

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

International Association for the Study of Pain mendefinisikan nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang berhubungan dengan kerusakan jaringan atau stimulus yang potensial menimbulkan kerusakan jaringan (IASP, 2011). Nyeri punggung bawah didefinisikan sebagai nyeri dan ketidaknyamanan yang berlokasi di bawah dan di atas lipatan *gluteal inferior*, dengan atau tanpa nyeri pada *sciatica* (Vrbanic, 2011). Nyeri punggung bawah kronik adalah nyeri yang bertahan selama 12 minggu atau lebih (Alotibi, *et. al.*, 2017).

Nyeri punggung bawah akut dan kronik memiliki prevalensi yang tinggi pada fasilitas kesehatan primer. Diestimasi sampai 84% orang dewasa memiliki masalah nyeri punggung bawah yang dapat menyebabkan disabilitas lebih banyak dari kondisi lainnya (Deyo, 1987; Cassidy, 1998; Hoy, *et. al.*, 2014). Prevalensi nyeri punggung bawah pada orang dewasa usia 20-69 tahun di Amerika yaitu sebesar 13.1%. Pada tenaga kesehatan di Prancis, prevalensinya sebesar 15 sampai 45% (Cougot, *et. al.*, 2015). Beban ekonomi pada nyeri punggung bawah merepresentasikan tingginya biaya yang dihabiskan untuk biaya kesehatan dan secara tidak langsung menurunkan produktivitas (Shmagel, 2016). Berdasarkan review 2006 di USA, total biaya bisa mencapai lebih dari \$100 per tahun (Katz, 2006).

Patofisiologi nyeri punggung bawah kompleks dan melibatkan mekanisme nosiseptif dan neuropatik yang disebut *mixed pain syndrome*. Pada nyeri nosiseptif, terjadi aktivasi nosiseptor yang menginnervasi ligamen, *small joints*, otot dan tendon. Sedangkan nyeri neuropatik terjadi karena adanya lesi pada diskus yang mengalami degenerasi (nyeri neuropatik lokal), kompresi mekanik dari akar saraf (nyeri neuropatik mekanik), atau karena aksi dari mediator inflamasi seperti kemokin dan sitokin lain (nyeri neuropatik inflamasi) (Bennett, 2011).

Nyeri punggung bawah merupakan penyakit multifaktorial (Hush, *et. al.*, 2013). Terapi yang tidak tepat dapat menghasilkan efek samping potensial yang membahayakan. NSAID adalah obat sering diresepkan, akan tetapi sejumlah 3-23% penggunaannya pada pasien dihentikan karena kaitannya dengan efek samping yang signifikan (Schnitzer, *et. al.*, 2004). *Muscle relaxant* dan analgesik opioid menunjukkan efikasi yang terbatas dan memiliki efek sedasi serta konstipasi. Anti epilepsi dan *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor* telah terbukti dapat menurunkan nyeri tetapi memiliki keterbatasan. Terapi secara fisik dan lokal akan menambah biaya dan menghabiskan waktu dari pasien (Shell, *et. al.*, 2016)

Sebagian besar guideline menyebutkan terapi untuk pasien dengan nyeri punggung bawah kronik yaitu dengan penggunaan NSAID dan antidepresan bila diperlukan, resep latihan terapi dan intervensi psikososial (Oliveira, *et al.*, 2018). Terapi untuk nyeri neuropatik, dapat diberikan golongan gabapentin atau trisiklik antidepresan seperti amitriptilin. Mekanisme kerja amitriptilin yaitu menghambat

uptake serotonin dan noradrenalin, berinteraksi dengan kanal natrium dan ion kalsium, mengblok beberapa reseptor post sinaptik dan muskarinik (Bennett, 2011).

Terapi lini pertama pada nyeri punggung bawah harus memberikan jaminan keuntungan pada prognosisnya, diberikan rekomendasi untuk tetap beraktivitas, hindari tirah baring, dan peresepan analgesik sederhana seperti 1 gram parasetamol diberikan 4x dalam sehari (Chavannes, *et. al.*, 2005). Selain itu, guideline dari Kanada juga merekomendasikan parasetamol sebagai lini pertama dibandingkan dengan NSAID, karena profil keamanannya yang lebih baik dibandingkan dengan NSAID dan analgesik lainnya (Anonim, 2017).

Parasetamol memiliki mekanisme sebagai antipiretik dan analgesik dengan efek antioksidan serta antiinflamasi yang kurang banyak dibahas. Sebagai contoh, parasetamol melindungi neuron *hippocampal* dan kultur PCI 2 dari peptida A beta yang menginduksi stress oksidatif melalui pengurangan preoksidasi lipid dan menurunkan kadar peroksida dalam sitoplasma. Parasetamol juga memiliki efek pro survival pada kultur sehingga meningkatkan ketahanan sel neuron dan menghambat ekspresi sitokin seperti TNF alfa, interleukin 1, *macrophage inflammatory protein alpha*, and RANTES (Graham, 2005).

Stimulasi nyeri punggung bawah menyebabkan lesi kronik di otot yang mengakibatkan pelepasan berbagai macam mediator inflamasi termasuk bradikinin yang memicu lepasnya 5-HT dan PGE-2. PGE-2 berkontribusi pada sintesis IL-6 pada makrofag dan sel saraf lainnya (St-Jacques, 2011).

Interleukin 6 (IL-6) termasuk sitokin pro inflamasi yang telah dipelajari pada mekanisme degenerasi diskus dan juga mediator nosiseptif. Meskipun IL-6 berperan pada respon fase akut, IL-6 juga berperan pada inflamasi kronik, autoimunitas, disfungsi sel endotel dan fibrogenesis karena berhubungan dengan generasi dan propagasi dari inflamasi kronik (Shell, *et. al.*, 2016). IL-6 juga menstimulasi pertumbuhan dan proliferasi sejumlah sel imun sebagai respon pertahanan. Karena itu, IL-6 dapat dijadikan sebagai marker utama terjadinya inflamasi kronik pada manusia (Queiroz, *et. al.*, 2016).

Sebuah studi dengan hewan coba yang mengalami alodinia dibandingkan dengan kontrol menunjukkan peningkatan kadar IL-6 dan TNF- α dan terdapat korelasi positif antara kadar sitokin dan severitas nyeri (Hinson, *et. al.*, 1996). Lalu terdapat penelitian yang menghubungkan antara kadar sitokin dalam plasma yaitu TNF- α , sTNFR1 (reseptor 1 TNF terlarut), IL-6 dan IL-1 β dengan nyeri serta disabilitas. Hasilnya ketiga sitokin tersebut memiliki korelasi positif dengan intensitas nyeri. Sebagai tambahan, IL-6 juga berkorelasi pada frekuensi nyeri punggung bawah dan disabilitas (Queiroz, *et. al.*, 2016). Studi oleh Licciardone, *et. al.*, membandingkan profil sitokin pada pasien dengan nyeri berat dan tanpa nyeri dan mengidentifikasi kadar IL-6, diperoleh hasil bahwa IL-6 secara signifikan berkorelasi dengan keparahan nyeri (Licciardone, *et al.*, 2012).

Pemberian terapi pada nyeri punggung bawah kronik dapat menjadi tantangan bagi para dokter, karena etiologi yang sangat beragam dan tidak spesifik, menyebabkan pemberian terapi menjadi tidak konsisten (Alotibi, *et. al.*, 2017). Selain itu, terapi farmakologi juga sangat beragam tetapi kurangnya

evidence berkualitas tinggi terkait rekomendasi terapi mana yang lebih kuat (White, *et. al.*, 2011). Karena itu diperlukan penelitian untuk mencari strategi pemberian terapi yang efektif dan minimal efek samping yaitu parasetamol-amitriptilin melalui pendekatan yang objektif yaitu kadar IL-6 yang telah disebutkan merupakan marker utama inflamasi kronik pada manusia.

Intensitas nyeri diukur dengan metode *Visual Analog Scale* (VAS) yaitu pengukuran unidimensional, yang banyak digunakan secara luas pada populasi orang dewasa. Skor yang tinggi mengindikasikan intensitas nyeri yang tinggi. Kuesioner McGill adalah sebuah kuesioner multidimensional yang didesain untuk mengukur aspek sensori, afektif, dan evaluatif dari nyeri dan intensitas nyeri orang dewasa pada pasien dengan nyeri kronik. Bentuk pendek dari kuesioner McGill adalah versi sederhana yang dapat digunakan untuk mengukur persepsi nyeri pada nyeri kronik, biasa disebut *Short Form – McGill Pain Questionnaire* (SF-MPQ). Kuesioner ini terdiri dari 15 kata (11 sensori dan 4 afektif) (Hawker, *et. al.*, 2011). Dimensi sensorik adalah termasuk karakteristik spasial, temporal, dan kualitas nyeri. Dimensi afektif adalah termasuk betapa buruk atau tidak nyamannya rasa nyeri itu (Talbot, *et. al.*, 2019). *Pain Rating Index* (PRI) merupakan penjumlahan antara dimensi sensorik dan afektif berdasarkan kuesioner SF-MPQ, yang terbagi dalam 3 skala yaitu skala 0 – 11 yang menunjukkan nyeri ringan, skala 12 – 21 yang menunjukkan nyeri sedang, dan skala 22 – 33 yang menunjukkan nyeri berat.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis korelasi pemberian parasetamol dan amitriptilin terhadap kadar IL-6 pada pasien nyeri punggung

bawah kronik, lalu dihubungkan dengan intensitas nyeri yang dialami pasien sehingga diharapkan dapat memberikan kemanfaatan sebagai evaluasi terapi dan monitoring perkembangan penyakit.

1.2 Rumusan Masalah

Adakah korelasi antara kadar IL-6 dengan intensitas nyeri setelah pemberian parasetamol-amitriptilin pada pasien nyeri punggung bawah kronik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Melakukan evaluasi terapi dan monitoring perkembangan penyakit pasien nyeri punggung bawah kronik yang berobat di URJ Poli Saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan khusus

Menganalisis korelasi kadar IL-6 dan intensitas nyeri setelah pemberian pemberian parasetamol-amitriptilin pada pasien nyeri punggung bawah kronik.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Sebagai informasi dan referensi terkait manfaat dan evaluasi terapi nyeri punggung bawah kronik jika diberikan parasetamol-amitriptilin,

serta terapi diharapkan dapat memperbaiki kondisi klinis pasien yaitu intensitas nyeri.

1.4.2 Manfaat praktis

Dapat digunakan sebagai data dalam perkembangan ilmu pengetahuan sehingga dapat menunjang analisis biomarker IL-6 pada perkembangan penyakit nyeri punggung bawah kronik dan dapat digunakan untuk menilai intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronik.