

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Nyeri neuropati adalah nyeri yang disebabkan oleh kerusakan sel saraf. Nyeri dapat disebabkan oleh terganggunya hantaran impuls yang di bawa oleh sel saraf sensorik dari reseptor ke sistem saraf pusat. Saraf sensorik sebagai serabut saraf aferen berfungsi menghantar impuls dari reseptor ke sistem saraf pusat. Reseptor ini diaktifkan oleh rangsangan yang berbeda seperti *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) yang diaktifkan oleh rangsangan panas (*termoreseptor*), nosisepsi (*nosiseptor*), mekanik (*mekanoreseptor*), dan senyawa kimia (*kemoreseptor*) yang akan mengirimkan impuls oleh sel saraf sensorik ke sumsum tulang, lalu diproses oleh sel saraf sensorik lainnya dan kemudian diteruskan ke otak untuk diproses lebih lanjut. Saraf sensorik ditemukan di seluruh tubuh termasuk kulit, jaringan epitel, otot, tulang, sendi, organ internal, dan sistem kardiovaskular. Berbagai penyakit dapat menyebabkan neuropati seperti diabetes mellitus, infeksi HIV, kusta, amputasi, nyeri cedera saraf tepi, dan stroke (Jensen *et al.*, 2011). Selain itu, obat atau substansi kimia seperti obat kemoterapi, alkohol, logam berat, merkuri, arsen juga dapat menyebabkan neuropati (Li *et al.*, 2013).

*Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy* (CIPN) adalah nyeri neuropati perifer yang disebabkan oleh pemberian obat kemoterapi. Ada enam golongan obat kemoterapi yang dapat menyebabkan kerusakan pada saraf sensorik dan motorik, antara lain antineoplastik berbasis platinum terutama oxaliplatin dan cisplatin, golongan alkaloid vinca terutama vincristine dan vinblastine, golongan taxanes seperti paclitaxel dan docetaxel, golongan proteasome inhibitor seperti bortezomid, golongan

epotel seperti epikrilon dan golongan obat imunomodulator yaitu thalidomide. Tingkat keberhasilan yang tinggi dari obat-obatan ini dalam pengobatan kanker telah berhasil meningkatkan kualitas hidup lebih dari 50% pasien. Disisi lain, peningkatan penggunaan obat ini juga berakibat pada peningkatan prevalensi penderita CIPN (Starobova *et al.*, 2017). Dari enam golongan obat kemoterapi tersebut yang sering digunakan yaitu golongan platinum, proteasome inhibitor, alkaloid vinca, dan taxan (Carrasco *et al.*, 2018). Berdasarkan *systematic review* dan *meta-analysis* dari Seretny *et al.* (2014) 68% dari 2085 pasien yang menerima kemoterapi mengalami nyeri neuropati perifer dalam bulan pertama. Prevalensi pasien yang mengalami CIPN terhadap penggunaan obat kemoterapi golongan platinum yaitu oxaliplatin sebesar 84,5% dari 200 pasien dengan kanker kolorektal (Andreas, 2013). Keparahan dari CIPN ini tergantung pada obat kemoterapi yang digunakan atau kombinasi obat yang diberikan, dosis obat, lama terapi, dan kondisi individual pasien (Waseem *et al.*, 2018). Pengurangan dosis atau penghentian kemoterapi dapat mengurangi efek dari nyeri neuropati perifer. Namun, hal tersebut dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas dari kanker sehingga pasien mengalami kondisi yang lebih parah dibandingkan dengan penyakit kanker yang dialami sebelumnya (Seretny *et al.*, 2014).

Agen kemoterapi berbasis platinum seperti oxaliplatin dan cisplatin, terdaftar dalam Daftar Obat Esensial Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), digunakan untuk pengobatan berbagai macam tumor. Oxaliplatin digunakan sebagai agen kemoterapi lini pertama untuk kanker kolorektal dan kanker ovarium (Park, 2014), sementara cisplatin adalah salah satu obat untuk tumor padat termasuk kanker paru, testis, ovarium, otak, dan kandung kemih (Starobova *et al.*, 2017).

Tidak seperti cisplatin yang menyebabkan ototoksik dan nefrotoksik, oxaliplatin memiliki efek samping neurotoksik. Neuropati perifer yang

disebabkan oleh oxaliplatin terjadi pada 90% pasien yang diberikan infus oxaliplatin. Onset nyeri neuropati tersebut timbul sangat cepat, allodynia yang ditandai dengan disestesia dan parestesia pada tangan, kaki, dan daerah perioral yang dapat terjadi saat beberapa jam setelah pemberian obat (Andreas, 2013). Selain itu, gejala motorik termasuk kejang tetanik, fasikulasi, dan kontraksi otot yang berkepanjangan kerap terjadi. Neuropati yang diakibatkan oleh paparan oxaliplatin secara terus-menerus dapat menyebabkan neuropati kronis yang parah (Starobova *et al.*, 2017).

Oxaliplatin dapat menyebabkan kerusakan mitokondria neuronal dan non-neuronal sehingga terjadi peningkatan produksi ROS yang mengakibatkan peningkatan stres oksidatif pada sel saraf (Starobova *et al.*, 2017). Peningkatan patologis dalam produksi ROS dapat menyebabkan kerusakan pada biomolekul intraseluler seperti enzim, protein dan molekul lipid yang mengarah pada demielinasi dan gangguan sitoskeleton saraf perifer serta sensitisasi proses transduksi sinyal (Anderson *et al.*, 1992). Selain itu, ROS dapat menyebabkan aktivasi jalur apoptosis dan meningkatkan produksi mediator proinflamasi (Bulua *et al.*, 2011). Proses-proses ini dapat memperparah kerusakan pada mitokondria, sehingga produksi ROS dan proses patologis stres oksidatif semakin meningkat. (Canta *et al.*, 2015). Agen analgesik konvensional seperti obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan opioid secara klinis tidak efektif untuk mengatasi CIPN (Babu *et al.*, 2015). Walaupun obat antidepresan trisiklik dan antikonvulsan dapat digunakan sebagai adjuvant untuk mengatasi nyeri neuropati, namun dalam uji klinis obat tersebut tidak menunjukkan hasil yang meyakinkan sebagai adjuvant untuk mengatasi nyeri neuropati, dikarenakan memiliki spektrum luas sehingga memiliki banyak efek samping (Hershman *et al.*, 2014; Park, 2014). Beberapa tanaman seperti *Phyllanthus emblica* Linn. (Phyllanthaceae), *Cannabis sativa* Linn. (Cannabaceae), *Nigella sativa* Linn. (Ranunculaceae), *Ocimum sanctum*

Linn. (Lamiaceae), *Ginkgo biloba* Linn. (Ginkgoaceae), dan *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) terbukti memiliki potensi untuk mengatasi nyeri neuropati (Cho *et al.*, 2009; Dworkin *et al.*, 2010).

*Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) adalah tumbuhan herbal yang telah digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit selama ribuan tahun termasuk untuk mengatasi CIPN. Curcumin yang diisolasi dari *Curcuma longa* telah terbukti aman dan memiliki aktivitas biologis yang meliputi aktivitas neuroprotektif, antiinflamasi, antidepresan, dan antioksidan (Fan *et al.*, 2013). Curcumin juga telah dilaporkan memberikan efek antinosisseptif pada berbagai model nyeri pada hewan (Mittal *et al.*, 2009), termasuk nyeri neuropati diabetes (Sharma *et al.*, 2006). Hasil penelitian Waseem *et al.* (2015) menyatakan curcumin memiliki efek mengurangi kerusakan mitokondria tikus yang diinduksi oleh oxaliplatin, dengan kemungkinan mekanisme sebagai antioksidan. Efek neuroprotektif curcumin diketahui berasal dari efek antioksidannya yang mampu menurunkan produksi ROS (Malik *et al.*, 2014).

Namun, dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, belum ada data yang menunjukkan efek curcumin dalam mengurangi respon nyeri perifer seperti nyeri allodynia yang diakibatkan oleh pengobatan kemoterapi oxaliplatin dengan metode *mechanical allodynia* dengan *von frey filament*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana efek curcumin terhadap respon nyeri allodynia pada mencit yang diinduksi neuropati dengan oxaliplatin?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Menganalisis efek curcumin terhadap respon nyeri allodynia pada mencit yang diinduksi neuropati dengan oxaliplatin.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Memberikan informasi mengenai efek curcumin terhadap respon nyeri allodynia yang diinduksi oleh oxaliplatin.