



BAB 6

PEMBAHASAN

Salah satu tanda *stress response* terhadap *stressors* adalah peningkatan kadar *cortisol* serum. Deteksi *cortisol* serum dilakukan dengan pemeriksaan *Radio Immuno Assay (RIA)*, dengan prinsip *cortisol* sampel berkompetisi dengan *cortisol* yang dilabel dengan *Iod* untuk berikatan dengan *cortisol anti body*, dan kemudian *cortisol* yang dilabel *Iod* dihitung dengan menggunakan *Gamma counter*; semakin sedikit *cortisol* yang dilabel *Iod* berarti semakin banyak *cortisol* serum sampel. Stresor yang diperlakukan pada hewan coba adalah *psychosocial stressor, restraint test*; hewan coba dipisahkan dari kelompok dan tiap hewan coba dimasukkan dalam tiap tabung yang sempit yang kedua ujungnya tertutup kasa, selama 30 (tiga puluh) menit (Strausbaugh, Dalman, Levine, 1999).

Hasil uji menunjukkan perbedaan secara signifikan seperti tercantum pada Tabel 5.1 ; yang berarti terjadi peningkatan *cortisol* serum pada kelompok perlakuan secara bermakna. Stresor *restraint test* terbukti membuat hewan coba menjadi stres. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Strausbaugh, Dalman, dan Levine (1999) yang memberikan perlakuan *restraint test* pada *male Spraguy-Dawley rats*, dan ditemukan peningkatan kadar *cortisol* plasma dengan sangat bermakna.

Akibat stresor yang diterima oleh individu, maka akan mengaktifkan *HPA axis*; *hypothalamus* akan mensekresi *Corticotropine Releasing Hormon (CRH)* yang selanjutnya menstimulasi *anteriory pituitary* untuk mensekresi *Adreno*

Cortico Tropine Hormon (ACTH). *ACTH* selanjutnya menstimulasi *adrenal cortex* sehingga dikeluarkan *cortisol* (Porth, 1998; Scantamburlo, Ansseau , Legros, 2001; Wang, Charboneau, Barke, Loh , Roy, 2002).

Psychosocial stressor mengaktifkan *cerebral dopaminergic system* dan selanjutnya akan meningkatkan sekresi *dopamine*, dan memberi dampak inhibisi jalur *descendent* menuju *interneuron* (Brock, 1999; Sullivan, Gratton , 1998).

Akibat *stressor* maka *microglia* dan *astrocyte* menjadi aktif sehingga mensekresi *IL-1 beta*, yang akan menstimulasi *anteriory pituitary* dan mensekresi *ACTH* (Fu, Light , Matshushima , Maixner, 1999; Turnbull, Andrew , River, 1999), dan begitu selanjutnya maka *ACTH* akan menstimulasi *adrenal cortex* sehingga dikeluarkan *cortisol*, dengan demikian maka akan semakin menambah kadar *cortisol*.

Akibat perlakuan *hot plate test*, maka *macrophage*, *lymphocyte*, *microglia* dan *astrocyte* terstimulasi dan menjadi aktif dan mensekresi *IL-1 beta*. Selanjutnya *IL-1 beta* bersamaan dengan *mediator* lain akibat kerusakan jaringan akan membangkitkan *nociceptor* dan mentransmisikan impuls nyeri melalui serabut syaraf *afferent* menuju *medula spinalis* (Rutkowski, DeLeo, 2002; Tal, 1999; Mense, 2001; Le Bars, Adam , 2002).

IL-1 beta digunakan sebagai indikator intensitas nyeri, seperti ditemukan oleh Samantha, South Maree, dan Smith (1998) yang memberi perlakuan *adult male Sprague-Dawley rats* di atas *hot plate test* dan menunjukkan indikasi *nociception* lebih tinggi dibanding memperlakukannya dengan *the tail flick*.

IL-1 beta serum hewan coba pada penelitian ini dideteksi dengan *indirect sandwich Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)*; yang prinsip kerjanya

adalah melihat kuantitas ikatan *antibody* dan *antigen IL-1 beta* sampel melalui perubahan warna yang terjadi karena reaksi *enzyme dan substrate* yang dilabel *chromogen*. Hasil pemeriksaan dan uji menunjukkan peningkatan bermakna pada kelompok perlakuan seperti terlihat pada Tabel 5.1 Hal ini membuktikan peningkatan *IL-1 beta* adalah akibat peningkatan *cortisol* sebagai dampak dari *psychosocial stressor, restraint test*.

Hasil Analisis Diskriminan menunjukkan dominasi peningkatan *IL-1 beta* akibat stresor *restraint test* dan *hot plate test* seperti terlihat pada Tabel 5.2 terdahulu. Peningkatan ini menunjukkan *IL-1 beta* sebagai pembeda pada kedua kelompok, dan merupakan bukti yang menjelaskan bahwa stresor psikososial *restraint test* tidak saja dapat melakukan perubahan pada *cell signaling* nyeri melalui pengaktifan *HPA Axis*, tetapi langsung melalui peningkatan sekresi *IL-1 beta* oleh *immune cells*.

Akibat peningkatan sekresi *IL-1beta* dan *mediator* lainnya maka terjadi pembangkitan *nociceptor* yang lebih tinggi. *Nociceptor* yang mengalami depolarisasi akan mentransmisikan impuls nyeri (transduksi nyeri) yang tinggi tersebut melalui syaraf sensorik *afferent* – neuron $A\delta$ dan C fibers -menuju medula spinalis (Rutkowski, DeLeo, 2002; Tal, 1999; Mense, 2001; Le Bars, Adam, 2002).

IL-1 beta yang tinggi justru akan meningkatkan inhibisi terhadap *endorphine* pada *medula spinalis*, dan pada *endorphine* yang menghambat transmisi nyeri. Oleh karena *endorphine* berfungsi *competitive inhibition* terhadap *substance-P*, maka dengan kadar *endorphine* yang berkurang akan terjadi penurunan inhibisi terhadap sekresi *substance-P* pada *medula spinalis*.

Berbeda dengan fungsi *endorphine*, *IL-1 beta* akan menstimulasi medula spinalis untuk mensekresi *substance-P*, sehingga dengan kadarnya yang banyak membuat *substance-P* tersekresi lebih banyak oleh *medula spinalis* (Coventry, Jessop, Finn, Crabb, Kinoshita, Harbuz, 2001; Seifollah, Carolina, Hans, Hiroshi, Andreas, Hanns, 2001; Cabot, 2001; Hirota, Kuraishi, Hino, Sato, Satoh, Takagi, 1985; Mudge, Leeman, Fischbach, 1979)

Pada medula spinalis *IL-1 beta* akan berikatan dengan *IL-1 receptor*, dan melalui mekanisme ini *IL-1 beta* mampu menstimulasi *medula spinalis* mensekresi *substance-P*.

Orphanin FQ (endorphin) pada *medula spinalis* akan berikatan dengan μ *receptor* dan κ *receptor*, karena kadarnya sedikit maka jumlah ikatanpun berkurang sehingga inhibisi terhadap sekresi *substance-P* juga menjadi kurang efektif

Transmisi impuls nyeri dari syaraf *afferent* juga tidak terbandung masuk menuju *medula spinalis* karena kurang efektifnya inhibisi *endorphine*, maka pada akhirnya terjadi akumulasi dari beberapa mekanisme seperti di atas, dan berakibat peningkatan sekresi *substance-P* oleh medula spinalis.

Dengan peningkatan sekresi *substance-P* maka transmisi impuls nyeri melalui *neuron spinothalamic tract* semakin tinggi menuju *neuron somatosensory cortex cerebri*. Dan pada tingkat ini impuls nyeri yang tinggi tersebut diinterpretasi (dipersepsi) sebagai intensitas nyeri yang lebih tinggi dari stimulus yang sebenarnya, dan kemudian memicu *cerebri* memberikan respon terhadap impuls nyeri tersebut (Black, Jacobs, 1983; Dona, Bayne, 1991; Meliala, 2004).

Pada kondisi normal respon balikan dari *cerebri* menuju *medula*

Spinalis mampu menstimulasi sekresi *endorphine* dari *interneuron*, namun pada kondisi seperti ini balikan tersebut telah terhalangi oleh peran *dopamine*, *IL-1 beta* dan *cortisol*; sehingga intensitas nyeri lebih tinggi dirasakan daripada stimulus nyeri yang terjadi (Meliala, 2004).

Dengan mencermati kerangka konseptual dan pendekatan psikoneuroimunologi yang berdasar konsep sel stres maka dapat diperoleh pemahaman bahwa akibat *psychosocial stressor*, *immune cells* menjadi stress sehingga produk dan fungsi *endorphine* berkurang. Demikian juga *interneuron* menjadi kurang berfungsi dengan baik untuk mensekresi *endorphine* akibat dihambat oleh *dopamine*. Akibat *psychosocial stressor* *HPA Axis* dan *immune cells* menjadi stres, dan disekresi *cortisol* dan *IL-1 beta* lebih banyak. *Cortisol* dan *IL-1 beta* yang lebih banyak berakibat *endorphine* berkurang, dan terjadi: 1) penurunan kemampuan menghambat transduksi nyeri di peripher, 2) penurunan kemampuan menghambat transmisi impuls nyeri pada *neuron* sensorik *afferent*, 3) penurunan kemampuan *kompetitif inhibition* terhadap *substance-P* pada *medula spinalis*, dan 4) peningkatan persepsi (interpretasi) terhadap intensitas nyeri yang lebih tinggi daripada stimulasi nyeri yang sebenarnya terjadi.

Suatu keterbatasan rancangan penelitian ini adalah tidak dilakukannya pemeriksaan variabel sebelum perlakuan, sehingga tidak dapat diperbandingkan dengan hasil pemeriksaan variabel setelah perlakuan untuk memperkuat pembuktian.

Untuk mendeteksi lebih akurat dari mekanisme modulasi pada tingkat *medula spinalis* ini dapat diusahakan dengan pemeriksaan untuk variabel : 1) *IL-1 beta*, 2) *endorphine*, 3) *substance-P* dan 4) *cortisol* sebelum dan sesudah

perlakuan dengan diikuti metode pengujian yang tepat; dan ini juga suatu keterbatasan penelitian ini.

Sebagai pertimbangan untuk penelitian terapan pada subyek manusia, dimungkinkan pemeriksaan keempat variabel tersebut, dengan memilih rancangan penelitian yang tepat.