

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri punggung bawah (NPB) merupakan nyeri, kekakuan otot, atau kekakuan yang terlokalisasi dibawah *costal margin* dan diatas lipatan glotal inferior, dengan atau tanpa rasa pegal pada pinggang (Chou, 2009). Nyeri punggung bawah kronik didefinisikan sebagai sindroma nyeri kronik yang terjadi di daerah punggung bawah selama paling tidak 12 minggu (Allegri, *et al.*, 2016). Individu yang mengalami NPB selama lebih dari periode akut (4 minggu) mengalami nyeri punggung subakut (4-12 minggu) dan beberapa dapat berkembang menjadi nyeri kronik (>12 minggu) (Khan, *et al.*, 2017).

Prevalensi terjadinya NPB di negara *high income* tertinggi (30,3%) dibandingkan dengan *middle income* (21,4%) dan *low income* (18,2%). Studi dari 10.000 anak kembar di Denmark melaporkan bahwa individu yang mengalami nyeri punggung bawah pada masa remaja kemungkinan mengalami nyeri punggung bawah meningkat dua kali lipat pada saat dewasa (Maher *et al.*, 2017). Pada beberapa dekade terakhir, dengan pengaruhnya pada produktivitas dan aktivitas dari kehidupan sehari-hari, NPB mendapat perhatian khusus di negara berkembang di seluruh dunia (Yiengprugsawan, *et al.*, 2017).

Dokumentasi terkait NPB telah dilakukan dalam banyak literatur, namun etiologi, manajemen terapi yang efektif, dan prognosis dari kondisi ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut. Prevalensi yang tinggi dari NPB

kemungkinan dapat disebabkan karena kondisi ini merupakan penyakit multifaktor sehingga memiliki beberapa kemungkinan etiologi, selain itu gejala NPB didapatkan dari banyak sumber anatomi yang potensial, seperti akar serabut saraf, otot, struktur fasial, tulang, sendi, diskus invertebral, dan organ di dalam rongga abdomen (Allegrì *et al.*, 2016; da Cruz Fernandes, *et al.*, 2018). Selain itu, bukti berupa studi longitudinal terkait penyebab dan konsekuensi dari NPB masih terbatas terutama di negara dengan pendapatan perkapita rendah dan sedang (Yiengprugsawan, *et al.*, 2017).

Etiologi NPB diketahui dengan jelas hanya pada 5-15% kasus dengan beberapa patofisiologi lain yang menyertai. Nyeri punggung bawah kronik sering muncul dengan komponen nyeri nosiseptif dan neuropati. Nyeri nosiseptif diidentifikasi pada 50-70% individu sedangkan nyeri neuropati diidentifikasi pada 5-15% individu yang mengalami NPB. Kombinasi terapi dengan obat-obatan dengan mekanisme kerja yang berbeda kemungkinan dapat menjadi pilihan terapi, namun studi klinis untuk mendukung pendekatan ini masih terbatas (Baron, *et al.*, 2016).

Sindroma sensitisasi sentral merupakan kumpulan gejala, termasuk alodinia dan hiperalgesia, di mana proses sensitisasi sentral sendiri berkontribusi dalam patofisiologi yang menyertai pada berbagai macam nyeri kronik termasuk diantaranya NPB kronik (Caumo, *et al.*, 2016; Sanzarello, *et al.*, 2016). Sensitisasi sentral dapat muncul dari mekanisme abnormalitas yang berbeda, yaitu peningkatan rilis neurotransmitter eksitatori presinaps yang secara bergantian memicu respon postsinaps yang lebih tinggi dengan meningkatkan eksitabilitas membran postsinaps (Caumo, *et al.*, 2016).

Studi sebelumnya pada hewan coba menunjukkan bahwa marker *Brain-Derived Neurothropic Factor* (BDNF) meningkatkan hipereksitabilitas pada neuron spinal yang merupakan karakteristik utama dari sensitisasi sentral. Mekanisme terkait proses ini adalah BDNF menurunkan inhibisi dan meningkatkan eksitasi pada *dorsal horn*, serta mengganggu aksi inhibitori dari jalur *descending* nyeri (Nijs, *et al.*, 2015). Studi lain melaporkan bahwa peningkatan kadar serum BDNF berperan dalam mediasi disinhibisi pada eksitabilitas korteks motorik otak dan fungsi inhibisi pada jalur *descending* nyeri pada sindroma nyeri muskuloskeletal, dimana kejadian sensitisasi sentral ini berkorelasi dengan intensitas nyeri pada NPB kronik (Caumo, *et al.*, 2016; Mibu, *et al.*, 2019).

Studi *cross-sectional* dari 221 partisipan wanita usia ≥ 60 tahun dengan NPB akut melaporkan bahwa kadar plasma BDNF pada grup NPB secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan grup kontrol (Diz, *et al.*, 2017). Studi *cross-sectional* lain pada pasien dengan osteoarthritis menemukan bahwa kadar serum BDNF pada grup kontrol atau pasien sehat lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan osteoarthritis. Kadar serum BDNF memiliki korelasi positif moderat terhadap intensitas nyeri yang dilaporkan oleh pasien menggunakan skala WOMAC (Simão, *et al.*, 2014).

Parasetamol sering diresepkan untuk mengatasi nyeri punggung bawah akut maupun kronik dan direkomendasikan oleh banyak panduan klinis sebagai terapi lini pertama. Parasetamol memiliki profil keamanan yang lebih disukai dibandingkan dengan terapi nyeri lainnya dan merupakan obat *over the counter* sehingga mudah didapatkan (Koes, *et al.*, 2018). Review Cochrane pada tahun 2016

menunjukkan bahwa hanya ada satu bukti dengan kualitas rendah yang membandingkan antara efek parasetamol dan plasebo, hasilnya melaporkan bahwa parasetamol tidak memiliki efek pada penurunan nyeri segera pada NPB kronik. Artikel tersebut kemudian ditarik sehingga efektivitas parasetamol pada NPB kronik masih belum jelas dan membutuhkan penelitian lebih lanjut (Koes *et al.*, 2018; Saragiotto BT & Maher, 2016).

Antidepresan trisiklik, terutama amitriptilin dan despiramin, merupakan antidepresan yang paling efektif pada kasus nyeri neuropati (Fornasari, 2017). Penelitian terdahulu melaporkan bahwa amitriptilin memiliki keuntungan yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan plasebo. Penelitian RCT pada tahun 2018 mendapatkan bahwa pada pasien NPB kronik nonspesifik yang mendapatkan amitriptilin dosis rendah 25 mg/hari tidak menghasilkan penurunan nyeri yang lebih tinggi dibandingkan dengan komparator, namun terdapat perbaikan signifikan pada disabilitas dalam 3 bulan penggunaan dibandingkan dengan komparator (Urquhart, *et al.*, 2018). Kalita *et al.* melakukan penelitian yang membandingkan efektivitas dari amitriptilin dan pregabalin pada rentang dosis terapetiknya pada pasien nyeri NPB kronik. Kelompok amitriptilin memiliki *outcome* primer yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok pregabalin, terdapat penurunan VAS >50% pada kelompok amitriptilin setelah 14 minggu pemakaian (Kalita, *et al.*, 2014).

Berdasarkan pemaparan diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara perubahan kadar BDNF dengan perubahan intensitas nyeri pada pasien yang mendapatkan terapi parasetamol dan amitriptilin. Penelitian ini penting untuk mengetahui pentingnya BDNF sebagai salah satu biomarker yang berperan

dalam patofisiologi NPB kronik, selain itu juga untuk menilai efektivitas terapi kombinasi parasetamol dan amitriptilin sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan perkembangan terapi di masa yang akan datang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar serum BDNF dan intensitas nyeri setelah pemberian terapi parasetamol dan amitriptilin pada pasien dengan nyeri punggung bawah kronik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Melakukan evaluasi terapi pada pasien nyeri punggung bawah kronik di URJ Poli Saraf RSUD Dr. Soetomo dilihat dari perubahan intensitas nyeri dan kadar BDNF.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini yaitu:

1. Menganalisis kadar serum BDNF pada pasien nyeri punggung bawah kronik setelah pemberian terapi parasetamol dan amitriptilin.
2. Menganalisis intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronik setelah pemberian terapi parasetamol dan amitriptilin.
3. Menganalisis korelasi antara kadar serum BDNF dan intensitas nyeri pada pasien nyeri punggung bawah kronik sebelum dan setelah pemberian terapi parasetamol dan amitriptilin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Sebagai informasi dan referensi ilmiah terkait evaluasi intensitas nyeri pada pasien dengan nyeri punggung bawah kronik yang mendapatkan terapi parasetamol/amitriptilin.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Menjadi bahan pertimbangan protokol evaluasi dan terapi nyeri punggung bawah kronik.
2. Menjadi bahan referensi penelitian selanjutnya untuk mengembangkan terapi nyeri punggung bawah yang lebih spesifik dari biomarker yang ada.