



## Efek Tindakan Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Terhadap Derajat Nyeri dan Kadar Beta-Endorfin Serum pada Pasien Nyeri Kanker Payudara

Noor Ramadhaniah<sup>1\*</sup>, Nur Surya Wirawan<sup>1</sup>, A. M. Takdir Musba<sup>1</sup>, Firdaus Hamid<sup>2</sup>, Muh. Ramli Ahmad<sup>1</sup>, Alamsyah Ambo Ala Husain<sup>3</sup>,  
Madonna Damayanthie Datu<sup>1</sup>

1. Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin - RSPTN Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
2. Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin - RSPTN Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
3. Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin - RS Bhayangkara, Makassar, Indonesia

\*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestricar.v41i1.274

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Nyeri adalah keluhan yang sering dirasakan oleh pasien kanker. Benjolan tanpa rasa sakit adalah gejala pertama yang dirasakan pada kanker payudara. Pada stadium lanjut, pasien kanker payudara mengalami rasa sakit yang sangat menyiksa karena keterlibatan struktur di dalamnya, selain itu nyeri juga dapat disebabkan oleh pengobatan kanker payudara itu sendiri. *Transcranial magnetic stimulation* (TMS) merupakan metode baru stimulasi otak secara non-invasif untuk manajemen nyeri terkait kanker. Pada nyeri kronik, TMS terbukti menurunkan *Visual Analogue Score* (VAS) dan meningkatkan serum beta-endorfin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek tindakan TMS terhadap intensitas nyeri dan kadar beta-endorfin serum serta korelasinya pada pasien nyeri kanker payudara.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *prospective randomized controlled trial* dengan desain *pretest-posttest control group*. Sampel terdiri dari 2 kelompok, yaitu kelompok P1 (kelompok dengan intervensi TMS) dan P2 (kelompok kontrol) dengan jumlah sampel masing-masing 20 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan penilaian *Numeric Rating Scale* (NRS) dan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar beta-endorfin serum sebelum dan sesudah intervensi. Data dianalisis menggunakan uji statistik *Mann-Whitney* dan *Wilcoxon*, serta uji korelasi dengan uji *Spearman*.

**Hasil:** Penurunan NRS lebih besar pada kelompok P1 dibandingkan kelompok P2 dengan nilai  $p < 0,001$  dan terjadi peningkatan kadar beta-endorfin serum pada kelompok P1 dibandingkan dengan kelompok P2 dengan nilai  $p < 0,001$ , hal ini memiliki korelasi kuat ( $r=0,630$ ;  $p < 0,001$ )

**Simpulan:** Tindakan TMS menyebabkan penurunan intensitas nyeri dan meningkatkan kadar beta-endorfin serum pada pasien nyeri kanker payudara dan ditemukan korelasi antar kedua variabel ini.

**Kata Kunci:** *beta-endorfin; numeric rating scale; nyeri kanker; transcranial magnetic stimulation*



## The Effect of Transcranial Magnetic Stimulation Measures on Pain and Serum Beta-Endorphin Levels in Breast Cancer Patients

Noor Ramadhaniah<sup>1\*</sup>, Nur Surya Wirawan<sup>1</sup>, A. M. Takdir Musba<sup>1</sup>, Firdaus Hamid<sup>2</sup>, Muh. Ramli Ahmad<sup>1</sup>, Alamsyah Ambo Ala Husain<sup>3</sup>, Madonna Damayanthie Datu<sup>1</sup>

1. Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Faculty of Medicine Universitas Hasanuddin - RSTPN Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
2. Department of Clinical Microbiology, Faculty of Medicine Universitas Hasanuddin - RSTPN Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
3. Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Faculty of Medicine Universitas Hasanuddin – RS Bhayangkara, Makassar, Indonesia

\*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v41i1.274

### ABSTRACT

**Background:** Pain is a symptom that is often felt by cancer patients, the painless lump is the first sign of breast cancer. In advanced stage breast cancer patients experience crucifying pain because of the structures involved, also cancer pain may be caused by the treatment of the breast cancer itself. Transcranial magnetic stimulation is the new non-invasive brain stimulation for cancer-related pain. In chronic pain, Transcranial magnetic stimulation is proven to lower Visual analog scores and raise the beta-endorphin serum. This study aim is to determine the effect of transcranial magnetic stimulation on the intensity of pain and beta-endorphin serum level and the correlation to the patient with breast cancer pain.

**Methods:** The study is a prospective randomized controlled trial with a pretest-posttest control group design. Samples consist of 2 groups which are P1 as the group with TMS intervention and P2 as a control group with 20 patients each group is fitted with inclusive criteria. The Numeric Rating Scale (NRS) is measured and the blood sample is taken to measure the beta-endorphin serum level before and after the intervention. The data is analyzed with statistical study Mann-Whitney and Wilcoxon also correlation study with Spearman.

**Results:** Decreased NRS is bigger in the P1 group compared with P2 with p value is  $p < 0.001$  and there increased beta-endorphin serum levels in the P1 group are bigger than P2 with p value  $p < 0.001$ , these results have a strong correlation ( $r = 0.630$ ;  $p < 0.001$ ).mol is more effective in treating post-cesarean pain compared to tramadol 50 mg orally with 1000 mg paracetamol.

**Conclusion:** The TMS causes a decrease in pain intensity and an increase in beta-endorphin serum level in breast cancer patient and a correlation are found between the two variables.

**Keywords:** beta-endorphin; cancer pain; numeric rating scale; transcranial magnetic stimulation

## PENDAHULUAN

Kanker adalah salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, dari 18,1 juta kasus baru terdapat 9,6 juta kematian pada tahun 2018. Hal ini meningkatkan beban pasien, keluarga, masyarakat, dan sistem kesehatan secara signifikan. Nyeri adalah keluhan yang dirasakan oleh 55% pasien kanker yang menjalani terapi anti-kanker dan 66% pada pasien kanker stadium lanjut, metastasis, atau terminal.<sup>1</sup> Benjolan tanpa rasa sakit adalah gejala pertama yang dirasakan pada kanker payudara. Pada stadium lanjut, pasien kanker payudara mengalami rasa sakit yang sangat menyiksa karena keterlibatan struktur di dalamnya, seperti otot dan tulang rusuk akibat gerakan dada. Kemoterapi menyebabkan degenerasi saraf sensorik dan menyebabkan nyeri neuropatik, sementara radiasi menyebabkan perubahan mikrovaskular dan kompresi saraf. Pembedahan juga dapat menjadi penyebab nyeri jika terjadi kerusakan pada saraf *intercostobrachial* dan pembentukan neuroma.<sup>2</sup>

Beta-endorfin menghasilkan analgesia dengan cara menghambat substansi P, sebuah neurotransmitter nyeri pada sistem saraf perifer melalui ikatan reseptor presinaps  $\mu$ . Beta-endorfin menyebabkan euforia, menghasilkan efek analgesik dengan menghambat neurotransmitter *gamma-aminobutyric acid* (GABA), dan menstimulasi pengeluaran dopamin setelah berikatan dengan reseptor  $\mu$  di sistem saraf pusat.<sup>3</sup>

*Transcranial magnetic stimulation* (TMS) merupakan metode baru stimulasi otak secara non-invasif untuk terapi gangguan psikiatri dan neurologi yang ternyata memiliki banyak fungsi untuk manajemen kanker dan nyeri terkait kanker.<sup>4,5</sup> Penggunaan TMS terbukti menurunkan *Visual Analogue Score* (VAS) dan diestesi pada pasien post-kemoterapi, perbaikan kognitif pada gangguan kognitif terkait kemoterapi, dan peningkatan *1-year overall survival* pada pasien kanker.<sup>6-10</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Ahmed *et al.* pada 27 pasien dengan amputasi unilateral dengan nyeri *phantom* kronik, didapatkan penurunan skor VAS dan *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) dan peningkatan serum beta-endorfin dibandingkan

sebelum perlakuan pada kelompok pasien yang menerima TMS dengan dosis dibandingkan dengan kelompok pasien tanpa dosis TMS.<sup>11</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek tindakan TMS terhadap intensitas nyeri dan kadar beta-endorfin serum serta korelasinya pada pasien nyeri kanker payudara.

## METODE PENELITIAN

### *Desain Penelitian*

Penelitian ini adalah uji klinis acak tersamar ganda. Penelitian ini merupakan penelitian *prospective randomized controlled trial* dengan desain pretest-posttest control group yang dilakukan di Poli Rawat Jalan RS Universitas Hasanuddin Makassar, mulai bulan April 2022 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi.

### *Populasi dan Sampel Penelitian*

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien kanker payudara, baik rawat jalan maupun rawat inap, di RS Universitas Hasanuddin Makassar. Sampel sebanyak 40 pasien dibagi menjadi dua kelompok yang memenuhi kriteria inklusi yaitu berusia 19-60 tahun, pasien kanker payudara baik yang rawat jalan ataupun rawat inap, skor nyeri *Numerical Rating Scale* (NRS)  $\geq 4/10$  dengan penggunaan anti nyeri kombinasi opioid, dan setuju ikut serta dalam penelitian ini. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien tidak mampu mengisi kuesioner secara mandiri; menerima protokol kemoterapi yang mengandung alkaloid vinca, *taxane* dan preparasi platinum; memiliki: elektroda yang tertanam di kepala, implan koklear, riwayat cedera kepala, riwayat kejang atau pingsan sebelumnya, lesi pada otak; mengalami *withdrawal* obat dan hamil saat penelitian. Kriteria *drop out* dalam penelitian ini adalah terjadi komplikasi, pasien mengundurkan diri dari penelitian, dan sampel darah yang diambil untuk dilakukan pemeriksaan beta-endorfin serum tidak mencukupi.

### *Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik*

Penelitian ini mendapat rekomendasi kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia dengan (Nomor: 172 1UN4.6.4.5.3U PP36 / 2022), dan nomor protokol UH22030114 Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin. Semua penderita diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela.

### Prosedur Penelitian

Pasien dilakukan pemeriksaan skor nyeri dengan menggunakan skor NRS dan dilakukan pengambilan darah oleh peneliti atau asisten peneliti untuk pemeriksaan kadar beta-endorfin serum dalam darah. Secara acak, pasien dibagi dalam dua kelompok, yaitu: kelompok P1 adalah pasien yang akan diberikan stimulus TMS dengan *setting software*: frekuensi 10 Hz, intensitas MT = 80%, dengan 100 *pulse/train* → 20 *train/session* → 2000 *pulse/session* ITI = 50 detik selama 20 menit. Tipe koil figure 8 digunakan, lokasi stimulasi dilakukan di M1, sedangkan kelompok P2 adalah pasien yang tidak diberikan stimulus. Pasien yang masuk dalam kelompok perlakuan diberikan total lima sesi, dengan jumlah satu sesi per hari oleh peneliti atau asisten penelitian. Seluruh pasien pada kelompok perlakuan dan kontrol tetap mendapatkan terapi nyeri kanker sesuai dosis terapeutik masing-masing pasien. Setelah lima sesi tersebut, pasien dilakukan pemeriksaan kembali skor nyeri oleh peneliti menggunakan skor NRS dan dilakukan pengambilan darah kembali sesaat setelah TMS yang terakhir oleh peneliti atau asisten peneliti untuk pemeriksaan kadar beta-endorfin serum.

### Analisis Data

Data ditabulasi ke dalam master tabel dengan menggunakan *software* SPSS. Data numerik ditampilkan dalam nilai rata-rata + SD (standar deviasi) dan median (minimal-maksimal), sedangkan data kategorik ditampilkan dalam jumlah (persentase). Uji normalitas data menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk*. Uji perbedaan antar kelompok dilakukan menggunakan uji *T-independent* jika data berdistribusi normal, dan jika data tidak berdistribusi normal menggunakan uji *Wilcoxon*. Uji perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan dilakukan dengan menggunakan uji *T-dependent* jika data berdistribusi normal, dan jika data tidak berdistribusi normal menggunakan uji *Mann-Whitney*. Uji korelasi dilakukan dengan menggunakan uji *Spearman* untuk melihat kekuatan korelasi antar variabel. Interval kepercayaan 95% dengan nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna secara signifikan.

## HASIL PENELITIAN

### Karakteristik Sampel

Berdasarkan Tabel 1, tidak terdapat perbedaan yang bermakna berdasarkan umur ( $p=0,091$ ), berat badan ( $p=0,756$ ), tinggi badan ( $p=0,495$ ), dan IMT ( $p=0,738$ ) antara kelompok P1 (intervensi TMS) dan kelompok P2 (kontrol) sehingga data dapat dikatakan homogen.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	Kelompok				Nilai p
	P1 (Kelompok Intervensi)		P2 (Kelompok Kontrol)		
	Mean±SD	Median (Min-Max)	Mean±SD	Median (Min-Max)	
Umur (tahun)	48,40±8,98	49 (28-60)	44,55±9,13	41,5 (32-60)	0,091
Berat Badan (kg)	51,15±8,00	50 (32-65)	51,85±5,98	50,5 (40-65)	0,756
Tinggi Badan (m)	1,54±0,06	1,53(1,47-1,70)	1,55±0,04	1,55 (1,50-1,60)	0,495
IMT (m/kg <sup>2</sup> )	21,39±3,04	21,87 (14,22-27,06)	21,56±2,02	21,56 (16,65-25,39)	0,738

Data diuji dengan Mann-Whitney, \* $p < 0,05$  dinyatakan bermakna.

**Intensitas nyeri (NRS)**

Pada Tabel 2 dapat dilihat bahwa NRS terjadi penurunan -4,50 (3-(-7)) pada kelompok intervensi TMS dan terjadi penurunan -2,00 (0-3) pada kelompok kontrol. Berdasarkan hasil uji *Wilcoxon* pada masing-masing kelompok, didapatkan perbedaan intensitas nyeri yang bermakna secara statistik antara pre stimulus dan post stimulus ( $p < 0,001$ ).

Berdasarkan hasil uji *Mann-Whitney* didapatkan ada perbedaan efek penurunan intensitas nyeri NRS antara kelompok intervensi TMS dan kelompok kontrol ( $p < 0,001$ ) sehingga dapat disimpulkan tindakan stimulasi magnetik transkranial memberikan efek terhadap penurunan derajat nyeri pada pasien nyeri kanker payudara (Tabel 3 dan Grafik 1).

**Tabel 2.** Perbandingan perubahan intensitas nyeri (NRS) di tiap kelompok

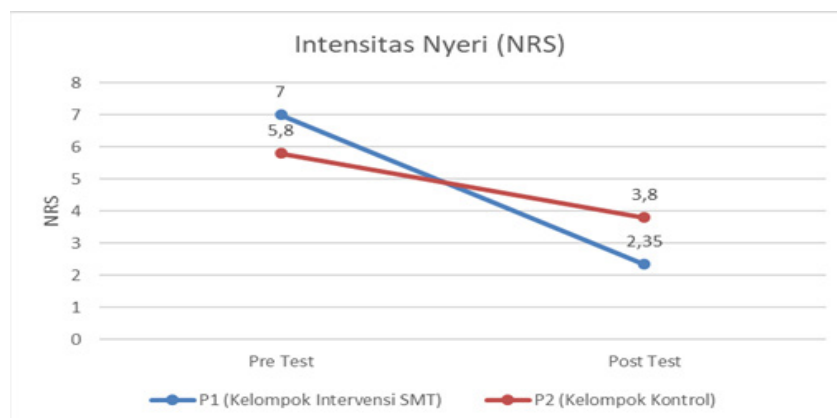
Kelompok	Waktu	n	Skala Nyeri NRS		Nilai p
			Perubahan		
			Median (Min-Max)		
P1 (Kelompok Intervensi TMS)	Pre	20	7,00 (5-9)		<0,001*
	Post	20	2,50 (1-4)		
P2 (Kelompok Kontrol)	Pre	20	5,50 (4-7)		<0,001*
	Post	20	4,00 (2-5)		

Data diuji dengan Uji *Wilcoxon*, \*signifikan,  $p < 0,05$

**Tabel 3.** Perbedaan perubahan intensitas nyeri (NRS) antar kelompok

Kelompok	n	Perubahan		Nilai p	
		Intensitas Nyeri NRS			
			Median (Min-Max)		
			Nilai		
P1 (Kelompok Intervensi TMS)	20	-4,50 (-3-(-7))		<0,001*	
P2 (Kelompok Kontrol)	20	-2,00 (0-(-3))			

Diuji dengan Uji *Mann-Whitney*, \*signifikan,  $p < 0,05$



**Grafik 1.** Perbandingan intensitas nyeri (NRS) pada pasien kanker payudara *pre* dan *posttest* pada masing-masing kelompok

**Kadar Beta-endorfin**

Pada Tabel 4, kadar beta-endorfin serum pada saat prestimulus tertinggi ditemukan pada kelompok intervensi TMS (52,69 (25,09-180,08)) dibandingkan dengan kelompok kontrol (41,69 (25,91-73,60)). Pada saat poststimulus kadar beta-endorfin serum tertinggi ditemukan pada kelompok intervensi TMS (65,16 (26,05-265,28)) dibandingkan dengan kelompok kontrol (37,05 (25,10-61,42)).

Kadar beta-endorfin serum pada kelompok intervensi TMS terjadi peningkatan setelah stimulus dan berdasarkan hasil uji *Wilcoxon*

didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,001$ ). Adapun kadar beta-endorfin pada kelompok kontrol terjadi penurunan dan berdasarkan hasil uji *Wilcoxon* didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ( $p = 0,004$ ).

Berdasarkan hasil uji *Mann-Whitney* didapatkan adanya perbedaan perubahan kadar beta-endorfin serum antar kelompok ( $p < 0,001$ ), sehingga dapat disimpulkan tindakan TMS memberikan efek terhadap peningkatan kadar beta-endorfin pada pasien nyeri kanker payudara (Tabel 5 dan Grafik 2).

**Tabel 4.** Perbandingan kadar beta-endorfin serum di tiap kelompok

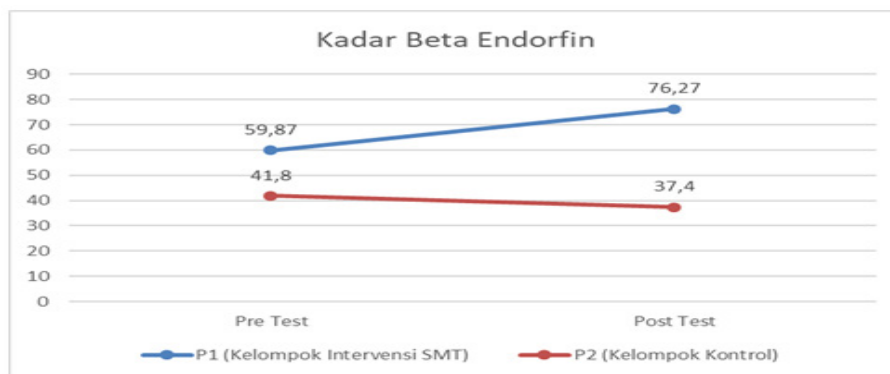
Kelompok	Waktu	n	Kadar Beta-endorfin	Nilai p
			Median (Min-Max)	
P1 (Kelompok Intervensi TMS)	Pre	20	52,69 (25,9-180,08)	<0,001*
	Post	20	65,16(26,05-265,28)	
P2 (Kelompok Kontrol)	Pre	20	41,69 (25,91-73,60)	0,004*
	Post	20	37,05(25,10-61,42)	

\*signifikan dengan uji *Wilcoxon*, \* $p < 0,05$

**Tabel 5.** Perbandingan perubahan kadar beta-endorfin serum antar kelompok

Kelompok	n	Perubahan Kadar	Nilai p
		Beta-endorfin Serum Median (Min-Max)	
P1 (Kelompok Intervensi TMS)	30	7,52 (0,96-85,19)	<0,001*
P2 (Kelompok Kontrol)	30	-4,8 (-6,79-12,36)	

\* signifikan dengan uji *Mann-Whitney*,  $p < 0,05$



**Grafik 2.** Perbandingan kadar beta-endorfin serum antara *pretest* dan *posttest* pada pasien kanker payudara berdasarkan masing-masing kelompok

### *Korelasi Perubahan Intensitas Nyeri (NRS) dengan Kadar Beta-endorfin Serum pada Pasien Nyeri Kanker Payudara*

Pada penelitian ini untuk menguji korelasi antara perubahan intensitas nyeri (NRS) dengan perubahan kadar beta-endorfin serum pada kedua kelompok dengan menggunakan uji korelasi Spearman. Berdasarkan hasil uji korelasi Spearman didapatkan perubahan intensitas nyeri dengan perubahan kadar beta-endorfin serum memiliki korelasi kuat ( $r = -0,630$ ;  $p < 0,001$ ) dimana skala nyeri akan menurun seiring dengan peningkatan kadar beta-endorfin.

## PEMBAHASAN

### *Perbandingan Intensitas Nyeri (NRS)*

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan ada perbedaan efek penurunan skala nyeri (NRS) antara kelompok intervensi TMS dan kelompok kontrol. Penggunaan TMS sebagai terapi nyeri neuropatik kronik semakin populer saat ini, dikarenakan teknik ini tidak invasif. Baik satu ataupun dengan beberapa sesi dari TMS dengan frekuensi tinggi pada M1 secara statistik menurunkan intensitas nyeri secara signifikan. Multipel sesi dari terapi TMS didapatkan efek jangka panjang dalam mengurangi nyeri dibandingkan dengan hanya satu sesi TMS.<sup>13</sup> Sampai saat ini mekanisme kerja TMS belum diketahui secara pasti, salah satu hipotesis mengenai mekanisme dari efek analgesiknya adalah dengan stimulasi non invasif yang dapat menginduksi perubahan plastisitas otak, sehingga dapat mengoreksi atau memodulasi perubahan plastis yang berhubungan dengan nyeri kronik. Berdasarkan hasil penelitian meta analisis oleh Leung *et al.* TMS dapat mengurangi nyeri secara signifikan dengan berbagai macam bentuk nyeri neuropatik.<sup>13</sup>

Hasil pada penelitian ini juga sejalan dengan studi pilot yang dilakukan oleh Goto *et al.* yang memberikan terapi TMS pada pasien kanker payudara dan kanker ginekologi yang mengalami nyeri neuropatik kronik yang diinduksi kemoterapi dapat menurunkan intensitas nyeri dan diestesia. TMS juga terbukti bermanfaat dalam mengurangi nyeri kronik akibat berbagai penyebab.<sup>14,15</sup> Beberapa mekanisme yang diduga terlibat adalah efek modulasi terhadap beta-

endorfin.<sup>16,17</sup>

### *Perbandingan Kadar Beta-endorfin Serum*

Tindakan TMS memberikan efek terhadap peningkatan kadar beta-endorfin serum pada pasien nyeri kanker payudara pada penelitian ini. Pada penelitian lain ditemukan hasil yang serupa, yakni peningkatan kadar beta-endorfin akibat TMS pada pasien-pasien yang menderita migrain, nyeri phantom, bahkan pada populasi obesitas sekali pun.<sup>17,18</sup>

Stimulasi otak non invasif telah dipelajari selama lebih dari 30 tahun terakhir untuk terapi nyeri kronik. Banyak sekali neurotransmitter yang terlibat dalam siklus modulasi nosisepsi yang bekerja pada struktur batang otak dan spinal cord, diantaranya adalah beta-endorfin. Beta-endorfin adalah suatu opioid endogen yang tidak hanya memiliki efek analgesik seperti morfin, tetapi juga 18 sampai 33 kali lebih poten dibandingkan morfin.<sup>19</sup>

Studi oleh Ahmed *et al.* didapatkan bahwa 17 dari 27 pasien dengan nyeri phantom kronik yang diberikan stimulasi TMS setelah 5 hari berturut-turut memiliki efek pereda nyeri yang lama setidaknya setelah 2 bulan setelah intervensi TMS terakhir dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan stimulasi plasebo. Selain itu, disebutkan juga bahwa beta-endorfin serum meningkat secara signifikan pada pasien yang diberi stimulasi TMS, sedangkan tidak didapatkan perubahan beta-endorfin serum pada pasien yang mendapatkan stimulasi plasebo. Dengan demikian, beta-endorfin serum dapat dijadikan sebagai bukti bahwa dengan tindakan TMS dapat meningkatkan endorfin sistem saraf pusat.<sup>11</sup>

Misra *et al.* dalam studinya tahun 2013 membandingkan pasien dengan migrain dengan pasien sehat sebagai kontrol. Pasien migrain diberikan intervensi TMS selama 3 hari (10 Hz, MT 70%, 600 pulse) pada M1. Pasien dengan migrain memiliki kadar beta-endorfin lebih rendah dibandingkan dengan pasien sehat sebelum diintervensi, bahkan kadar beta-endorfin lebih rendah pada pasien dengan migrain kronik dibandingkan dengan migrain episodik. Pasien dievaluasi VAS-nya pertama kali sebelum dilakukan intervensi dan setiap minggu setelah intervensi selama 4 minggu dan kadar

serum beta-endorfinnya dievaluasi sebelum intervensi dan setelah intervensi. Didapatkan hasil bahwa terjadi perbaikan klinis berupa penurunan skor VAS pada pasien migrain diikuti dengan peningkatan kadar beta-endorfin serum khususnya pada migrain kronik.<sup>20</sup>

Efek analgesik dari TMS pada M1 dapat bergantung pada aktivasi *descending pathway* nyeri yang berasal dari batang otak (*periaqueductal gray* dan *rostral ventrolateral medulla*). Peran dari endogen opioid pada M1 berhubungan dengan analgesia yang dibuktikan oleh reversal analgesia oleh nalokson. Terdapat konsentrasi tinggi reseptor opioid di area tersebut dan berperan dalam modulasi nyeri berdasarkan hasil studi *neuroimaging*.<sup>17</sup>

#### *Korelasi Intensitas Nyeri dengan Kadar Beta-endorfin Serum*

Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan bahwa perubahan intensitas nyeri berkorelasi secara negatif dengan perubahan kadar beta-endorfin serum dimana NRS akan menurun seiring dengan peningkatan kadar beta-endorfin serum. Berdasarkan hasil studi dari Ahmed *et al.* serum beta-endorfin pada pasien dengan nyeri *phantom* kronik setelah dilakukan intervensi TMS meningkat secara signifikan dibandingkan sebelum dilakukan intervensi. Sedangkan untuk skor nyeri yang dinilai dengan VAS (*Visual Analogue Score*) terdapat penurunan sebanyak 55% dari VAS yang dinilai setelah intervensi ke-5 (intervensi terakhir) dan masih bertahan setelah 1 sampai 2 bulan dari intervensi terakhir.<sup>11</sup>

Misra *et al.* pada tahun 2017 meneliti pasien migrain yang memiliki 4 kali serangan per bulan yang dibagi menjadi 3 kelompok intervensi dengan TMS: tiga kali sesi (kelompok 1), satu kali sesi (kelompok 2) dan dua kali sesi plasebo (kelompok 3) dan VAS dinilai sebelum intervensi dan setelah 1 bulan intervensi serta diukur kadar beta-endorfin serum sebelum dan sesaat setelah intervensi. Didapatkan bahwa perbaikan VAS lebih baik pada TMS dengan tiga kali sesi dan adanya peningkatan kadar beta-endorfin serum. Selain itu, didapatkan juga kesimpulan bahwa peningkatan kadar beta-endorfin serum > 4 ng/mL dari kadar beta-endorfin serum awal diperkirakan menyebabkan perbaikan dalam frekuensi kejadian sakit kepala > 80% pada

pasien yang diintervensi.<sup>17</sup>

## SIMPULAN

Tindakan TMS menyebabkan penurunan intensitas nyeri dan meningkatkan kadar beta-endorfin serum pada pasien nyeri kanker payudara, di mana ditemukan korelasi antar kedua variabel ini. Penelitian mengenai stimulasi magnetik transkraniyal perlu dilakukan pada penderita nyeri kanker payudara dengan jumlah sampel yang lebih besar. Faktor-faktor lain yang mungkin terlibat juga perlu diteliti lebih lanjut. Lebih lanjut, tindakan TMS perlu diteliti pada jenis nyeri kanker lainnya.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents [Internet]. WHO; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/279700>
2. Alhazmi LSS, Bawadood MAA, Aljohani AMS, Alzahrani AAR, Moshref L, Trabulsi N, et al. Pain management in breast cancer patients: a multidisciplinary approach. *Cureus*. 2021;13(6):e15994.
3. Shrihari TG. Beta endorphins-holistic therapeutic approach to cancer. *Ann Ib Postgrad Med*. 2019;17(2):111-4.
4. Chail A, Saini R, Bhat P, Srivastava Chauhan V. Transcranial magnetic stimulation: a review of its evolution and current applications. *Ind Psychiatry J*. 2018;27(2):172-80.
5. Lisanby SH, Luber B, Perera T, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharm*. 2000;3(3):259-73.
6. Nizard J, Levesque A, Denis N, Chauvigny E, Leipentre A, Raoul S, et al. Interest of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in the management of refractory cancer pain in palliative care: two

- case reports. *Palliat Med.* 2015;29(6):564-8.
7. Carl E, Shevorykin A, Liskiewicz A, Alberico R, Belai A, Mahoney M, et al. Increasing physical activity among breast cancer survivors by modulating temporal orientation with rTMS: feasibility and potential efficacy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(19):10052.
  8. Denis N, Nguyen JP, Chauvigny E, Dabouis G, Kuhn E, Lepeintre A, et al. Value of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in the management of refractory cancer pain in palliative care: a case report. *J Palliat Care Med.* 2013;03(03):1-3.
  9. Popov IA, Kit OI, Shikhlyarova AI, Frantsiyants EM, Rostorguev EE, Engibaryan MA, et al. Assessment of low-intensity transcranial magnetic stimulation (TMS) in treatment for high-grade glioma (HGG). *J. Clin. Oncol.* 2021;39(15\_suppl):e14027-e14027.
  10. Tremblay S, Beaulé V, Proulx S, Beaumont L, Marjanska M, Doyon J, et al. Relationship between transcranial magnetic stimulation measures of intracortical inhibition and spectroscopy measures of GABA and glutamate+glutamine. *J Neurophysiol.* 2013;109(5):1343-9.
  11. Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol Res.* 2011;33(9):953-8.
  12. Gatzinsky K, Bergh C, Liljegren A, Silander H, Samuelsson J, Svanberg T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in management of chronic neuropathic pain: a systematic review. *Scand J Pain.* 2021;21(1):8-21.
  13. Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain.* 2009;10(12), 1205–16.
  14. Goto Y, Hosomi K, Shimokawa T, Shimizu T, Yoshino K, Kim SJ, et al. Pilot study of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Neurosc.* 2020;73:101-7.
  15. Yang S, Chang MC. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on pain management: a systematic narrative review. *Front Neurol.* 2020;11:114.
  16. Yang XR, Kirton A, Wilkes TC, Pradhan S, Liu I, Jaworska N, et al. Glutamate alterations associated with transcranial magnetic stimulation in youth depression: a case series. *J ECT.* 2014;30(3):242-7.
  17. Misra UK, Kalita J, Tripathi G, Bhoi SK. Role of beta endorphin in pain relief following high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine. *Brain Stimul.* 2017;10:618–23.
  18. Magni, G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Drugs.* 1991;42(5):730–748.
  19. Assis EB, Carvalho CD, Martins C, Andrade S. Beta-endorphin as a biomarker in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation: a systematic scoping review. *J Pain Res.* 2021;14:2191-200.
  20. Misra UK, Kalita J, Tripathi GM, Bhoi SK. Is  $\beta$  endorphin related to migraine headache and its relief?. *Cephalalgia.* 2013;33(5):316–22.
  21. Shen Y, Cao X, Tan T, Shan C, Wang Y, Pan J, et al. 10-Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex reduces heroin cue craving in long-term addicts. *Biol Psychiatry.* 2016;80(3):e13-14.