

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri neuropati didefinisikan sebagai nyeri yang timbul akibat adanya lesi atau disfungsi sistem saraf somatosensori yang dimediasi oleh interaksi kompleks di sistem saraf pusat (CNS) dan sistem saraf perifer (PNS) (Zhao *et al.*, 2019). Nyeri dan kelainan sensorik dapat bertahan selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun setelah penghentian kemoterapi. Kondisi nyeri neuropati dapat terjadi pada pasien yang mendapatkan agen kemoterapi. Oleh karena itu pasien mungkin bebas dari kanker, tetapi menderita nyeri neuropati sebagai akibat dari perawatan kanker yang berdampak pada kelangsungan hidup pasien serta kualitas hidup pasien. *Chemotherapy Induce Peripheral Neuropathy* (CIPN) merupakan efek samping dari pemberian agen kemoterapi yang mempengaruhi hingga 70% pasien dengan gejala bilateral sensorik yang dominan di kedua tangan dan kaki (juga digambarkan sebagai *stocking* dan *glove distribution*), termasuk mati rasa, kesemutan, nyeri berkelanjutan/spontan, dan hipersensitif terhadap rangsangan mekanik atau dingin. Salah satu obat kimia yang membuat CIPN adalah *oxaliplatin*, golongan platinum generasi ketiga (McWhinney *et al.*, 2009).

Masalah klinis utama yang mempengaruhi 10-40% pasien yang diobati dengan *oxaliplatin* adalah neuropati perifer berat yang menyebabkan disfungsi sensorik, motorik, dan autonomik, dengan gejala *cold sensitivity* dan nyeri neuropati (Al Moundhri *et al.*, 2013). *Oxaliplatin* dapat menyebabkan neurotoksisitas perifer akut dan kronis. Neuropati akut terjadi dalam beberapa jam setelah injeksi *oxaliplatin* dan menghilang secara spontan dalam beberapa hari dapat diamati pada hampir semua pasien. Namun, setelah injeksi kumulatif *oxaliplatin*, neuropati ini menjadi

persisten yang menyebabkan pasien tidak melanjutkan terapi kanker (Azevedo *et al.*, 2013; Hsieh *et al.*, 2017). Kejadian neuropati dapat dikaitkan dengan akumulasi dosis *oxaliplatin*. Kejadian neuropati grade 2 dan 3, mencapai 10% setelah 3 dan 9 siklus, 25% setelah 8 dan 12 siklus dan 50% setelah 10 dan 14 siklus. Dosis kumulatif yang mencapai 800 mg/m² menyebabkan terjadinya CIPN (grade 2), sementara CIPN yang parah (grade 3) terjadi pada 15% setelah dosis kumulatif 750-850 mg/m² dan 50% setelah dosis total 1170 mg/m² (Argyriou *et al.*, 2007). Neuropati akut dimulai dengan cedera serat nosiseptif perifer (nosiseptor positif-IB4) yang disebabkan oleh stres oksidatif. Peristiwa stres oksidatif menyebabkan neuropati kronis (Joseph *et al.*, 2008).

Oxaliplatin menyebabkan kerusakan mitokondria sel kanker dengan mengikat DNA mitokondria, mengubah replikasi dan transkripsi mDNA *oxaliplatin* yang berikatan dengan DNA inti sel kanker menyebabkan gangguan replikasi DNA dan transkripsi RNA yang selanjutnya dapat menghentikan pembelahan sel kanker. DNA *adduct* mengaktifkan jalur apoptosis yang menginduksi kematian sel dan degradasi tumor (Starobova dan Vetter, 2017). *Oxaliplatin* membuat perubahan mitokondria diikuti oleh gangguan fungsi rantai pernapasan dan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), disfungsi mitokondria menyebabkan peningkatan pelepasan elektron bebas dari sistem transpor elektron, stres oksidatif, dan nitrogenik berikutnya (Xiao *et al.*, 2012; Starobova dan Vetter, 2017). Stres oksidatif ini dapat dicegah dengan agen antioksidan. Intervensi nontoxic dengan antioksidan dapat bermanfaat untuk mengobati toksisitas terkait *oxaliplatin* (Joseph *et al.*, 2008). Bahan aktif yang diklaim memiliki sifat penghambat pada stres oksidatif dan terbukti efektif dalam mendukung *neuronal survival* antara lain *curcumin* dan *quercetin*.

Secara umum *curcumin* dan *quercetin* dapat memperbaiki neurotoksisitas yang diinduksi *oxaliplatin* dengan meningkatkan kapasitas antioksidan sehingga dapat menurunkan kerusakan akibat radikal bebas, serta mencegah peroksinitrit untuk membentuk *3-nitrotyrosine* sebagai *radical nitrogen species* yang merusak kompleks mitokondria (Waseem dan Parvez, 2015). *Curcumin* adalah zat polifenol alami yang diekstrak dari tanaman *Curcuma longa*. *Curcumin* memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antikanker, dan anti-inflamasi yang kuat. Efek antikanker *curcumin* terutama dicapai dengan regulasi negatif dari berbagai sitokin inflamasi, faktor pertumbuhan, faktor transkripsi, protein kinase dan molekul karsinogenik lainnya (Yin *et al.*, 2019). *Curcumin* menghambat pembentukan ROS, termasuk anion superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal nitrit oleh makrofag teraktifasi pada percobaan *in vitro* (Meesarapee *et al.*, 2014); memperbaiki kondisi gangguan saraf termasuk diabetes neuropati dan neuropati alkoholik (Cheng *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2018), menurunkan demielinisasi yang disebabkan *oxaliplatin*, sekaligus meningkatkan efek antikanker dan antiproliferatif dari *oxaliplatin* dalam model resistensi *oxaliplatin* dan secara signifikan meningkatkan efikasi obat (Al Moundhri *et al.*, 2013); memiliki efek perlindungan terhadap neurotoksisitas yang diinduksi cisplatin tanpa mengganggu efek terapi cisplatin maupun mengurangi sitotoksisitas cisplatin dalam melawan sel kanker. *Curcumin* tidak menekan transkripsi p53 mRNA sehingga tidak melindungi sel-sel tumor terhadap sitotoksisitas cisplatin dalam sel-sel HepG2. Gen penekan tumor, p53, sangat penting dalam penekanan tumor. Kehilangan fungsi p53 dapat melemahkan respon sinyal apoptosis yang dimediasi oleh kerusakan DNA, yang berimplikasi pada resistensi kemoterapi (Mendonca *et al.*, 2012). Sedangkan flavonoid *quercetin* (3,3', 4', 5,7-pentahydroxyflavone) adalah komponen yang diekstraksi dari

berbagai buah dan sayuran dan memiliki efek antiinflamasi, analgesik, antikarsinogenik, antiulcer, dan antihipertensi.

Quercetin menghilangkan hiperalgesia mekanik dan termal ditunjukkan dengan peningkatan *Mechanical Withdrawal Threshold* (MWT) dan *Thermal Withdrawal Latency* (TWL) pada tikus DM. *Quercetin* bekerja dengan menurunkan upregulasi reseptor P2X₄ dalam sel glia di *dorsal root ganglia* (DRG) dan kemudian menurunkan aktivasi *phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase* (p38MAPK) yang dimediasi reseptor P2X₄ (Yang *et al.*, 2018). Peradangan saraf tulang belakang memainkan peran penting dalam keadaan patologis nyeri neuropati. Beberapa penelitian menunjukkan penurunan tingkat stres oksidatif dan inflamasi di area *spinal cord* pada induksi *oxaliplatin* yang dilakukan bersamaan dengan pemberian *quercetin* (Azevedo *et al.*, 2013; Borghi *et al.*, 2016). Penelitian menunjukkan efek potensial *curcumin* pada *spinal cord injury* melalui mekanisme penghambatan inflamasi (Sanivarapu *et al.*, 2016). Namun informasi terkait mekanisme spesifik dari *quercetin* dan *curcumin* dalam memodulasi transmisi di *spinal cord* pada kondisi neuropati yang disebabkan *oxaliplatin* masih sangat terbatas.

Sistem melanokortin merupakan sistem yang dilaporkan melalui penelitian eksperimental terlibat dalam perlindungan saraf pada kondisi neurodegeneratif akut dan kronis. Sistem melanokortin terdiri dari peptida melanokortin α -, β -, dan γ - *Melanocyte Stimulating Hormone* (α -, β -, γ - MSH) dan hormon adrenokortikotropik (ACTH); lima *seven-transmembrane Gprotein-coupled melanocortin receptors*, dan; antagonis melanokortin endogen *Agouti-related peptide* (AGRP). Selain itu, dua protein pendukung, mahogany dan syndecan-3, yang memodulasi aktivitas peptida melanokortin (melanokortin) (Gantz dan Fong, 2003). Hormon adrenokortikotropik (ACTH) dan α -, β -, dan γ -*melanocyte-stimulating* hormon (α -, β -, γ - MSH) merupakan keluarga peptida

endogen yang berasal dari *Proopiomelanocortin* (POMC). POMC adalah prekursor untuk beberapa peptida yang berbeda secara fungsional, seperti *β -lipotropin*, kortikotropin, *β -endorphin* dan melanotropin. Ekspresi POMC didistribusikan secara luas dalam sistem saraf pusat dan perifer dan dalam banyak jenis sel lainnya. Meskipun sekuens POMC hampir identik, pemrosesan dan pelepasan hormon aktif bervariasi dalam sel yang berbeda karena perbedaan dalam pemrosesan pasca transkripsional enzimatik. Reseptor melanokortin (MCR) adalah reseptor sel untuk melanokortin. Lima MCR yang diklon sejauh ini (MC1R-MC5R) tergolong pada kelas *Adenine nucleotide-binding protein (G protein-coupled), seven-transmembrane-spanning receptors*. MCR berinteraksi dengan *adenylyl cyclase* dan mengaktifkan siklik 3',5'-*adenosin monofosfat* (cAMP)-jalur pensinyalan dependen (Chai *et al.*, 2006; Catania, 2008; Chen *et al.*, 2018). Ada lima sub tipe MCR; dua (MC3R dan MC4R) didistribusikan secara luas dalam sistem saraf pusat. Sub tipe lain (MC1R, MC2R dan MC5R) ditemukan terutama dalam sel perifer. Semua sub tipe reseptor MCR mengenali semua melanokortin alami, kecuali MC2R diaktifkan secara selektif oleh ACTH (Catania, 2008).

Di antara reseptor melanokortin, MC4R secara dominan diekspresikan dalam sistem saraf pusat (SSP) termasuk talamus, hipotalamus, korteks, *hippocampus*, dan *spinal cord*, meskipun juga terdeteksi dalam jaringan perifer. Selain itu, MC4R dapat diekspresikan oleh neuron, mikroglia, dan astrosit. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa efek neuroprotektif dan neurogenik dari melanokortin, serta perlindungan terhadap respons sistemik terhadap cedera otak, dimediasi oleh reseptor melanokortin 4 (MC4R) di otak melalui keterlibatan saraf vagus (Giuliani *et al.*, 2017). Pengikatan MC4R dengan ligan endogen, hormon perangsang-melanosit (α -MSH), telah menunjukkan efek protektif, anti-inflamasi, dan anti-apoptosis pada iskemia/reperfusi eksperimental,

iskemia otak, dan cedera otak traumatis (Chen *et al.*, 2018). Laporan terbaru menunjukkan bahwa MC4R menimbulkan efek antiinflamasi pada banyak penyakit sehingga memperbaiki nyeri neuropati yang diinduksi *oxaliplatin* (Chen *et al.*, 2018). Laporan lain menunjukkan mekanisme nyeri neuropati yang dimediasi oleh MC4R terkait dengan penghambatan aktivasi p38MAPK di *spinal cord* (Chu *et al.*, 2012). Namun, belum ada penjelasan mengenai peran MC4R di *spinal cord* dalam neuropati yang diinduksi *oxaliplatin*. Lebih lanjut, belum ada informasi terkait keterlibatan MC4R dalam mekanisme kerja neuroproteksi dari *curcumin* dan *quercetin* pada model neuropati perifer yang diinduksi *oxaliplatin*. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilihat pengaruh *curcumin* dan *quercetin* pada ekspresi MC4R di *spinal cord* dari model CIPN yang diinduksi *oxaliplatin*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian *curcumin* dan *quercetin* secara *intraperitoneal* mempengaruhi ekspresi mRNA MC4R dan POMC di *spinal cord* pada mencit dengan model CIPN yang diinduksi oleh *oxaliplatin*?

1.3 Tujuan Penelitian

Menganalisis efek *curcumin* dan *quercetin* terhadap ekspresi mRNA MC4R dan POMC di *spinal cord* pada mencit dengan model CIPN yang diinduksi oleh *oxaliplatin*.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terbaru mengenai :

1. Mekanisme *curcumin* dan *quercetin* sebagai neuroprotektif terhadap mencit dengan model nyeri neuropati (CIPN) yang diinduksi obat kemoterapi *oxaliplatin*.
2. Keterlibatan sistem melanokortin dalam perbaikan neurologi pada CIPN