



Review

MEKANISME SELULER DAN MOLEKULER PASCA CEDERA SARAF TEPI DALAM MENIMBULKAN NYERI NEUROPATIK

David Pakaya^{1,2*}, Aditya Kurniawan³, Eileen Euides⁴, Yustina Andwi Ari. Sumiwi⁵

¹Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako, Palu

²Rumah Sakit Umum Tadulako, Palu

³Jurusan Pendidikan Biologi Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember, Jember

⁴RSUD Kolonodale, Kabupaten Morowali Utara

⁵Departemen Histologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Email Corresponding:

david_pakaya@untad.ac.id

Page : 1-6

Kata Kunci :

Nyeri neuropati, cedera, mekanisme

Keywords:

neuropathic pain, injury, mechanism

Article History:

Received: 05-10-2022

Revised: 12-10-2022

Accepted: 13-10-2022

Published by:

Tadulako University,
Managed by Faculty of Medicine.

Email: fk@untad.ac.id

Address:

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Nyeri neuropatik merupakan kondisi tidak nyaman yang banyak dikeluhkan oleh pasien. Kondisi ini muncul sebagai akibat gangguan fungsi maupun kerusakan pada sistem saraf yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti iskemia, inflamasi, gangguan metabolik maupun cedera. Cedera pada saraf tepi dapat memicu terjadinya nyeri neuropatik melalui serangkaian respon seluler dan molekuler. Tulisan ini akan menjelaskan mekanisme respon seluler dan molekuler tersebut untuk memahami pathogenesis, diagnosis, terapi dan rehabilitasinya.

ABSTRACT

Neuropathic pain is an uncomfortable condition that many patients complain. This condition arises as a result of dysfunctioning or the nervous system damage that caused by multifactors such as ischemia, inflammation, metabolic disorders or injury. The peripheral nerves injury can determine the neuropathic pain that through from cellular and molecular responses. This paper will describe the mechanisms of cellular and molecular response to understand the pathogenesis, diagnosis, therapy and rehabilitation of neuropatik pain.

PENDAHULUAN

Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang timbul oleh adanya lesi ataupun gangguan fungsi primer maupun kerusakan pada sistem saraf, baik sistim saraf pusat maupun sistem

saraf tepi. Rusaknya saraf ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, mulai dari iskemia, inflamasi, gangguan metabolik maupun cedera.^{1,2} (Schmid *et al.*, 2014; Emril *et al.*, 2015).

Terjadinya cedera saraf tepi akan menghasilkan respon seluler dan molekuler, yang berespon terhadap timbulnya nyeri neuropatik. Patofisiologi nyeri neuropatik sangat kompleks, melibatkan serabut saraf bermielin (serabut saraf A β) maupun tidak bermielin (serabut saraf A δ dan C).^{1,2,3} Sel saraf tepi yang rusak terutama pada selubung mielin menyebabkan konduksi sinyal disepanjang saraf akan terganggu.^{3,4} Studi ini bertujuan untuk menjelaskan mekanisme seluler dan molekuler dalam menimbulkan nyeri neuropatik pasca cedera saraf tepi.

CEDERA SARAF TEPI

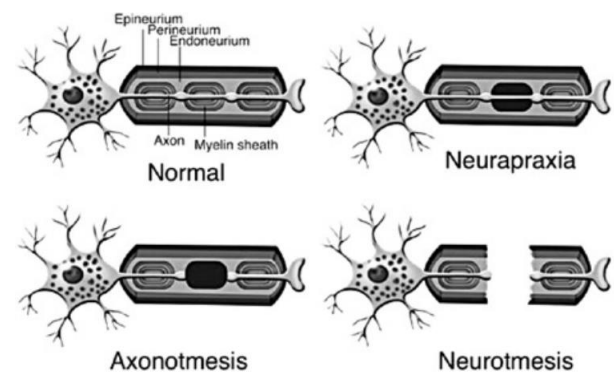
Cedera saraf tepi akan menyebabkan gangguan fungsi neuronal.⁵ Berdasarkan etiologinya cedera saraf tepi dapat diakibatkan oleh hal-hal berikut:^{5,6,7} a). Trauma tumpul yang dapat menyebabkan iskhemis misalnya pada penekanan lama. Paling sering berupa kompresi, saat terjadi kompresi jaringan ikat tidak mengalami kerusakan, namun dapat terjadi pemutusan akson. b). Trauma tajam dapat menyebabkan laserasi saraf tepi baik parsial maupun komplit. c). Trauma traksi (tarikan) akibat regangan yang melebihi batas maksimal dan terjadi secara mendadak sehingga dapat menyebabkan robekan saraf perifer parsial maupun komplit.

Berdasarkan derajat berat ringannya suatu cedera saraf tepi Seddon membagi menjadi 3 jenis yang dapat dilihat pada gambar 1. adapun ke-3 jenis derajat cedera tersebut yaitu:^{6,8,9} a). *Neurapraxia*, merupakan cedera saraf derajat paling ringan. Kondisi saraf tepi yang mengalami kompresi ringan dan merusak selubung mielin di lokasi cedera, namun akson tetap dalam keadaan utuh, sehingga menyebabkan perlambatan daya konduksi. b). *Axonotmesis*, merupakan cedera saraf yang ditandai kerusakan pada akson dan mielin, tetapi struktur mesenkimnya (perineurium dan

epineurium) masih tetap utuh. c). *Neurotmesis*, merupakan cedera saraf derajat paling berat. Ditandai adanya diskoneksi dan gangguan fungsional yang komplit pada saraf. Akson dan struktur mesenkimnya putus atau sobek. Pada kondisi ini degenerasi Wallerian terjadi pada bagian distal, namun, proses ini tidak dapat membantu regenerasi karena pembungkusan akson ikut terputus.

MEKANISME SELULER CEDERA SARAF TEPI

Pada cedera saraf tepi, ada tiga proses patologi yang mendasari yaitu: (1) Degenerasi Wallerian, yaitu terjadinya degenerasi sekunder pada mielin aksonal yang meluas ke proksimal dan distal dari tempat akson terputus. (2) Demielinisasi segmental, yaitu terjadinya destruksi mielin yang melibatkan sel Schwann, tanpa adanya kerusakan akson. (3) Degenerasi aksonal, yaitu terjadinya degenerasi pada bagian distal akson saraf perifer dan beberapa tempat ujung akson sentral kolumna posterior medulla spinalis. Mekanisme patologis yang terjadi setelah cedera saraf tepi ini bermanifestasi terhadap timbulnya nyeri neuropatik.¹⁰



Gambar 1. Gambar skematik serabut saraf yang normal dan derajat cedera saraf menurut klasifikasi Seddon.⁹

Munculnya jejas setelah cedera, akan membentuk dua segmen, segmen distal yang berada setelah cedera dan segmen proksimal

yang masih bersambungan dengan badan sel. Ujung proksimal akson selanjutnya akan mengalami udem dan terjadi degenerasi *retrograde*. Ujung proksimal akan terus tumbuh selama badan sel saraf masih intak. Jejas ini akan merangsang sel Schwann bersama makrofag untuk memfagosit berbagai debris *myelin associated glycoprotein* (MAG). Fagositosis ini terjadi pada bagian distal akson yang rusak. Segmen distal yang putus akan mengalami degenerasi Wallerian.¹¹

Cedera pada saraf perifer juga dapat menyebabkan sekitar 10-30% neuron di ganglion sensorik cenderung mengalami apoptosis. Proporsi kematian neuronal bervariasi pada model cedera yang berbeda dan dalam jangka waktu yang berbeda.^{12,13} Perubahan dalam badan sel saraf setelah pemutusan akson akan terjadi *kromatolisis retrograd*, yaitu hilangnya badan basofilik sitoplasma (substansi Nissl/retikulum endoplasma kasar), berkurangnya jumlah ribosom, dan munculnya banyak neurofilamen. Pada umumnya, makin banyak aksoplasma terlepas dari badan sel, makin banyak pula kromatolisisnya. Bila akson terpotong dekat ujung distalnya hampir tidak menimbulkan respons apa-apa. Sebaliknya, jika kerusakan terjadi dekat badan selnya, sel tersebut mungkin akan mati, karena reaksi kromatolisis berakibat lisis dari neuron tersebut. Kromatolisis perifer yang cepat timbul setelah cedera neuron adalah langkah mendekati kematian sel, sedangkan reaksi lambat adalah tanda berlangsungnya pemulihan.¹⁴

Apoptosis ataupun nekrosis yang terjadi akibat cedera pada sel saraf ini akan merilis *high-mobility group box 1 protein* (HMGB1) atau amphoterin dari nukleus ke sitoplasma, dan ekstraseluler. Protein ini berperan sebagai molekul *damage associated molecular patterns* (DAMPs) yang dapat mengaktifkan sistem imun adaptif. Rilisnya protein ini menjadi

mediator inflamasi (sitokin) endogen melalui *toll like receptor-2* (TLR-2), TLR-4 dan *receptor for advanced glycation endproducts* (RAGE) yang dapat mempengaruhi neuron dan glia disekitarnya, sehingga berkontribusi terhadap timbulnya nyeri neuropatik.¹⁵

MEKANISME SELULER CEDERA SARAF TEPI

Cedera pada saraf tepi selanjutnya dapat memicu terjadinya keadaan nyeri (hiperalgesia dan allodynia) secara persisten. Melalui serangkaian mekanisme molekuler yang muncul dari ujung akson atau DRG pada saraf yang mengalami cedera. Mekanisme molekuler yang terjadi adalah sebagai berikut:^{1,2,16}

- a. Perubahan ekspresi kanal. Peningkatan ekspresi berbagai saluran natrium di neuroma maupun di DRG, akan menurunkan ekspresi saluran kalium dan meningkatkan ekspresi $\alpha 2\delta 1$, sebagai subunit tambahan dari *voltage-gated calcium channels* (VGCCs), subunit ini memfasilitasi peradangan ke dalam membran. VGCCs sangat penting dalam mengendalikan pelepasan neurotransmitter, yang beberapa diantaranya berhubungan dengan rangsang nyeri. Masuknya ion kalsium melalui pompa ion ke dalam akson akan mengaktifkan protease aksional.
- b. Peningkatan jumlah penanda kerusakan neuronal. Masuknya ion kalsium melalui pompa ion ke dalam akson akan mengaktifkan protease aksional dan terjadilah degenrasi akson. Hal ini akan meningkatkan ekspresi gen-gen pembentuk protein mielin dan mulai mengekspresikan gen-gen terkait regenerasi *Regeneration associated genes* (RAGs). Upregulasi RAGs memungkinkan untuk stabilitas dan

perbaikan aksonal, melalui peningkatan transkripsi protein sitoskeletal dan protein terkait pertumbuhan, *growth associated protein-43* (GAP-43) dan *activating transcription factor 3* (ATF3), faktor-faktor neurotropik dan reseptornya, faktor proliferasi sel Schwann, neuregulin, dan reseptor ERB-nya. Perubahan ekspresi gen, akan memungkinkan berbagai hal. Secara bersamaan, gen lain diturunkan regulasinya, seperti gen pengkode neurofilamen yang dibutuhkan untuk mengurangi diameter saraf yang terpotong.

- c. Peningkatan ekspresi reseptor-reseptor neuroma dan DRG. Reseptor-reseptor ini diaktifkan oleh produk-produk yang dihasilkan oleh perubahan lingkungan.
- d. Migrasi sel-sel inflamasi nonneuronal ke dalam DRG. Setelah terjadi cedera saraf, maka daerah yang cedera ditemukan peningkatan makrofag dan neutrofil sebagai sel-sel inflamasi. Aktivitas makrofag dan neutrofil ini akan memicu sel Schwann menghasilkan berbagai mediator inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α dan *monocyte chemoattractant protein-1*. TNF meningkat setelah cedera saraf tepi, rilisnya TNF α menurunkan ambang mekanik C-nosiseptor perifer, serta bertindak sebagai respon inflamasi. Sitokin IL-1 β mengarah pada aktivasi *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF-kB) dan peningkatan regulasi sitokin-sitokin proinflamasi lain dalam astrosit yang berkembang menjadi nyeri neuropatik.^{17,18}
- e. Peningkatan lalu lintas aferen primer. Pada DRG saat terjadi cedera akan memperkuat respon dari reseptor glutamat pasca sinaptik (reseptor ionotropik) yang disebabkan oleh

rilisnya glutamat. Sebagai contoh reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) yang mengandung NR2B yang memungkinkan masuknya Ca²⁺ secara berlebihan, sehingga terjadi hiperaktivitas neuron. *Glutamate receptor-1* (GluR1) mengandung *2-amino-3-(5-methyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl) propanoic acid* (AMPA) yang permeabel terhadap Ca²⁺, sehingga adanya peningkatan GluR1 di situs pasca sinaptik akan meningkatkan masuknya Ca²⁺ yang memnagsang hiperaktivitas neuron.

- f. Kehilangan kemampuan inhibisi. Keseimbangan Cl⁻ intraseluler diatur oleh reseptor *γ -aminobutyric acid* (GABA) atau glisin, masuknya Cl⁻ yang selanjutnya dapat menginduksi terjadinya hiperpolarisasi. Pada cedera saraf terjadi perubahan transporter Cl⁻, yaitu terjadi kondisi pengurangan aktivitas transporter K⁺ dan Cl⁻ atau meningkatkan aktivitas transporter Na⁺ K⁻ sebagai kotransporter akan menyebabkan peningkatan Cl⁻ intraseluler, sehingga perubahan keseimbangan potensial yang menyebabkan depolarisasi neuron terus-menerus dan inhibisi hiperpolarisasi.
- g. Aktivasi sel-sel nonneuron. Setelah cedera saraf akan terjadi perubahan trofik pada sel-sel glia (utamanya mikroglia dan astrosit). Sel-sel tersebut memainkan peran penting dalam menimbulkan nyeri. Sejumlah faktor yang berkontribusi terhadap aktivasi mikroglia setelah cederasaraf, adalah TNF, Prostaglandin E2 (PGE2), ATP dan IL6. PGE2 bekerja melalui EP1 dan EP2 untuk mempertahankan mikroglia pada terminal aferen. IL-6 sebagai sitokin proinflamasi, diinduksi oleh

saraf mengaktivasi jalur *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription* (JAK/STAT3). JAK/STAT3 selanjutnya merangsang produksi IL-6 yang semakin banyak dan juga produksi kemokin *fractalkine/CX3C chemokine receptor-1* (CX3CR1). Kemokin ini memediasi IL-1 β dan memfosforilasi p38 *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) untuk proses inflamasi yang berkembang menjadi nyeri.^{18,19}

PENUTUP

Saat terjadi cedera, sel saraf akan mengalami degenerasi Wallerian. Badan sel dari neuron yang teraxotomi mengalami perubahan karakteristik morfologis yang secara kolektif disebut sebagai "Kromatolisis". Hal menyebabkan rusaknya retikulum endoplasma kasar dan perpindahan berbagai molekul yang ada di dalam inti sel ke sitoplasma, perubahan ini menjadi dasar perubahan sintesis mRNA dan ekspresi gen dalam neuron yang teraxotomi. Pada degenerasi Wallerian terjadi interaksi seluler-molekuler secara kompleks melibatkan sel Schwann dan makrofag. Sel Schwann membantu merekrut makrofag ke lokasi cedera melalui sekresi sitokin IL-1 β . Sitokin IL-6 dan *leukemia inhibitory factor* adalah faktor yang meningkatkan regulasi di sel Schwann yang terdenervasi. IL-1 β dan TNF- α meningkat saat mengubah TGF- β mengurangi aktivitas fagositosis makrofag. Fagositosis sisa mielin oleh makrofag penting untuk regenerasi aksonal. Selain itu setelah terjadi cedera saraf, sel saraf akan berespon terhadap munculnya sinyal-sinyal cedera. Sinyal ini terdiri dari *mitogen activated protein kinase* (MAPK) serta menghasilkan respon pelepasan sitokin seperti IL-6 untuk mengaktifkan jalur Jak/STAT untuk menghasilkan protein-protein yang diperlukan dalam regenerasi saraf.²⁰

DAFTAR PUSTAKA

1. Schmid, A.B., Bland, J.D.P., Bhat, M.A. dan Bennett, D.L.H. 2014. The relationship of nerve fibre pathology to sensory function in entrapment neuropathy. *Brain*. 137:3186–3199.
2. Emril, D.R., Syafruddin, Wibowo, S., Meliala, L., Susilowati, R. 2015. Cytidine 5'-Dophosphocoline Administration Prevent Peripheral Neuropathic Pain after Rat Sciatic Nerve Crush Injury. *J. Pain Res.*, in press.
3. Themistocleous, A.C., Ramirez, J.D., Serra, J., Bennett, D.L.H. 2014. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol*. 14:368–379.
4. Truini, A., Haanpaa, M., Provitera, V., Biasiotta, A., Stancanelli, A., Caporaso, G. *et al.* 2015. Differential myelinated and unmyelinated sensory and autonomic skin nerve fiber involvement in patients with ophthalmic postherpetic neuralgia. *Front. Neuroanat*. 9:105.
5. Eser, F., Aktekin, L.A., Bodur, H., Atan, C. 2009. Etiological factors of traumatic peripheral nerve injuries. *Neurology India*. 57(4):434-437.
6. Campbell, W.W. 2008. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol*. 119:1951–1965.
7. Rotshenker, S. 2011. Wallerian degeneration: the innate-immune response to traumatic nerve injury. *J. Neuroinflammation*. 8 (109): 1-14.
8. Grinsell, D., dan Keating, C.P. 2014. Peripheral Nerve Reconstruction after Injury: A Review of Clinical and Experimental Therapies. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. (4):698256.

9. Martins, R.S., Bastos, D., Siqueira, M.G., Heise, C.O., Teixeira, M.J. 2013. Traumatic injuries of peripheral nerves: a review with emphasis on surgical indication. *Arq Neuropsiquiatr.* 71(10):811-814.
10. Ciaramitaro, P., Mondelli, M., Logullo, F., Grimaldi, S., Battiston, B., Sard, A., dkk. 2010. Traumatic peripheral nerve injuries: epidemiological findings, neuropathic pain and quality of life in 158 patients. *J Peripher Nerv Syst.* 15:120–127.
11. Gaudet, A.D., Popovich, P.G., Ramer, M.S. 2011. Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. *J Neuroinflammation.* 8 (110): 1-13.
12. Burland, M., Paris, L., Quintana, P., Bec, J.M., Diouloufet, L., Sar, C. *et al.*, 2014. Neurite growth acceleration of adult dorsal root ganglion neurons illuminated by low-level light emitting diode light at 645 nm. *J Biophotonics.* 9999:9999.
13. Evans, L.M., Loescher, A.R., Boissonade, F.M., Whawell, S.A., Peter, P., Robinson, P.P. dan Andrew, D. 2014. Temporal mismatch between pain behaviour, skin Nerve Growth Factor and intra-epidermal nerve fibre density in trigeminal neuropathic pain. *BMC Neuroscience.* 15:1.
14. Tuck, E., dan Cavalli, V. 2010. Roles of membrane trafficking in nerve repair and regeneration. *Commun Integr Biol.* 3:3, 209-214.
15. Feldman, P., Due, M.R., Ripsch, M.S., Khanna R. and White, F.A. 2012. The persistent release of HMGB1 contributes to tactile hyperalgesia in a rodent model of neuropathic pain. *J Neuroinflammation.* 9:180.
16. Xu, Q. dan Yaksh, T.L. 2011. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 24(4): 400–407.
17. Amantea, D. Nappi, G. Bernardi, G. Bagetta, G. and Corasaniti, M.T. 2009. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *FEBS J.* 276 (2009) 13–26.
18. Kim, K.W. Eberhard, A.V. Zigmund, E. Farache, J. Shezen, E. Shakhar G. Ludwig, A. Lira, S.A. dan Jung, S. 2011. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine. *BLOOD.* 118: e156-e167.
19. Lv, C.Y. Tao, Z. Wei, C. Xin, D. Y. Jian, H.Y. Yi, F. Z. 2014. Preliminary study correlating CX3CL1/CX3CR1 expression with gastric carcinoma and gastric carcinoma perineural invasion. *World J Gastroenterol* 2014. 20(15): 4428-4432.
20. Abe, N. dan Cavalli, V. 2008. Nerve injury signaling. *Curr Opin Neurobiol;* 18(3): 276–283.