

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Nyeri punggung bawah (NPB) adalah gejala nyeri yang timbul di antara batas kostal dan lipatan gluteal inferior. Nyeri punggung bawah didefinisikan sebagai kronik jika timbul lebih dari sama dengan dua belas minggu (Chou, 2011). Nyeri punggung bawah kronik dapat disebabkan oleh berbagai macam kondisi patologis seperti perubahan diskogenik, sendi faset, sendi sakroiliaka, dan spondilolistesis (Cooper, 2015).

Angka kejadian NPB cenderung meningkat setiap tahun. Data dari *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* menunjukkan bahwa persentase kejadian NPB meningkat sebesar 18% sampai dengan tahun 2016. Permasalahan lain terkait NPB adalah dampak disabilitas. Kontribusi NPB terhadap parameter *Years Lived with Disability* (YLD) diperkirakan sebesar 57,6 juta YLD. Angka tersebut menjadikan NPB sebagai salah satu penyebab disabilitas terbesar di negara pendapatan menengah hingga pendapatan tinggi (Vos *et al.*, 2017). Nyeri punggung bawah kronik juga dapat menimbulkan dampak terhadap biaya langsung maupun biaya tidak langsung di berbagai negara (Depont *et al.*, 2009; Hoy *et al.*, 2010; Montgomery *et al.*, 2017).

Tatalaksana *World Health Organization* (WHO) *analgesic ladder* sering digunakan untuk terapi nyeri kronik selain kanker tetapi manfaat WHO *analgesic ladder* pada nyeri kronik selain kanker belum tervalidasi (*British Medical Association*, 2017). Tatalaksana WHO *analgesic ladder* tahap pertama terdiri dari

analgesik non-opioid yang dikombinasikan dengan ajuvan (Vargas-Schaffer, 2010). Parasetamol dan *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) merupakan analgesik non-opioid sedangkan antidepresan merupakan ajuvan (Vargas-Schaffer, 2010; Seth, 2019). Kombinasi parasetamol atau NSAID dengan antidepresan merupakan terapi yang rasional jika parasetamol, NSAID, atau antidepresan tunggal tidak berhasil mengatasi keluhan pada NPB kronik (Mens, 2005)

Parasetamol merupakan lini pertama terapi NPB kronik di Kanada (*Toward Optimized Practice*, 2011). Parasetamol memiliki risiko efek samping lebih ringan daripada NSAID atau opioid (Esh *et al.*, 2017; McCrae *et al.*, 2018). Parasetamol sebagai salah satu terapi NPB kronik memiliki mekanisme menghambat produksi prostaglandin sentral (Sharma & Mehta, 2014). Prostaglandin dapat menginduksi produksi neurotrofin *Nerve Growth Factor* (NGF) di sistem saraf pusat (Toyomoto *et al.*, 2004).

Salah satu antidepresan yaitu amitriptilin merupakan lini pertama dari NPB dengan skiatika (NICE, 2016, 2018; Seth, 2019). Amitriptilin memiliki mekanisme meningkatkan norepinefrin yang berperan dalam modulasi penghambatan nyeri (Obata, 2017). Amitriptilin bermanfaat untuk mengatasi nyeri neuropatik dan sebagai ajuvan pada nyeri nosiseptif atau inflamasi karena NPB kronik merupakan *mixed pain* yang terdiri dari nyeri nosiseptif dan neuropatik (Clauw, 2015; Müller-Schwefe *et al.*, 2017; Seth, 2019). Amitriptilin juga memiliki aktivitas neurotropik melalui aktivasi *tropomyosin-related kinase A* (trkA) di *Dorsal Root Ganglia*

(DRG). Reseptor *trkA* di DRG merupakan reseptor dari neurotrofin NGF (Zheng *et al.*, 2016).

Neurotrofin NGF terlibat dalam patofisiologi NPB kronik (Handwerker, 2012). Neurotrofin NGF dihasilkan dan dilepaskan oleh jaringan perifer ketika terdapat stimulus noxius. Ikatan NGF dengan *trkA* meningkatkan ekspresi reseptor-reseptor yang terlibat dalam proses nosiseptif perifer atau sentral (Chang *et al.*, 2016). Peran NGF dalam terbentuknya nyeri mengakibatkan terapi anti-NGF monoklonal antibodi (mAb) dikembangkan untuk farmakoterapi nyeri kronik termasuk NPB kronik (Bannwarth & Kostine, 2017). Terapi anti-NGF diduga hanya efektif menurunkan nyeri jika NGF mengalami peningkatan (Sisignano *et al.*, 2019).

Studi klinik membuktikan terdapat peningkatan kadar NGF darah pada kondisi inflamasi dan nyeri kronik seperti pada migrain kronik dan osteoartritis (Jang *et al.*, 2011; Roberto *et al.*, 2017). Penelitian yang berkaitan dengan etiologi NPB menggunakan sampel penelitian berupa jaringan diskus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa NGF mengalami peningkatan pada hernia diskus dan diskus terdegenerasi (Lee *et al.*, 2009; Aoki *et al.*, 2014). Penelitian pada migrain kronik dan sindrom nyeri pelvis kronik menyimpulkan bahwa peningkatan NGF berkorelasi cukup kuat dengan intensitas nyeri sehingga NGF berpotensi sebagai biomarker diagnosis dan pemantauan keberhasilan terapi nyeri kronik (Watanabe *et al.*, 2010; Jang *et al.*, 2011). Penelitian yang berkaitan dengan etiologi NPB kronik belum mengkorelasikan peningkatan NGF dengan intensitas nyeri yang merupakan luaran klinis dari NPB (Lee *et al.*, 2009; Aoki *et al.*, 2014).

Berdasarkan paparan di atas, analgesik yang umum digunakan pada NPB kronik kemungkinan memiliki pengaruh terhadap sintesis NGF. Signifikansi NGF pada luaran klinis NPB kronik juga belum sepenuhnya jelas hingga saat ini. Penelitian mengenai korelasi kadar NGF serum dan intensitas NPB kronik setelah pemberian kombinasi parasetamol-amitriptilin diharapkan dapat melihat besarnya peran NGF terhadap luaran klinis NPB kronik serta dapat melihat efek pemberian parasetamol-amitriptilin terhadap kadar NGF dan intensitas nyeri.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat korelasi antara kadar NGF serum dan intensitas nyeri setelah pemberian kombinasi parasetamol-amitriptilin pada pasien NPB kronik?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Melakukan evaluasi terapi dan monitoring perkembangan penyakit pada pasien NPB kronik di URJ Penyakit Saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya dilihat dari kadar NGF serum dan intensitas nyeri.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

- (1) Menganalisis korelasi antara kadar NGF serum dan intensitas nyeri setelah pemberian kombinasi parasetamol-amitriptilin pada pasien NPB kronik.
- (2) Menganalisis efektivitas parasetamol-amitriptilin terhadap intensitas nyeri setelah pemberian kombinasi parasetamol-amitriptilin pada pasien NPB kronik.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Memberikan informasi ilmiah terkait signifikansi neurotrofin NGF pada NPB kronik sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan strategi terapi di waktu yang akan datang.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

- (1) Memberikan informasi terkait efektivitas parasetamol-amitriptilin jika digunakan pada pasien NPB kronik.
- (2) Memberikan masukan penanda (*biomarker*) yang lebih obyektif dari skala nyeri untuk memprediksi progresivitas penyakit dan efektivitas terapi NPB kronik.