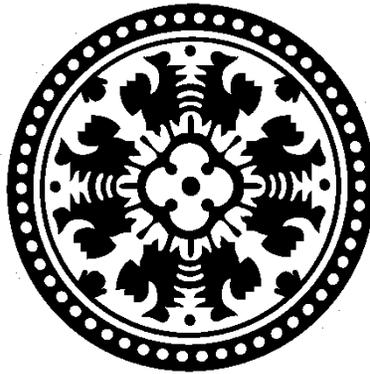


FISIOLOGI NYERI



Oleh:

Putu Bagus Redika Janasuta

dr. Kadek Agus Heryana Putra,SpAn

BAGIAN/SMF ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA/

RSUP SANGLAH DENPASAR

2017

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
Dampak Sosial Nyeri	2
Neurobiologi Nyeri.....	2
Fisiologi Saraf Perifer terhadap Nyeri.....	3
Nosisseptor (Reseptor Nyeri).....	3
Sensitasi Nosisseptor.....	4
Hiperalgnesia Primer dan Hiperalgnesia Sekunder.....	6
Fisiologi Sistem Saraf Pusat.....	6
Kornu Dorsalis: Pusat Relay Nosisepsi.....	8
Teori Gerbang.....	10
Sentisisasi Sentral pada Neuron Dorsalis.....	11
Jalur <i>Ascending</i> untuk Transmisi Nyeri.....	14
Modulasi Supraspinal dari Nosisepsi.....	15
Jalur <i>Descending</i> dari Modulasi Nyeri.....	16
Transisi dari Nyeri akut menjadi Nyeri kronis.....	20
Psikobiologi dari Nyeri.....	21
Beberapa jenis Nyeri Spesifik	22
Nyeri Neuropatik.....	22
Nyeri Viseral.....	23
Sindroma Nyeri Regional yang Kompleks.....	25
Nyeri pada <i>Neonatus</i> dan Bayi.....	27
Beberapa jenis Nyeri Spesifik	28
DAFTAR PUSTAKA.....	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 6 – 1.....	5
Gambar 6 – 2.....	7
Gambar 6 – 3.....	8
Gambar 6 – 4.....	11
Gambar 6 – 5.....	12
Gambar 6 – 6.....	18
Gambar 6 – 7.....	25
Gambar 6 – 8.....	28

FISIOLOGI NYERI

Diterjemahkan dari: “*Pain Physiology*”

Hui Yang, Bihua Bie, Mohamed A. Naguib

dalam buku: Flood P, Rathmell JP, Shafer S. *Stoelting’s Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* 5th Edition. Wolter Kluwer Health. 2016; Halaman 206-216

Nyeri adalah fenomena kompleks yang mencakup baik komponen sensoris-diskriminatif dan motivasional-afektif. Komponen sensoris-diskriminatif nyeri bergantung pada proyeksi traktus ke atas (termasuk traktus spinothalamikus dan trigeminothalamikus) menuju korteks serebral. Pemrosesan sensoris pada tingkatan-tingkatan yang lebih tinggi ini menghasilkan persepsi kualitas nyeri (tusukan, terbakar, sakit), lokasi rangsangan nyeri, dan intensitas nyeri. Respon motivasional-afektif terhadap rangsangan nyeri mencakup perhatian dan bangkitan, refleks somatik dan otonom, respon endokrin, dan perubahan emosional. Hal ini menjelaskan secara kolektif untuk sifat tidak menyenangkan dari rangsangan yang menyakitkan.

Definisi nyeri seperti yang diajukan oleh Perhimpunan Internasional dalam mempelajari nyeri menekankan sifat kompleks nyeri sebagai suatu keadaan fisik, emosional, dan psikologis. Hal ini dikenali bahwa nyeri tidak harus berkorelasi dengan derajat kerusakan jaringan yang hadir. Kegagalan untuk menghargai faktor-faktor kompleks yang mempengaruhi pengalaman nyeri maupun ketergantungan sepenuhnya pada temuan pemeriksaan fisik dan uji laboratorium mungkin mengarahkan pada kesalahpahaman maupun pengobatan yang tidak adekuat terhadap nyeri. Konsep anatomis yang terlalu disederhanakan merupakan predisposisi terhadap intervensi terapeutik sederhana, seperti neurektomi atau rhizotomi, yang mungkin mengintensifkan nyeri atau membuat nyeri baru dan kerap kali sangat mengganggu.

Sistem nosiseptif sangatlah kompleks dan mudah beradaptasi. Sensitivitas sebagian besar komponennya dapat diatur ulang oleh sejumlah keadaan fisiologis dan patologis. Berbagai pengobatan inovatif sedang dikembangkan yang menargetkan penyebab nyeri melalui aksi pada transduksi, transmisi, interpretasi, dan modulasi nyeri baik pada sistem saraf perifer (PNS) maupun sistem saraf pusat (CNS).

Dampak Sosial Nyeri

Nyeri merupakan salah satu alasan tersering untuk mengunjungi dokter. Hal ini diperkirakan bahwa nyeri kronis dapat mempengaruhi sebanyak 40% populasi dewasa. Prevalensi nyeri punggung bawah berkisar dari 8% hingga 37% dan terutama menonjol pada pasien-pasien yang berusia antara 45 dan 60 tahun. Diperkirakan sebanyak 40 juta orang mengalami keadaan nyeri muskuloskeletal. Para pasien dengan penyakit keganasan sering mengalami peningkatan nyeri seiring penyakitnya semakin memberat. Biaya masyarakat berkaitan dengan nyeri kronis adalah sangat besar dimana diestimasikan biaya tahunan terhadap nyeri punggung, sakit kepala migrain, dan artiritis sebesar 40 miliar dolar, tidak termasuk biaya prosedur pembedahan untuk mengobati nyeri maupun kehilangan hari kerja.

Neurobiologi Nyeri

Pengalaman nyeri melibatkan serangkaian proses neurofisiologis yang kompleks, secara kolektif disebut sebagai *nosisepsi*, dengan empat komponen berbeda: transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Transduksi adalah proses dimana rangsangan berbahaya (contohnya panas, dingin, distorsi mekanis) dikonversikan menjadi suatu impuls elektrik pada ujung akhir saraf sensoris. Transmisi adalah konduksi berbagai impuls elektrik ini menuju CNS dengan hubungan utama untuk saraf-saraf ini berada dalam konduksi dorsalis saraf tulang belakang dan thalamus dengan proyeksi menuju cingulate, insular, dan korteks somatosensoris. Modulasi nyeri adalah proses mengubah transmisi nyeri. Kemungkinan bahwa baik mekanisme inhibitor dan eksitatoris memodulasi transmisi impuls nyeri (nosiseptif) dalam PNS dan CNS. Persepsi nyeri dianggap dimediasi melalui thalamus yang bertindak sebagai stasiun relay pusat untuk sinyal rasa sakit yang masuk dan korteks somatosensoris primer yang melayani untuk diskriminasi pengalaman sensoris spesifik. Nyeri mungkin terjadi tanpa kehadiran empat tahap ini. Sebagai contoh, nyeri dari neuralgia trigeminal terjadi tanpa transduksi rangsangan kimiawi pada nosiseptor merefleksikan keluaran aksonal yang diinisiasi pada lokasi saraf terkompresi atau demielinisasi. Modulasi impuls nyeri mungkin tidak terjadi apabila traktus sistem saraf spesifik mengalami cedera. Sebagai contoh, nyeri tungkai khayalan (*phantom limb pain*) terjadi pada ketiadaan nosisepsi dan nosiseptor (reseptor nyeri).

Fisiologi Saraf Perifer terhadap Nyeri

Nosiseptor (Reseptor Nyeri)

Nosiseptor merupakan suatu kelas aferen primer yang terspesialisasi dimana memberikan respon terhadap rangsangan yang intens dan berbahaya pada kulit, otot, sendi, viseral, maupun pembuluh darah. Nosiseptor bersifat khas dimana mereka secara khusus berespon terhadap berbagai bentuk energi yang menghasilkan cedera (rangsangan panas, mekanis, dan kimiawi) serta memberikan informasi pada CNS berkaitan dengan lokasi maupun intensitas rangsangan yang berbahaya. Pada jaringan normal, nosiseptor adalah tidak aktif hingga mereka dirangsang oleh energi yang cukup untuk mencapai ambang rangsangan (istirahat). Dengan demikian, nosiseptor mencegah perambatan sinyal acak (fungsi penapisan) menuju CNS dalam interpretasi nyeri.

Jenis nosiseptor spesifik bereaksi terhadap jenis rangsangan yang berbeda. Secara umum, serabut serat-C aferen tanpa mielinisasi (kecepatan konduksi < 2 m per detik) memiliki bidang reseptif sekitar 100 mm^2 pada manusia dan sinyal nyeri terbakar dari rangsangan panas intens yang diaplikasikan pada kulit maupun nyeri dari tekanan berkelanjutan. Biasanya, bidang reseptif serat-C aferen sekitar 100 mm^2 pada manusia. Dua jenis serat-A aferen nosiseptif termielinisasi (kecepatan konduksi > 2 m per detik) diketahui. Serat tipe-I (termasuk $A\beta$ dan beberapa $A\delta$) merupakan mekanoreseptor ambang-tinggi khusus dan biasanya bersifat responsif terhadap rangsangan panas, mekanis, dan kimiawi serta kemudian dirujuk sebagai **nosiseptor polimodal**. Serat tipe-II (serat $A\delta$ dengan kecepatan konduksi lebih rendah sekitar 15 m per detik) tidak memiliki respon yang nyata terhadap rangsangan mekanis dan dipikirkan sebagai sinyal sensasi nyeri pertama dari rangsangan panas. Nyeri baik dari rangsangan kimiawi dan dingin ditransduksikan oleh nosiseptor dimana sinyal nyeri dikonduksikan menuju CNS melalui baik serat saraf termielinisasi maupun tidak termielinisasi.

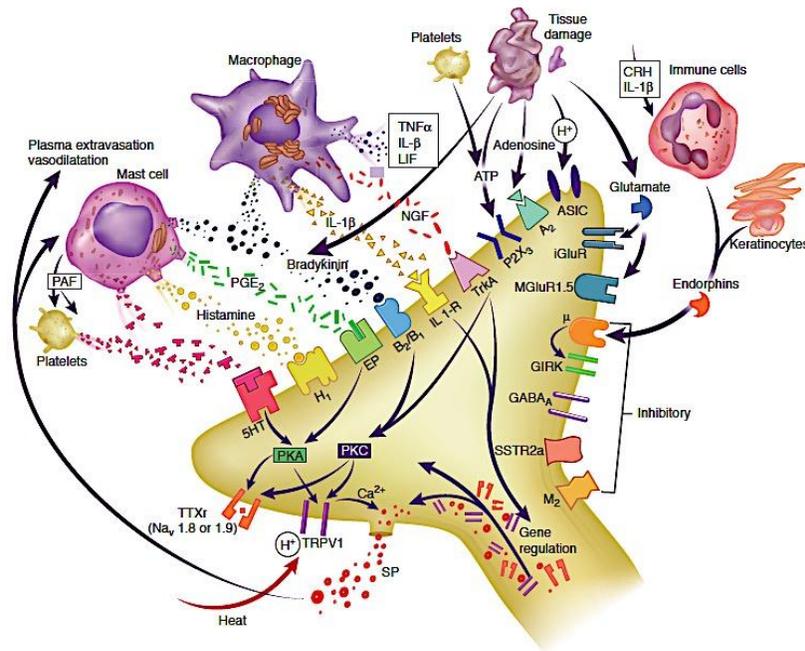
Sensitisasi Nosiseptor

Sensitisasi nosiseptor merujuk pada peningkatan responsivitas neuron-neuron perifer yang bertanggung jawab pada transmisi nyeri terhadap rangsangan panas, dingin, mekanis, ataupun kimiawi. Sensitisasi nosiseptor kerap kali terjadi serta berhubungan dengan pelepasan berbagai mediator inflamasi maupun adaptasi jalur pensinyalan dalam neuron sensoris utama yang diinduksi oleh rangsangan berbahaya. Pada sebagian besar kasus inflamasi akut, proses inflamasi secara alami membaik seiring dengan penyembuhan jaringan maupun hilangnya sensitisasi perifer dan

nosiseptor yang kembali pada nilai ambang istirahat aslinya. Nyeri kronis, bagaimanapun, terjadi apabila berbagai keadaan yang dihubungkan dengan inflamasi tidak membaik, yang menghasilkan sensitisasi jalur pensinyalan nyeri perifer dan sentral serta meningkatkan sensasi nyeri terhadap rangsangan nyeri secara normal (*hiperalgesia*) dan persepsi sensasi nyeri sebagai respon terhadap rangsangan tidak nyeri secara umum (*alodinia*).

Sejumlah bahan kimia endogen, neurotransmitter, berbagai peptida (seperti substansi P, peptida yang berkaitan dengan gen kalsitonin atau CGRP, bradikinin), eikosanoid, dan berbagai lipid terkait (prostaglandin, thromboxane, leukotrin, endokanabinoid), neutropin, sitokin, dan kemokin, serta protease ekstraseluler dan proton, secara signifikan berkontribusi terhadap proses sensitisasi nosisepsi dan neuronal selama inflamasi perifer dan cedera saraf. Sebagian besar mediator ini tidaklah secara konstitutif disimpan melainkan disintesis secara de novo pada lokasi cedera. Agen-agen berkontribusi terhadap nyeri melalui dua mekanisme utama. Beberapa agen ini (contohnya bradikinin, proton, prostaglandin E₂, purine, dan sitokin) dapat secara langsung mengaktifkan nosiseptor dan/atau menginduksi sensitisasi respon nosiseptor terhadap rangsangan nyeri, sedangkan yang lainnya (contohnya serotonin, histamine, metabolit asam arakidonat, dan sitokin) mungkin mengaktifkan berbagai sel inflamasi, yang sebaliknya melepaskan sitokin-sitokin, dengan demikian berujung pada sensitisasi. Variasi mediator kimiawi yang dilepaskan selama inflamasi atau peradangan dapat meningkatkan respon nosiseptor (**Gambar 6-1**).

Sejumlah reseptor dan kanal ion telah diidentifikasi pada neuron ganglion akar dorsalis dan serat nosiseptif aferen terminal perifer. Berbagai reseptor ini, termasuk purinergik, metabotropik glutamatergik, takinin, reseptor TRPV 1 dan reseptor-reseptor neurotropik, maupun berbagai kanal ion (contohnya Nav1.8) dalam neuron sensoris primer mungkin juga mengalami adaptasi yang signifikan setelah rangsangan berbahaya, secara bermakna menurunkan pencetus ambang nosiseptor serta secara kritis berkontribusi terhadap induksi dan pemeliharaan sensitisasi neuronal, yang bermanifestasi sebagai alodinia dan hiperalgesia.



Gambar 6-1. Mekanisme seluler mendasari sensitisasi nosiseptor yang diinduksi oleh inflamasi perifer. Sel-sel imun teraktivasi (makrofag, sel mast, dan sel imun lainnya) serta berbagai mediator kimiawi yang dilepaskan oleh cedera sel, secara langsung atau tidak langsung menyebabkan kepekaan pada bagian ujung saraf perifer. A₂, reseptor A₂ adenosine; ASIC, kanal ion merasakan-asam; B₂/B₁, resptor bradikinin B₂/B₁; CRH, hormon pelepas kortikotropin; EP, reseptor prostanoid E; GIRK, kanal potassium memperbaiki aliran masuk menempel pada protein G; H₁, reseptor histamin H₁; iGluR, reseptor glutamate ionotropik; IL-1β, interleukin-1β; MGLuR, reseptor glutamate metabotropik; NGF, faktor pertumbuhan saraf; P2X₃, reseptor purinergik kanal ion 3 bergerbang ligan P2X; PAF, faktor pengaktivasi platelet; PGE₂, prostaglandin E₂; PKA, protein kinase A; PKC, protein kinase C; SP, substansi P; SSTR_{2a}, reseptor 2a somatostatin; TNFα, faktor tumor nekrosis alpha; TrkA, tirosin kinase reseptor A; TRPV₁, reseptor transien potensial vanilloid reseptor 1; TTXr, kanal natrium resisten tetrodotoksin; μ, reseptor opioid μ; M₂, reseptor muskarinik; 5HT, serotonin; LIF, faktor inhibitor leukemia.

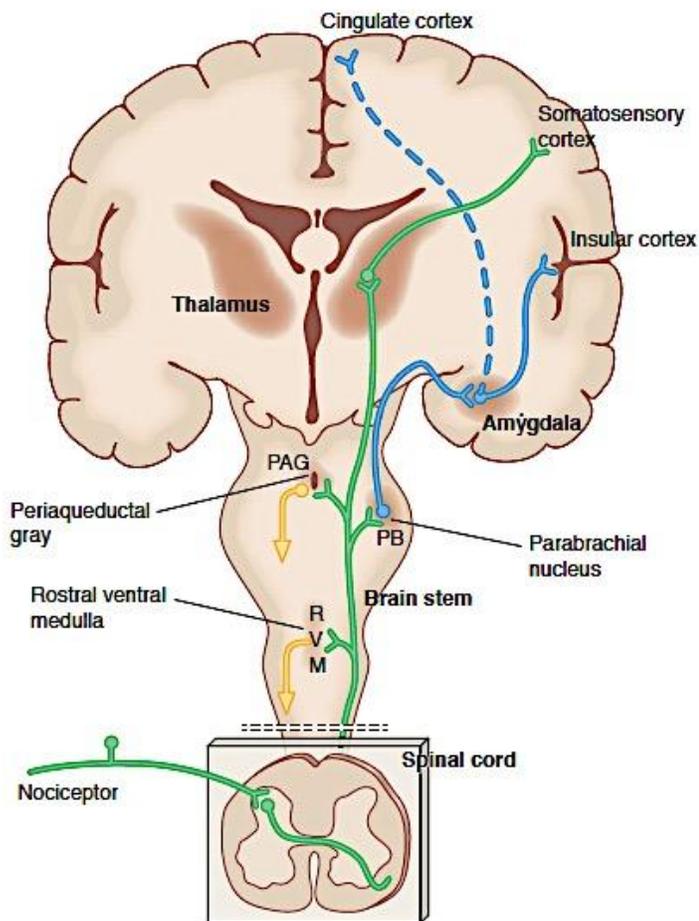
Hiperalgesia Primer dan Hiperalgesia Sekunder

Secara umum, cedera jaringan dan inflamasi mungkin mengaktifkan serangkaian kejadian yang berujung pada peningkatan nyeri sebagai respon terhadap suatu rangsangan berbahaya yang diberikan, dikenal sebagai hiperalgesia (contohnya tusukan peniti menyebabkan nyeri hebat). Hiperalgesia didefinisikan sebagai suatu pergeseran ke arah kiri pada fungsi respon-rangsangan yang berhubungan dengan besaran nyeri terhadap intensitas rangsangan. Hiperalgesia adalah suatu gambaran konsisten yang tampak setelah cedera jaringan somatik maupun visceral dan inflamasi. Hiperalgesia pada lokasi asli cedera disebut dengan **hiperalgesia primer**, dan hiperalgesia pada jaringan yang tidak mengalami cedera sekitar lokasi cedera disebut dengan **hiperalgesia sekunder**. Hiperalgesia primer biasanya bermanifestasi sebagai penurunan ambang nyeri, peningkatan respon terhadap rangsangan di atas nilai ambang, nyeri spontan, dan perluasan bidang reseptif. Sementara hiperalgesia primer dicirikan dengan kehadiran peningkatan nyeri dari rangsangan panas *dan* mekanis, hiperalgesia sekunder dicirikan dengan peningkatan respon nyeri

hanya terhadap rangsangan mekanis. Hal ini biasanya diterima bahwa interaksi antara berbagai mediator proinflamasi dan reseptornya dalam nosiseptor berujung pada induksi hiperalgesia primer, serta sensitisasi sirkuit neuronal sentral terhadap pengolahan informasi nosiseptif dapat menjelaskan hiperalgesia sekunder setelah cedera jaringan.

Fisiologi Sistem Saraf Pusat

Transmisi nyeri dari nosiseptor perifer menuju saraf tulang belakang dan struktur lebih tinggi lainnya pada CNS merupakan suatu proses yang dinamis dimana melibatkan beberapa jalan, sejumlah reseptor, neurotransmitter, dan penyampai pesan sekunder. Fungsi kornu dorsalis spinal diketahui sebagai pusat penyampaian untuk aktivitas nosiseptif dan sensoris lainnya. Jalur ke atas menyampaikan aktivitas berkaitan-nyeri menuju batang otak dan otak depan manusia. Korteks somatosensoris otak depan (SI dan SII) bertanggung jawab pada sensoris-diskriminatif terhadap rangsangan nyeri perifer (contohnya lokasi dan intensitas nyeri). Berbagai daerah otak dalam korteks limbik dan thalamus bertanggung jawab terhadap persepsi komponen motivasi-afektif nyeri. Proyeksi menurun yang berawal dari sistem periaqueductall abu-medula rostral ventromedial (PAG-RVM) mungkin menekan atau memfasilitasi integrasi informasi nyeri dalam kornu dorsal spinalis (**Gambar 6-2**).

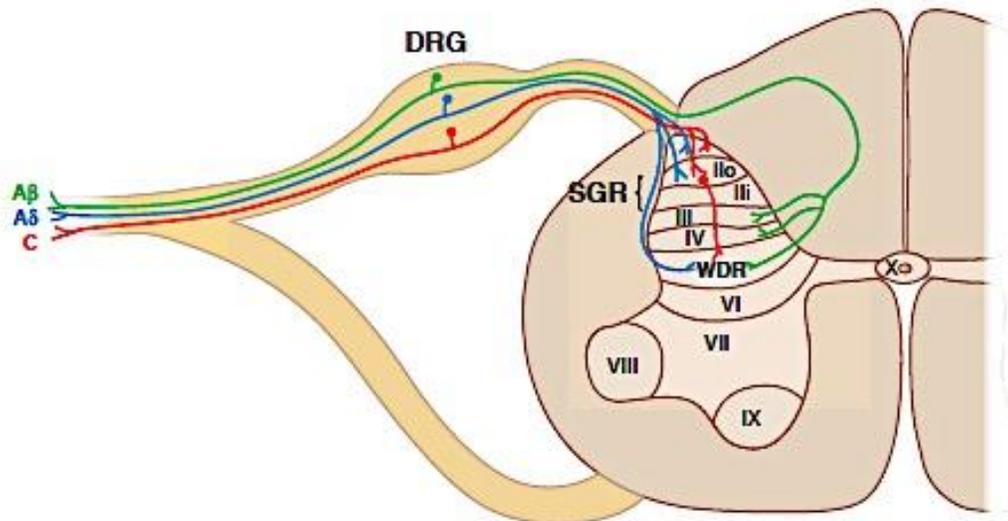


Gambar 6-2. Jalur proyeksi transmisi informasi nyeri menuju otak. Nosisseptor aferen primer menyampaikan informasi berbahaya terhadap neuron-neuron proyeksi dalam kornu dorsalis saraf tulang belakang. Bagian dari proyeksi ini menghantarkan informasi menuju korteks somatosensoris melalui talamus, menyediakan informasi seputar lokasi dan intensitas rangsangan yang menyakitkan. Proyeksi neuron lainnya mengikutsertakan korteks cingulate dan insular melalui hubungan dalam batang otak (nukleus parabrakialis) dan amigdala, berkontribusi terhadap komponen afektif pada pengalaman nyeri. Informasi yang naik ini juga mengakses neuron-neuron pada rostral ventral medulla dan lapisan abu-abu periaqueductal otak tengah untuk melibatkan sistem umpan balik menurun yang memodulasi transmisi informasi nosisseptif melalui saraf tulang belakang.

Kornu Dorsalis: Pusat Relay Nosisepsi

Berbagai serat aferen dari nosisseptor perifer memasuki saraf tulang belakang dalam akar dorsalis, menaiki atau menuruni beberapa segmen traktus Lissauer, dan bersinapsis dengan neuron kornu dorsalis untuk integrasi primer pada informasi nosisseptif perifer. Kornu dorsalis mengandung empat komponen neuronal utama: terminal pusat pada akson-aksin aferen primer; neuron-neuron intrinsik, yang berakhir secara lokal atau meluas ke dalam beberapa segmen spinal; proyeksi neuron yang melintasi secara rostral pada lapisan putih untuk mencapai berbagai bagian otak; serta akson-akson menurun yang meluas secara kaudal dari beberapa daerah otak serta

berakhir dalam kornu dorsalis dimana mereka memainkan peran penting dalam memodulasi integrasi informasi nosiseptif.



Gambar 6-3. Representasi skematik proyeksi spinalis pada serat aferen primer. Secara umum, serat C tidak bermielinisasi bersinapsis dengan interneuron dalam lamina I (lapisan marginal) dan II (substansia gelatinosa Rolando [SGR]). Serat kutaneus A δ biasanya berproyeksi terhadap lamina I, II, dan V, serta serat A β terutama berakhir pada lamina III, IV, dan V kornu dorsalis. Serat-serat termielinisasi yang berdiameter besar menginervasi otot, sendi, dan viseral mungkin juga berakhir pada lamina I, IV-VII, dan kornu ventralis. Neuron-neuron rentang dinamis lebar order kedua (WDR) terletak dalam lamina V dan menerima masukan dari neuron nosiseptif maupun non-nosiseptif. DRG, ganglia akar dorsalis.

Berbagai terminal sentral pada aferen primer memenuhi lokasi spasial yang sangat teratur dalam kornu dorsalis. Kornu dorsalis terdiri atas enam lamina (**Gambar 6-3**). Lamina I (lapisan marginal) dan II (substansia gelatinosa) kerap kali disebut sebagai *kornu dorsalis superfisial* dan daerah primer dimana serat C aferen bersinapsis pada neuron-neuron order kedua. Lamina I mengandung baik proyeksi neuron dan interneuron, serta seluruh neuron dalam lamina II adalah interneuron kecil.

Lamina V merupakan tempat orde kedua dari neuron *wide dynamic range* (WDR) dan *nociceptive-specific* (NS) yang menerima input dari neuron nosiseptif dan nonnosiseptif. Neuron NS merespon hanya kepada stimulus yang berbahaya pada lingkungan perifer, sedangkan WDR merespon kepada stimulus berbagai tipe yang tidak berbahaya dan berbahaya, yang memberikan mekanisme kepada neuron untuk melakukan *encoding* mengenai intensitas stimulus. Kedua tipe neuron ini dipercaya menjadi persepsi yang penting dalam informasi nosiseptif. Serat myelin yang melapisi otot dan viscera berakhir di lamina I, IV hingga VII dan kornu ventralis, dan serat tanpa myelin dari organ-organ ini biasanya berakhir pada lamina I, II, V dan juga X.

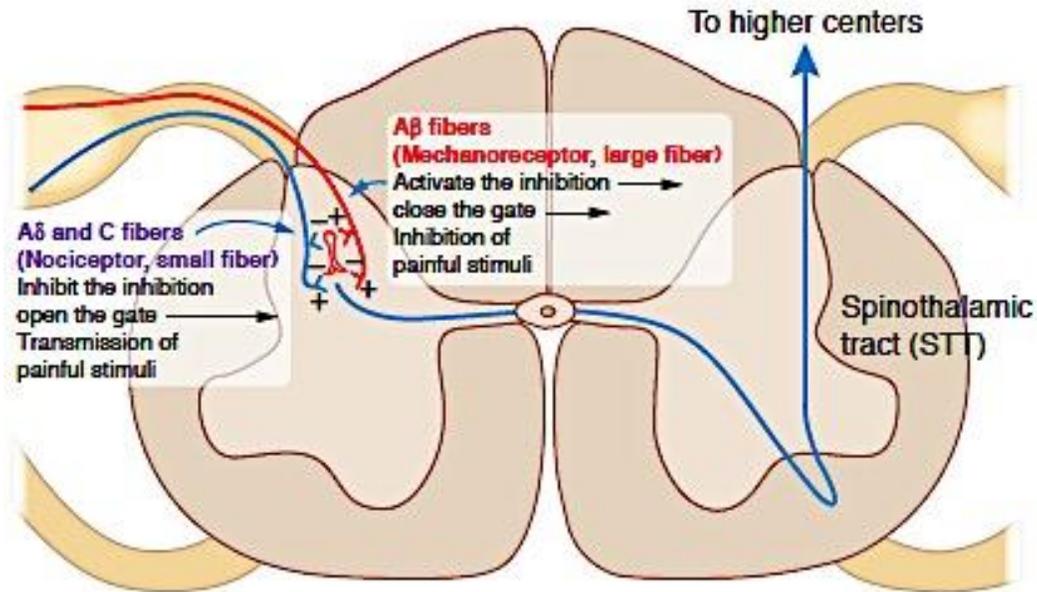
Interneuron menyusun mayoritas besar dari populasi neuron sepanjang kornu dorsalis. Banyak interneuron di kornu dorsalis memiliki akson yang masih berada di lamina yang sama dengan badan sel, dan mereka juga memberikan peningkatan pada akson yang memanjang ke lamina yang lain. Interneuron pada kornu dorsalis dapat dibagi menjadi dua tipe fungsional: sel penghambat, yang menggunakan GABA dan/atau glisin sebagai transmitter utama mereka, dan sel glutamatergik eksitator. Interneuron pada kornu dorsalis merupakan hal yang penting untuk integrasi dan modulasi dari informasi nosiseptif yang akan datang.

Proyeksi neuron dengan akson yang diproyeksikan ke otak ada dalam jumlah yang relatif besar di lamina I dan tersebar melalui bagian yang lebih dalam dari kornu dorsalis (lamina sampai VI) dan kornu ventralis. Proyeksi neuron baik lamina I serta lamina III dan IV yang mengekspresikan reseptor NK1 sangat diinervasi oleh aferen primer yang mengandung substansi P. Mereka yang berada di lamina I, bersama dengan beberapa sel proyeksi di lamina yang lebih dalam, memiliki akson yang melintasi garis tengah dan naik ke berbagai target supraspinal termasuk talamus, *midbrain* PAG, area parabrakial lateral pons, dan berbagai bagian dari formasi retikular meduler.

Dua jenis akson monoaminergik *descending* (serotoninerjik dan norepinefrinerjik) berproyeksi dari otak ke seluruh kornu dorsalis, sebagian besar berakhir di lamina I dan II, dan terlibat dalam modulasi nyeri *descending*. Akson serotoninerjik di sumsum tulang belakang berasal dari nukleus raphe meduler, sedangkan yang mengandung norepinephrine diturunkan dari sel-sel di lokus seruleus dan area yang berdekatan dengan pons.

Teori Gerbang

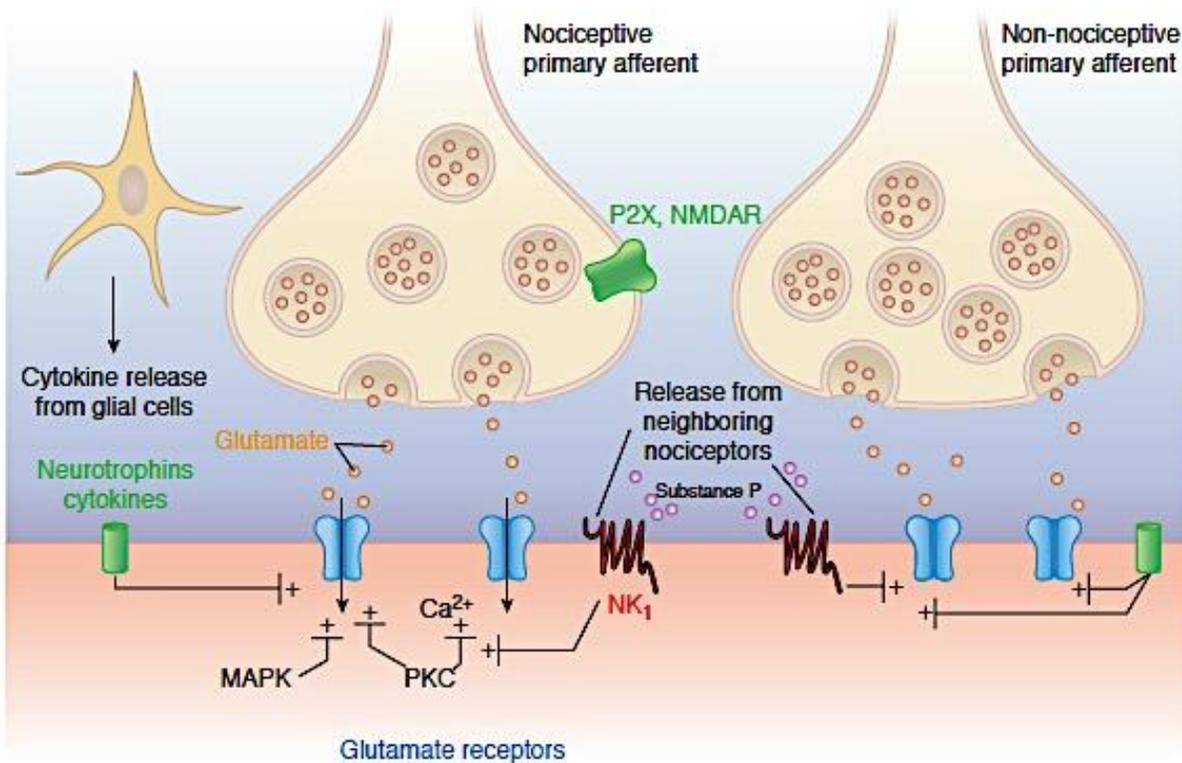
Teori nyeri tentang kontrol gerbang pertama kali diajukan oleh Ronald Melzack dan Patrick Wall pada tahun 1965 untuk menggambarkan jaringan persarafan pada modulasi nyeri (“gerbang” neurologis) pada kornu dorsalis korda spinalis. Menurut teori ini, informasi mengenai rasa sakit dihantarkan ke daerah otak supraspinal jika gerbangnya terbuka, dimana stimulus nyeri tidak dirasakan jika gerbang tersebut tertutup oleh impuls penghambat yang bersamaan (gambar 6-4). Berikut adalah contoh yang umum digunakan untuk menggambarkan bagaimana jaringan neuron ini memodulasi transmisi nyeri. Biasanya, menggosok kulit pada daerah yang menyakitkan nampaknya entah bagaimana dapat menghilangkan rasa sakit yang terkait dengan benturan siku. Dalam kasus ini, menggosok kulit mengaktifkan aferen termielinisasi berdiameter besar ($A\beta$), yang “lebih cepat” daripada serat $A\alpha$ atau serat C dalam menyampaikan informasi yang rasa sakit. Serat $A\beta$ ini memberikan informasi tentang tekanan dan sentuhan pada kornu dorsalis dan melalui beberapa pesan rasa sakit (“menutup gerbang”) yang dibawa oleh serat $A\alpha$ dan C dengan mengaktifkan interneuron penghambat di kornu dorsalis. Hipotesis ini memberikan dasar teoretis praktis untuk beberapa pendekatan seperti pijat, stimulasi saraf transkutaneous, dan akupunktur untuk mengobati rasa sakit secara efektif pada pasien klinis.



Gambar 6-4. Ilustrasi mengenai teori gerbang untuk modulasi nyeri pada kornu dorsalis spinal. Menggosok kulit secara perlahan pada area yang nyeri dan terluka tampaknya dapat meredakan sensasi nyeri. Aferen termielinisasi berdiameter besar ($A\beta$) meneruskan informasi tekanan sentuhan memiliki kecepatan konduksi yang lebih besar dibandingkan serabut $A\delta$ atau C dalam menyampaikan informasi nyeri ke kornu dorsalis. Sehingga, penggunaan stimulus mekanis yang ringan pada daerah perifer akan menyebabkan eksitasi pada serat $A\beta$ dan mengaktifkan interneuron penghambat pada kornu dorsalis dan akan menutup “gerbang” untuk sinyal nyeri yang datang secara bersamaan yang dibawa oleh serat $A\delta$ dan C. Ketika teori kontrol gerbang dianggap terlalu simple, teori ini masih menjadi kerangka konsep yang valid untuk memahami nyeri dan pengalaman yang terkait dengan nyeri.

Sentisasi Sentral pada Neuron Dorsalis

Inflamasi dan cedera pada saraf tepi dapat merubah kemampuan sinaps dan dapat menginduksi terjadinya sensitisasi sentral pada neuron kornu dorsalis dan dipertimbangkan sebagai mekanisme penting yang mendasari induksi dan berlanjutnya nyeri kronis. Sensitisasi sentral ini terjadi dengan bentuk yang berbeda dan jauh.



Gambar 6-5 Mekanisme sinaptik yang mendasari potensiasi heterosinaptik persisten yang diinduksi stimulus nosiseptif perifer pada neuron kornu dorsalis. Transmitter dan mediator yang dikeluarkan dari aferen primer dan sel mikroglial yang mengelilingi, termasuk substansi P, neurotropin dan sitokin, dapat bertindak pada jarak tertentu pada neuron kornu dorsalis untuk menghasilkan potensiasi heteosinaptik jangka panjang dari transmisi glutamatergik. Perlu diingat bahwa input dari nosiseptor dan nonnosiseptor dapat dipotensiasi. MAPK, *mitogen-activated protein kinase*; P2X, purinoreseptor; PKC, protein kinase C; NK₁, Neurokinin 1 (reseptor substansi P).

Salah satu bentuk sensitisasi sentral adalah pengaturan dari neuron kornu dorsalis, peningkatan progresif yang bergantung pada aktivitas dalam respons neuron selama rangkaian input. Pelepasan berulang nosiseptor aferen primer menghasilkan pelepasan bersama dengan glutamat neuromodulator peptidergik seperti substansi P dan CGRP dari terminal pusat nosiseptor di kornu dorsalis. *Summation* temporal dari *peptide-mediated slow excitatory postsynaptic potentials* (EPSPs) dapat mengaktifkan reseptor NMDA, dengan menghilangkan penekanan Mg²⁺ pada saluran, dan meningkatkan rangsangan neuron kornu dorsalis. Sebuah korelasi perilaku pengaturan dapat diproduksi pada manusia dengan rangsangan panas atau rangsangan mekanik yang berulang, di mana rasa sakit meningkat dengan setiap stimulus meskipun intensitas stimulus tidak

berubah. Setelah cedera saraf perifer, sentuhan ringan bisa menghasilkan rasa sakit (*allodynia*) dan sentuhan ringan yang berulang bisa menghasilkan rasa sakit yang semakin meningkat (*summation*).

Bentuk kedua dari sensitisasi sentral adalah plastisitas yang tergantung aktivitas heterosinaptik yang melampaui stimulus awal selama puluhan menit. Setelah induksi dari bentuk sensitisasi sentral yang tergantung aktivitas ini dengan singkat (selama 10 sampai 20 detik), stimulus pengkondisian nosiseptor yang intens, pada umumnya, input subliminal/*subthreshold* mulai mengaktifkan neuron kornu dorsalis sebagai hasil peningkatan keefektifan sinaptik. Peningkatan yang dimediasi oleh reseptor NMDA terhadap keefektifan sinaps ini tidak hanya terjadi pada sinaps terminal pusat nosiseptor yang diaktifkan dengan pengkondisian atau inisiasi stimulus namun juga pada sinaps yang tidak diaktifkan oleh pengkondisian atau inisiasi stimulus. (gambar 6-5). Sebagai contoh, serat-serat sensoris ambang rendah yang diaktifkan oleh stimulus yang tidak berbahaya misalnya sentuhan ringan, setelah induksi sensitisasi sentral heterosinaptik, dapat mengaktifkan neuron nosiseptif ambang tinggi, dan menghasilkan *allodynia*.

Bentuk lain dari sensitisasi sentral meliputi potensiasi jangka panjang, sensitisasi sentral yang tergantung transkripsi, hilangnya inhibisi dan penyusunan ulang dari kontak sinaptik. Yang sebelumnya mengacu pada fakta bahwa durasi singkat, stimulasi aferen utama frekuensi tinggi memang menyebabkan potensiasi pada respons yang dimediasi reseptor AMPA pada homosinaps pada neuron orde kedua. Rangsangan berbahaya pada bagian perifer dapat menghasilkan perubahan transkripsi beberapa protein yang secara kritis terlibat dalam penghantaran nyeri (misalnya *brain-derived neurotrophic factor* [BDNF] dan sitokin) pada neuron sensoris primer dan kornu dorsalis, mengubah fungsinya dan memfasilitasi transmisi rasa sakit untuk waktu yang lama. Aktivasi aferen primer A α juga dapat menyebabkan depresi transmisi jangka panjang pada sinaps aferen primer terhadap neuron penghambat di kornu dorsalis, yang berkontribusi terhadap penumpukan informasi nosiseptif. Setelah mengalami lesi pada saraf perifer, akson sentral pada serabut A β termielinisasi yang cedera tumbuh dari tempat penghentian normal mereka pada lamina yang lebih dalam (lamina II dan IV) ke lamina II dari kornu dorsalis, yang berkontribusi pada *allodynia* taktil yang diinduksi cedera saraf. Hal ini terlihat pada bukti-bukti yang menunjukkan bahwa peran penting dimainkan oleh neuroinflamasi yang dimediasi mikroglia pada plastisitas kornu dorsalis mengarah ke nyeri neuropati.

Jalur *Ascending* untuk Transmisi Nyeri

Jalur *ascending* dari tulang belakang ke lokasi di batang otak dan talamus merupakan hal yang penting untuk persepsi dan integrasi dari informasi nosiseptif. Jalur *ascending* utama yang penting untuk nyeri meliputi traktus spinotalamikus (STT, proyeksi langsung ke talamus), proyeksi spinomedular dan spinobulbar (proyeksi langsung ke wilayah kontrol homeostasis pada medula dan batang otak), dan traktus spinohipotalamikus (SHT, proyeksi langsung ke hipotalamus dan otak depan ventral). Beberapa proyeksi tidak langsung, misalnya sistem kolom dorsalis dan jalur spinoservikotalamik, juga ada untuk meneruskan informasi nosiseptif ke otak depan melalui batang otak. Jalur yang sama muncul dari nukleus sensoris dari trigeminal medulla yang juga ada untuk memproses informasi nosiseptif dari struktur wajah.

Dari semua jalur ini, STT adalah jalur yang paling berkaitan dengan rasa sakit, suhu, dan sensasi gatal. Penelitian penelusuran retrograde menunjukkan bahwa serat yang lewat di STT berasal dari neuron kornu dorsalis tulang belakang di lamina I (menerima input dari serat aferen primer A α dan C berdiameter kecil), laminae IV dan V (menerima input terutama dari serat A β berdiameter besar dari kulit), dan lamina VII dan VIII (menerima input konvergen dari kulit dan otot berdiameter besar, input sendi). Sekitar 85% sampai 90% sel neuron dengan proyeksi yang membentang melalui STT ditemukan di sisi kontralateral, dengan 10% sampai 15% pada sisi ipsilateral. Akson sel STT umumnya melintang di lubang dorsal dan ventral tulang belakang untuk mencapai *white matter* dari korda spinalis kontralateral dalam satu atau dua segmen rostral ke sel asal. STT lateral berasal terutama dari sel lamina I, dan STT anterior berasal dari sel lamina dan V yang lebih dalam. Pada STT lateral, akson dari bagian tubuh kaudal cenderung terletak lebih lateral (yaitu lebih dangkal) dalam *white matter*, sedangkan daerah rostral berada lebih medial (mendekati garis tengah). Akson STT berakhir di beberapa daerah yang berbeda pada talamus.

Proyeksi spinobulbar berasal dari neuron yang sama seperti pada STT (yaitu lamina I, V, dan VII pada kornu dorsalis spinal). Proyeksi spinal ke medula bersifat bilateral, dan proyeksi yang mengarah ke pons dan mesensefalon memiliki dominansi kontralateral. Proyeksi spinobulbar *ascending* berakhir terutama pada empat wilayah besar dari batang otak, yang meliputi wilayah kelompok sel katekolamin (A1-A7), nukleus parabrakial, PAG dan formasi retikular batang otak. Proyeksi spinal ke batang otak merupakan hal yang penting untuk integrasi aktivitas nosiseptif dengan proses yang melayani homeostasis dan perilaku.

Traktus spinohipotalamikus (SHT) berawal secara bilateral dari sel di lamina I, V, VII dan X di sepanjang tulang belakang. Akson SHT seringkali memiliki hubungan dengan diensefalon kontralateral, menyilang pada kiasma optikum, dan kemudian menurun secara ipsilateral melalui hipotalamus dan sejauh batang otak. SHT tampaknya penting untuk aspek nyeri dibidang autonomik, neuroendokrin dan emosi.

Modulasi Supraspinal dari Nosisepsi

Beberapa bagian dari otak baru-baru ini telah didefinisikan, menggunakan penelitian pada pencitraan otak manusia, sebagai kunci bahwa wilayah supraspinal terlibat dalam persepsi nosiseptif. Wilayah yang paling sering teraktifasi selama nyeri akut dan kronis meliputi SI, SII, anterior cingulate cortex (ACC), insular cortex (IC), korteks prefrontalis, talamus, dan serebelum (lihat gambar 6-2). Wilayah Otak tersebut membentuk jaringan kortikal dan subkortikal, yang mana terlibat dalam pembentukan aspek emosional dari nyeri dan modulasi sentral dari persepsi nyeri.

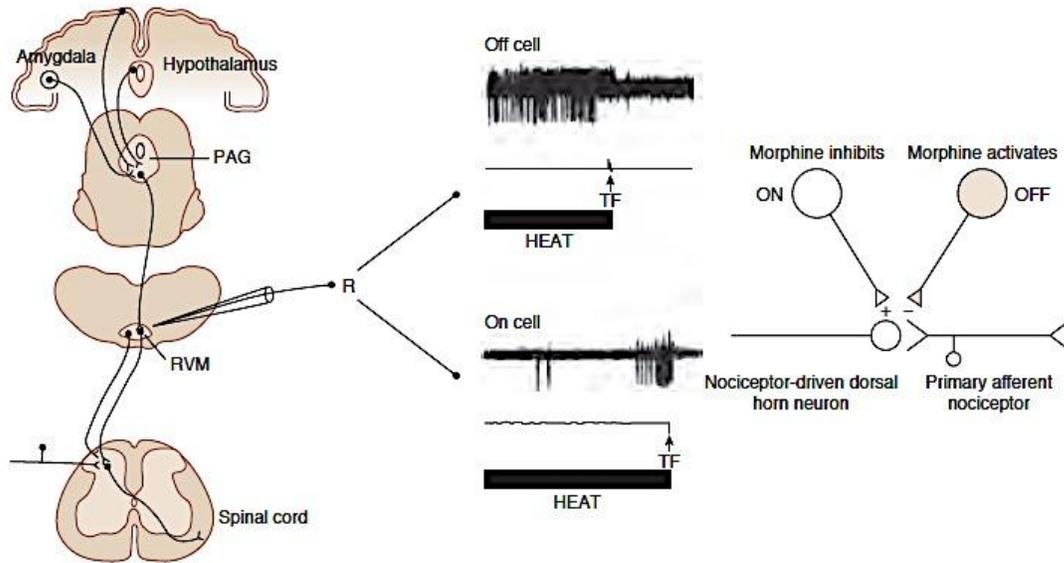
Pada primata, SI dan SII menerima input somatosensori berbahaya dan tidak berbahaya dari talamus somatosensori. Cingulate koreks menerima input dari nukleus talamus medial yang berisi neuron nosiseptif, termasuk parafascikularis nukleus dan bagian ventrokaudal dari nukleus medialis dorsalis, dan juga dari wilayah talamus lateralis. IC juga menerima input nosiseptif talamokortikal langsung pada primata. Wilayah kortikal prefrontal diaktifkan pada sejumlah penelitian pencitraan pada nyeri akut pada subyek yang normal, namun pengaktifan ini tidak sesering aktivasi yang diamati pada wilayah kortikal yang lain. Korteks prefrontal menerima input dari ACC, namun tidak ada bukti yang menyatakan bahwa korteks tersebut juga menerima input nosiseptif talamokortikal langsung. Beberapa nukleus di talamus menerima input nosiseptif dari kornu dorsalis, dan serebelum juga memiliki konektivitas timbal balik dengan tulang belakang. Aktivasi hipotalamus selama nyeri akut dan kronis kemungkinan dimediasi oleh proyeksi spinohipotalamik langsung. Daerah subkortikal lainnya, seperti striatum, *nucleus accumbens*, amigdala, hipotalamus, dan PAG juga dilaporkan aktif dalam penelitian pencitraan rasa sakit manusia.

Secara umum, korteks somatosensori (misalnya, SI dan SII) lebih penting untuk persepsi ciri sensorik (misalnya lokasi dan intensitas nyeri), sedangkan daerah limbik dan paralimbik (misalnya ACC dan IC) lebih penting untuk aspek emosi dan motivasi pada rasa sakit. Manusia yang anestesi, tanpa kesadaran akan rasa sakit, masih menunjukkan aktivasi serebelar yang diakibatkan oleh rasa nyeri yang signifikan, menunjukkan bahwa aktivitas serebelar yang menimbulkan rasa nyeri mungkin lebih penting dalam pengaturan aktivitas nosiseptif aferen daripada pada persepsi rasa sakit.

Jalur *Descending* dari Modulasi Nyeri

Hubungan antara intensitas nyeri dan stimulus perifer yang memicu sensasi nyeri bergantung pada variabel inang, termasuk hadirnya stimulus somatik lain dan faktor psikologis lain, yang meliputi gairah, perhatian, dan harapan. Beberapa mekanisme sentral juga ada untuk menghalangi atau meningkatkan saluran sentripetal dari pesan nosiseptif. Bukti-bukti menunjukkan bahwa jalur *descending* yang berawal dari wilayah suprasinal tertentu dapat meningkatkan dan menekan transmisi nosiseptif melalui kornu dorsalis, yang diistilahkan dengan *descending inhibition pathway* (DI) dan jalur fasilitasi *descending* (DF). Khususnya tidak ada pemisahan yang mutlak dan anatomik dari zat yang melayani proses-proses ini, dan stimulasi dari struktur supraspinal tunggal, melalui aksi divergen pada transmitter yang beragam dan dengan jenis reseptor yang berbeda, keduanya dapat secara simultan memicu DI dan DF.

Stimulasi elektrik pada PAG dan struktur periventrikular pada PAG dan rostral dapat menghambat aktifitas neuron nosiseptif kornu dorsalis dan refleks yang dipicu oleh stimulus yang berbahaya serta menginduksi analgesia yang dipicu stimulasi pada hewan pengerat dan manusia. Hal ini menunculkan wilayah PAG dan RVM pada batang otak karena wilayah otak yang kritis adalah yang mendasari modulasi nyeri *descending* (gambar 6-6). Neuron PAG menerima input langsung atau tidak langsung dari beberapa struktur otak, termasuk amigdala, *nucleus accumbens*, hipotalamus dan lain-lain, dengan aferen nosiseptif *ascending* dari kornu dorsalis. RVM meliputi garis Tengah nukleus raphe Magnus dan formasi retikular terdekat yang terletak ventral ke nukleus retikularis gigantosekuler. PAG dan nukleus kuniformis yang berdekatan adalah sumber utama input ke RVM. RVM menerima input dari neuron yang berisi serotonin pada raphe dorsalis dan neuron neurotensinergik pada PAG. Hubungan PAG-RVM ini merupakan hal yang penting untuk



Gambar 6-6 Sifat rumusan neuron yang memedulasi nyeri pada medula. Rekaman ekstrasel tunggal dilakukan oleh mikroelektrode yang diletakkan di rostral ventromedial medulla (RVM) saat diberikan stimulus perifer yang berbahaya (panas). Seperti yang ditunjukkan oleh gambaran oscilloscope, tembakan dari *off cell* mengaloi penghentian sesaat sebelum terjadi refleks perubahan pada ujung (yang mengindikasikan sensasi nyeri) dalam respon terhadap panas yang berbahaya, sedangkan pada *on cell* yang umum tembakan terjadi sebelum perubahan ujung. Diagram di Sebelah kanan menunjukkan on dan off cell berproyeksi ke korda spinalis, dimana mereka mengeluarkan kontrol dua Arah pada neuron nosiseptif kornu dorsalis. (Dimodifikasi dari McMahon S, Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th ed. Philadelphia. PA: Churchill Livingstone: 2006.)

modulasi nyeri. PAG hanya melakukan proyeksi minimal ke kornu dorsalis korda spinalis, dan aksi modulasi nyeri dari PAG pada korda spinalis diteruskan secara besar melalui RVM.

Neuron noradrenergik pada tegmentum pontine yang berproyeksi ke Arah spinal berkontribusi secara signifikan terhadap modulasi nyeri. Lokus seruleus dan kelompok sel noradrenergik A5 dan A7 adalah sumber utama proyeksi noradrenergik pada kornu dorsalis. Stimulasi listrik di masing-masing daerah menghasilkan analgesia perilaku dan penghambatan neuron kornu dorsalis yang dimediasi oleh reseptor spinal α -2 adrenergik.

Sistem PAG-RVM juga berkontribusi terhadap hiperalgesia dan *allodynia* pada model inflamasi dan neuropati. Data dengan jelas menunjukkan bahwa sistem PAG-RVM dapat memfasilitasi nosisepsi pada beberapa model tapi tidak semua model. Menemukan bagaimana sistem ini direkrut untuk menghambat ataupun memfasilitasi nosisepsi dalam kondisi yang berbeda merupakan tantangan yang penting untuk kedepannya memahami modulasi *descending*.

Stimulasi listrik RVM pada arus yang berbeda dapat menghasilkan inhibisi atau fasilitasi dari proses nosiseptif di kornu dorsalis, ini menunjukkan bahwa terdapat jalur *output* inhibisi dan fasilitasi yang paralel dari RVM menuju ke medula spinalis. Sebenarnya, terdapat tiga kelompok neuron yang berbeda di dalam RVM: kelompok neuron yang melakukan *firing* sesaat sebelum terjadinya *withdrawal* dari rangsangan panas yang berbahaya/noksius (neuron *on-cells*), kelompok neuron yang menghentikan *firing* sesaat sebelum terjadinya refleksi *withdrawal* (neuron *off-cells*), dan kelompok neuron yang tidak menunjukkan perubahan aktivitas yang konsisten saat refleksi *withdrawal* terjadi (sel netral; lihat Gambar 6-6). Struktur yang berasal dari *on-cells* dan *off-cells* secara khusus berproyeksi ke lamina I, II, dan V pada kornu dorsalis. Aktivasi neuron RVM dapat menghambat transmisi nosiseptif di kornu dorsalis melalui inhibisi langsung pada proyeksi-proyeksi neuron tadi atau dengan mengaktifkan interneuron penginhibisi di kornu dorsalis. Sekarang jelas terlihat bahwa *off-cells* menghasilkan efek inhibisi pada nosisepsi, dan *on-cells* menghasilkan efek fasilitasi pada nosisepsi. Sel netral adalah neuron serotonergik, dan proyeksi dari sel netral secara serentak melepaskan serotonin pada tingkat kornu dorsalis dan memodulasi aksi dari sistem modulasi nyeri *descending* lainnya melalui reseptor 5-HT₃.

Penting untuk diketahui bahwa sistem PAG-RVM juga merupakan salah satu sektor penting di otak yang mendasari proses analgesia akibat opiat. Pada RVM, reseptor opioid “ μ ” utamanya ditemukan pada *on-cells*, dan reseptor opioid “ κ ” pada *off-cells*. Agonis reseptor opioid μ , seperti morfin dan analgetik opioid lainnya, menghasilkan hiperpolarisasi post-sinaps langsung dengan adanya peningkatan konduktansi K⁺ di dalam *on-cells* di RVM. Obat-obatan tersebut juga berkerja pada pre-sinaps untuk menekan transmisi sinaptik dari GABA. Aktivasi reseptor opioid κ akan menimbulkan modulasi nyeri yang dua arah, yaitu analgesia atau antagonis dari analgesia yang dimediasi oleh reseptor opioid μ . Paparan kronis terhadap opiat akan memunculkan reseptor opioid “ δ ” fungsional pada sistem PAG-RVM, dimana munculnya reseptor opioid ini akan menimbulkan analgesia yang dimediasi oleh reseptor opioid δ .

Transisi dari Nyeri Akut menjadi Nyeri Kronis

Nyeri akut mengacu pada periode waktu yang singkat, biasanya mencakup beberapa hari hingga beberapa minggu setelah terjadinya cedera. Nyeri akut memberikan suatu mekanisme perlindungan yang penting, dimana rangsangan ini memberitahu individu untuk melindungi

bagian tubuh yang cedera agar terhindar dari cedera yang berulang, sehingga proses penyembuhan jaringan bisa terjadi. Pada umumnya, saat jaringan dalam masa penyembuhan, sensitisasi akut pada area disekitar lokasi cedera secara bertahap akan mereda, dan ambang batas sensorik akan kembali normal. Nyeri akut dan proses sensitisasi yang biasanya timbul setelah terjadinya cedera umumnya tidak akan menetap setelah cedera tersebut sembuh. Namun sebaliknya, nyeri kronis adalah rasa sakit yang persisten/terus-menerus yang menetap setelah masa penyembuhan jaringan selesai dan akan terus berlanjut hingga melampaui periode waktu penyembuhan yang seharusnya. Pada individu yang mengalami nyeri kronis, reseptor nyeri terus-menerus menyala, bahkan disaat tidak ada kerusakan jaringan. Mungkin memang tidak ada lagi cedera jaringan yang dapat dilihat secara fisik, namun respon rasa sakitnya masih tetap ada. Sebenarnya, tidak ada batasan yang jelas antara kapan nyeri akut itu berakhir dan kapan nyeri kronis akan dimulai. Terdapat dua titik batas umum yang sering digunakan dalam praktek sehari-hari, yaitu 3 bulan dan 6 bulan setelah pertama kali terjadi cedera, karena kemungkinan nyeri yang timbul akan menghilang seiring dengan waktu dan kemungkinan nyeri kronis untuk menetap akan terus meningkat. Pada akhir-akhir ini, meskipun sudah ditemukan kemajuan dalam teknik manajemen nyeri akut, nyeri kronis tetap saja muncul dalam jumlah yang signifikan bahkan setelah pasien menjalani prosedur pembedahan yang paling umum.

Meskipun sensitisasi dari neuron nosiseptif perifer dan sentral diduga mendasari proses peralihan dari nyeri akut ke nyeri kronis, bukti lainnya juga menunjukkan bahwa respon psikologis masing-masing individu setelah terjadinya cedera serta modifikasi epigenetik yang terjadi akibat adanya rangsangan noxius pada PNS dan SSP ternyata juga terlibat didalam proses timbul dan menetapnya nyeri kronis. Studi terbaru menunjukkan bahwa pasien-pasien nyeri pinggang subakut yang memiliki pengalaman afektif yang negatif (depresi dan kemampuan adaptif yang buruk) akan memiliki konektivitas fungsional nukleus akumben yang lebih besar dengan korteks prefrontalis, yaitu suatu area di otak yang memproses emosi dan penghargaan (*reward*), dan individu-individu seperti inilah yang rentan untuk menderita rasa nyeri yang persisten.

Psikobiologi dari Nyeri

Pengalaman emosional yang tidak menyenangkan adalah suatu fitur intrinsik yang tidak diinginkan oleh pasien ketika mengalami suatu pengalaman rasa nyeri. Perasaan tidak nyaman, ketakutan akan rasa sakit, dan kecemasan adalah respon psikologis yang paling sering ditemukan pada pasien-pasien yang menderita nyeri, walaupun respon emosional lainnya, seperti depresi, rasa marah, rasa jijik dan perasaan bersalah juga kadang ditemukan pada pasien-pasien tersebut.

Kualitas afektif dari nyeri ditransmisikan dan diproses melalui jalur (*pathway*) yang sama dengan jalur transmisi sensoris dari nyeri. Informasi nosiseptif di perifer disampaikan melalui traktus spinoretikularis menuju ke struktur diensefalon dan telensefalon, termasuk juga ke talamus medial, hipotalamus, amigdala, dan korteks limbik. Sensitisasi sentral dan adaptasi plastisitas sinaptik terjadi di area-area otak tersebut dan kemudian akan berkontribusi pada timbul dan menetapnya stres emosional yang sering menyertai rasa nyeri.

Interaksi intrinsik terjadi diantara komponen sensorik dan komponen afektif dari rasa nyeri. Meskipun kualitas afektif dari suatu pengalaman nyeri sangatlah bervariasi pada masing-masing individu, kebanyakan pasien yang mengalami nyeri akut atau nyeri kronis akan menunjukkan kelainan emosional, kelainan perilaku, atau kelainan sosial yang bermakna. Meskipun gejala afektif ini secara bertahap akan berkurang, sebagian besar pasien yang menderita nyeri kronis dapat mengalami depresi, kecemasan, defisit kognitif seperti gangguan memori, dan komponen psikologis negatif lainnya dari rasa nyeri. Selain itu, bukti lainnya juga menunjukkan bahwa stres emosional yang berat dapat memicu rasa nyeri baru atau memperburuk rasa nyeri yang sedang berlangsung pada pasien-pasien yang memiliki pengalaman nyeri sebelumnya.

Beberapa Jenis Nyeri Spesifik

Nyeri Neuropatik

Nyeri neuropatik adalah nyeri yang menetap setelah cedera jaringan telah sembuh dan ditandai dengan penurunan ambang batas sensorik dan nosiseptif (alodinia dan hiperalgesia). Cedera saraf perifer akibat trauma, pembedahan, atau penyakit (contohnya diabetes) sering kali menimbulkan komplikasi berupa nyeri neuropatik. Pasien kanker memiliki risiko yang lebih tinggi untuk menderita nyeri neuropatik yang disebabkan oleh radioterapi atau berbagai macam agen kemoterapi. Meskipun nyeri akut dan inflamasi biasanya dianggap sebagai suatu mekanisme

adaptif dari sistem nyeri untuk memberikan peringatan dan perlindungan, nyeri neuropatik sebenarnya mencerminkan fungsi maladaptif (patofisiologis) dari sistem nyeri yang telah rusak. Pada kebanyakan pasien, nyeri neuropatik akan menetap sepanjang hidupnya dan akan memberikan dampak negatif pada kualitas hidup dari segi fisik, emosional, dan juga sosial. Saat ini, keefektifan terapi nyeri neuropatik masih bersifat terbatas, dimana hanya sebagai terapi simptomatik untuk nyeri neuropatik. Opioid, gabapentin, amitriptilin, dan preparat kanabis telah dicoba dan keefektifan terapi ini terbukti masih terbatas. Proses patofisiologis dari nyeri neuropatik memiliki ciri khas berupa respon neuroinflamasi yang muncul setelah terjadinya aktivasi dari sistem kekebalan tubuh nonspesifik (*innate immune system*). *Toll-like receptor 2* dan 4 (TLR2 dan TLR4) yang ditemukan pada mikroglia tampaknya memicu aktivasi glial, yang memulai jalur proinflamasi dan transduksi sinyal yang akhirnya memicu produksi dari sitokin proinflamasi. Alodinia yang sudah terjadi dapat dikembalikan dengan antagonis reseptor TLR4 yang diberikan secara intratekal, yang mencegah aktivasi dari faktor transkripsi NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) dan mencegah overproduksi TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*) di dalam medula spinalis setelah terjadinya cedera saraf skiatik. *Central cannabinoid receptor 2* (CB₂) tampaknya memiliki peran protektif dan administrasi agonis reseptor CB₂ dapat menumpulkan respon neuroinflamasi dan dengan ini dapat mencegah terjadinya neuropati perifer dengan menghalangi jalur-jalur sinyal tertentu.

Gambaran patologis umum dari kerusakan saraf meliputi terjadinya mielinisasi/demielinisasi segmental yang abnormal serta aksonopati, dimulai dari terjadinya defisit transpor metabolik dan aksoplasmik hingga terjadinya transeksi akson yang nyata (aksotomi). Setelah cedera saraf terjadi, *stump* proksimal dari akson akan menutup dan membentuk suatu pembengkakan terminal atau "*end bulb*", dan sejumlah prosesus halus (tunas seperti "kecambah") akan mulai tumbuh dari *end bulb* dalam kurun waktu 1 atau 2 hari. Tunas yang mulai tumbuh ini biasanya memanjang didalam tabung endoneurial mereka dan akan mengembalikan sensasi normal pada target perifer yang sesuai. Namun, saat pertumbuhan akson terhambat, seperti yang terjadi pada amputasi anggota gerak tubuh/ekstremitas, *end bulb* beserta tunasnya akan membentuk suatu massa kusut di ujung saraf, yang disebut dengan suatu neuroma ujung saraf (*nerve-end neuroma*). Biasanya, ektopik *firing* yang dihasilkan oleh *end bulb* dan tunasnya di dalam neuroma, dan oleh badan sel pada DRG, secara signifikan berkontribusi terhadap

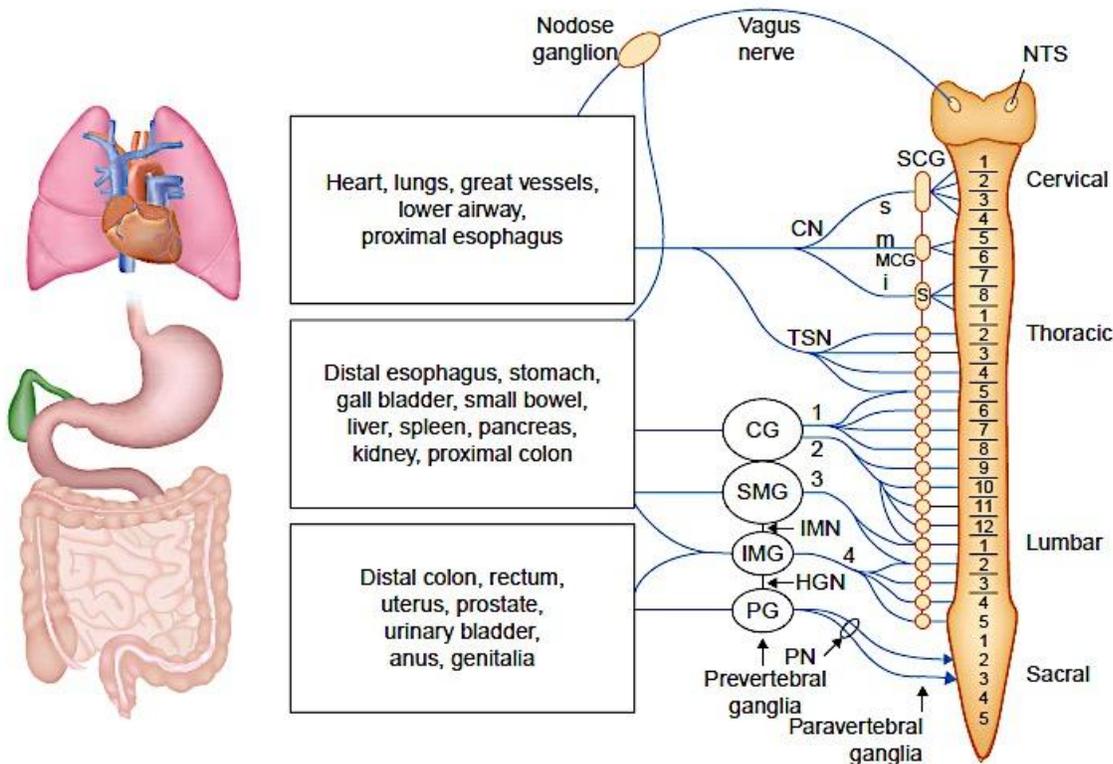
hipersensitivitas nosiseptif dan mekanosensitifitas ektopik yang timbul setelah terjadinya cedera saraf.

Nyeri Viseral

Walaupun nyeri somatik dapat dengan mudah dilokalisir dan ditandai oleh sensasi yang jelas, namun nyeri viseral bersifat difus dan sulit dilokalisir, biasanya mengacu pada area-area somatik (contohnya, otot dan kulit), dan biasanya diasosiasikan dengan reaksi emosional dan otonom yang lebih kuat. Nyeri viseral sering dihasilkan oleh stimuli yang berbeda dari stimuli untuk aktivasi nociceptors somatik. Karakteristik ini mungkin disebabkan oleh adanya inervasi saraf ganda dan struktur yang unik dari ujung reseptif viseral.

Di antara semua jaringan di dalam tubuh, visera bersifat unik karena masing-masing organ menerima persarafan dari dua jenis kelompok saraf, yaitu nervus vagal dan nervus spinalis atau *pelvic nerve* dan nervus spinalis, dan inervasi aferen viseral juga lebih jarang dibandingkan dengan inervasi somatik. Serabut aferen viseral di medula spinalis memiliki badan sel yang terletak di *dorsal root ganglia* (DRG) dan berakhir di dalam kornu dorsalis spinalis. Terminasi sentral dari aferen viseral di nervus spinalis terjadi pada lamina I, II, V, dan X dan penyampaian informasi sensorik viseral adalah melalui traktus spinotalamikus yang kontralateral atau kolumna dorsalis yang ipsilateral ke area otak di supraspinal. Neuron-neuron spinalis ini juga menerima input konvergen dari struktur viseral dan struktur somatik lainnya, sehingga memberikan dasar struktural untuk *referred pain*; sebagai contoh, nyeri pada rahang kiri dan lengan kiri yang menyertai iskemia miokard biasanya dimediasi oleh konvergensi dari area sensori viseral dan juga somatik. Struktur saraf lainnya yang menyampaikan informasi nyeri dari organ-organ di rongga toraks dan abdomen adalah nervus vagus, yang memiliki badan sel di ganglion nodosum dan terminal sentral didalam nukleus traktus solitarius. Inervasi aferen vagus memainkan peran penting dalam munculnya reaksi otonom dan emosional yang menonjol pada penyakit-penyakit viseral yang diasosiasikan dengan rasa nyeri (Gambar 6-7). Mayoritas serabut aferen viseral adalah berupa serabut A δ yang bermielin tipis atau serabut C yang tidak termielinisasi dengan ujung-ujung saraf bebas yang tidak terselubung (*unencapsulated*), dan sejumlah kecil serabut A β yang diasosiasikan dengan badan Pacini di mesenterium. *Mechanosensitive endings* dengan diferensiasi terbaik terdapat pada *intraganglionic laminar endings* (IGLEs) dan susunan intramuskular yang terkait dengan serat-serat aferen vagal yang menginervasi gaster. Sebagian besar neuron sensori viseral

ini mengandung substansia P dan/atau CGRP, dan mereka juga mengekspresikan reseptor faktor pertumbuhan saraf yaitu TrkA. Biomarker-biomarker tersebut akan meningkat secara signifikan dan nociceptor juga akan tersensitisasi saat peradangan viseral terjadi. Tidak seperti stimuli noxius yang menginduksi nyeri somatik, banyak juga stimuli yang merusak (seperti pemotongan, pembakaran, penjepitan) tidak akan menimbulkan rasa sakit saat dilakukan pada struktur viseral. Aktivasi nociceptor viseral umumnya disebabkan oleh iskemia, peregangan ligamen, spasme otot polos, atau distensi dari struktur-struktur berongga seperti kantong empedu, duktus biliaris komunis, atau ureter. Rangsangan-rangsangan tersebut terjadi akibat proses patologis viseral, dan rasa nyeri yang ditimbulkan dapat berfungsi sebagai mekanisme untuk bertahan hidup dengan dilakukannya imobilitas.



Gambar 6-7 Inervasi viseral. Nervus vagus, dengan badan sel di ganglion nodosum dan terminal sentral di nukleus traktus solitarius (NTS), menginervasi organ-organ di dalam rongga toraks dan abdomen. Saraf aferen dengan serabut terminal di medula spinalis menginervasi organ-organ yang sama di dalam toraks dan abdomen begitu juga organ-organ yang terletak di dasar panggul. Aferen viseral di tulang belakang masuk melalui ganglia pre dan/atau paravertebral menuju ke medula spinalis; tubuh sel mereka terletak di *dorsal root ganglia* (tidak diilustrasikan). Ganglia Prevertebral: CG, *celiac ganglion*; SMG, *superior mesenteric ganglia*; IMG, *inferior mesenteric ganglia*; and PG, *pelvic ganglion*. Ganglia paravertebral: SCG, *superior cervical ganglia*; MCG, *middle cervical ganglia*; and S, *stellate ganglion*. Persarafan: CN, *cardiac nerves* (s, superior; m, middle; i, inferior); TSN, *thoracic splanchnic nerves* (1, paling besar; 2, sedang; 3, paling kecil; 4,

nervus splanikus lumbalis); IMN, *intermesenteric nerve*; HGN, *hypogastric nerve*; dan PN, *pelvic nerve*. (Dikutip dari McMahon S, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2006.)

Sindroma Nyeri Regional yang Kompleks

Klasifikasi Nyeri Kronis dari *International Association for the Study of Pain* (IASP) mendefinisikan sindroma nyeri regional yang kompleks (*complex regional pain syndrome – CRPS*) sebagai "berbagai kondisi menyakitkan setelah terjadinya cedera, yang muncul secara regional dengan gejala abnormal didominasi oleh regio distal, baik tingkat dan durasinya telah melebihi perjalanan klinis yang seharusnya, dimana sering mengakibatkan penurunan fungsi motorik yang signifikan, dan menunjukkan perkembangan yang bervariasi dari waktu ke waktu. Sindroma nyeri kronis ini memiliki karakteristik klinis yang berbeda seperti nyeri spontan, alodinia, hiperalgesia, edema, kelainan otonom, gangguan gerakan aktif dan pasif, dan perubahan trofik pada kulit dan jaringan subkutan. Terdapat dua jenis CRPS, tipe I (distrofi reflek simpatik) dan tipe II (kausalgia), yang dibedakan dengan adanya suatu cedera saraf mayor yang dapat diidentifikasi dalam CRPS II dan tidak adanya cedera saraf mayor pada CRPS I. CRPS I lebih sering terjadi daripada CRPS II, dan populasi penderita lebih sering adalah wanita dibandingkan dengan laki-laki (2:1 hingga 4:1). Insiden kejadian CRPS I adalah sebesar 1% hingga 2% pada fraktur, 12% pada lesi otak, dan 5% pada infark miokard, dan kejadian CRPS II pada cedera saraf perifer bervariasi dari 2% hingga 14% pada kasus-kasus yang berbeda, dengan nilai rata-rata sebesar 4%.

Kriteria klinis IASP berikut diterapkan untuk mendiagnosis CRPS. CRPS tipe I: (a) tipe I adalah sindroma yang muncul setelah mengalami kejadian yang berbahaya/noksius; (b) terjadi nyeri spontan atau alodinia/hiperalgesia, yang tidak hanya terbatas pada satu area saraf perifer saja, dan sifatnya tidak proporsional dengan peristiwa penyebab nyeri tersebut; (c) ditemukannya edema atau bekas edema, abnormalitas pada aliran darah kulit, atau aktivitas sudomotor yang abnormal di area nyeri sejak terjadinya peristiwa penyebab nyeri; dan (d) diagnosis ini dieksklusi apabila kondisi/penyebab dari rasa nyeri dan disfungsi jaringan telah ditemukan. CRPS tipe II: (a) tipe II adalah sindrom yang muncul setelah terjadinya cedera saraf; terjadi nyeri spontan atau alodinia/hiperalgesia dan tidak hanya terbatas pada area saraf yang cedera saja; (b) ditemukannya edema atau bekas edema, abnormalitas pada aliran darah kulit, atau aktivitas sudomotor yang

abnormal di area nyeri sejak terjadinya peristiwa penyebab nyeri; dan (c) diagnosis ini dieksklusi apabila kondisi/penyebab dari rasa nyeri dan disfungsi jaringan telah ditemukan.

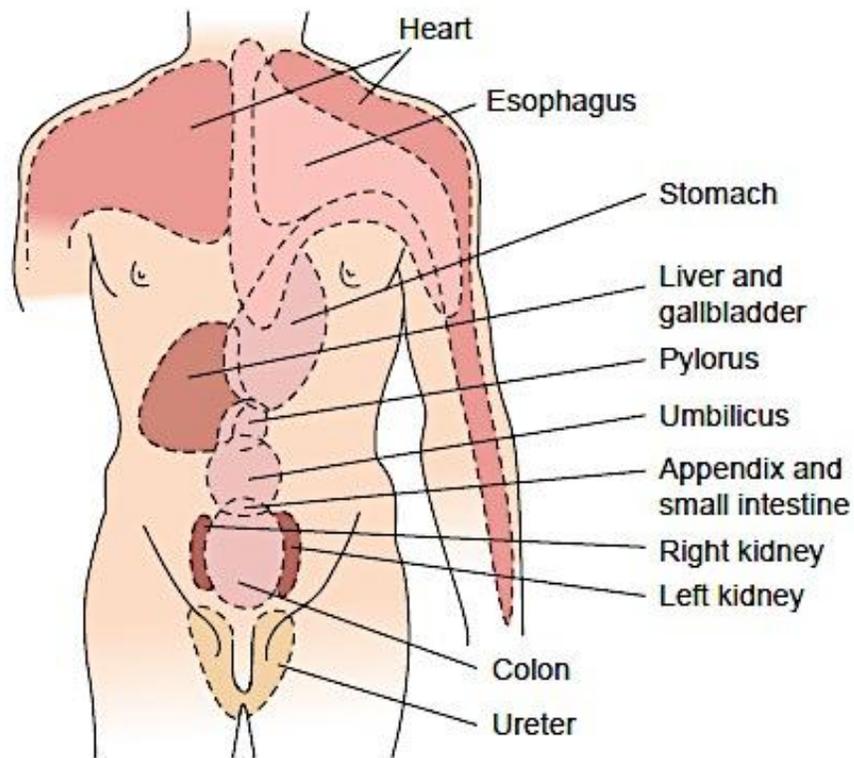
Mekanisme yang mendasari patogenesis CRPS masih belum jelas, walaupun sudah diakui bahwa CRPS adalah penyakit neurologis yang melibatkan sistem otonom, sensorik, dan motorik serta area kortikal yang terlibat dalam pemrosesan informasi kognitif dan afektif, dan komponen inflamasi nampaknya berperan penting dalam fase akut penyakit ini. Regimen pengobatan yang efektif untuk CRPS sampai saat ini masih sangat sedikit.

Nyeri pada Neonatus dan Bayi

Banyaknya bukti yang ada saat ini telah dapat mengesampingkan pemikiran usang bahwa anak kecil tidak merasakan sakit karena PNS dan SSP mereka masih imatur. Respon terhadap rangsangan somatik dimulai pada hari ke 15 (E15, dimana usia kehamilan adalah 21,5 hari) pada janin tikus, dan janin manusia mengembangkan persepsi nyeri pada usia kehamilan 23 minggu. Maturitas perilaku terhadap nyeri saat postnatal berkembang dengan cepat pasca kelahiran. Biasanya, bayi baru lahir dan anak-anak memiliki ambang batas nyeri yang jauh lebih rendah daripada orang dewasa dan respon mereka terhadap nyeri juga sangat berlebihan. Beberapa studi klinis mengungkapkan tentang efek jangka panjang dari pengalaman nyeri saat neonatal, yang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia kehamilan saat lahir, lamanya dirawat di unit perawatan intensif, intensitas stimulus dan gaya mengasuh anak. Balita dan remaja ternyata menunjukkan hipersensitivitas jangka panjang terhadap rangsangan nyeri setelah mengalami pengalaman yang menyakitkan saat masih neonatus. Temuan ini menekankan tentang pentingnya penanganan nyeri yang optimal pada neonatus dan bayi.

Asal usul Embriologi dan Lokalisasi Nyeri

Pada medula spinalis, lokasi jalannya serabut aferen viseral untuk masing-masing organ akan bergantung pada segmen (dermatom) tubuh awal dimana organ-organ tersebut berkembang pada saat fase embrio. Ini menjelaskan bagaimana fenomena nyeri dapat terjadi pada lokasi atau area yang jauh dari jaringan yang sebenarnya menjadi penyebab nyeri itu sendiri (Gambar 6-8). Contohnya, jantung berasal dari leher dan torakal bagian atas sehingga aferen viseral berjalan memasuki medula spinalis dari C3 sampai C5. Akibatnya, nyeri pada iskemia miokard akan meluas ke leher dan juga lengan. Kandung empedu berasal dari segmen torakal kesembilan, sehingga aferen viseral dari kantong empedu memasuki medula spinalis di T9. Spasme otot lurik yang disebabkan oleh kerusakan jaringan di sekitarnya juga bisa menjadi penyebab *referred pain*. Misalnya, nyeri dari ureter dapat menimbulkan reflek spasme pada otot-otot lumbal.



Gambar 6-8 Luas permukaan *referred pain* dari berbagai organ viseral yang berbeda-beda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain*. 1996;67:3-6;discussion 209-211
2. Glajchen M. Chronic pain: treatment barriers and strategies for clinical practice. *J Amn Board Fam Pract*. 2001; 14:211-218
3. Helmick CG, Lawrence RC, Pollard RA, et al. Arthritis and other rheumatic conditions: who is affected now, who will be affected later? National Arthritis Data Workgroup. *Arthritis Care Res*. 1995;8: 203-211.
4. Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev* 2012;92:1699-1775
5. Chen Y, Zhang YH, Bie BH, et al. Sympathectomy induces novel purinergic sensitivity in sciatic afferents. *Acta Pharmacol Sin*. 2000;21:1002-1004
6. Bie B, Zhao ZQ. Peripheral inflammation alters desensitization of substance P-evoked current in rat dorsal root ganglion neurons. *Eur J Pharmacol*. 2011;670:495-499
7. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139:267-284
8. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10:895-926
9. Xu JT, Xin WJ, Wei XH, et al. p38 activation in uninjured primary afferent neurons and spinal microglia contributes to the development of neuropathic pain induced by selective motor fiber injury. *Exp Neurol*. 2007;204:355-365
10. Shi T, Apkarian AV. Morphology of thalamocortical neurons projecting to the primary somatosensory cortex and their relationship to spinothalamic terminals in the squirrel monkey. *J Comp Neurol*. 1995;361:1:-24
11. Bie B, Brown DL, Naguib M. Synaptic plasticity and pain aversion. *Eur J Pharmacol*. 2011;667:26-31
12. Millan JS. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:335-747
13. Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1985;308:361-374

14. Pain ZZ, Tershner SA, Fields HL. Cellular mechanism for anti analgesic action of agonists of the kappa-opioid receptor. *Nature*. 1997;389:382-385.
15. Vaughan CW, Ingram SL, Connor MA, et al. How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. *Nature*, 1997;390:611-614
16. Bie B, Pain Z, Presynaptic mechanism for anti-analgesic and anti-hyperalgesic action of kappa-opioid receptors. *J Neurosci*. 2003;33:7262-7268
17. Ma J, Zhang Y, Kalyuzhny AE, et al. Emergence of functional deltaopioid receptor induced by long-term treatment with morphine. *Mol Pharmacol*. 2006;69:1137-1145.
18. Melloh M, Elfering A, Egli Presland C, et al. Preciding the transition from acute to persistent low back pain. *Occup Med (Lond)*. 2011;61:127-131
19. Jensen MP, Chodroff MJ, Dwrokin RH. The Impact of neuropathic pain on health-related quality of life:review and implication. *Neurology*.2007;68:1178-1182
20. Baliki MN, Petre B, Torbey S, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*. 2012;15:1117-1119
21. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med*. 1999;159:1931-1937
22. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, et al Narrative review: the promotion of gabepentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med*. 2006;145:284-293
23. Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, et al. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PloS One*. 2010;5:e14433
24. AkiraS, Takeda K, Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:499-511
25. Lehnardt S, Massillon L, Follett P, et al. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-Like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8514-8519
26. Hutchinson MR, Zhang Y, Brown K, et al. Non-stereoselective reversal of neuropathic pain by naloxon and naltrexone: Involvement of toll-like receptor 4 (TLR4). *Eur J Neurosci*. 2008;28:20-29

27. Bettoni I, Comelli F, Rossini C, et al. Glial TLR4 receptor as new target to treat neuropathic pain: efficacy of a new receptor antagonist in a model of peripheral nerve injury in mice. *Glia*. 2008;56:1312-1319.
28. Naguib M, Diaz F, Xu J, et al. MDA7: a novel selective agonist for CB2 receptors that prevent allodynia in rat neurophatic pain moodels. *Br J Pharmacol*. 2008;155:1104-1116
29. Naguib M, Xu JJ, Diaz P, et al Prevention of paclitaxel-induced neuropathy through activation of the central cannabinoid type 2 receptor system. *Anesth Analg*. 2012;114:1104-1120
30. Pan ZZ, A Life switch in pain, *Pain*. 2012;153:738-739