

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penggunaan opioid untuk pengobatan nyeri kronis telah meningkat pada dekade terakhir (Nelson and Cammilleri, 2016). *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan penggunaan opioid untuk manajemen terapi kanker kronis ataupun sebagai terapi nyeri non-kanker (Fine *et al.*, 2009). Walaupun opioid mampu meringankan rasa nyeri, namun memiliki beberapa efek samping yaitu ketergantungan, hiperalgesia, depresi pernapasan, mual, muntah, nyeri perut, dan konstipasi (Chou *et al.*, 2009; Hooten *et al.*, 2015).

Morfin adalah salah satu opioid yang sering diresepkan untuk mengobati nyeri moderat hingga nyeri hebat. Morfin merupakan salah satu agonis selektif μ -opioid reseptor (MOR). MOR banyak diekspresikan di sistem saraf pusat terutama pada *dorsal horn* sumsum tulang belakang untuk modulasi nyeri (Ninković and Roy, 2011). Selain itu, MOR diketahui juga banyak diekspresikan di saluran cerna yaitu pada *myenteric plexus* dan sedikit pada *submucosal plexus* (Ono *et al.*, 2014). *Myenteric plexus* bertanggung jawab untuk mengontrol kontraksi dan relaksasi motilitas usus dengan melepaskan neurotransmitter tertentu. Sedangkan *submucosal plexus* bertanggung jawab untuk melepaskan enzim dan hormon pada lumen usus secara osmotik (Galligan and Akbarali, 2014). MOR pada saraf pusat maupun perifer sama-sama memberikan peran untuk menghambat transit saluran cerna, namun belum diketahui mana yang lebih dominan (Kurz and Sessler, 2003). Berdasarkan data penelitian Ono *et al.*, 2014, bagian usus hewan mencit yaitu rektum dan kolon memiliki peran penting untuk

menimbulkan efek samping konstipasi. Peran tersebut dikarenakan ekspresi MOR yang lebih banyak dibanding bagian usus lainnya.

Opioid Induce Constipation (OIC) adalah konstipasi yang ditimbulkan karena penggunaan opioid. Efek samping konstipasi diketahui terjadi pada lebih dari 90% pasien yang diberikan terapi opioid (Twycross, 1986). Konstipasi dapat terjadi bahkan hanya dengan pemberian *single dose* morfin dan timbul dalam waktu yang cepat (Benyamin *et al.*, 2008). Konstipasi dapat ditandai dengan pengurangan kadar air pada feses sehingga menyebabkan jumlah feses lebih sedikit dan keras serta sulit untuk dikeluarkan. Pada hewan tikus, kandungan air pada feses yang diinduksi morfin berkurang secara signifikan setelah satu jam pemberian morfin (Kon *et al.*, 2015). Kurangnya air pada feses disebabkan oleh waktu transit pada usus yang lama dan menyebabkan absorpsi air oleh saluran cerna lebih banyak. Selain itu, berkurangnya jumlah serat dalam feses menyebabkan feses kehilangan kemampuan untuk menahan air. Frekuensi defekasi yang berkurang juga merupakan salah satu tanda terjadinya konstipasi (kurang dari tiga kali dalam seminggu) (NIH, 2013).

Berbagai penelitian untuk memastikan efek agonis MOR dalam menimbulkan konstipasi telah dilakukan. Hal tersebut berkaitan dengan aktivasi MOR yang dapat menghambat transit saluran cerna (Ono *et al.*, 2014). Morfin bekerja pada saraf enterik dengan menghambat neurotransmitter asetilkolin yang mengakibatkan penurunan aktivitas peristaltik, peningkatan absorpsi cairan dan elektrolit, peningkatan kontraksi tonus sehingga terjadi konstipasi (Wood and Galligan, 2004; Sykes, 1998; Stollman *et al.*, 2015). Efek seluler dari morfin menyebabkan beberapa transduksi yaitu aktivasi kanal kalium, hiperpolarisasi membran, penghambatan kanal kalsium, dan berkurangnya produksi siklik adenosin monofosfat (Holzer, 2009).

Pengobatan konstipasi dapat dilakukan dengan pemberian laksatif. Laksatif dikategorikan dalam beberapa klasifikasi berdasarkan mekanismenya untuk memberikan efek laksan. Ada 5 klasifikasi laksatif yaitu laksatif *bulk*, pelunak feses/emolien, laksatif osmotik, laksatif stimulan, dan agen prokinetik (Benyamin *et al.*, 2008). Laksatif utama yang digunakan sebagai terapi konstipasi adalah laksatif stimulan atau dengan kombinasi. Saat ini terapi profilaksis pemberian laksatif bersamaan dengan obat opioid menjadi salah satu terapi pilihan karena efek konstipasi langsung terjadi setelah pemberian morfin (Ishihara *et al.*, 2012). Laksatif stimulan bekerja langsung pada *submucosal plexus* dan *myenteric plexus* menyebabkan stimulasi motilitas kolon dan mengurangi absorpsi air dari usus. Laksatif stimulan yang sering dikenal adalah bisakodil. Terapi OIC yang paling efektif adalah menggunakan bisakodil walaupun pada praktiknya, pemberian terapi kombinasi laksatif stimulan dan pelunak feses sering digunakan (Larkin *et al.*, 2008). Dosis bisakodil yang direkomendasikan oleh WHO adalah sebesar 5-15 mg/hari (WHO, 2015).

Mekanisme lain dari OIC sedang banyak diteliti yaitu melalui Aquaporin (AQP). AQP adalah membran kanal yang mengangkut air pada tubuh manusia dan penting untuk regulasi homeostasis air (Ikarashi, 2012). Terdapat tiga belas tipe AQP di manusia, AQP0 sampai AQP12, yang diekspresikan pada berbagai jaringan (King *et al.*, 2004). Pada bagian saluran cerna yang berbeda, maka AQP juga memiliki kapasitas yang berbeda. AQP yang banyak ditemukan di kolon antara lain AQP1, AQP3, AQP4, dan AQP8 (Laforenza, 2012; Masyuk *et al.*, 2002). Pada kolon menciit, AQP yang banyak ditemukan adalah AQP1, AQP3, AQP4, AQP7 AQP8 , AQP9, dan AQP11 (Ikarashi *et al.*, 2012). Ekspresi AQP pada kolon menciit yang dominan adalah AQP3 dan AQP4 (Ikarashi *et al.*, 2016).

Morfin menyebabkan konstipasi dengan meningkatkan ekspresi AQP3 pada tikus. Peningkatan ekspresi AQP3 dinyatakan secara tidak langsung melalui serotonin (Ikarashi *et al.*, 2015). Serotonin merupakan salah satu neurotransmitter yang banyak pada saluran cerna. Sedangkan bisakodil diketahui mengaktifkan makrofag di usus sehingga menyebabkan sekresi dari sitokin inflamasi dan prostaglandin (PGE2) serta penurunan level Aquaporin (AQP) (Ikarashi *et al.*, 2011). Namun, pada penelitian lain induksi opioid agonis justru menyebabkan penurunan ekspresi AQP3 pada mencit. Sedangkan pemberian laksatif naringenin, sebuah flavonoid, menyebabkan ekspresi AQP3 meningkat (Yin *et al.*, 2018). Perbedaan hasil mengakibatkan perlunya penelitian tambahan terkait ekspresi AQP. AQP dibuktikan oleh ekspresi mRNA menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR). Percobaan level *messenger RNA* (mRNA) menunjukkan perubahan transkripsi sel yang secara langsung dapat mencerminkan respon seluler terhadap faktor lingkungan. Hal tersebut dapat menjadi bukti bahwa patogenesis AQP memiliki peran penting untuk menimbulkan konstipasi (Li *et al.*, 2012).

Perubahan ekspresi AQP pada saluran cerna juga dipengaruhi oleh waktu. Hal tersebut diperkirakan berkaitan dengan fungsi AQP sebagai regulator homeostasis air. Peningkatan ekspresi AQP mulai terjadi pada satu jam setelah induksi morfin. Sedangkan ekspresi AQP3 paling tinggi terjadi pada lima jam setelah induksi morfin (Ikarashi *et al.*, 2015). Sehingga, pemberian laksatif sebelum morfin diduga mampu mencegah timbulnya efek samping konstipasi melalui perbaikan mRNA dari AQP. Beberapa penelitian menduga bahwa AQP dapat menjadi salah satu target pengobatan baru untuk konstipasi (Frigeri *et al.*, 2007).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka diperlukan studi mengenai perubahan ekspresi mRNA transporter AQP3 dan AQP4 setelah konstipasi

akut yang diinduksi morfin dan pemberian bisakodil serta parameter jumlah feses, berat feses, dan kadar air feses pada kolon mencit tiap waktu.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perubahan ekspresi mRNA transporter AQP3 dan AQP 4 setelah konstipasi akut yang diinduksi morfin dan pemberian bisakodil serta parameter jumlah feses, berat feses, dan kadar air feses pada kolon mencit tiap waktu?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perubahan ekspresi mRNA transporter AQP3 dan AQP4 setelah konstipasi akut yang diinduksi morfin dan pemberian bisakodil serta parameter jumlah feses, berat feses, dan kadar air feses pada kolon mencit

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menetapkan ekspresi mRNA transporter AQP3 dan AQP4 pada jam ke-1 dan jam ke-5 setelah induksi morfin dan pemberian bisakodil
- 2) Menetapkan parameter konstipasi yaitu berat feses, jumlah feses, dan kadar air feses pada jam ke-1 dan jam ke-5 setelah induksi morfin dan pemberian bisakodil

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini adalah penjelasan mengenai perubahan ekspresi mRNA transporter AQP3 dan AQP4 setelah konstipasi akut yang diinduksi morfin dan pemberian bisakodil serta parameter jumlah feses, berat feses, dan kadar air feses pada kolon mencit tiap waktu.