

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Nyeri neuropatik merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang bermakna pada populasi umum. Sistematis review epidemiologi menunjukkan prevalensi nyeri berkarakteristik neuropatik berada pada kisaran 6,9–10% berdasarkan penilaian menggunakan instrumen diagnostik terstandar.<sup>1</sup> Studi populasi di Jepang mencatat prevalensi nyeri neuropatik kronik sebesar 3,2% pada orang dewasa, yang diukur dengan kuesioner painDETECT.<sup>2</sup> Literatur lain juga menyoroti bahwa nyeri neuropatik berdampak pada kualitas hidup, fungsi sosial, dan kapasitas kerja.<sup>3</sup>

Survei yang dilakukan di Indonesia dengan melibatkan 8.160 pasien rawat jalan neurologi menunjukkan prevalensi nyeri neuropatik sebesar 21,8%, dengan keluhan dominan berupa sensasi seperti tertusuk, sengatan listrik, dan rasa terbakar.<sup>4</sup> Prevalensi nyeri neuropatik pada pasien kanker telah dilaporkan dalam penelitian yang dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan PKN RS Dharmais. sebesar 33,7%.<sup>5</sup> Studi di klinik nyeri juga menunjukkan bahwa nyeri neuropatik kronik cukup sering dijumpai pada pasien dengan keluhan nyeri menetap.<sup>6</sup>

Nyeri neuropatik dapat timbul akibat berbagai kondisi yang menyebabkan kerusakan atau gangguan fungsi pada sistem saraf somatosensorik, baik perifer maupun sentral.<sup>7-9</sup> Penyebab yang umum antara lain trauma saraf, diabetes melitus, infeksi virus (seperti herpes zoster), dan prosedur pembedahan.<sup>10-12</sup> Gejala klinis khas meliputi nyeri terbakar (*burning pain*), kesemutan (*paresthesia*), hiperalgesia, dan alodinia, yang sering kali bersifat menetap dan mengganggu kualitas hidup pasien.<sup>1,3,13</sup> Kondisi ini tidak hanya menimbulkan penurunan kualitas hidup dan gangguan aktivitas sehari-hari, tetapi juga berkontribusi terhadap masalah psikososial seperti depresi dan kecemasan.<sup>14-16</sup>

Nyeri neuropatik terjadi akibat kerusakan atau disfungsi pada sistem saraf somatosensorik yang mengubah transmisi dan modulasi impuls nyeri.<sup>9,17,18</sup> Kerusakan saraf perifer memicu pelepasan mediator inflamasi seperti sitokin,

prostaglandin, dan faktor pertumbuhan saraf yang meningkatkan eksitabilitas neuron aferen primer.<sup>19-21</sup> Perubahan aktivitas kanal ion dan ekspresi reseptor menyebabkan sensitisasi perifer.<sup>22</sup> Stimulasi perifer yang berlangsung terus-menerus mengaktivasi mikroglia dan astrosit serta memicu reorganisasi sinaps dan perubahan plastisitas pada kornu dorsalis medula spinalis.<sup>17,23-25</sup> Proses tersebut menimbulkan sensitisasi sentral. Kedua mekanisme ini meningkatkan persepsi nyeri dan menimbulkan hiperalgesia serta alodinia sebagai karakteristik nyeri neuropatik.<sup>10,26</sup>

Nyeri neuropatik pada tingkat molekuler ditandai oleh peningkatan mediator proinflamasi, seperti tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), dan interleukin-6 (IL-6), yang dilepaskan sebagai respons terhadap cedera atau disfungsi saraf.<sup>9,17,23</sup> Aktivasi sel glia, terutama mikroglia dan astrosit, meningkatkan pelepasan sitokin dan kemokin yang memperkuat transmisi nyeri melalui peningkatan sensitivitas neuron aferen<sup>17,23</sup>. Proses ini tidak hanya memicu respons inflamasi, tetapi juga berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif pada jaringan saraf. Respons inflamasi tersebut berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif pada jaringan saraf. Stres oksidatif akibat peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan proses peroksidasi lipid berkontribusi terhadap kerusakan sel saraf dan disfungsi neuron, yang memperburuk proses inflamasi dan memperkuat transmisi nyeri<sup>23,27</sup>. Kombinasi antara reaksi inflamasi dan stres oksidatif ini menyebabkan hipereksitabilitas neuron, gangguan modulasi nyeri, serta timbulnya gejala khas seperti alodinia dan hiperalgesia.<sup>9,10</sup>

Alodinia merupakan salah satu manifestasi klinis utama nyeri neuropatik, ditandai dengan munculnya respons nyeri terhadap stimulus yang seharusnya tidak menimbulkan nyeri, seperti sentuhan ringan atau tekanan.<sup>9,10</sup> Mekanisme yang mendasari kondisi ini berkaitan dengan sensitisasi perifer dan sentral, yang muncul akibat aktivasi mikroglia dan astrosit, serta pelepasan mediator inflamasi di sistem saraf somatosensorik.<sup>9,17</sup>

Alodinia berperan sebagai penanda khas nyeri neuropatik yang berhubungan dengan penurunan kualitas hidup, gangguan fungsi aktivitas sehari-hari, serta tantangan dalam penatalaksanaan nyeri kronik.<sup>1,10</sup> Pemahaman mekanisme nyeri neuropatik berupa alodinia dan hiperalgesia mekanik secara

terkontrol memerlukan model eksperimental yang merepresentasikan cedera saraf perifer dan mampu menghasilkan alodinia secara konsisten. Model hewan menjadi pendekatan utama dalam penelitian nyeri neuropatik.<sup>28</sup>

Model *Spared Nerve Injury* (SNI) merupakan salah satu model hewan nyeri neuropatik yang banyak digunakan dalam penelitian eksperimental dan dilaporkan mampu menghasilkan manifestasi nyeri neuropatik yang konsisten, terutama alodinia mekanik, sebagaimana dilaporkan oleh Richner *et al.*, Cichon *et al.*,<sup>29,30</sup> serta Decosterd dan Woolf.<sup>31</sup> *Spared Nerve Injury* didefinisikan sebagai model cedera saraf perifer yang dibuat dengan memotong dua dari tiga cabang utama nervus ischiadicus, yaitu nervus tibialis dan nervus peroneus communis, dengan mempertahankan nervus suralis tetap utuh, sehingga menimbulkan nyeri neuropatik pada area yang dipersarafi oleh saraf yang tidak mengalami cedera. Pembentukan model SNI melibatkan prosedur pembedahan yang presisi, kondisi hewan coba yang terkontrol, serta perawatan pascaoperatif yang adekuat, yang secara bersama-sama berperan dalam munculnya karakteristik nyeri neuropatik.

Pembentukan model SNI dilaksanakan sesuai dengan tahapan yang telah dijelaskan dalam literatur, dengan perhatian khusus pada teknik pemotongan saraf dan pemeliharaan hewan pascaoperatif. Pelaksanaan pembentukan model tersebut disertai dengan penilaian respons nyeri untuk menggambarkan karakteristik model nyeri neuropatik yang terbentuk.

Penelitian ini memfokuskan pada pembentukan model *Spared Nerve Injury* (SNI) pada mencit serta penilaian respons nyeri menggunakan parameter penelitian nyeri neuropatik eksperimental. Sebagian besar protokol SNI sebelumnya dilakukan pada mencit yang dibesarkan di laboratorium luar negeri dengan kondisi pemeliharaan berbeda, sehingga kemampuan pengulangan model pada hewan di fasilitas lokal belum diketahui. Penelitian ini menggunakan alat ukur timbangan load max 300 gram yang dimodifikasi untuk menilai alodinia. Penggunaan alat ini pada model SNI belum pernah dilaporkan dalam penelitian sebelumnya, sehingga penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran awal mengenai penerapannya dalam penilaian nyeri neuropatik.

Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti termotivasi untuk meneliti tentang Pembentukan Model *Spared Neve Injury* (SNI) pada Mencit (*Mus*

*musculus*) sebagai Model Nyeri Neuropatik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Penelitian ini memiliki rumusan masalah yang disusun sebagai berikut:

- 1) Bagaimana gambaran reaksi terjadinya hipersensitivitas mekanik pasca terbentuknya model melalui respons perilaku terhadap stimulus mekanik?
- 2) Bagaimana gambaran kesesuaian distribusi respons nyeri dengan area yang diinervasi nervus suralis berdasarkan uji alodina mekanik pasca terbentuknya model?
- 3) Bagaimana gambaran keberhasilan pembentukan model *Spared Nerve Injury* (SNI) pada mencit (*Mus musculus*)?
- 4) Bagaimana perbedaan ambang respons nyeri sebelum dan sesudah pembentukan model SNI?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui keberhasilan pembentukan model *Spared Nerve Injury* (SNI) pada mencit (*Mus musculus*) berdasarkan respons hipersensitivitas mekanik pascaoperasi, kesesuaian distribusi respons nyeri, dan perbedaan ambang respons nyeri.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui gambaran reaksi terjadinya hipersensitivitas mekanik pasca terbentuknya model SNI melalui respons perilaku terhadap stimulus mekanik.
- 2) Mengetahui gambaran kesesuaian distribusi respons nyeri dengan area yang diinervasi nervus suralis berdasarkan uji alodina mekanik pasca terbentuknya model SNI
- 3) Mengetahui gambaran keberhasilan pembentukan model *Spared Nerve Injury* (SNI) pada mencit (*Mus musculus*)
- 4) Mengetahui perbedaan ambang respons nyeri sebelum dan sesudah pembentukan model SNI

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengalaman dan pemahaman kepada peneliti mengenai Pembentukan model *Spared Nerve Injury* (SNI) pada mencit (*Mus musculus*), serta kemampuan dalam menilai keberhasilan pembentukan model nyeri neuropatik berdasarkan parameter yang sesuai. Penelitian ini juga diharapkan menjadi dasar metodologis bagi peneliti dalam pelaksanaan penelitian preklinis selanjutnya yang menggunakan model SNI.

### **1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam bidang ilmu biomedik dan ilmu nyeri, khususnya terkait dokumentasi dan evaluasi pembentukan model *Spared Nerve Injury* (SNI). Hasil penelitian ini dapat memperkaya data mengenai reproduibilitas dan keberhasilan penerapan model SNI sesuai dengan metode yang telah dilaporkan dalam literatur.

### **1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat dan Klinisi**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi tidak langsung bagi masyarakat dan klinisi melalui tersedianya model hewan nyeri neuropatik yang tervalidasi dan dapat direplikasi. Model yang terstandar dan teruji diharapkan dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dalam pengembangan dan evaluasi terapi nyeri neuropatik sebelum diterapkan dalam praktik klinis.