besar

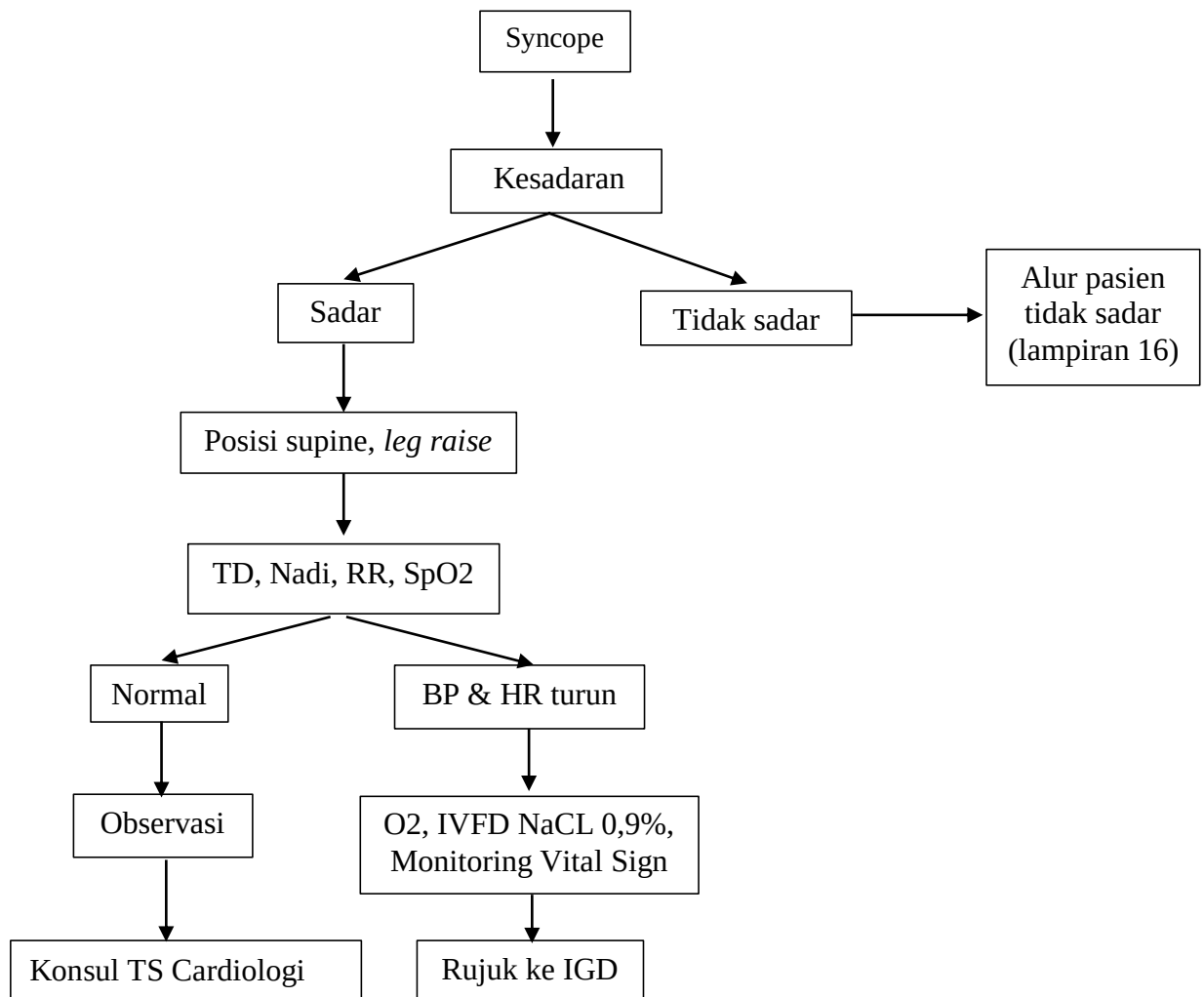
TINDAK LANJUT:

Risiko besar dan pemeriksaan suhu $>37^{\circ}\text{C}$ agar dilakukan investigasi lebih lanjut dan direkomendasikan berkonsultasi dengan tenaga kesehatan.

LAMPIRAN 15



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
EPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

**TATALAKSANA SYNCOPE**(Bendit *et al.*, 2021)**Keterangan :**

- Blood pressure (BP) dikatakan turun apabila BP sistolik menurun >10 mmHg
- Heart rate (HR) dikatakan turun apabila <50 bpm

LAMPIRAN 16



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

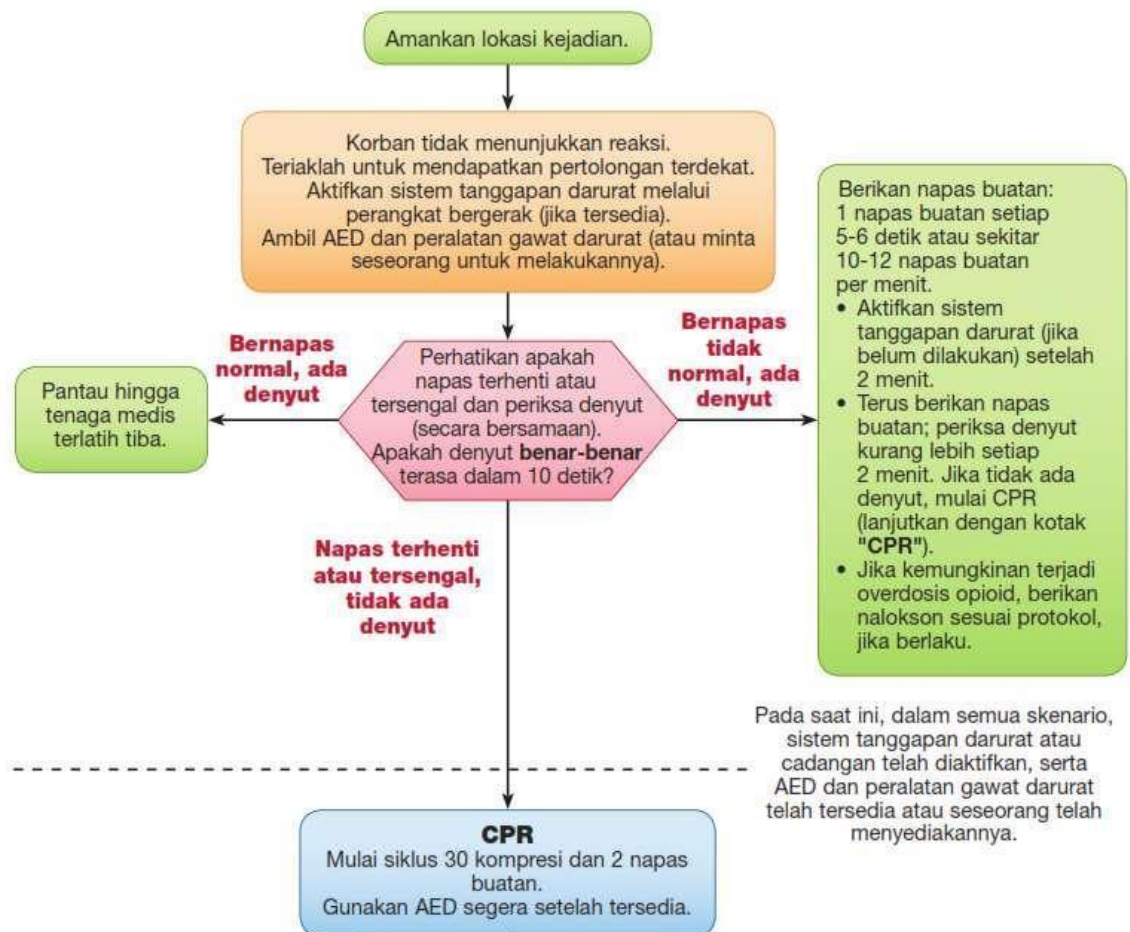


PROTOKOL KEGAWATDARURATAN SELAMA PENELITIAN

1. Penderita selama atau pasca pemeriksaan mengalami henti napas/henti jantung.
2. Pastikan tempat pertolongan aman bagi penderita dan penolong.
3. Beritahukan kepada lingkungan kalau anda akan berusaha menolong.
4. Cek kesadaran penderita:
Metode **AVPU**
 - a. *Alert*: korban sadar, jika tidak sadar lanjut ke poin V.
 - b. *Verbal*: coba memanggil-manggil penderita dengan berbicara keras di telinga korban, jika tidak merespon, lanjut ke P.
 - c. *Pain*: coba beri rangsang nyeri pada penderita dengan menekan bagian putih dari kuku tangan (di pangkal kuku), selain itu dapat juga dengan menekan bagian tengah tulang dada (sternum) dan juga area di atas mata (supraorbital).
 - d. *Unresponsive*: setelah diberi rangsang nyeri tapi penderita masih tidak bereaksi maka penderita berada dalam keadaan *unresponsive*.
5. **Call for help**, menelpon UGD RS Soetomo Surabaya dengan memberitahukan: Kesadaran penderita (sadar atau tidak sadar) dan usia serta jenis kelamin
6. Bebaskanlah pakaian di daerah dada (buka kancing baju bagian atas agar dada terlihat).
7. Posisikan diri di sebelah korban, usahakan posisi kaki yang mendekati kepala sejajar dengan bahu penderita.
 - a. Lakukan *head tilt* dan *chin lift*. *Chin lift* dilakukan dengan cara menggunakan dua jari lalu mengangkat tulang dagu (bagian dagu yang keras) ke atas. Ini disertai dengan melakukan *head tilt* yaitu menahan kepala dan mempertahankan posisi dagu.
 - b. Ada tanda-tanda tersebut maka beralihlah ke bagian atas penderita, jepit kepala penderita dengan paha, usahakan agar kepala di-imobilisasi dan lakukan *jaw thrust*.
8. Lakukan pemeriksaan kondisi *airway* (jalan napas) dan *breathing* (pernapasan) penderita.
9. Metode pengecekan menggunakan metode **look, listen, dan feel**.
 - a. *Look*: lihat apakah ada gerakan dada (gerakan bernapas), apakah gerakan tersebut simetris?

- b. *Listen*: Dengarkan apakah ada suara napas normal, dan apakah ada suara napas tambahan yang abnormal (bisa timbul karena ada hambatan sebagian).
 - c. *Feel*: Rasakan hembusan aliran napas penderita.
10. Jika pasien mengalami henti nafas atau nafas <12 permenit, maka berikan nafas bantuan.
 11. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan nadi karotis, rasakan denyut nadi karotis selama kurang lebih 10 detik.
 12. Jika tidak teraba nadi, maka lakukan **Pijat Jantung (RJP)**, diikuti dengan nafas bantuan. Dengan perbandingan 30 kali pijat jantung: 2 nafas bantuan.
 13. Lakukan pijat jantung sampai bantuan dari Tim UGD RS Bedah Surabaya datang. Pijat jantung dan napas buatan dihentikan jika:
 - a. Penolong kelelahan dan sudah tidak kuat lagi
 - b. Penderita sudah menunjukkan tanda-tanda kematian (kaku-mayat)
 - c. Bantuan sudah datang
 - d. Teraba denyut nadi karotis
 14. Cek lagi nadi karotis (dengan metodi seperti di atas) selama 10 detik, jika teraba lakukan *look*, *listen* dan *feel* (kembali ke poin 10) lagi.
 15. Setelah berhasil mengamankan kondisi di atas periksa tanda-tanda syok:
 - a. Denyut nadi > 100x/menit.
 - b. Telapak tangan basah, dingin, dan pucat.
 - c. *Capillary refill time* (CRT) > 2 detik (CRT dapat diperiksa dengan cara menekan ujung kuku penderita dengan kuku pemeriksa selama 5 detik, lalu lepaskan, cek berapa lama waktu yang dibutuhkan agar warna ujung kuku merah lagi).
 16. Jika penderita syok, lakukan posisi syok pada penderita, yaitu dengan mengangkat kaki penderita setinggi 45° dengan harapan sirkulasi darah akan lebih banyak ke jantung.
 17. Pertahankan posisi syok sampai bantuan datang atau tanda-tanda syok menghilang.
 18. Setelah kondisi penderita stabil, tetap monitor kondisi penderita dengan *look*, *listen*, dan *feel*, karena penderita sewaktu-waktu dapat memburuk secara tiba-tiba.

BLS Healthcare Provider Adult Cardiac Arrest Algorithm - 2015 Update



LAMPIRAN 17

RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

**PROTOKOL PENCEGAHAN KEJADIAN JATUH**

1. Pencegahan kejadian jatuh dengan pemeriksaan fisik sebelum dilakukan stimulasi, pemantauan selama stimulasi, dan disediakan kursi.
2. Persiapan lokasi dengan menjauhkan benda-benda di lantai, menjauhkan kabel-kabel dan kawat di lantai, pencahayaan cukup terang, lantai rata, tidak kasar dan tidak licin.
3. Subjek wajib lapor kepada tim peneliti bila ada keluhan.
4. Apabila ada tanda-tanda akan jatuh, subjek ditopang oleh tim peneliti, periksa vital sign (nafas, nadi, tekanan darah).
5. Apabila subjek tidak sadar, panggil bantuan dan lakukan resusitasi jantung paru.
6. Apabila subjek gemetar, lemah, pusing, bingung, nyeri, tim peneliti tetap bersama subjek sampai bantuan datang, tidak segera mengangkat kepala jika ada keluhan atau curiga cedera di leher.
7. Apabila subjek tidak ada luka atau tidak kesakitan, minta petugas lain untuk ikut bersama-sama membantu subjek pindah ke kursi atau tempat tidur.
8. Apabila subjek jatuh, tidak segera memindahkan subjek, periksa kesadaran, vital sign.
9. Apabila subjek tidak sadar, panggil bantuan & lakukan resusitasi jantung paru.
10. Immobilisasi leher jika curiga cedera leher.
11. Pindahkan subjek sesuai prosedur.
12. Apabila ada perdarahan, segera tekan dengan alat *emergency kit*.
13. Observasi penurunan kesadaran, sakit kepala, muntah, amnesia.
14. Berikan analgesik bila diperlukan.
15. Apabila ada luka, bersihkan luka.
16. Bawa ke IGD RS Dokter Soetomo Surabaya untuk penanganan lebih lanjut.

LAMPIRAN 18



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya



KLASIFIKASI INDEKS MASSA TUBUH

$$\text{Indeks Massa Tubuh (IMT)} = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{\text{Tinggi badan}^2 \text{ (m)}}$$

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)
Berat badan kurang	< 18,5
Normal	18,5 – 22,99
Overweight	≥ 23,0
With risk	23,0 – 24,99
Obesitas derajat 1	25 – 29,99
Obesitas derajat 2	≥ 30

LAMPIRAN 19

RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

**Panduan Keamanan Pelaksanaan Pemberian tVNS**

1. Pada kunjungan pertama, setiap pasien dianamnesa, diperiksa status kesehatan, tanda-tanda vital dan elektrokardiografi. Setiap pasien dengan hasil EKG selain irama sinus tidak diikuti dalam penelitian dan di rujuk ke poli jantung.
2. Stimulasi diberikan pada telinga bagian kiri saja.
3. Dosis frekuensi stimulasi yang diberikan menyesuaikan rekomendasi dari FDA.
4. Stimulasi dimulai dengan intensitas rendah kemudian ditingkatkan sampai pasien merasakan sensasi pada area stimulasi, sambil memantau keluhan, HR, dan saturasi pasien.
5. Pengukuran HR dan saturasi dilakukan sebelum, saat, dan sesudah stimulasi.
6. Pengukuran BP dilakukan secara rutin 2 kali (sebelum dan sesudah stimulasi) serta jika ada keluhan dari pasien selama stimulasi.
7. Bila ada keluhan terkait jantung selama stimulasi, stimulasi dihentikan dan dilakukan pemeriksaan fisik dan EKG. Bila pada pemeriksaan EKG didapatkan irama selain irama sinus, pasien akan dirujuk ke poli jantung atau IGD. Kemudian pasien di keluarkan dari sampel penelitian.
8. Bila terdapat keluhan selain jantung selama stimulasi, stimulasi diteruskan dengan menurunkan intensitas dan pasien akan di observasi.
9. Jika didapatkan keluhan saat stimulasi, stimulasi di hari berikutnya dilakukan hanya jika keluhan saat stimulasi sebelumnya sudah hilang.

LAMPIRAN 20

RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN FISIK DAN REHABILITASI
Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Telp. 031-5501493 Surabaya

***Emergency Kit******Emergency kit yang disiapkan terdiri dari :***

- a. 1 unit Tabung Oksigen + masker dan selang oksigen.
- b. Defibrilator di poli rehabilitasi medik
- c. Ambu bag
- d. Epinefrin injeksi 2ml.
- e. Spuit injeksi 3ml ukuran 23G
- f. Spuit injeksi 1ml ukuran 25G
- g. Providon iodine
- h. Kasa steril
- i. Plester

LAMPIRAN 21

ID Pasien	Nama	Inisial	Jenis kelamin	Usia	Kelompok	BB	TB	IMT	Kategori IMT	Pekerjaan	NPRS pre	NPRS post	delta NPRS	HDR S pre
VNS01	Tn. Haris	HRS	Laki-laki	55	Kontrol	62	161	23.33	Overweight	Sales Timbangan	7	3	4	4
VNS02	Ny. Meliana	MEL	Perempuan	55	Kontrol	53	165	19.4	Normal	Cathering	5	5	0	3
VNS07	Tn. Mulyono	MUL	Laki-laki	52	Kontrol	60	167	21.51	Normal	Pengrajin Sangkar Bu	7	4	3	9
VNS08	Tn. Mas Udin	MAS	Laki-laki	52	Kontrol	52	167	22.2	Normal	Pengrajin Mebel	6	4	2	4
VNS09	Tn. M. Devy H.	DEV	Laki-laki	38	Kontrol	93	177	29.68	Obese 1	Dokter	6	4	2	1
VNS17	Tn. Muntolib	MUN	Laki-laki	55	Kontrol	58	165	21.3	Normal	Pensiunan	6	5	1	3
VNS18	Ny. Samah	SAM	Perempuan	50	Kontrol	50	144	24.1	Overweight	Tani	6	2	4	3
VNS19	Tn. Juni	JUN	Laki-laki	31	Kontrol	78	168	27.9	Obese 1	TNI AL	4	2	2	8
VNS20	Tn. Arif	ARF	Laki-laki	32	Kontrol	79	175	25.79	Obese 1	TNI AL	6	5	1	12
VNS21	Tn. Nugroho	NUG	Laki-laki	32	Kontrol	82	178	29.05	Obese 1	TNI AL	7	2	5	0
VNS22	Tn. Dwi Aprianto	DWA	Laki-laki	42	Kontrol	80	166	29.03	Obese 1	TNI AL	4	0	4	2
VNS03	Ny. Ira Susanti	IRS	Perempuan	45	Intervensi	52	150	23	Overweight	IRT	5	3	2	5
VNS04	Tn. Marshal	MAR	Laki-laki	21	Intervensi	56	173	18.7	Normal	Mahasiswa S1	7	4	3	0
VNS05	Tn. Abdul Ghofur	ABG	Laki-laki	53	Intervensi	69	162	26.5	Obese 1	Beternak Kambing	7	0	7	4
VNS06	Ny. Tri Atmi	TRA	Perempuan	53	Intervensi	57	153	24.3	Overweight	IRT	5	2	3	1
VNS10	Tn. Arie N. Nasir	ARI	Laki-laki	39	Intervensi	82	172	27.7	Obese 1	Dokter	6	3	3	1
VNS11	Tn. Sapari	SAP	Laki-laki	55	Intervensi	66	165	24.24	Overweight	Swasta (Toko)	7	0	7	11
VNS12	Tn. Arif	RIF	Laki-laki	37	Intervensi	68	163	25.59	Obese 1	Laboran	5	1	4	12
VNS13	Ny. Dwi	DWI	Perempuan	46	Intervensi	66	157	29.3	Obese 1	Administratif AL	4	1	3	5
VNS14	Tn. Nanda	NAN	Laki-laki	32	Intervensi	86	171	29.5	Obese 1	Dokter	5	2	3	3
VNS15	Tn. Osman	OSM	Laki-laki	35	Intervensi	82	177	26.17	Obese 1	Dokter	5	2	3	3
VNS16	Tn. Johannes	JOH	Laki-laki	32	Intervensi	54	168	19.13	Normal	Dokter	4	1	3	4

LAMPIRAN 22**Statistik Deskriptif****Sex * Kelompok Crosstabulation**

		Kelompok		Total
		Kontrol	Intervensi	
Sex	Perempuan	Count	2	3
		% within Kelompok	18.2%	27.3%
	Laki-laki	Count	9	8
		% within Kelompok	81.8%	72.7%
Total	Count		11	11
	% within Kelompok		100.0%	100.0%

Descriptives

		Kelompok	Statistic	Std. Error
Usia	Kontrol	Mean	44.91	3.038
		95% Confidence Interval for Lower Bound	38.14	
		Mean Upper Bound	51.68	
		5% Trimmed Mean	45.12	
		Median	50.00	
		Variance	101.491	
		Std. Deviation	10.074	
		Minimum	31	
		Maximum	55	
		Range	24	
		Interquartile Range	23	
		Skewness	-.409	.661
		Kurtosis	-1.815	1.279
	Intervensi	Mean	40.73	3.222
		95% Confidence Interval for Lower Bound	33.55	
		Mean Upper Bound	47.91	
		5% Trimmed Mean	41.03	
		Median	39.00	
		Variance	114.218	
		Std. Deviation	10.687	
		Minimum	21	
		Maximum	55	
		Range	34	
		Interquartile Range	21	

BB	Kontrol	Skewness	-.243	.661
		Kurtosis	-.621	1.279
		Mean	67.91	4.463
		95% Confidence Interval for Lower Bound	57.97	
		Mean Upper Bound	77.85	
		5% Trimmed Mean	67.51	
		Median	62.00	
		Variance	219.091	
		Std. Deviation	14.802	
		Minimum	50	
		Maximum	93	
		Range	43	
		Interquartile Range	27	
		Skewness	.301	.661
		Kurtosis	-1.441	1.279
	Intervensi	Mean	67.09	3.609
		95% Confidence Interval for Lower Bound	59.05	
		Mean Upper Bound	75.13	
		5% Trimmed Mean	66.88	
		Median	66.00	
		Variance	143.291	
		Std. Deviation	11.970	
		Minimum	52	
		Maximum	86	
		Range	34	
		Interquartile Range	26	
		Skewness	.379	.661
		Kurtosis	-1.190	1.279
TB	Kontrol	Mean	166.64	2.794
		95% Confidence Interval for Lower Bound	160.41	
		Mean Upper Bound	172.86	
		5% Trimmed Mean	167.26	
		Median	167.00	
		Variance	85.855	
		Std. Deviation	9.266	
		Minimum	144	
		Maximum	178	
		Range	34	
		Interquartile Range	10	

	Intervensi	Skewness	-1.324	.661
		Kurtosis	3.213	1.279
		Mean	164.64	2.605
		95% Confidence Interval for Lower Bound	158.83	
		Mean Upper Bound	170.44	
		5% Trimmed Mean	164.76	
		Median	165.00	
		Variance	74.655	
		Std. Deviation	8.640	
		Minimum	150	
		Maximum	177	
		Range	27	
		Interquartile Range	15	
		Skewness	-.381	.661
		Kurtosis	-.856	1.279
IMT	Kontrol	Mean	24.8445	1.09537
		95% Confidence Interval for Lower Bound	22.4039	
		Mean Upper Bound	27.2852	
		5% Trimmed Mean	24.8784	
		Median	24.1000	
		Variance	13.198	
		Std. Deviation	3.63295	
		Minimum	19.40	
		Maximum	29.68	
		Range	10.28	
		Interquartile Range	7.52	
		Skewness	.063	.661
		Kurtosis	-1.568	1.279
	Intervensi	Mean	24.9209	1.08352
		95% Confidence Interval for Lower Bound	22.5067	
		Mean Upper Bound	27.3352	
		5% Trimmed Mean	25.0121	
		Median	25.5900	
		Variance	12.914	
		Std. Deviation	3.59364	
		Minimum	18.70	
		Maximum	29.50	
		Range	10.80	
		Interquartile Range	4.70	

NPRS before	Kontrol	Skewness		-.619	.661
		Kurtosis		-.306	1.279
		Mean		5.82	.325
		95% Confidence Interval for	Lower Bound	5.09	
		Mean	Upper Bound	6.54	
		5% Trimmed Mean		5.85	
		Median		6.00	
		Variance		1.164	
		Std. Deviation		1.079	
		Minimum		4	
		Maximum		7	
		Range		3	
		Interquartile Range		2	
		Skewness		-.739	.661
		Kurtosis		-.354	1.279
	Intervensi	Mean		5.45	.340
		95% Confidence Interval for	Lower Bound	4.70	
		Mean	Upper Bound	6.21	
		5% Trimmed Mean		5.45	
		Median		5.00	
		Variance		1.273	
		Std. Deviation		1.128	
		Minimum		4	
		Maximum		7	
		Range		3	
		Interquartile Range		2	
		Skewness		.393	.661
		Kurtosis		-1.182	1.279
NPRSafter	Kontrol	Mean		3.27	.488
		95% Confidence Interval for	Lower Bound	2.19	
		Mean	Upper Bound	4.36	
		5% Trimmed Mean		3.36	
		Median		4.00	
		Variance		2.618	
		Std. Deviation		1.618	
		Minimum		0	
		Maximum		5	
		Range		5	
		Interquartile Range		3	

Intervensi	Intervensi	Skewness	- .711	.661
		Kurtosis	-.151	1.279
		Mean	1.73	.384
		95% Confidence Interval for Lower Bound	.87	
		Mean Upper Bound	2.58	
		5% Trimmed Mean	1.70	
		Median	2.00	
		Variance	1.618	
		Std. Deviation	1.272	
		Minimum	0	
		Maximum	4	
		Range	4	
		Interquartile Range	2	
		Skewness	.265	.661
		Kurtosis	-.625	1.279
deltaNPRS	Kontrol	Mean	2.55	.474
		95% Confidence Interval for Lower Bound	1.49	
		Mean Upper Bound	3.60	
		5% Trimmed Mean	2.55	
		Median	2.00	
		Variance	2.473	
		Std. Deviation	1.572	
		Minimum	0	
		Maximum	5	
		Range	5	
		Interquartile Range	3	
		Skewness	-.008	.661
		Kurtosis	-1.066	1.279
	Intervensi	Mean	3.73	.506
		95% Confidence Interval for Lower Bound	2.60	
		Mean Upper Bound	4.86	
		5% Trimmed Mean	3.64	
		Median	3.00	
		Variance	2.818	
		Std. Deviation	1.679	
		Minimum	2	
		Maximum	7	
		Range	5	
		Interquartile Range	1	

HDRS before	Kontrol	Skewness	1.609	.661
		Kurtosis	1.380	1.279
		Mean	4.45	1.107
		95% Confidence Interval for Lower Bound	1.99	
		Mean Upper Bound	6.92	
		5% Trimmed Mean	4.28	
		Median	3.00	
		Variance	13.473	
		Std. Deviation	3.671	
		Minimum	0	
		Maximum	12	
		Range	12	
		Interquartile Range	6	
		Skewness	1.024	.661
		Kurtosis	.290	1.279
	Intervensi	Mean	4.45	1.163
		95% Confidence Interval for Lower Bound	1.86	
		Mean Upper Bound	7.05	
		5% Trimmed Mean	4.28	
		Median	4.00	
		Variance	14.873	
		Std. Deviation	3.857	
		Minimum	0	
		Maximum	12	
		Range	12	
		Interquartile Range	4	
		Skewness	1.136	.661
		Kurtosis	.611	1.279
SF-36 before	Kontrol	Mean	69.9420	3.41852
		95% Confidence Interval for Lower Bound	62.3251	
		Mean Upper Bound	77.5590	
		5% Trimmed Mean	70.9203	
		Median	72.5250	
		Variance	128.549	
		Std. Deviation	11.33796	
		Minimum	41.63	
		Maximum	80.65	
		Range	39.03	
		Interquartile Range	15.31	

Intervensi	Skewness	-1.701	.661
	Kurtosis	3.409	1.279
	Mean	69.4114	3.32539
	95% Confidence Interval for Lower Bound	62.0019	
	Mean Upper Bound	76.8208	
	5% Trimmed Mean	69.6098	
	Median	70.2500	
	Variance	121.640	
	Std. Deviation	11.02907	
	Minimum	50.31	
	Maximum	84.94	
	Range	34.63	
	Interquartile Range	12.44	
	Skewness	-.688	.661
	Kurtosis	-.226	1.279

Uji Normalitas**Kelompok Intervensi****One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

			Usia	BB	TB	IMT	HDRS before	NPRS before	NPRS after	Delta NPRS	SF-36 before
N			11	11	11	11	11	11	11	11	11
Normal Parameters ^{a,b}	Mean		40.73	67.09	164.64	24.9209	4.45	5.45	1.73	3.73	69.4114
	Std. Deviation		10.687	11.970	8.640	3.59364	3.857	1.128	1.272	1.679	11.02907
Most Extreme Differences	Absolute		.147	.166	.133	.152	.262	.293	.171	.395	.187
	Positive		.110	.164	.093	.128	.262	.293	.171	.395	.133
	Negative		-.147	-.166	-.133	-.152	-.137	-.187	-.130	-.242	-.187
Test Statistic			.147	.166	.133	.152	.262	.293	.171	.395	.187
Asymp. Sig. (2-tailed)			.200 ^{c,d}	.200 ^{c,d}	.200 ^{c,d}	.200 ^{c,d}	.034 ^c	.009 ^c	.200 ^{c,d}	.000 ^c	.200 ^{c,d}
Monte Carlo Sig. (2- tailed)	Sig.		.944 ^e	.878 ^e	.975 ^e	.929 ^e	.364 ^e	.242 ^e	.856 ^e	.055 ^e	.773 ^e
	99% Confidence Interval	Lower Bound	.938	.870	.971	.922	.352	.231	.847	.040	.763
		Upper Bound	.950	.887	.979	.935	.376	.253	.865	.050	.784

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Lilliefors Significance Correction.

d. This is a lower bound of the true significance.

e. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1241531719.

Kelompok Kontrol**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

			Usia	BB	TB	IMT	HDRS before	NPRS before	NPRS after	Delta NPRS	SF-36 before
N			11	11	11	11	11	11	11	11	11
Normal Parameters ^{a,b}	Mean		44.91	67.91	166.64	24.8445	4.45	5.82	3.27	2.55	69.9420
	Std. Deviation		10.074	14.802	9.266	3.63295	3.671	1.079	1.618	1.572	11.33796
Most Extreme Differences	Absolute		.239	.207	.248	.163	.277	.294	.219	.186	.210
	Positive		.173	.201	.169	.130	.277	.160	.148	.181	.172
	Negative		-.239	-.207	-.248	-.163	-.112	-.294	-.219	-.186	-.210
Test Statistic			.239	.207	.248	.163	.277	.294	.219	.186	.210
Asymp. Sig. (2-tailed)			.080 ^c	.200 ^{c,e}	.057 ^c	.200 ^{c,e}	.018 ^c	.009 ^c	.147 ^c	.200 ^{c,e}	.192 ^c
Monte Carlo Sig. (2- tailed)	Sig.		.486 ^d	.666 ^d	.437 ^d	.889 ^d	.310 ^d	.244 ^d	.597 ^d	.782 ^d	.651 ^d
	99% Confidence Interval	Lower Bound	.473	.654	.424	.881	.298	.233	.585	.772	.638
		Upper Bound	.498	.678	.450	.897	.321	.255	.610	.793	.663

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Lilliefors Significance Correction.

d. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2048628469.

e. This is a lower bound of the true significance.

Statistik Analitik

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.259 ^a	1	.611		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.260	1	.610		
Fisher's Exact Test				1.000	.500
Linear-by-Linear Association	.247	1	.619		
N of Valid Cases	22				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Usia	Equal variances assumed	.012	.913	.944	20	.356	4.182	4.428	-5.055	13.419
	Equal variances not assumed			.944	19.931	.356	4.182	4.428	-5.058	13.421
BB	Equal variances assumed	2.123	.161	.143	20	.888	.818	5.740	-11.155	12.791

	Equal variances not assumed			.143	19.162	.888	.818	5.740	-11.188	12.825
TB	Equal variances assumed	.187	.670	.524	20	.606	2.000	3.820	-5.968	9.968
	Equal variances not assumed			.524	19.903	.606	2.000	3.820	-5.971	9.971
IMT	Equal variances assumed	.210	.652	-.050	20	.961	-.07636	1.54074	-3.29028	3.13756
	Equal variances not assumed			-.050	19.998	.961	-.07636	1.54074	-3.29031	3.13758
HDRS before	Equal variances assumed	.007	.935	.000	20	1.000	.000	1.605	-3.349	3.349
	Equal variances not assumed			.000	19.951	1.000	.000	1.605	-3.349	3.349
NPRS before	Equal variances assumed	.260	.615	.773	20	.449	.364	.471	-.618	1.345
	Equal variances not assumed			.773	19.960	.449	.364	.471	-.618	1.345
NPRS after	Equal variances assumed	.978	.335	2.490	20	.022	1.545	.621	.251	2.840
	Equal variances not assumed			2.490	18.944	.022	1.545	.621	.246	2.845
Delta NPRS	Equal variances assumed	.045	.835	-1.704	20	.104	-1.182	.694	-2.629	.265
	Equal variances not assumed			-1.704	19.915	.104	-1.182	.694	-2.629	.265
SF-36 before	Equal variances assumed	.033	.857	.111	20	.913	.53068	4.76912	-9.41753	10.47889
	Equal variances not assumed			.111	19.985	.913	.53068	4.76912	-9.41802	10.47938

Kelompok Intervensi

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	NPRSbefore	5.45	11	1.128	.340
	NPRSafter	1.73	11	1.272	.384

Paired Samples Test

		Paired Differences						Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		T		df
					Lower	Upper			
Pair 1	NPRSbefore - NPRSafter	3.727	1.679	.506	2.599	4.855	7.364	10	.000

Kelompok Kontrol**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	NPRSbefore	5.82	11	1.079	.325
	NPRSafter	3.27	11	1.618	.488

Paired Samples Test

		Paired Differences						Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t		df
					Lower	Upper			
Pair 1	NPRSbefore - NPRSafter	2.545	1.572	.474	1.489	3.602	5.369	10	.000

Lampiran 23. Kelaikan Etik




**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
(" ETHICAL CLEARANCE ")**

0411/KEPK/IV/2022

**KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI
SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA
DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :**

**" Pengaruh Pemberian Transcutaneous Auricularvagus Nerve Stimulation (Tvns) Dan
Latihan Core Stability Terhadap Intensitas Nyeri, Inflamasi, Status Disabilitas,
Kualitas Hidup, Ketebalan Otot Abdomen, Kapasitas Fungsional, Ketahanan Otot
Ekstensor Punggung Bawah, Keseimbangan Dan Heart Rate Variability Pada Pasien
Nyeri Punggung Bawah Kronis "**

PENELITI UTAMA : Dr. Meisy Andriana, dr., Sp.KFR-K

PENELITI LAIN : 1. Dr. Imam Subadi, dr., Sp.KFR-K
2. RR. Indrayuni Lukitra Wardhani, dr., Sp.KFR-K
3. I Putu Alit Pawana, dr., Sp.KFR-K
4. Lydia Arfianti, dr., Sp.KFR-K
5. Muhammad Jasman Erwin Halim, dr.
6. Yaniar Uzlifatin, dr.
7. Patricia Maria K, dr., Sp.KFR (K)
8. Dewi Poerwandari, dr., Sp.KFR (K)
9. Yudith Dian Prawitri, dr., Sp.KFR (K)
10. Retno Nirmala K, dr.
11. Pratiwi Tenri Sau, dr.

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo

DINYATAKAN LAIK ETIK

Berlaku dari : 19/04/2022 s.d 19/04/2023

Surabaya, 19 April 2022

KETUA



(Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., SpOG (K))

NIP. 19610817 201601 6 101

**) Sertifikat ini dinyatakan sah apabila telah mendapatkan stempel asli dari Komite Etik Penelitian Kesehatan*