

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit degeneratif yang muncul pada berbagai golongan usia dan jenis kelamin. Jumlah orang yang terdiagnosis penyakit kanker semakin hari semakin bertambah. Namun, seiring dengan kemajuan ilmu pengobatan dan perawatan yang efektif dengan agen kemoterapi, jumlah penyintas kanker juga ikut bertambah. Diperkirakan jumlah orang yang berhasil sembuh dari kanker meningkat sebesar 35%, dari 13,7 juta pada 2012 menjadi 18 juta pada 2022 (De Moor *et al.*, 2013). Meskipun demikian, sebagian besar dari para penyintas kanker ini mendapatkan efek negatif yang dapat mengurangi kualitas hidup mereka, seperti rasa nyeri berkepanjangan setelah mendapatkan perawatan dengan agen kemoterapi (Brown *et al.*, 2014).

Obat-obatan yang digunakan sebagai kemoterapi merupakan senyawa yang sangat efektif dalam menahan perkembangan dan pembelahan kanker karena memiliki berbagai mekanisme aksi yang dapat menghancurkan sel kanker. Sayangnya, obat-obatan ini juga berpengaruh terhadap sel normal tubuh dan menyebabkan berbagai efek samping yang merugikan, seperti anemia, diare, mual, muntah, rambut rontok, nyeri, dan neuropati perifer (Zajaczkowska *et al.*, 2019).

Agen kemoterapi dapat merusak struktur sistem saraf dan dapat menyebabkan berbagai neuropati tergantung pada senyawanya (Cioroiu dan Weimer, 2017). Efek yang ditimbulkan pada sistem saraf bervariasi tergantung golongan obat, sifat fisik dan kimia obat, serta dosisnya (Banach *et al.*, 2016). Beberapa golongan obat kemoterapi antara lain golongan platinum, golongan vinca alkaloid, dan golongan taxan (Staff *et al.*, 2017).

Salah satu neuropati yang paling umum terjadi akibat penggunaan obat kemoterapi adalah neuropati perifer yang diinduksi kemoterapi atau *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy* atau CIPN (Hershman *et al.*, 2014). Prevalensi terjadinya CIPN bergantung pada golongan obat kemoterapi yang digunakan, dengan tingkatan yang bervariasi antara 19% hingga lebih dari 85%. Prevalensi tertinggi terjadi pada kasus penggunaan obat golongan platinum, seperti cisplatin dan oxaliplatin, yaitu sebesar 70-100% (Fallon, 2013; Hershman *et al.*, 2014).

Nyeri neuropati perifer merupakan nyeri yang disebabkan oleh lesi atau penyakit pada sistem somatosensorik. Secara umum, gangguan pada sistem ini menyebabkan gangguan terhadap persepsi sentuhan, tekanan, rasa sakit, suhu, posisi, gerakan, dan getaran karena reseptor saraf yang ada di permukaan kulit seperti termoreseptor, mekanoreseptor, kemoreseptor, pruriseptor, dan nosiseptor mengalami kerusakan (Colloca *et al.*, 2017). Penggunaan obat kemoterapi golongan platinum, seperti cisplatin atau oxaliplatin, dapat menginduksi nyeri oleh karena efek samping dari obat-obatan ini adalah efek toksik terhadap saraf atau neurotoksik (Di Cesare Mannelli *et al.*, 2014). Agen kemoterapi golongan platinum merusak sistem saraf dan menimbulkan CIPN dengan 3 mekanisme, yaitu kerusakan *deoxyribonucleate acid* atau DNA, kerusakan mitokondria dan stress oksidatif, serta perubahan aktivitas kanal ion (Areti *et al.*, 2014).

Kerusakan mitokondria dan stres oksidatif telah disorot sebagai mekanisme utama dalam patofisiologi neuropati yang diinduksi oleh senyawa golongan platinum (Zajaczkowska *et al.*, 2019). Senyawa golongan platinum seperti cisplatin dan oxaliplatin dapat memengaruhi DNA mitokondria, menyebabkan disfungsi mitokondria, dan juga menginduksi apoptosis neuron melalui aktivasi jalur *mitogen activated protein kinase* atau MAPK (Jaggi dan Singh, 2012). Setelah memasuki neuron dan sel non-neuron, oxaliplatin dan cisplatin dapat berikatan dengan DNA mitokondria

(mDNA) dan membentuk kompleks Pt-mDNA. Produk patologis ini tidak dapat diperbaiki karena tidak ada sistem perbaikan DNA di mitokondria. Penambahan ikatan platinum pada mDNA merusak proses replikasi fisiologis dan transkripsi mDNA, yang dapat menyebabkan sintesis protein menjadi abnormal dan merusak fungsi rantai pernapasan di mitokondria. Kerusakan fungsi fisiologis mitokondria menyebabkan penurunan metabolisme sel yang disertai dengan peningkatan produksi *reactive oxygen species* atau ROS dan stres oksidatif (Zajaczkowska *et al.*, 2019). Dalam jaringan sehat, mitokondria menghasilkan sejumlah kecil ROS seperti peroksida, superoksida, radikal hidroksil, dan atom oksigen tunggal sebagai produk sampingan dari metabolisme oksigen. Peningkatan produksi ROS pada sel saraf perifer dapat menyebabkan kerusakan pada biomolekul intraseluler seperti enzim, protein, dan molekul lipid, yang pada akhirnya mengarah kepada demyelinasi dan gangguan dari sitoskeleton saraf perifer serta sensitisasi proses transduksi sinyal. Selanjutnya, ROS dapat menyebabkan aktivasi jalur apoptosis dan meningkatkan produksi mediator pro-inflamasi. Hal-hal ini yang menginduksi terjadinya neuropati (Areti *et al.*, 2014; Sakurai *et al.*, 2009).

Banyak senyawa fitokimia yang didapatkan dari tanaman herbal memiliki efek terapeutik yang memperbaiki efek samping dari obat-obatan kanker, salah satunya adalah kuersetin (Lee dan Kim, 2016). Kuersetin adalah flavonoid yang banyak ditemukan dalam tanaman dan buah-buahan termasuk *Bupleurum chinense* DC., *Morus alba* L., *Crataegus pinnatifida* Bunge, anggur merah, dan buah jeruk, serta telah dilaporkan memiliki sifat antioksidan, antinosiseptif, dan antiinflamasi yang kuat (Cheng *et al.*, 2015). Kuersetin berpotensi dalam menghambat kondisi neuropati yang disebabkan kemoterapi golongan platinum karena dikenal memiliki efek neuroprotektif dengan cara menurunkan stres oksidatif (Costa *et al.*, 2016). Stres oksidatif terjadi ketika keseimbangan antara antioksidan dan ROS terganggu karena

penurunan produksi antioksidan endogen dan akumulasi ROS (Birben *et al.*, 2012). Kuersetin diketahui dapat meningkatkan potensi antioksidan endogen melalui jalur Nrf2-ARE sehingga mampu menekan stres oksidatif (Ozgen *et al.*, 2016). Dengan beberapa model hewan, senyawa ini menunjukkan efek antinosiseptif dan neuroprotektif terhadap neuropati yang diinduksi alkohol dan diabetes (Raygude *et al.*, 2012). Kuersetin juga dilaporkan memperbaiki nyeri neuropati yang diinduksi paclitaxel dengan cara menstabilkan sel mast (Gao *et al.*, 2016).

Penelitian tentang efek kuersetin dalam menghambat nyeri neuropati perifer menunjukkan bahwa injeksi i.p. kuersetin 50 mg/kg yang diinjeksikan 30 menit sebelum induksi neuropati dengan oxaliplatin dapat mempertahankan *mechanical threshold* pada uji *von Frey*. Pada penelitian tersebut, mencit diinduksi neuropati dengan injeksi i.v. oxaliplatin 1 mg/kg dua kali dalam seminggu selama 32 hari dan kuersetin diberikan secara *co-treatment* untuk menghambat efek toksik oxaliplatin. Kuersetin menunjukkan efek antineuropati pada hari ke-7 dan mencapai efek maksimal pada hari ke-49 (Azevedo *et al.*, 2013).

Namun hingga saat ini belum ada penelitian yang mengkaji efek perbaikan yang ditimbulkan oleh pemberian kuersetin pada kondisi nyeri neuropati yang diinduksi oxaliplatin, sehingga perlu dilakukan penelitian yang dapat menunjukkan efek pemberian kuersetin pada kondisi nyeri neuropati yang diinduksi oxaliplatin melalui parameter *allodynia* mekanik dengan *von Frey test*. Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan efek pemberian kuersetin secara *pre-treatment* ataupun *co-treatment* sebagai upaya preventif untuk mencegah kerusakan saraf akibat induksi agen kemoterapi (Azevedo *et al.*, 2013; Schwingel *et al.*, 2014). Kuersetin, akhir-akhir ini, juga ditengarai dapat meningkatkan ekspresi gen yang berperan pada proses neurogenesis (Karimipour *et al.*, 2019). Sehingga, penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah kuersetin yang diberikan setelah terjadinya

neuropati dapat memberikan perbaikan pada sel saraf atau tidak memiliki efek perbaikan pada sel saraf yang terlanjur rusak. *von Frey test* sebagai uji pengukuran nyeri neuropati karena uji ini merupakan *gold standard* untuk menentukan *mechanical threshold* pada mencit sampai saat ini (Deuis *et al.*, 2017).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek pemberian kuersetin secara *post-treatment* dalam menyembuhkan *allodynia* yang merupakan manifestasi nyeri neuropati perifer yang diinduksi oleh oxaliplatin dengan metode pengujian perilaku menggunakan *von Frey Filaments*?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah melihat adanya efek pemberian kuersetin secara *post-treatment* dalam menyembuhkan *allodynia* yang merupakan manifestasi nyeri neuropati perifer yang diinduksi oleh oxaliplatin dengan metode pengujian perilaku menggunakan *von Frey Filaments*.

1.4 Manfaat

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait penggunaan kuersetin secara *post-treatment* dalam menyembuhkan *allodynia* yang merupakan manifestasi nyeri neuropati perifer yang diinduksi oxaliplatin.