

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Keluhan nyeri merupakan salah satu keluhan tersering yang menyebabkan seseorang datang ke dokter (Johannes *et al.*, 2010). Keluhan nyeri tersebut dapat berlangsung singkat, lama dan bahkan bisa menetap. Keluhan nyeri yang berlangsung selama lebih dari 3 bulan disebut nyeri kronik (Bekkering *et al.*, 2011; King *et al.*, 2011; Ligon *et al.*, 2016). Angka kejadian nyeri kronik cukup tinggi. Prevalensi nyeri kronik di Belanda adalah 10-30% dari total 12,5 juta penduduk dan di Amerika Serikat antara 14,6% hingga 64% (Bekkering *et al.*, 2011; Johannes *et al.*, 2010). Nyeri kronik ini masih menjadi suatu masalah yang besar karena tingkat kegagalannya sangat tinggi, serta akibat yang ditimbulkan oleh nyeri kronik tersebut yaitu masalah ekonomi dan produktifitas (Ligon *et al.*, 2016). Hasil sebuah studi *cross sectional* di Malaysia menunjukkan bahwa angka kegagalan pengobatan nyeri kronik mencapai 77% (Sulaiman *et al.*, 2012). Hasil penelitian yang lain juga menyebutkan angka kegagalan yang tinggi yaitu 34-79% dari total kasus (Bekkering *et al.*, 2011; Johannes *et al.*, 2010). Kegagalan pengobatan nyeri kronik pada sebagian besar penderita tersebut kemudian memunculkan suatu dugaan baru tentang resistensi seorang penderita terhadap obat antinyeri.

Obat yang sering digunakan untuk mengobati nyeri kronik tersebut adalah obat golongan antinyeri anti inflamasi non steroid (AINS). Obat ini menjadi pilihan tersering karena kasus nyeri kronik paling sering disebabkan oleh proses

keradangan sendi (faktor degenerasi atau penyakit autoimun) (Ligon *et al.*, 2016). Kegagalan pengobatan nyeri kronik dengan menggunakan AINS pada sebagian besar pasien ini diduga karena suatu keadaan resisten (*drug resistance*) terhadap AINS. Istilah resisten dalam bidang farmakologi selama ini banyak digunakan untuk obat golongan antibiotik dan kemoterapi. Makna resisten yang dimaksud adalah suatu keadaan dimana obat kehilangan efektifitasnya. Kata resisten dalam kurun waktu terakhir ini juga digunakan untuk obat antiplatelet untuk menyebut sebagian pasien yang tetap mengalami aterotrombotik setelah pemberian obat antiplatelet (Kuliczowski, 2009; Wickens, 2010). Berdasarkan beberapa batasan istilah resisten di atas maka seseorang atau subjek penelitian dapat disebut resisten terhadap obat golongan AINS apabila penderita atau subjek penelitian tetap mengalami nyeri dan inflamasi setelah diberi obat AINS. Teori yang menjelaskan mekanisme kegagalan pengobatan nyeri kronik dengan AINS atau resisten terhadap AINS tersebut hingga saat ini belum ada.

Obat golongan AINS bekerja sebagai penghambat enzim siklooksigenase (COX). Enzim COX ini akan aktif akibat suatu kerusakan jaringan atau jejas. Target kerja dari enzim COX adalah merubah asam arachidonat menjadi prostaglandin. Prostaglandin inilah yang kemudian berperan sangat penting pada induksi nyeri dan proses peradangan di daerah sekitar organ yang mengalami kerusakan jaringan atau jejas (Katzung, 2012). Hambatan sintesa prostaglandin ini seharusnya sangat bermanfaat untuk menghilangkan rasa nyeri serta proses peradangan yang diakibatkan oleh proses kerusakan sendi (degenerasi maupun autoimun). Hambatan sintesa prostaglandin tersebut juga seharusnya dapat menghilangkan rasa nyeri dan peradangan pada proses kerusakan sendi yang

berlangsung kronik karena pada kondisi tersebut juga terjadi peningkatan kadar asam arachidonat. Teori tersebut sangat berbeda dengan fakta di lapangan yang menunjukkan bahwa angka kegagalan pengobatan nyeri kronik masing sangat tinggi.

Mekanisme penyebab kegagalan pengobatan nyeri kronik dengan menggunakan obat golongan AINS sangat perlu untuk diteliti. Mekanisme kegagalan ini bisa disebabkan karena keterlibatan molekul atau senyawa lain yang dapat menghilangkan efek terapi dari obat golongan AINS. Salah satu senyawa yang telah dibuktikan mengalami peningkatan aktifitas pada kondisi nyeri kronik adalah *Cyclin dependent kinase 5* (Cdk5) (Rudenko A, 2015) . *Cyclin dependent kinase 5* (Cdk5) ini adalah suatu *proline-directed serine/threonine kinase* yang merupakan famili dari protein kinase. Cdk5 terdapat pada serabut sensoris tipe C, ganglion dorsalis dan ganglion trigeminalis yang merupakan suatu serabut saraf sensoris yang banyak berperan pada transmisi nyeri. Berdasarkan temuan tersebut maka dapat diduga bahwa Cdk5 merupakan protein yang memiliki peran sangat penting dalam jalur transmisi nyeri.

Beberapa hasil penelitian sebelumnya telah membuktikan peran Cdk5 dalam fungsi transmisi nyeri. Utreras E (2009) menyebutkan bahwa Cdk5 dapat memfosforilasi berbagai protein yang berkaitan dengan morfologi sel, aktifitas di sinap saraf, pertahanan neuron. Cdk5 juga berperan pada proses sensitisasi nyeri akibat rangsangan yang hebat serta berlangsung lama (kronik). Cdk5 dapat meningkatkan transportasi transmembran serta insersi TRPV1 (*Transient Receptor Potential for Vanilloid type-1*) dari badan golgi menuju membran sel saraf (Xing BM, 2012). Cdk5 juga akan memfosforilasi TRPV1 pada susunan

asam amino *threonin-407* sehingga TRPV1 tersebut menjadi aktif (Pareek TK, 2012; Utreras E, 2009). Peningkatan insersi serta fosforilasi TRPV1 tersebut yang kemudian dapat meningkatkan sensitifitas nosiseptor terhadap rangsangan nyeri pada seorang penderita nyeri kronik (Utreras E, 2009).

Peningkatan ekspresi Cdk5 dapat terjadi melalui aktifitas MAPKs akibat suatu jejas kronik. Cdk5 yang aktif kemudian akan memfosforilasi reseptor lain yang juga sangat berperan pada induksi dan transmisi nyeri . Beberapa reseptor yang difosforilasi oleh Cdk5 meliputi reseptor *N-methyl-D -aspartate* (NMDA), *P/Q type voltage- dependent calcium channel* dan reseptor ATP-gate P2X (Pareek TK, 2012). Pengaktifan berbagai reseptor tersebut akan menyebabkan saraf sensoris semakin mudah mengalami potensial aksi karena dapat diaktifkan oleh berbagai bentuk rangsangan. Teori ini yang kemudian disebut sebagai teori plastisitas dan sensitisasi perifer yang menjelaskan kejadian hiperalgesia dan alodinia pada penderita dengan nyeri kronik (Ligon *et al.*, 2016; Nestler EJ, 2015). Sensitisasi dan plastisitas saraf sensoris perifer tersebut yang mungkin menyebabkan kegagalan pengobatan dengan AINS pada nyeri kronik karena AINS hanya menghambat induksi nyeri melalui jalur prostaglandin, sedangkan pada kondisi nyeri kronik berbagai reseptor nyeri pada serabut sensoris telah diaktifkan oleh Cdk5 sehingga induksi nyeri dapat terjadi melalui berbagai jalur lain selain prostaglandin.

Penyebab lain yang mungkin dapat menyebabkan kegagalan pengobatan dengan AINS adalah peningkatan aktifitas enzim lypooxygenase (LOX) yang merupakan akibat hambatan enzim COX oleh AINS. Asam arachidonat merupakan substrat dari enzim COX dan LOX. Enzim LOX akan merubah asam

arachidonat menjadi leukotrin sedangkan COX akan merubahnya menjadi prostaglandin (Katzung, 2012). Hambatan pada COX akan menurunkan produksi prostaglandin dan akan meningkatkan kerja LOX untuk menghasilkan leukotrin. Peningkatan kadar leukotrin inilah yang diduga juga dapat meningkatkan aktifitas Cdk5 melalui jalur lain. dugaan tersebut didasarkan pada teori yang menyatakan bahwa leukotrin dapat mengaktifkan ERK1/2, dan ERK1/2 akan mengaktifkan Cdk5 melalui protein p35 (Asahara M, 2015). Leukotrin juga merupakan senyawa yang berperan pada proses inflamasi. Peningkatan jumlah atau kadar leukotrin tentu akan memperberat gambaran klinis inflamasi. Beberapa teori tersebut yang menjadi dasar dugaan bahwa hambatan enzim COX pada penderita nyeri kronik justru akan meningkatkan proses sensitisasi perifer ,plastisitas, serta inflamasi sehingga pengobatan dengan AINS menjadi gagal. Teori di atas juga menjadi dasar dugaan bahwa semakin besar hambatan pada enzim COX atau semakin besar dosis AINS maka efek analgesik dan antiinflamasi akan semakin menurun atau resisten.

Berdasarkan berbagai uraian di atas dapat diambil suatu dugaan bahwa Cdk5 memiliki peran sangat penting dalam resistensi AINS. Peran Cdk5 dalam kejadian resistensi AINS ini juga diduga sangat berhubungan dengan aktifitas TRPV1 karena Cdk5 mampu mengaktifkan serta meningkatkan translokasi TRPV1. Pembuktian bahwa peningkatan aktifitas Cdk5 dan TRPV1 dapat menghilangkan efek analgesik antiinflamasi obat AINS sangat perlu dilakukan. Hasil dapat digunakan untuk menyusun teori baru tentang mekanisme resistensi seorang penderita nyeri kronik terhadap pemberian obat golongan AINS. Hasil penelitian ini juga dapat dijadikan sebagai landasan penemuan obat baru serta penyusunan

strategi pengobatan penderita nyeri kronik. Obat golongan AINS yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah meloksikam, karena meloksikam merupakan salah satu obat golongan AINS yang banyak digunakan. Meloksikam juga dapat digunakan sebagai model obat AINS yang lain karena obat golongan AINS memiliki kemiripan profil farmakodinamik dan farmakokinetik (Brunton L, 2008)

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah nyeri kronik dapat meningkatkan ekspresi Cdk5 dan TRPV1?
2. Apakah pemberian meloksikam pada nyeri kronik semakin meningkatkan ekspresi Cdk5 dan TRPV1
3. Apakah peningkatan ekspresi Cdk5 dan TRPV1 dapat menyebabkan resistensi meloksikam?
4. Apakah peningkatan dosis semakin meningkatkan resistensi meloksikam ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis peran Cdk5 dan TRPV1 dalam resistensi meloksikam pada nyeri kronik

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan bahwa nyeri kronik dapat meningkatkan ekspresi Cdk5 dan TRPV1?

2. Membuktikan bahwa pemberian meloksikam pada nyeri kronik semakin meningkatkan ekspresi Cdk5 dan TRPV1
3. Membuktikan bahwa peningkatan ekspresi Cdk5 dan TRPV1 dapat menyebabkan resistensi meloksikam?
4. Membuktikan bahwa peningkatan dosis semakin meningkatkan resistensi meloksikam ?

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat keilmuan

1. Menambah ilmu pengetahuan baru dibidang farmakologi tentang mekanisme resistensi obat golongan AINS
2. Menambah ilmu pengetahuan di bidang farmakologi tentang target kerja baru dari suatu obat antinyeri kronik

1.4.2 Manfaat klinis dan terapan

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menyusun strategi baru dalam penanganan penderita nyeri kronik