

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization*, kanker adalah istilah umum yang digunakan untuk berbagai penyakit yang mempengaruhi setiap bagian tubuh, dengan salah satu cirinya adalah pembentukan dengan cepat sel-sel abnormal yang kemudian menyerang bagian tubuh sekitarnya dan menyebar pada organ tubuh lainnya hingga akhirnya terjadi metastasis. Metastasis tersebut adalah penyebab utama terjadinya kematian pada penderita kanker. Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia, tercatat hampir 10 juta kematian terjadi akibat kanker di tahun 2020 (WHO, 2020). Berbagai agen kemoterapi diberikan pada pasien penderita kanker, hingga akhirnya pasien dapat terselamatkan. Obat-obatan yang digunakan dalam kemoterapi kanker merupakan alat yang sangat efektif dalam menghentikan perkembangan kanker karena memiliki banyak target dan mekanisme aksi yang ditujukan untuk menghilangkan sel-sel kanker yang membelah dengan cepat. Meskipun para penyintas kanker telah dapat melawan kanker, banyak dari mereka mengalami efek samping yang buruk karena adanya sejumlah gejala yang dapat mengganggu kualitas hidup sebagai konsekuensi dari pengobatan agen anti kanker, termasuk rasa sakit yang sering timbul dalam waktu yang lama setelah menyelesaikan pengobatan kanker (Glare *et al.*, 2014). Obat-obatan anti kanker mempengaruhi sel-sel normal dan struktur tubuh, menyebabkan berbagai efek samping yang merusak dan kadang-kadang bahkan menghancurkan, salah satu diantaranya adalah neuropati. Neuropati paling umum yang disebabkan oleh agen antineoplastik, dikenal sebagai *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy* (CIPN) (Hershman *et al.*, 2014).

CIPN adalah neuropati sensorik yang dominan yang dapat disertai dengan perubahan motorik dan otonom. Gejala CIPN biasanya muncul terlambat, yaitu beberapa minggu atau bulan setelah selesainya kemoterapi, dengan tingkat keparahan biasanya sebanding dengan dosis kumulatif obat yang diberikan. Nyeri dan kelainan sensorik dapat bertahan selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun setelah penghentian kemoterapi. Oleh karena itu, pasien mungkin terbebas dari penyakit kanker tetapi dapat menderita neuropati yang disebabkan oleh pengobatan kanker. Prevalensi

CIPN bergantung pada agen kemoterapi yang diberikan, dengan tingkat yang bervariasi dari 19% hingga lebih dari 85% (Fallon dan Colvin, 2013) dan yang tertinggi terjadi dalam kasus obat berbasis platinum (70-100%), taxanes (11-87%), thalidomide dan analognya (20-60%), dan ixabepilone (60-65%) (Banach *et al.*, 2017).

Agen kemoterapi berbasis platinum meliputi oxaliplatin, cisplatin dan carboplatin banyak digunakan dalam pengobatan beberapa jenis tumor padat ganas, termasuk dalam kelas besar obat anti kanker sintetik yang aksi antineoplastik utamanya dipicu oleh sintesis dan perbaikan DNA sel kanker yang menghambat ikatan silang DNA. Efek neurotoksik yang diinduksi agen kemoterapi golongan platinum diantaranya disestesia, kesemutan, sensasi terbakar dan nyeri neuropati. Studi menunjukkan bahwa efek neurotoksik dipicu oleh akumulasi obat di dorsal root ganglia (DRG), menyebabkan disfungsi saraf dan apoptosis, sehingga menyebabkan perubahan jangka panjang, seringkali, ireversibel pada sistem saraf perifer (Kanat *et al.*, 2017). Di antara golongan platinum yang lain, oxaliplatin menimbulkan efek neurotoksik yang paling bervariasi dan unik, membuat oxaliplatin menjadi lebih merugikan di antara kelas obat anti kanker yang lain (Banach *et al.*, 2017).

Oxaliplatin merupakan agen kemoterapi berbasis platinum yang secara luas digunakan untuk pengobatan standar pada kanker kolorektal, lambung, dan pankreas, namun seringkali menyebabkan neuropati perifer baik akut maupun kronis yang parah. Neuropati akut berupa parestesia yang diinduksi oleh dingin, dimana terjadi di tangan, kaki dan daerah perioral, bermanifestasi dalam beberapa jam hingga beberapa hari setelah pemberian oxaliplatin. Dalam kebanyakan kasus, neuropati akut yang diinduksi oleh dingin bersifat sementara dan reversibel. Oxaliplatin menginduksi perubahan yang reversibel pada aktivitas saluran natrium di akson motorik, perubahan ini berkaitan erat dengan hiperestesia dingin. Neuropati akut ini biasanya sembuh dalam beberapa hari. Disfungsi sensorik merupakan tanda dari neuropati kronis, yang terjadi setelah injeksi berulang dari oxaliplatin (Kawashiri *et al.*, 2020). Neuropati kronis ini merupakan akibat dari pemberian oxaliplatin pada dosis tertentu, seringkali tidak hanya membatasi aktivitas pasien, tetapi juga mengakibatkan penghentian penggunaan jangka panjang kemoterapi berbasis oxaliplatin. Selain itu, neuropati kronis dilaporkan bertahan selama lebih dari 2 tahun pada lebih dari 10% pasien setelah penghentian pengobatan oxaliplatin. Dengan demikian, neuropati ini merupakan masalah klinis yang serius dalam kemoterapi oxaliplatin (Fujita *et al.*, 2019).

Mekanisme utama yang bertanggung jawab pada oxaliplatin dalam menginduksi neuropati adalah akumulasi platinum pada DRG (Fujita *et al.*, 2019). DRG mengandung badan sel neuron sensorik primer yang termasuk dalam neuron nosiseptif. Setelah cedera, neuron sensorik primer menunjukkan perubahan molekuler maladaptif pada badan sel DRG dan aksonnya. Perubahan ini menghasilkan hipersensitivitas dan hipereksitabilitas neuron sensorik (sensitisasi perifer) dan sangat penting untuk onset dan pemeliharaan nyeri kronis (Berta *et al.*, 2017).

Adanya kerusakan saraf akibat induksi oxaliplatin menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi *alpha-2-delta-1* ($\alpha_2\delta-1$). $\alpha_2\delta-1$ secara umum dikenal sebagai subunit dari *voltage-dependent calcium channels* (VDCCs) (Dolphin, 2012) yang banyak diekspresikan di DRG. Terjadinya peningkatan $\alpha_2\delta-1$ di DRG ketika terjadi kerusakan saraf membuktikan bahwa $\alpha_2\delta-1$ memiliki peran penting dalam nyeri neuropati. Akibat dari peningkatan $\alpha_2\delta-1$ berpengaruh terhadap peningkatan reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) di DRG (Atreya, 2016).

Peningkatan aktivitas dari NMDAR menyebabkan peningkatan masuknya kalsium ekstraseluler dan pelepasan neurotransmitter glutamat (Yan *et al.*, 2013). Dalam keadaan normal, uji koimunopresipitasi menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara NMDAR dan $\alpha_2\delta-1$, akan tetapi kompleks yang terjadi antara keduanya di sinaptik cenderung sangat rendah. Presinaptik NMDAR menjadi lebih aktif ketika dalam kondisi nyeri neuropati, sehingga subunit $\alpha_2\delta_1$ secara langsung berinteraksi dengan NMDAR dan membentuk kompleks heteromerik melalui C-terminal. Kompleks ini menginduksi aktivasi *pre-synaptic* NMDAR dengan memfasilitasi penargetan sinaptik dari kompleks $\alpha_2\delta_1$ -NMDAR di terminal aferen primer pada nyeri neuropati yang disebabkan oleh kerusakan saraf dan kemoterapi. Kemoterapi menginduksi secara dominan ikatan antara $\alpha_2\delta_1$ dengan NMDAR pada terminal aferen primer, menyebabkan peningkatan input nosiseptif glutamatergik yang bertahan dalam jangka waktu lama sehingga nyeri kronis dipertahankan (Chen *et al.*, 2019).

Transient receptor potential (TRP) adalah saluran kation nonselektif yang mendeteksi sejumlah besar sinyal (termal, mekanis, dan kimia). Saluran TRP memainkan peran penting dalam neuron DRG sehingga dapat dimungkinkan terlibat dalam pathogenesis nyeri neuropati perifer akibat pemberian oxaliplatin. Saluran TRPA1 (TRP ankyrin), TRPV1 (TRP vanilloid) dan TRPM8 (TRP melastatin) diekspresikan dalam neuron DRG, dan beberapa studi praklinis telah menunjukkan bahwa mereka memainkan

peran penting dalam sensitivitas dingin dan mekanis yang disebabkan oleh oxaliplatin dan cisplatin. Paparan oxaliplatin dan cisplatin menghasilkan perubahan ekspresi dan fungsi saluran TRPV1, TRPA1 dan TRPM8 di neuron DRG hewan coba (Zajackowska *et al.*, 2019). TRPA1 tergolong dalam kation-*channel* yang diekspresikan dalam neuron sensorik primer di DRG dan studi neurobiologis telah menunjukkan bahwa TRPA1 memainkan peran penting dalam hipersensitivitas terhadap rangsangan termal dan mekanik selama peradangan dan kerusakan saraf perifer yang disebabkan oleh obat kemoterapi seperti oxaliplatin, paclitaxel, dan *vincristine*. Pada pemberian oxaliplatin berulang, sehingga mengakibatkan timbulnya nyeri neuropati ditemukan adanya peningkatan ekspresi dari TRPA1 di DRG (Chukyo *et al.*, 2018). Aktivasi dari TRPA1 memicu masuknya kalsium eksternal dengan kuat (Stueber *et al.*, 2017) sehingga dapat memperburuk keadaan neuropati.

Pregabalin, (S)-3-(*aminomethyl*)-5-methylhexanoic acid, adalah S-enantiomer yang aktif secara farmakologis dari analog asam butirat 3-isobutil gamma amino rasemat. Pregabalin telah terbukti sebagai agen antikonvulsan dan analgesik. Faktanya pregabalin adalah obat pertama yang menerima label yang disetujui dari *Food and Drug Association* untuk pengobatan neuropati diabetik dan neuralgia pascaherpes. Studi praklinis dan klinis telah menunjukkan efektivitas pregabalin dalam mengelola nyeri neuropati. Studi berbasis hewan telah membantu untuk menggambarkan mekanisme aksi anti-hiperalgesia dan anti-alodiniknya (Verma *et al.*, 2014). Pregabalin tergolong obat gabapentanoid yang bekerja dengan mengikat $\alpha_2\delta_1$ dan secara luas digunakan dalam pengobatan nyeri neuropati. Dengan berikatan pada $\alpha_2\delta_1$, golongan obat gabapentinoid dapat merusak kemampuan $\alpha_2\delta_1$ untuk memfasilitasi pengiriman sinaps dan pembentukan kompleks dengan reseptor NMDA, sehingga gabapentanoid mengakibatkan penurunan pelepasan neurotransmitter glutamat, namun hanya pada kondisi nyeri yang persisten tidak pada kondisi normal (Chen *et al.*, 2019). Kurangnya pelepasan glutamat dapat melemahkan nyeri neuropati yang terjadi. Baik secara praklinik dan klinik telah membuktikan keefektifitasan dari pemberian pregabalin pada individu dengan nyeri neuropati.

Penurunan TRPA1 dapat menurunkan nyeri neuropati akibat induksi oxaliplatin. Namun hingga saat ini belum ada yang meneliti mengenai efek pemberian pregabalin terhadap ekspresi TRPA1 di dorsal root ganglia. Oleh karena itu, penelitian ini akan

melihat pengaruh pemberian pregabalin terhadap ekspresi TRPA1 di DRG pada hewan coba yang mengalami neuropati perifer akibat induksi oxaliplatin.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian pregabalin terhadap ekspresi mRNA TRPA1 pada DRG mencit dengan neuropati perifer yang diinduksi oxaliplatin?
2. Bagaimana pengaruh pemberian pregabalin terhadap perubahan ambang batas nyeri pada mencit dengan neuropati perifer yang diinduksi oxaliplatin?

1.3 Tujuan

1. Menganalisis efek pemberian pregabalin terhadap ekspresi mRNA TRPA1 pada DRG mencit dengan neuropati perifer yang diinduksi oxaliplatin.
2. Menganalisis efek pemberian pregabalin terhadap perubahan ambang batas nyeri pada mencit dengan neuropati perifer yang diinduksi oxaliplatin?

1.4 Manfaat

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terbaru mengenai keterlibatan TRPA1 dalam perbaikan neurologi pada CIPN.