

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan fungsi vital dari sistem saraf untuk memberikan peringatan kepada tubuh saat terjadi cedera. Menurut *International Association for the Study of Pain (2020)*, nyeri adalah pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang diasosiasikan dengan, atau mirip dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri selalu merupakan pengalaman pribadi yang dipengaruhi oleh faktor biologis, psikologis dan sosial dalam berbagai tingkatan (Raja et al., 2020). Manajemen nyeri perioperatif yang adekuat merupakan bagian yang sangat penting dalam layanan klinis anestesi. Nyeri yang tidak diobati dengan baik akan menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas, lamanya pemulihan dan masa rawat di rumah sakit. Diperkirakan sepertiga pasien yang menjalani operasi menderita nyeri sedang hingga berat. Nyeri akut terkait dengan pembedahan dan trauma jaringan dapat menjadi kronis dan maladaptif akibat manajemen nyeri perioperatif yang tidak adekuat. (Ottestad et al., 2013).

Mekanisme nyeri merupakan mekanisme yang kompleks dan dipengaruhi oleh banyak faktor seperti ras, etnik, jenis kelamin, kondisi sosial dan pengalaman individu terhadap rasa nyeri. Penelitian-penelitian yang ada juga menunjukkan bahwa gen berperan sangat penting dalam menentukan sensitivitas nyeri, kerentanan terjadinya nyeri kronis dan respon terhadap nyeri pasca operasi (Perry et al., 2019; Schmid et al., 2019; Sadhasivam et al., 2012).

Berbagai laporan penelitian mendapatkan perbedaan etnik berpengaruh terhadap persepsi nyeri. Penelitian yang dilakukan di Amerika, yang meneliti etnik Indian Amerika, etnik Alaska dan etnik Kanada menemukan bahwa etnik Indian Amerika dan etnik Alaska memiliki prevalensi gejala nyeri dan kondisi nyeri yang lebih tinggi dibandingkan populasi di Amerika Serikat pada umumnya (Jimenez et al., 2011). Penelitian lainnya yang dilakukan di Amerika Serikat, meneliti

hubungan gen OPRM1 dengan sensitivitas nyeri pada etnik Afrika Amerika, etnik kulit putih Hispanik dan etnik kulit putih Non-Hispanik. Hasil penelitian menunjukkan alel G secara signifikan dikaitkan dengan persepsi nyeri, hubungan ini tergantung ras/etnik. Alel G dikaitkan dengan penurunan sensitivitas nyeri pada etnik kulit putih Non-Hispanik namun sebaliknya pada etnik Hispanik dan Afrika Amerika cenderung meningkatkan sensitivitas nyeri (Hastie et al., 2012). Penelitian serupa juga dilaporkan di Singapura, etnik Melayu memiliki derajat nyeri yang lebih rendah dibandingkan etnik Cina dan etnik India, sedangkan etnik India dilaporkan memiliki derajat nyeri yang lebih tinggi dibandingkan etnik Melayu dan Cina (Chan et al., 2011).

Opioid merupakan analgetik yang sudah digunakan selama ribuan tahun dan efektif dalam mengatasi nyeri. Opioid menjadi obat pilihan pada nyeri sedang hingga berat yang ditimbulkan akibat prosedur invasif, kanker dan kondisi penyakit kronis lainnya. Terdapat perbedaan respon yang luas antar individu terhadap efek analgetik opioid dengan indeks terapeutiknya yang sempit (Droney et al., 2011).

Reseptor opioid yang merupakan target utama pada pengobatan nyeri dengan opioid terdiri dari tiga sub tipe utama yaitu : reseptor opioid mu (μ), kappa (κ) dan delta (δ). Reseptor ini selain diaktivasi oleh peptida endogen seperti endomorphin, enkephalins dan dynorphins juga diaktivasi oleh alkaloid alami dan ligan molekul kecil semi-sintetik dan sintetik lainnya (Shang et al., 2015). Meskipun sub tipe reseptor keempat, yaitu reseptor opioid nociceptin (reseptor NOP), secara filogenetik terkait dengan reseptor δ , reseptor μ dan reseptor κ , ia tidak mengikat ligan yang sama (Shang et al., 2015). Reseptor opioid μ dikodekan oleh gen OPRM1, memiliki beberapa varian, diantaranya 118 A>G (adenin ke guanin). OPRM1 118A>G merupakan varian OPRM1 yang paling umum, yang menjadi fokus penelitian genetik terkait dengan respon opioid. Substitusi A ke G pada posisi 118 (118 A>G) dalam ekson 1 mengarah pada pertukaran asam amino dari asparagin

mejadi aspartat pada posisi 40 dari reseptor ekstra seluler yang mempengaruhi glikosilasi reseptor (Bond et al., 1998). Hal ini dapat menghasilkan perbedaan dalam sensitivitas opioid, kebutuhan analgetik dan variasi sensitivitas nyeri (Fillingim et al., 2005; Klepstad et al., 2004; Landau et al., 2008a; Reyes-gibby et al., 2007). Prevalensi mutasi gen OPRM1 A118G pada populasi dunia diperkirakan antara 10–32%, bervariasi menurut kelompok Etnik (Daniel et al., 2020a; LaForge et al., 2000). Penelitian di Indonesia menemukan frekuensi alel G di antara sampel Indonesia berkisar 60,4%, dengan frekuensi yang lebih tinggi pada laki-laki (66,5%). Sedangkan frekuensi Alel A masing-masing 33,5% dan 45,6% pada pria dan wanita (Puspitasari et al., 2019).

Penelitian terhadap pasien operasi ginekologi di Cina mengenai hubungan polimorfisme gen OPRM1 A118G terhadap sensitivitas nyeri dan penggunaan fentanil pasca operasi, didapatkan hasil bahwa subjek dengan alel 118G lebih sensitif terhadap stimulasi nyeri dan membutuhkan lebih banyak analgetik fentanil dibandingkan dengan alel 118A homozigot (Zhang *et al.*, 2010). Penelitian serupa terhadap pasien operasi sesar elektif di Singapura yang meneliti hubungan polimorfisme gen OPRM1 dengan nyeri pasca operasi dan penggunaan morfin pada tiga mayoritas Etnik di Asia didapatkan bahwa varian 118G berhubungan dengan skor nyeri yang lebih tinggi dan penggunaan morfin yang lebih tinggi (Tan *et al.*, 2009). Sementara itu, penelitian lain yang dilakukan di Korea mengenai dampak polimorfisme gen OPRM1, ABCB1 dan CYP3A4 pada penggunaan fentanil pasca operasi ginekologi ditemukan bahwa tidak ada hubungan antara faktor genetik dan penggunaan fentanil pasca operasi (Kim et al., 2013).

Fentanil merupakan suatu opioid sintetik kuat yang menstimulasi reseptor opioid. Saat ini, fentanil adalah opioid yang paling sering digunakan sebagai analgetik intra-operatif di Amerika Serikat, Amerika Utara, Amerika Tengah, Amerika Selatan, seluruh Eropa, Timur Tengah dan sebagian besar negara di Asia dan Afrika. Namun, dosis efektif fentanil dalam mengontrol nyeri

sangat berbeda antar individu. Terdapat variabilitas antar individu dalam responnya terhadap pengobatan fentanil (Zhang, *et al.*, 2010). Variabilitas ini dapat dipengaruhi oleh perbedaan antar individu dalam pengikatan reseptor opioid, aktivitas sitokrom P450 hati dan usus serta transportasi sawar-darah otak (Bessler *et al.*, 2006; Coulbault *et al.*, 2006; Hepner, 2006).

Analgetik opioid fentanil dimetabolisme di hati terutama oleh sitokrom P450 3A4 (CYP3A4). Ekspresi protein CYP3A4 dalam hati dapat berbeda 40 kali lipat, yang mengarah pada variasi metabolisme obat yang berkontribusi terhadap perbedaan dalam respon individu terhadap obat. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa 30-85% dari variabilitas antar individu dalam aktivitas CYP3A4 sebagian besar disebabkan oleh faktor genetik. *Single nucleotide polymorphisms (SNP)* sebagai bentuk variasi genetik yang paling umum pada gen CYP3A4, berkontribusi terhadap variabilitas antar individu dalam aktivitas CYP3A4 dan respon terhadap fentanil sebagai analgetik intravena (Zhang, *et al.*, 2010).

Dalam tubuh manusia terdapat juga opioid alami atau opioid endogen yang berperan dalam respon nyeri. Salah satu opioid endogen adalah β -endorfin yang merupakan opioid endogen yang paling kuat dan ditemukan dalam sistem saraf pusat dan perifer. β -endorfin terdapat dalam jumlah yang banyak pada hipotalamus dan kelenjar hipofisis. β -endorfin dilepaskan saat tubuh menghadapi stress dan nyeri. Saat mengalami nyeri yang hebat, endorphin dalam tubuh akan memberikan efek analgetik untuk mengurangi rasa nyeri yang ditimbulkan (Koltyn, 2000). Sebagai suatu neuropeptide, β -endorfin dapat memodulasi neurotransmitter di sistem saraf pusat (SSP) untuk memediasi antinosisseptif. Polimorfisme A118G dapat mengubah afinitas pengikatan β -endorfin dan potensi aktivitas selulernya (Bond *et al.*, 1998).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sistem opioid dan katekolaminergik dapat saling mempengaruhi. Misalnya, individu dengan penurunan kadar enzim katekolamin

menunjukkan penurunan pelepasan opioid endogen saat nyeri (Zubieta et al., 2003). Enzim *Catechol-O-methyl transferase* (COMT) berfungsi untuk pemecahan katekolamin yang aktif secara biologis seperti dopamin, adrenalin dan noradrenalin. Zat ini terlibat dalam berbagai proses fisiologis, termasuk modulasi nyeri. Beberapa polimorfisme telah diidentifikasi dalam gen COMT. Varian yang paling banyak dipelajari adalah 158Met, dimana substitusi nukleotida G ke A pada kodon 158 menghasilkan perubahan asam amino dari valin ke metionin (Shaw et al., 2014). Penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan genotip Met/Met menunjukkan persepsi nyeri yang lebih tinggi tetapi membutuhkan kadar morfin yang lebih rendah dari pada genotip Val/Val, hal ini kemungkinan karena meningkatnya densitas dan afinitas reseptor opioid terhadap morfin pada pasien dengan alel 158Met (Rakvåg et al., 2005; Reyes-gibby et al., 2007; Sadhasivam et al., 2012). Sedangkan penelitian pada anak-anak post-adenotonsilektomi menunjukkan pembawa alel minor pada SNP COMT termasuk G158A dikaitkan dengan kebutuhan analgetik tiga kali lebih besar dibandingkan dengan anak-anak alel mayor homozigot (Sadhasivam et al., 2014).

Dari sisi imunologi, cedera jaringan atau saraf akan memicu pelepasan mediator-mediator inflamasi termasuk sitokin. Sitokin berperan penting dalam regulasi fungsi sistem saraf, *neurodevelopment*, *neuroinflammation* dan transmisi sinaptik. Ketika terjadi cedera jaringan akan terjadi mekanisme kompleks dari sitokin yang mempengaruhi *pain pathway* sepanjang sistem saraf melalui reseptornya di neuron, mikroglia dan astrosit di daerah parenkim spinal, dorsal root ganglion (DRG) dan otak (Gonçalves dos Santos et al., 2020).

Diantara sitokin pro inflamatori, IL-6 mempunyai efek biologi yang sangat luas dan berperan penting dalam neuroinflamasi yang terkait erat dengan nyeri patologis (Zhou et al., 2016). Penelitian pada hewan coba menunjukkan peningkatan IL-6 di medula spinalis berkontribusi terhadap timbulnya sensitisasi sentral dan hipersensitifitas nyeri persisten pada

kondisi *juvenile idiopathic arthritis*. Penelitian ini juga menunjukkan injeksi intratekal antibodi anti IL-6 akan mengurangi aktivasi saraf dan hiperalgesia mekanik (Kwok et al., 2020). Selain itu juga melaporkan pemberian IL-6 dapat menyebabkan hiperalgesia termal dan alodinia mekanik. IL-6 sebagai sitokin pro inflamatori mempunyai peranan dalam modulasi nyeri dengan mempengaruhi transduksi, konduksi dan transmisi nosiseptif. Modulasi ini hasil dari pengaruh terhadap laju transkripsi dan atau perubahan postranslasi dari protein yang terlibat di jalur nyeri. Pertama kali IL-6 akan berikatan dengan reseptornya (mIL-6R), kemudian akan memicu kaskade fosforilasi dari protein sinyal dalam sel. Proses ini akan mempengaruhi laju transkripsi atau menginduksi perubahan postranslasi. Contoh protein sinyal intraselular yang terlibat dalam proses nosiseptif atau nyeri adalah *Janus-activated kinase/signal transducer activator of transcription* (JAK/STAT), *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase* (MAPK/ERK), and *phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B* (PI3K/Akt) (De Jongh et al., 2003; Zhou et al., 2016).

Bersamaan dengan lepasnya sitokin pro inflamasi saat terjadi cedera atau kerusakan jaringan, juga akan mengaktifasi sitokin anti inflamasi. Diantara sitokin anti inflamasi yang berperan penting dalam jalur nyeri adalah IL-4 yang bekerja sebagai regulator *pleiotropic* dari sejumlah besar proses inflamasi dan respon imun dan bersifat neuroproteksi. Efek menguntungkan dari IL-4 merupakan hasil inhibisi produksi dan pelepasan dari sitokin proinflamasi, kemokin, protease dan *reactive oxygen species* (Celik et al., 2020; Vanderwall et al., 2019). Studi yang dilakukan oleh Celik dan tim memperlihatkan bahwa pemberian IL-4 secara repetitif pada saraf yang rusak akan menginduksi makrofag M2 untuk memproduksi peptide opioid endogen yang mengaktifasi reseptor opioid perifer sehingga mengurangi rasa nyeri (Celik et al., 2020). Peranan IL-4 yang penting dalam modulasi nyeri menyertai pelepasan mediator pro inflamasi IL-6 saat

terjadi cedera jaringan menjadikan hubungan keseimbangan kedua mediator ini dengan respon nyeri menjadi menarik untuk diteliti.

Penelitian terdahulu yang komprehensif dilakukan oleh kelompok studi Ferreira dengan meneliti efek IL-4 terhadap hiperalgesia mekanik yang dipicu dengan injeksi carrageenan, bradikinin dan TNF α pada tikus. Pada penelitian ini injeksi IL-4 akan diikuti oleh penurunan hiperalgesia dan pengurangan produksi TNF α , IL-1 β dan prostaglandin sedangkan antibodi terhadap IL-4 akan menyebabkan potensiasi hiperalgesia (Busch-Dienstfertig et al., 2013; Cunha et al., 1999). IL-4 menjadi kandidat yang menarik dalam pengobatan nyeri patologis karena efek anti inflamasinya yang luas. Defisiensi IL-4 yang dilakukan pada hewan coba tikus yang mengalami *chronic constriction injury* (CCI) memperlihatkan terjadinya peningkatan hipersensitifitas atau alodinia mekanik (Üçeyler et al., 2011). Terapi gen IL-4 pada hewan coba yang mengalami nyeri neuropatik juga menunjukkan perbaikan yang signifikan diikuti dengan meningkatnya ekspresi protein IL-4 di daerah lesi (Vanderwall et al., 2019).

Dari laporan penelitian-penelitian yang ada menunjukkan sangat bervariasinya respon nyeri antar individu atau antar etnik disebabkan oleh faktor lingkungan dan faktor genetik yang terkait dengan gen-gen tertentu yang menyandi protein spesifik dan terlibat dalam respon nyeri. Suatu penelitian di Singapura terhadap etnik Cina, Melayu dan India menunjukkan adanya polimorfisme gen OPRM1 A118G di setiap kelompok ketiga Etnik tersebut. (Tan, Lim, Teo, Lim, Law, et al., 2009). Ketiga etnik di dalam penelitian tersebut terutama etnik Melayu juga merupakan salah satu etnik yang terdapat di Indonesia. Penelitian terhadap etnik Melayu di Sumatera Selatan menunjukkan terdapatnya polimorfisme gen COMT G158A. (Precelia F, Ferry Y, 2018). Etnik melayu ini sangat dekat kekerabatannya dengan salah satu etnik di Indonesia yaitu etnik Minangkabau. Penelitian tentang hubungan polimorfisme gen OPRM1 A118G dan COMT G158A

serta kadar IL-4 dan IL-6 dengan sensitivitas nyeri pada Etnik Minangkabau belum pernah dilakukan. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan polimorfisme gen OPRM1 A118G dan COMT G158A serta kadar IL-4 dan IL-6 dengan sensitivitas nyeri pada Etnik Minangkabau untuk pengembangan konsep manajemen nyeri sehingga dapat memberikan penatalaksanaan yang optimal dalam manajemen nyeri pada etnik Minangkabau. Gen tersebut meningkatkan sensitivitas nyeri.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, disusun rumusan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

1. Apakah ada hubungan polimorfisme gen OPRM1 A118G dengan sensitivitas nyeri pada Etnik Minangkabau?
2. Apakah ada hubungan polimorfisme gen COMT G158A dengan sensitivitas nyeri pada Etnik Minangkabau?
3. Apakah ada hubungan antara IL-4 dengan sensitivitas nyeri pada Etnik Minangkabau?
4. Apakah ada hubungan antara IL-6 dengan sensitivitas nyeri pada Etnik Minangkabau?

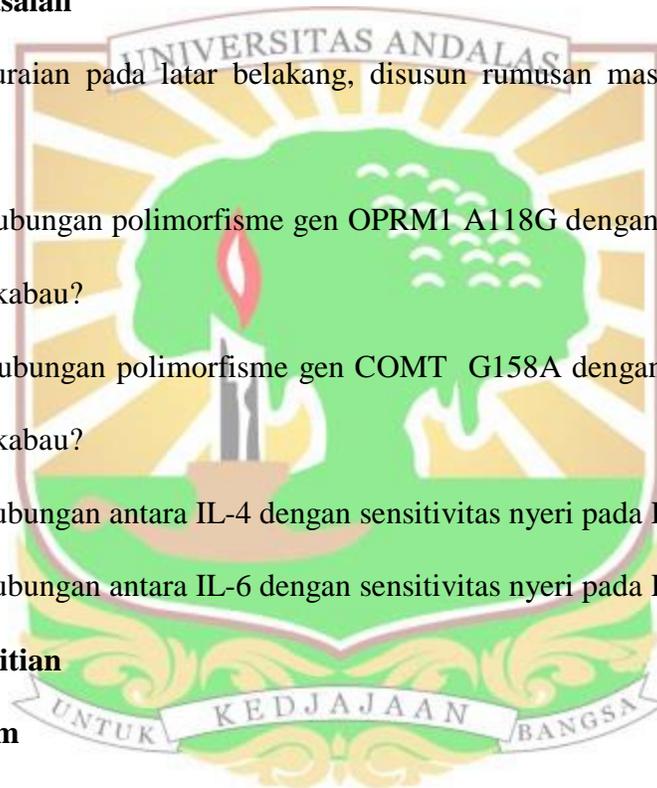
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan polimorfisme gen OPRM1 A118G dan COMT G158A serta kadar IL-4 dan IL-6 dengan sensitivitas nyeri pada etnik Minangkabau.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan polimorfisme gen OPRM1 A118G dengan sensitivitas nyeri pada Etnik Minangkabau.



2. Menganalisis hubungan polimorfisme gen COMT G158A dengan sensitivitas nyeri pada Etnik Minangkabau.
3. Menganalisis hubungan IL-4 dengan sensitivitas nyeri pada Etnik Minangkabau.
4. Menganalisis hubungan IL-6 dengan sensitivitas nyeri pada Etnik Minangkabau.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi khasanah ilmu pengetahuan tentang peranan polimorfisme gen OPRM1 A118G dan COMT G158A serta kadar IL-4 dan IL-6 dengan sensitivitas nyeri untuk pengembangan konsep manajemen nyeri pada etnik Minangkabau

2. Bagi Praktisi

Dengan diketahuinya peranan polimorfisme gen OPRM1 A118G, COMT G158A dan kadar IL-4 dan IL-6 dihubungkan dengan sensitivitas nyeri akan dapat memberikan penatalaksanaan nyeri yang optimal pada etnik Minangkabau.

3. Bagi Masyarakat

Dengan bertambahnya pengetahuan tentang peranan polimorfisme gen OPRM1 A118G, COMT G158A dan kadar IL-4 dan IL-6 dengan sensitivitas nyeri, diharapkan dapat meningkatkan pemahaman masyarakat tentang penggunaan analgetik yang tepat dan rasional.

