

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri punggung bawah (NPB) merupakan nyeri pada daerah belakang bawah batas kosta sampai lipatan *gluteal* yang disebabkan karena beberapa gangguan yang berhubungan dengan *spine* (tulang belakang) diantaranya diskus intervertebratal, herniasi diskus, stenosis spinalis dan facet degenerasi diskus (Morlion, 2013; Khan *et al.*, 2017). Pengkajian pemeriksaan dengan melihat dari berbagai hal antara lain pemeriksaan terhadap pasien, pemeriksaan radiologi dan penelitian dengan intervensi menunjukkan bahwa diskus intervertebratal memiliki persentase terbesar dalam proses nyeri punggung bawah kronik yaitu sekitar 39%-40 % (Freemont, 2009; Allegri *et al.*, 2016).

Nyeri punggung bawah kronik merupakan nyeri yang hampir setiap hari dialami oleh pasien pada daerah punggung bagian bawah dalam periode lebih dari 3 bulan (Morlion, 2013; Allegri *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2017). Nyeri punggung bawah kronik menjadi penyebab utama terjadinya disabilitas pada pasien di dunia, yang pada akhirnya dapat menyebabkan peningkatkan stress, menyebabkan kelemahan kondisi pasien dan membutuhkan beban biaya yang mahal (Hoy *et al.*, 2014; Allegri *et al.*, 2016; López-De-Uralde-Villanueva *et al.*, 2016; Buchbinder *et al.*, 2018).

Sebuah penelitian klinis yang dilakukan oleh Hoy dkk pada tahun 2012 menunjukkan hasil bahwa NBP menjadi masalah utama di seluruh dunia, dimana penelitian ini melibatkan 165 studi dari 54 negara antara tahun 1980-2009 (Hoy *et al.*, 2012). Prevalensi NPB tidak mengalami penurunan dalam 10 tahun terakhir dan tetap menjadi beban global yang terus meningkat (Morlion, 2013; Hoy *et al.*, 2014). Populasi penduduk berusia lanjut yang semakin bertambah di masa yang akan datang, urbanisasi yang semakin meningkat, perubahan gaya hidup seiring dengan perkembangan teknologi dapat mengubah aktivitas dan kapasitas fungsional dapat menyebabkan peningkatan jumlah penderita NPB. Penelitian lebih lanjut sangat dibutuhkan untuk mengidentifikasi faktor resiko terjadinya NPB, maupun tindakan pencegahan dan pengobatan (Hoy *et al.*, 2012; Allegri *et al.*, 2016; Buchbinder *et al.*, 2018).

Selama beberapa dekade ini, banyak *guideline* yang dibuat berdasarkan *evidence base* yang mencakup berbagai multidisiplin keilmuan, psikososial dan juga masalah pendekatan perilaku individu pasien. Permasalahan yang masih menjadi kontroversi antara lain terkait manajemen pengelolaan nyeri, yaitu mekanisme dari banyak tindakan perawatan masih dalam tahap efektivitas rendah hingga sedang, sehingga target pengelolaan nyeri tidak maksimal (Morlion, 2013; Oliveira *et al.*, 2018).

Berdasarkan *Guideline for the Evidence-Informed Primary Care Management of Low Back Pain*, rekomendasi pengobatan NPB kronik sebagai lini pertama adalah parasetamol, hal ini dikarenakan efek samping gastrointestinal yang cukup rendah. Terdapat pula beberapa variasi pengobatan dari guideline

beberapa negara terkait penggunaan NSAID, opioid, pelemas otot, steroid, antidepresan dan antikonvulsan sebagai pereda nyeri (Koes *et al.*, 2010; CMA, 2015; Kraegel *et al.*, 2017; Oliveira *et al.*, 2018). Manajemen nyeri ditujukan untuk mengurangi disabilitas dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mengurangi nyeri dan meminimalkan efek samping (Morlion, 2013; Oliveira *et al.*, 2018). Pada beberapa kasus dibutuhkan terapi tambahan seperti antidepresan atau antikonvulsan, untuk mengatasi nyeri neuropati (Bernstein *et al.*, 2017). Beberapa literatur terbaru menyebutkan bahwa NPB kronik dapat timbul melalui mekanisme nosiseptif maupun mekanisme neuropati. Nyeri punggung bawah kronik dapat diklasifikasikan sebagai nyeri campuran dari keduanya (Freynhagen and Baron, 2009; Morlion, 2013; Fishbain *et al.*, 2014). Manajemen nyeri NPB kronik ditujukan untuk mengatasi nyeri campuran yaitu nosiseptif dan neuropati. Berdasarkan *guideline* dari *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dan konsensus dari *Canadian Pain Society* pada nyeri neuropati terapi lini pertamanya adalah amitriptilin (De Moulin *et al.*, 2014; Bernstein *et al.*, 2017).

Mekanisme nyeri dapat dibagi menjadi tiga tipe berdasarkan etiologi dan klinis pasien yaitu nyeri nosiseptif, nyeri inflamasi, dan nyeri patologis. Nyeri patologis sendiri dibagi menjadi dua tipe yaitu nyeri disfungsi dan nyeri neuropati (Morlion, 2013). Pada proses NPB kronik, diskus intervertebratal memiliki persentase terbesar dalam proses nyeri (Freemont, 2009; Allegri *et al.*, 2016). Diskus ini berperan sebagai sumber nyeri, dimana keberadaan robekan yang berkembang dalam diskus degeneratif sering menunjukkan jaringan granulasi yang berkembang sebagai bagian dari upaya tubuh untuk

menyembuhkan. Adanya pertumbuhan saraf yang mampu mengekspresikan informasi nosiseptif. Proses ini melibatkan sekresi mediator terkait nyeri inflamasi (Erwin and Hood, 2014; Khan *et al.*, 2017).

Impuls nosiseptif disebut juga dengan impuls nyeri, namun nyeri baru bisa dirasakan jika informasi sensorik dan emosional ini sampai ke otak. Serabut saraf nosiseptif terdiri dari dua jenis yaitu serabut A δ yang bermielin dan memiliki kecepatan hantar tinggi, yang menyebabkan rasa nyeri primer secara langsung. Serabut saraf C yang tidak bermielin mempunyai kecepatan yang lebih rendah dan disebut juga sebagai serabut nyeri sekunder. Secara umum ditemukan dua jenis serabut C dimana serabut yang satu mensekresi peptida seperti substansi P dan *calcitonin gene related peptide* (CGRP) yang peka terhadap *nerve growth factor* (NGF). Serabut yang lain tidak mensekresi peptida namun peka terhadap *glial cell derived neurotrophic factor* (GDNF) (Lin *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2008; Bannister *et al.*, 2017).

Aferen utama yang mengekspresikan nosiseptor perifer dan mengirimkan sinyal rasa sakit ke dalam sistem saraf pusat mengekspresikan substansi P bersama dengan neurotransmitter glutamat. Aferen utama ini memiliki badan sel di ganglion akar dorsal, pada lateral hingga ke tulang belakang, dan memiliki akson bifurkasi dengan satu terminal di medula spinalis dan satu di perifer. Terminal perifer menargetkan kulit dan mengandung nosiseptor yang merasakan nyeri dan rangsangan suhu. Substansi P bisa dilepaskan keduanya terpusat di sinaps dorsalis dan di terminal perifer. Pada sinaps spinal dorsal spinalis, aksi substansi P pada NK1Rs yang terletak pada *ascending* neuron dari jalur nyeri anterolateral

mempotensiasi efek postsinaptik stimulasi glutamatergik. Substansi P yang dikeluarkan di pinggiran dari nosiseptif neuron dapat menginduksi peradangan neurogenik melalui stimulasi histamin rilis dari sel mast. (Vergnano *et al.*, 2004; Schank and Heilig, 2017).

Substansi P adalah peptida utama yang disekresi oleh neuron dan memiliki peranan penting dalam beberapa proses biologis antara lain nosiseptif dan inflamasi neurogenik, dimana keduanya dimediasi melalui reseptor NK1R (Mashaghi *et al.*, 2016). Substansi P sebagai salah satu neuropeptida yang berperan sebagai mediator paling poten dalam proses vasodilatasi dan edema jaringan dengan secara langsung bertindak pada sel otot polos dan sel endothel vaskular, yang selanjutnya memperantarai inflamasi neurogenik (Pinho-Ribeiro, Verri and Chiu, 2017). Berbagai penelitian mengenai substansi P pada berbagai penyakit telah banyak dilakukan, antara lain pada *inflammatory bowel disease*, berbagai penyakit infeksi, penyakit mata, penyakit neurologik, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, dll (Lisowska *et al.*, 2015; Mashaghi *et al.*, 2016; Suvas, 2017).

Sebuah studi eksperimental yang dilakukan oleh mackawan *et al* pada tahun 2007 mengidentifikasi substansi P dan persepsi nyeri dari efek pijat tradisional thailand dibandingkan dengan mobilisasi sendi pada pada pasien dengan nyeri punggung bawah yang tidak spesifik. Pada penelitian ini, 67 pasien dengan NPB yang tidak spesifik dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan intervensi yang diterapkan. Kelompok pijat tradisional thailand dengan 35pasien dan 32 pasien untuk kelompok mobilisasi sendi. Durasi untuk setiap perawatan 10

menit untuk kedua kelompok. Ukuran hasil yang digunakan adalah substansi P dan *visual analog scale* (VAS) dari skala nyeri. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada penurunan substansi P yang signifikan setelah terapi pijat tradisional thailand maupun mobilisasi sendi, namun tidak ada perbedaan yang signifikan kadar substansi P pada kedua kelompok penelitian (Mackawan *et al.*, 2007).

Penelitian lainnya mengenai korelasi perubahan kadar substansi P dan intensitas nyeri dilakukan oleh Lisowska *et al* pada tahun 2015 pada pasien osteoarthritis dan rheumatoid arthritis. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa kadar serum substansi P mengalami perbedaan yang signifikan pada pasien di kelompok osteoarthritis dan rheumatoid arthritis, dan terdapat korelasi positif antara kadar serum substansi P dan intensitas nyeri kronik pada pasien yang diukur dengan skala nyeri *numeric pain scale* (NPS). Korelasi lebih kuat ditunjukkan pada kelompok pasien osteoarthritis dibandingkan dengan kelompok pasien rheumatoid arthritis (Lisowska *et al.*, 2015).

Penelitian mengenai substansi P pada NPB belum banyak dilakukan, meskipun substansi P memegang peranan penting dalam proses nosiseptif. Penelitian mengenai parasetamol dan substansi P sendiri pernah dilakukan, dimana efek analgesik dari parasetamol berkaitan dengan inhibisi dari jalur NO yang melibatkan substansi P dan NMDA, sehingga terjadi blokade pada spinal hiperalgesia (Hunskaar *et al.*, 1985; Björkman *et al.*, 1994; Bujalska, 2004; Anderson, 2008; Jozwiak-Bebenista and Nowak, 2014). Penelitian mengenai NPB terkait terapi farmakologis belum dilakukan, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal tersebut.

Pada prinsipnya fungsi sel merupakan dasar pengaturan sensitivitas nyeri. Sensitivitas ini nantinya dianggap sebagai informasi nosiseptif melalui serangkaian mekanisme menuju SSP. Terapi farmakologik dilakukan atas dasar proses patologik sebagai penyebab nyeri dalam hal ini adalah nyeri punggung bawah. Dalam konteks ini penggunaan obat-obat kelompok anti nyeri baik dari golongan analgesik (parasetamol), NSAID (diklofenak, celecoxib, dll), maupun penggunaan obat-obat nyeri untuk nyeri neuropatik seperti antidepresan (amitriptilin), antikonvulsan (gabapentin, pregabalin) digunakan untuk terapi farmakologi NPB karena NPB kronik dapat melibatkan mekanisme nyeri nosiseptif maupun neuropatik, sehingga diklasifikasikan sebagai *mixed pain syndrome*, akan tetapi studi klinis yang mendukung masih terbatas (Morlion, 2013; Bannister *et al.*, 2017). Penelitian mengenai korelasi perubahan kadar serum neuropeptida substansi P terhadap intensitas nyeri yang dialami oleh pasien setelah diberikan terapi farmakologi parasetamol ditambah amitriptilin perlu untuk dilakukan. Penelitian ini juga dilakukan untuk menunjukkan bahwa neuropeptida substansi P memiliki peranan penting pada nyeri NPB kronik, sehingga penelitian terhadap obat-obatan yang mempengaruhi substansi P dapat dilakukan pada penelitian selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

Adakah korelasi antara kadar serum neuropeptida substansi P dengan perubahan 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 pasien nyeri punggung bawah kronik yang berobat di URJ Poli Saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan khusus

Menganalisis korelasi antara kadar serum neuropeptida substansi P pada pasien NBP kronik yang mendapatkan terapi kombinasi parasetamol-amitriptilin dengan intensitas nyeri yang dialami pasien.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademik

Mengetahui korelasi antara kadar serum neuropeptida substansi P pada pasien NBP kronik sesudah mendapatkan terapi kombinasi parasetamol-amitriptilin dengan perubahan intensitas nyeri yang dialami pasien.

1.4.2 Manfaat klinis

1. Memberikan informasi terkait signifikansi substansi P pada nyeri punggung bawah kronik, sehingga dengan hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan untuk menentukan strategi terapi yang efektif.
2. Memberikan informasi terkait signifikansi substansi P pada nyeri punggung bawah kronik, sehingga dapat menjadi peluang dalam

melakukan penelitian terkait obat-obatan yang dapat menghambat substansi P dalam pengobatan NBP.

3. Memberikan masukan biomarker yang lebih obyektif dari skala nyeri dalam melihat efektivitas terapi nyeri punggung bawah kronik.