

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Nyeri merupakan salah satu keluhan yang membuat pasien memutuskan untuk berobat. Nyeri menurut *International Association for Study of Pain (IASP)*, merupakan pengalaman sensoris subyektif dan emosional yang tidak menyenangkan yang dapat terkait dengan kerusakan jaringan yang nyata, berpotensi rusak, atau menggambarkan kondisi terjadinya kerusakan (Nicholson, 2006; Borda *et al.*, 2013).

Nyeri dibagi menjadi nyeri nosiseptif, neuropatik dan nyeri disfungsi. Nyeri nosiseptif terjadi bila ujung saraf sensorik pada kulit atau organ menerima rangsangan yang ditimbulkan oleh kerusakan jaringan akibat stimulus mekanis, termal, hipoksia dan bahan kimia. Nyeri neuropatik berkaitan dengan cedera dan atau disfungsi sistem saraf pusat (SSP) maupun sistem saraf tepi (SST) atau perubahan dari stimulus pada struktur tersebut. Nyeri neuropatik juga dapat timbul akibat cedera pada nervus ischiadikus (Akkurt *et al.*, 2015). Nyeri jenis ini dapat menimbulkan gejala berupa nyeri spontan, rasa terbakar atau mati rasa pada daerah tertentu dan merupakan nyeri kronik yang bisa menetap selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun (Nicholson, 2006; Borda *et al.*, 2013). Nyeri disfungsi adalah nyeri yang terjadi dalam situasi dimana tidak dijumpai adanya stimulus berbahaya yang dapat diidentifikasi maupun terdeteksi adanya peradangan atau kerusakan sistem saraf (Costigan *et al.*, 2009).

Nyeri neuropatik menjadi masalah dalam bidang kesehatan, karena merupakan jenis nyeri kronik yang paling sering menyebabkan disabilitas pada pasien. Survei yang dilakukan berbagai negara di Eropa dan Amerika mencatat bahwa prevalensi nyeri kronik sebesar 15% dari populasi dewasa. Negara berkembang seperti Indonesia, India, Nepal, Filipina memiliki prevalensi sekitar 18,5%. Nyeri kronik sekarang ini menjadi beban sosio-ekonomi yang sangat besar, diperkirakan mempengaruhi >240 juta jiwa diseluruh dunia. Biaya kesehatan terkait penatalaksanaan nyeri kronik di Amerika Serikat diperkirakan mencapai 150 miliar dolar pertahun, dimana lebih dari 40 miliar dolar disebabkan oleh nyeri neuropati. Selain dampak pada besarnya biaya kesehatan, hal yang juga menjadi perhatian adalah disabilitas yang terjadi pada pekerjaan, sosial dan keluarga pasien dengan nyeri kronik. Lebih dari 35% dari orang yang menderita nyeri kronis dapat mengganggu aktivitas harian serta tidak dapat bekerja minimal selama 3 tahun akibat nyeri yang dideritanya. Disamping itu, pasangan dan anggota keluarga juga terlibat karena diharuskan untuk menjaga dan merawat pasien yang mengalami disabilitas (McMahon, 2009).

Lebih dari dua pertiga individu dengan cedera saraf tepi mengalami efek nyeri neuropatik dalam kehidupan sehari-hari mereka. Nyeri neuropatik lebih resisten terhadap pengobatan analgesik umum dan merupakan masalah jangka panjang untuk pasien. Cedera saraf tepi menyebabkan disfungsi motorik dan sensorik yang parah, sementara itu peradangan saraf merupakan permasalahan sekunder yang penting dalam kaskade cedera. Strategi pengembangan untuk meminimalkan proses autodestruksi pasca cedera merupakan tujuan utama dalam bidang penelitian cedera saraf tepi. Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya

proteksi dan pemulihan fungsi menggunakan reagen anti-inflamasi pada model cedera saraf tepi (McCarberg, 2006; Childers, 2007; Inoue *et al.*, 2009). Sampai saat ini belum ada penelitian yang fokus pada penggunaan reagen anti inflamasi untuk mengurangi nyeri neuropatik pada cedera saraf tepi.

Tahun 2013, Murakami dkk., melaporkan bahwa terdapat efek yang menguntungkan dari reseptor antibodi anti IL-6 pada nyeri neuropatik pada tikus dengan trauma medula spinalis. Pemberian reseptor antibodi anti IL-6 secara injeksi selama 14 hari menggunakan pompa osmotik dan penggunaan ELISA kit untuk menganalisa kadar IL-6 dalam jaringan sumsum tulang antara 12-72 jam setelah trauma. Fungsi motorik dan sensorik dievaluasi setiap minggu menggunakan *Basso Mouse Scale* (BMS), Plantar von Frey dan tes ambang batas suhu. Pemeriksaan histologi dilakukan 42 hari setelah trauma. Dari hasil menunjukkan kadar IL-6 pada kelompok perlakuan menurun secara signifikan dalam rentang waktu 24 dan 72 jam setelah trauma. Enam minggu setelah operasi, skor BMS dari kelompok perlakuan menunjukkan pemulihan yang signifikan dari fungsi neurologis. Pemberian reseptor antibodi anti IL-6 pada kelompok perlakuan tikus dengan trauma medula spinalis menunjukkan ambang nyeri pada kelompok perlakuan menjadi lebih lama (Baron, 2006). Hasil ini mengindikasikan bahwa inhibisi secara terus-menerus dari sinyal IL-6 menggunakan reseptor antibodi anti IL-6 pada fase awal dan fase subakut trauma medula spinalis akan mengalami pemulihan neurologis dan supresi hiperalgesia dan alodinia (Zhang, 2008). Penelitian ini menunjukkan bahwa inhibisi dari inflamasi yang berat akan menjadi neuroprotektif pada trauma medula spinalis, dan reseptor antibodi anti-IL 6 berpotensi menjadi pengobatan trauma medula spinalis. Struktur molekuler

medula spinalis dan saraf tepi yang banyak memiliki kemiripan dan jumlah kasus cedera saraf tepi yang cukup tinggi, berpotensi untuk terjadinya nyeri neuropatik dikemudian hari. Berangkat dari ini hal ini, peneliti ingin meneliti pengaruh dari pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap nyeri neuropatik pada kasus cedera saraf tepi.

Interleukin-6 merupakan mediator proinflamasi yang dilepaskan saat cedera saraf tepi (Li, 1999). Aktivasi janus kinase dan sinyal transduksi and aktivator jalur sinyal transkripsi 3 (JAK-STAT3) melalui IL-6 merupakan mekanisme penting untuk transduksi sinyal dari permukaan sel dan secara kuat berhubungan dengan imunitas dan reaksi inflamasi (Li, 1999; Wu, 2009). Aktivasi awal dari JAK-STAT3, sering terjadi di mikroglia medula spinalis yang berkontribusi untuk pengembangan nyeri neuropatik (Ji, 2003; Ikeda, 2003; Sandkuhler, 2003). Oleh karena itu aktivitas IL-6 merupakan strategi terapi yang menarik dalam penurunan defisit neurologis yang terkait dengan cedera saraf tepi.

Interleukin-6 adalah sebuah sitokin inflamasi dengan efek biologis yang sangat luas. Berbagai penelitian menjelaskan bahwa inflamasi neuron memainkan peranan penting pada perkembangan patologi nyeri (Baron, 2006). Penelitian terakhir menunjukkan peningkatan ekspresi dari IL-6 dan reseptornya di medula spinalis dan ganglion dorsalis. Pemberian IL-6 dapat menyebabkan alodinia mekanik dan *thermal hyperalgesia*, dan injeksi intratekal anti IL-6 dapat menetralkan antibodi yang berpengaruh terhadap nyeri (Li, 1999).

Terapi anti-IL-6 mungkin memiliki potensi untuk mengurangi nyeri neuropatik, tetapi studi lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi efek penghambatan pensinyalan IL-6 pada nyeri neuropatik yang terkait dengan

multiple sclerosis (MS) dan *neuromyelitis optica spectrum disorder* (NMOSD) (Serizawa *et al.*, 2018)

Interleukin-6 juga memiliki peran penting dalam pengembangan respon imunologi spesifik dengan menginduksi diferensiasi *activated* sel B, tetapi ini tidak terjadi pada *resting* sel B yang mencapai puncak dalam produksi imunoglobulin (Kandel, 2001; Zhuo, 2007). Seiring dengan diferensiasi sel B, IL-6 merangsang proliferasi sel T timus, bekerjasama dengan IL-1 menginduksi diferensiasi sel T ke sel sitolitik-T dan mengaktifkan *natural killer cells* (Woolf, 2000; Ji, 2003). Observasi ini menekankan pentingnya peran IL-6 baik dalam respon imun spesifik maupun respon imun non spesifik (McMahon, 2009; Milligan, 2009).

Interleukin-6 juga berfungsi dalam berbagai sistem lainnya seperti sistem reproduksi pada siklus menstruasi, spermatogenesis, proliferasi kulit, *megakaryocytopoiesis*, diferensiasi makrofag, serta diferensiasi dan proliferasi sel saraf ((Sandkuhler, 2007; Matricon *et al.*, 2011).

Nyeri neuropatik didefinisikan sebagai nyeri yang berkaitan dengan cedera atau disfungsi dari sistem saraf pusat maupun perifer. Patofisiologi nyeri neuropatik sangat kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Nyeri neuropatik dapat timbul akibat cedera pada nervus iskiadikus (Akkurt *et al.*, 2015). Interleukin-6 terlibat dalam mekanisme nyeri neuropatik setelah dilakukan *chronic constriction injury* (CCI) dan *peripheral nerve ligation* (PNL). Perbandingan CCI dan PNL pada model nyeri neuropatik mengungkapkan suatu korelasi antara alodinia mekanik dan peningkatan imunoreaktivitas IL-6 pada lokasi cedera di kedua model (Zhang *et al.*, 2008). Peningkatan kadar mRNA IL-6

terdeteksi di DRG setelah CCI. Tikus dengan kadar IL-6 yang rendah menunjukkan menurunnya hiperalgesia termal dan alodinia mekanik setelah CCI dibandingkan dengan tikus liar (Li dan Zhuo, 1998). Kelompok yang dilakukan *Sciatic Nerve Ligation* (SNL) memperlihatkan alodinia mekanik yang tertunda, hal ini berkorelasi dengan menurunnya adrenergik (Zhang, 2008). Lonjakan adrenergik yang dipicu IL-6 dapat menjadi mekanisme lain dimana IL-6 berkontribusi terhadap produksi nyeri neuropatik. Administrasi anti IL-6 di perifer memiliki efek antinosiseptif dan menginduksi penghambatan respon neuron pasca SNL (Li *et al.*, 1999).

Reseptor P2X7 yang merupakan anggota khusus dari reseptor P2X superfamili. Reseptor P2X7 menunjukkan peran penting dalam memulai serta mempertahankan suatu respon inflamasi. Reseptor ini juga tampaknya memiliki peran penting dalam induksi atau pemeliharaan baik pada nyeri neuropatik maupun nyeri inflamasi. Di sini kami meninjau data tersebut, dan berspekulasi tentang indikasi terapeutik potensial yang mungkin didapatkan dari reseptor antagonis P2X7 (Qu *et al.*, 2007). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Zhang dkk. pada tahun 2019 mendapatkan bahwa P2X7 bergantung pada reseptor saluran ion ATP dan memiliki fungsi ganda untuk perkembangan kerusakan saraf dan nyeri. Reseptor P2X7 yang diekspresikan dalam *satellite glial cells* (SGC) terlibat dalam respon inflamasi dan berperan dalam proses peradangan neurogenik, seperti pada *diabetic neuropathic pain* (DNP) dan neuralgia perifer (Anhui *et al.*, 2021). Peningkatan signifikan dari P2X7 dan peningkatan pelepasan IL-1 β menjadi fenomena khusus pada pasien dengan nyeri neuropatik. Pemberian

inhibitor P2X7 dapat mewakili pilihan potensial untuk pengobatan jenis nyeri yang sering kali sulit diatasi ini (Luchting *et al.*, 2016).

Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) juga berperan dalam reaksi inflamasi yang nanti akan berlanjut menjadi nyeri neuropatik. *Nitric oxide* (NO) merupakan molekul sinyal dengan kemampuan imunomodulator. Makrofag merupakan sel yang penting dalam respon inflamasi, dan memiliki kemampuan memproduksi NO melalui jalur sintesis iNOS dalam merespon stimulus inflamasi. Kadar NO yang tinggi dapat meningkatkan sitotoksitas fokus inflamasi, dan menghambat ekspresi serta aktivitas enzimatik iNOS yang menunjukkan efek anti-inflamasi (Vallance dan Leiper 2002). *Nitric oxide* merupakan salah satu molekul sitotoksik yang ditargetkan untuk menghancurkan sel patogen dan sel kanker. Pada reaksi autoimun dan beberapa inflamasi kronik yang lain, *Nitric oxide* dan derivatnya dapat membahayakan jaringan host, dan meregulasi banyak respon pembuluh darah dan sel terhadap reaksi inflamasi (Tinker *et al.*, 2006). Penyekat NOS, khususnya iNOS memiliki kemampuan sebagai anti inflamasi dalam berbagai jenis reaksi inflamasi, oleh karena itu penghambat ekspresi iNOS merupakan molekul target yang menarik sebagai komponen anti inflamasi (Vallance dan Leiper 2002).

Nyeri neuropatik resisten terhadap obat-obat yang dijual bebas dan metode pengobatan konvensional (Zarshenas *et al.*, 2015). Pengobatan nyeri neuropatik yang tersedia saat ini seperti opioid, antidepresan, anti konvulsan, obat topikal, antagonis reseptor *N-methyl-D-aspartat* (NMDA), baklofen, anestesi lokal dan clonidin tidak mampu memberikan hasil yang memuaskan (Borda AP *et al.*, 2014; Zarshenas *et al.*, 2015).

Sejumlah besar obat yang tersedia tidak diikuti oleh kepatuhan yang tinggi mengingat berbagai macam efek samping dan ketidakefektifan farmakologis. Hal ini mendorong pencarian untuk menemukan entitas kimia baru yang dapat bertindak sebagai molekul menjanjikan untuk mengobati kondisi nyeri kronis telah muncul.

Dibutuhkan penanganan yang efektif untuk menyembuhkan dan, mengurangi disabilitas serta beban biaya kesehatan pasien dan negara secara keseluruhan akibat nyeri neuropatik kronik. Berdasarkan konsensus dan panduan tatalaksana *Canadian Pain Society*, terapi lini pertama untuk nyeri neuropatik kronik yang direkomendasikan saat ini adalah antidepresan trisiklik (amitriptilin dan imipramin) dan antikonvulsan (gabapentin dan pregabalin). Obat-obat tersebut diatas hanya mampu mengurangi komorbiditas seperti cemas dan depresi tanpa mengurangi persepsi nyeri secara keseluruhan. Dikhawatirkan jika dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan efek samping yang serius seperti aritmia, takikardi, penglihatan kabur dan berbagai gejala negatif sistem saraf pusat. Pasien nyeri neuropatik kronik membutuhkan durasi terapi yang lama dan berkelanjutan untuk meningkatkan kualitas hidupnya. Dengan berbagai kelemahan modalitas terapi nyeri neuropatik yang tersedia saat ini, maka penelitian terkini sangat gencar dalam mengembangkan berbagai modalitas terapi masa depan untuk meningkatkan kualitas hidup penderita nyeri neuropatik, termasuk didalamnya pencarian modalitas terapi yang tepat untuk meminimalkan kejadian nyeri neuropatik pada kasus cedera saraf tepi. Penanganan adekuat dengan modalitas terapi yang tepat

pada cedera saraf tepi, diharapkan menurunkan kejadian nyeri neuropatik dimasa yang akan datang.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan di atas maka penulis ingin melakukan penelitian sejauh mana pengaruh reseptor antibodi anti IL-6 terhadap nyeri neuropatik melalui reseptor P2X7 pada mikroglia tikus wistar yang mengalami cedera saraf tepi. Disusun rumusan masalah yaitu :

1. Bagaimana pengaruh pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap kadar interleukin 6 pada tikus wistar dengan cedera saraf tepi?
2. Bagaimana pengaruh pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap kadar iNOS pada tikus wistar dengan cedera saraf tepi?
3. Bagaimana pengaruh pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap ekspresi P2X7 pada tikus wistar dengan cedera saraf tepi?
4. Apakah pemberian reseptor antibodi anti IL-6 menyebabkan nyeri neuropatik lebih ringan, berdasarkan timbulnya alodinia mekanik yang dilihat melalui respon penarikan kaki pada tikus wistar dengan cedera saraf tepi?
5. Apakah pemberian reseptor antibodi anti IL-6 menyebabkan nyeri neuropatik lebih ringan berdasarkan timbulnya alodinia suhu, melalui respon terhadap rangsang panas pada tikus wistar dengan cedera saraf tepi?

6. Apakah pemberian reseptor antibodi anti IL-6 menyebabkan nyeri neuropatik lebih ringan berdasarkan timbulnya alodinia suhu, melalui respon terhadap rangsang dingin pada tikus wistar dengan cedera saraf tepi?

1.3 Tujuan penelitian

Tujuan Umum Penelitian

Untuk mengetahui respon pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap kadar interleukin 6, kadar iNOS, ekspresi reseptor P2X7, dan nyeri neuropatik pada cedera saraf tepi.

Tujuan khusus Penelitian

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1. Menganalisis pengaruh pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap kadar interleukin 6.
2. Menganalisis pengaruh pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap kadar iNOS.
3. Menganalisis pengaruh pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap ekspresi P2X7.
4. Menganalisis pengaruh pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap nyeri neuropatik berdasarkan respon penarikan kaki terhadap stimulus mekanik.
5. Menganalisis pengaruh pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap nyeri neuropatik berdasarkan respon terhadap rangsang panas.

6. Menganalisis pengaruh pemberian reseptor antibodi anti IL-6 terhadap nyeri neuropatik berdasarkan respon terhadap rangsang dingin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini menjadi sumbangan teoritis pada keilmuan yaitu dapat mendukung teori bahwa stres oksidatif, inflamasi dan aktivasi mikroglia menjadi kunci proses terjadinya nyeri neuropatik dan memberikan informasi ilmiah tentang efektivitas reseptor antibodi anti IL-6 dalam mengurangi nyeri neuropatik pada kasus cedera saraf tepi.

1.4.2 Manfaat dalam penatalaksanaan nyeri bagi klinisi

Reseptor antibodi anti IL-6 dapat diberikan untuk menghambat kejadian nyeri neuropatik pada kasus cedera saraf tepi, serta dapat menstimulasi produksi terapi nyeri neuropatik dengan target yang lebih spesifik.

