BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stresor, Stres, dan Stres Psikososial

Menurut Selye, stres adalah respon yang tidak spesifik dari tubuh terhadap penyebabnya. Penyebab stres disebut stresor. Stresor psikososial adalah aspek psikososial yang menyebabkan stres (Porth, 1998).

Stresor mengakibatkan sekresi *cortisol* yang akan menekan *immune system*. Sehingga terjadi penurunan sekresi *endorphine* (Castejon-Casedo, Moreno-Prieto, Valladares-Mendias, Lopez-Candel, Ramirez-Navarr, 2001). Dari penelitian pada sekelompok hewan coba tikus yang diberi *restrain test* sebagai stresor psikososial, ditemukan adanya peningkatan kadar *cortisol* yang lebih tinggi dari kelompok kontrol (tidak diberi *restraint test*) (Strausbaugh, Dalman, Levine, 1999). Dilaporkan juga terjadi peningkatan *corticosterone* plasma yang lebih tinggi serta dampak immuno supresi dengan inhibisi proliferasi *lymphocyte* dan berakibat penurunan tingkat analgesia pada hewan coba (Bauer, Perk, Lightman, Shanks, 2001; Wang, Charboneu, Barke, Loh, Roy, 2002; Cabot, 2001).

Pada kondisi stres terjadi pengaktifan sistem dopaminergik dan sekresi neurotransmitter *dopamine*. Sekresi *dopamine* yang berlebihan akan menghambat impuls syaraf pada *system limbic* dan terjadi inhibisi jalur *descendent-traktus cortikospinalis* sehingga sekresi *endorphine* oleh *interneuron* berkurang .

Endorphine mampu menghambat *pain transduction* dan berkompetisi dengan *substance-P* . Karena jumlahnya yang sangat kurang maka inhibisi

sekresi *substance-P* kurang efektif. Impuls nyeri ditransmisikan lebih bebas ke somato sensorik *cortex cerebri* (Brock, 1999).

Noxious stimuli mengaktifkan *microglia* dan *astrocyte* memproduksi *Interleukin -1 Beta (IL-1 Beta)* (Orio, O'Shea, Sanchez, Pradillo, Escobedo, Camarero, Moro, Green, Colado, 2004; Aydinli and Keskinbora, 2004; Fu, Light , Matshushima , Maixner , 1999; Ruzicka, Akil, 1997) yang akan menstimulasi *anterior pituitary* mensekresi *Adreno Cortico Tropine Hormone (ACTH)* dan menstimulasi Cortex Adrenal untuk mensekresi *Cortisol* (Kariagina, Romanenko, Ren , Chesnokova, 2004). *IL-1 beta* sebagai *pro-inflamatory cytokine* akan menstimulasi *nociceptor* dan terjadi *pain transduction.* Sedangkan *cortisol* akan menekan *immune systems – macrophage* dan *lymphocyte* sehingga kurang mensekresi *orphanin FQ* (*endorphine*). *Endorphine* yang berkurang akan kurang mampu melakukan *inhibisi* terhadap transmisi nyeri dan sekresi *substance-P.* (Brock, 1999)

2.2 Proses Nyeri

International Association for the Study of Pain mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman emosi dan sensorik yang tidak nyaman dengan ditandai oleh kerusakan atau potensi terjadi kerusakan jaringan atau digambarkan sebagai suatu kerusakan (Black, Jacobs , 1983 ; Dona, Bayne, 1991). Untuk memahami konsep fisiologi nyeri maka digunakan istilah "Proses Nyeri" yang meliputi: 1)transduksi; 2)transmisi; 3)modulasi; 4)persepsi dan 5)reaksi nyeri (Black, Jacobs, 1983).

Transduksi adalah proses pembangkitan impuls nyeri yang terjadi pada ujung syaraf bebas perifer *(nociceptor)* akibat terpapar oleh jejas. Sel jaringan

yang rusak akan mensekresi mediator yang "membangkitkan" *nociceptor* antara lain : *kinins* (*bradykinine); pro-inflammatory cytokine* (*IL-1 beta*), serta beberapa mediator lainnya kemudian impuls nyeri ditransmisikan (Black, Jacobs, 1983; Le Bars, Adam, 2002; Rutkowski, DeLeo , 2002). Akibat jejas, *immune cells* (*T lymphocite cell*) akan mensekresi *endorphine* yang menghambat eksitasi ujung syaraf bebas tersebut (Cabot, 2001; Rittner, Brack, Machelska, Mousa, Bauer, Schafer, Stein, 2001). Sehingga pada saat transduksi, tubuh telah memiliki mekanisme homeostasis terhadap nyeri sebelum ditransmisikan ke tingkat yang lebih tinggi .

Transmisi merupakan proses perambatan impuls nyeri dari ujung syaraf bebas melalui serabut syaraf sensorik primer menuju susunan syaraf pusat, yaitu medula spinalis, medula oblongata, pons sampai pada otak. Impuls nyeri ditransmisikan melalui serabut syaraf $A\,\delta$, $A\,\beta$, dan serabut syaraf *C*. Transmisi dari serabut syaraf perifer ini akan berakhir pada *nucleus proprius* di *kornu dorsalis medula spinalis* dengan terbentuknya synaps (Dewanto, 1986; Islam, 1996). *IL-1 beta* yang disekresikan pada tahap transduksi nyeri akan membantu transmisi nyeri dengan berikatan dengan *IL-1 receptor* pada medula spinalis dan mensekresi *neurotransmitter substance –P* (Inoue, Ikoma, Moridea, Kumagai, Hashimoto, Hide, Nakata, 1999). Selain itu, *IL-1 beta* akan melakukan *block* pada *mu* dan *kappa receptor*, sehingga tidak terjadi ikatan antara *endoprphine* dan *receptor*-nya pada *medula spinalis*. Pada synaps ini pula terjadi pertemuan dengan *interneuron* dari *kornu anterioris medula spinalis,* yang mampu mensekresi *endorphine* akibat rangsangan *decendent* dari otak yang berfungsi kompetitif inhibitor terhadap *substance-P.*

Modulasi pada tingkat medula spinalis terjadi karena peranan *endorphine* yang melakukan inhibisi terhadap s*ubstance-P* (Wang, Zhao, Long, Mokha, 1999; Hirota, Kuraishi, Hino, Sato, Satoh, Takagi, 1985; Inoue, Kawashima , Takeshima, Calo, Inoue, Nakata, Ueda , 2003; Morioka, Inoue, Nakata, 2000 ; Mudge , Leeman, Fischbach, 1979; Mense, 2001) dan stimulasi *IL-1 beta* terhadap sekresi s*ubstance-P* di sisi lain. Selain itu juga terjadi *inhibisi endorphine* oleh *IL-1 beta* . Sekresi *endorphine* ini juga dipicu oleh peranan jalur *descendent* yang merangsang *interneuron* untuk mensekresi *endorphine.* Jalur *descendent* ini merupakan sistem *output cortex cerebri* yang memberi input pada medula spinalis (perubah input sensorik), yaitu *traktus kortikospinalis* yang menghubungkan *cortex cerebri* (*cortex* motorik girus presentralis - area *4 Broudmann)* dengan motor neuron kornu anterior. Selain itu juga menghubungkan dengan interneuron pada intermedia *substansia grisea* (Dewanto, 1986) yang mengeluarkan derivat opium dari jalur descenden yang menghambat pelepasan *glutamat* dan *substance-P* (Meliala, 2004).

Persepsi nyeri dimulai ketika impuls nyeri telah disadari oleh *cortex cerebri*, pada lobus parietalis, girus posentralis dan lobulus parasentralis, area *Broudmann* 3,l,2 sebagai area somatosensorik primer. Kemudian menuju lobulus parietalis superior, area *Broudmann* 5,7 sebagai somatosensorik sekunder, sehingga impuls nyeri tersebut dapat dipersepsikan. Sampai pada tingkat ini, ada faktor di luar sistem persyarafan yang ikut mempengaruhi antara lain faktor psikososial yang mempengaruhi ekspresi nyeri (Black and Jacobs 1983; Dona and Bayne, 1991).

Reaksi nyeri adalah perilaku seseorang di dalam merespon nyeri yang dirasakan, yang telah melibatkan proses yang lebih kompleks, bukan hanya sistem motorik tetapi juga telah melibatkan fungsi berpikir dan pengambilan keputusan yang juga dipengaruhi oleh faktor psikososial.

2.3 Psikoneuroimunologi

Psikoneuroimunologi merupakan suatu ilmu yang mandiri (*discipline-hybrid*). Psikoneuroimunologi mengkaji interaksi perilaku, neuro endokrin dan sistem imun (Ader *cit* Taat Putra, 2004). Kajian psikoneuroimunologi tersebut kemudian digambarkan pada hubungan antara stresor, stres (stress perception) dan respon stres yang difokuskan pada modulasi imunitas.

Semua stimuli yang menimbulkan *learning process,* dan menimbulkan koqnisi atau pengertian atau pemahaman, dimaknai sebagai stresor. Stresor yang menimbulkan *learning process* ada tiga, yaitu : stimuli, stres psikologis dan psikososial. Stres adalah koqnisi atau pemahaman (*stress perception*), atau respon non spesifik yang merupakan hasil *learning process* yang dapat dicermati pada modulasi respon imun sebagai bentuk respon stres. Ada tiga tahapan stres yang diungkapkan Selye, yaitu: aktivasi, *resistance* (adaptasi) dan kelelahan (Ader *cit* Taat Putra, 2004).

Pemahaman psikoneuroimunologi sebagai *discipline-hybrid,* ilmu yang mandiri, menimbulkan suatu pemahaman bahwa interaksi perilaku, neuro endokrin dan sistem imun adalah bentuk interaksi yang komplementer, yang menyatu dalam suatu paradigma. Paradigma psikoneuroimunologi adalah imunoregulasi yang tidak otonom, yang berdasar pada konsep *stress cells*; yaitu

suatu pandangan fundamental tentang pokok persoalan yang didasari oleh pemahaman pada sel yang mengalami stres. Sedangkan pandangan imunoregulasi yang tidak otonom dilandasi oleh konsep *nerve-immune system bidirectional* (Ader *cit* Taat Putra, 2004).

2.4 *Restraint test, Hot plate test, Cortisol* dan *IL-1 beta*

Restraint test akan menstimulasi *hypothalamus* , pituitri, sehingga menstimulasi *cortex adrenal* untuk mensekresi *cortisol* (Strausbaugh, Dalman, Levine, 1999). Sekresi *cortisol* mengakibatkan supresi *lymphocyte* sehingga sekresi *endorphine* menjadi berkurang. Karena sekresi *endorphine* yang berkurang maka terjaditransduksi dan transmisi nyeri yang relatif tanpa hambatan.

Hasil penelitian pada sekelompok hewan coba tikus yang diberi *restrain test* berdampak supresi melalui inhibisi proliferasi *lymphocyte* dan berakibat penurunan tingkat analgesia pada hewan coba dibanding kelompok kontrol (Strausbaugh, Dalman, Levine, 1999; Bauer, Perks, Lightman, Shanks, 2001; Wang, Charboneau, Barke, Loh, Roy, 2002; Cabot, 2001).

. Stresor psikososial akan mengaktifkan sistem dopaminergik, meningkatkan sekresi *dopamine* pada *system limbic.* Sekresi *dopamine* mengakibatkan inhibisi sistem output *cortex cerebri* (jalur *descendent* jaras kortikospinalis) yang merupakan input medulla spinalis (interneuron) (Brock, 1999; Sullivan dan Graton, 1998). Inhibisi jalur *descendent* mengakibatkan sekresi *endorphine* berkurang .

Akibat adanya stresor, *astrocyte* dan *microglia* menjadi aktif dan mensekresi *IL-1 beta.* Selanjutnya *IL-1 beta* akan menstimulasi pituitri untuk

mensekresi *ACTH* dan menambah stimulasi pada cortex adrenal untuk mensekresi *cortisol* (Fu, Light, Matshushima, Maixner, 1999; Turnbull, Andrew, River, 1999).

Hot plate test, merupakan stimulan nyeri; yang mengakibatkan *macrophage* dan *lymphocyte* mengeluarkan *IL-1 beta.* Kemudian *IL-1 beta* menstimulasi *nociceptor* sehingga terjadi transduksi nyeri. *IL-1 beta* juga menghambat fungsi *endorphine* (Rutkowski, DeLeo, 2002; Tal, 1999; Mense,2001; Le Bars, Adam, 2002).

Stimulasi nyeri *Hot plate test* juga langsung mengenai *nociceptor*, sehingga terjadi transduksi nyeri. Impuls nyeri yang sudah dibangkitkan ini akan ditransmisikan melalui serabut syaraf afferent Aδ dan C menuju medula spinalis.

Dengan jauh berkurangnya sekresi *endorphine*, maka inhibisi terhadap fungsi *IL-1 beta* dan sekresi *substance-P* tidak efektif. Di lain pihak *IL-1 beta* akan menstimulasi sekresi *substance-P,* denan demikian maka transmisi impuls nyeri tidak terbendung lagi memasuki tingkat persepsi nyeri pada somato sensorik otak.

Dengan mencermati paradigma psikoneuroimunologi yang digambarkan dalam stresor, stres dan respon stres, maka *restrain test* dan *hot plate test* tersebut adalah sebagai stresor. Kemudian hipothalamus, pituitri, adrenal, *lymphocyte*, *macrophage*, *astrocyte* dan *microglia* menjadi stres. Sehingga muncul respon stres berupa peningkatan sekresi *cortisol, IL-1 beta, substance*-P, dan penurunan sekresi *endorphine*.