

Peran Cytidine 5'-diphosphocoline dalam Penatalaksanaan Nyeri Neuropatik

Dessy R Emril

Abstrak. Riview terhadap mekanisme nyeri neuropatik ini adalah berdasarkan respon yang sangat kompleks terhadap injuri saraf perifer. Terdapat berbagai kemungkinan mekanise yang mendasari terjadinya nyeri neuropatik termasuk keterlibatan saraf perifer, medulla spinalis, bahkan otak. Penelitian selanjutnya terhadap mekanisme nyeri neuropatik akan membantu kita dalam mengembangkan obat-obat baru yang bekerja pada target tertentu berdasarkan mekanisme yang terjadi. Sehingga prinsip pengobatan yang bersifat simptomatik akan berubah menjadi pengobatan yang berdasarkan mekanisme atau patobiologinya. Dengan dasar pemikiran tersebut saat ini kita sedang mencoba mengembangkan tentang peran Cytidine 5'-diphosphocoline dalam penatalaksanaan nyeri neuropatik. *(JKS 2010; 1:51-62)*

Kata kunci: nyeri neuropatik, mekanisme nyeri neuropatik, penatalaksanaan, Cytidine 5'-diphosphocoline

Abstract. This brief overview of the known mechanisms of neuropathic pain outlines the complex nature of the responses to a peripheral nerve injury. A unifying hypothesis of a single mechanism of all neuropathic pain is most unlikely to be proven and it is probable that an inter-related portfolio of mechanisms contribute to the generation of neuropathic pain in any given patient, with peripheral, spinal and brain events possibly all playing a role. Further elucidation of mechanisms underlying neuropathy will assist in developing novel targets for drug therapy. It may be possible to improve the ethos of clinical management protocols so that there will be a move away from the current disease based treatment towards symptom or, ultimately, mechanism based therapies. It is a clinical challenge to determine which mechanisms may be operating and hence responsible for individual symptomology in each patient. Mechanism based therapy will require a better understanding of mechanisms involved in neuropathic pain and reliable convenient tools for their assessment in the clinic. According to the established mechanisms, we are trying to elaborate the role of Cytidine 5'-diphosphocoline for the treatment of neuropathic pain. *(JKS 2010; 1:51-62)*

Keywords: neuropathic pain, NP mechanism, mechanisms based treatment, Cytidine 5'-diphosphocoline

Pendahuluan

Nyeri neuropatik hingga saat ini masih menjadi masalah yang belum tuntas untuk dikaji dan diatasi. Patofisiologi nyeri neuropatik yang belum jelas menjadi salah satu penyebab sulitnya untuk menemukan obat yang tepat untuk mengatasinya.

Saat ini para dokter lebih cenderung untuk menggunakan obat-obat yang bekerja menghambat transmisi ion natrium dan kalsium yang berlebihan untuk membendung *ectopic discharge* yang timbul sebagai akibat dari kerusakan saraf yang menjadi sumber nyeri. Injuri pada saraf akan mengakibatkan timbulnya nyeri saraf yang bersifat kronik. Bila terjadi kerusakan pada saraf maka akan terjadi beberapa kaskade mulai dari kerusakan membrane sel saraf,

Dessy R.Emril adalah dosen pada bagian Ilmu Penyakit Syaraf fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

edema sel, hingga proses regenerasi sel berupa proses sprouting yang menghasilkan neuroma. Fokus pengobatan nyeri neuropatik saat ini adalah mengatasi ectopic discharge pada sprouting atau neuroma yang merupakan hasil akhir dari sebuah injuri sel. Pilihan terapinya adalah dengan menggunakan obat-obat yang bekerja sebagai *membrane stabilizer*. Mungkin tidak banyak yang berpikir bahwa kita dapat mengatasi timbulnya nyeri neuropatik dengan memotong mata rantai atau kaskade yang terjadi dalam proses injuri sel saraf, seperti dengan memperbaiki membrane sel yang rusak sesegera mungkin. Diharapkan dengan memperbaiki membrane sel maka tidak akan terjadi kekacauan transport Natrium dan kalium dari dan ke dalam sel melalui membran sel tersebut. Selain memperbaiki membrane sel, intervensi terhadap proses regenerasi sel saraf yang mengalami injuri yang bertujuan untuk mengarahkan agar akson yang rusak beregenerasi ke arah atau target yang tepat juga menjadi kunci berhasilnya upaya pencegahan terhadap nyeri neuropatik.

Nyeri Neuropatik

Nyeri adalah sensasi subjektif, rasa yang tidak nyaman, biasanya berkaitan dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial. Ketika suatu jaringan mengalami cedera, atau kerusakan mengakibatkan dilepasnya bahan-bahan yang dapat menstimulus reseptor nyeri, seperti serotonin, histamin, ion kalium, bradikinin dan prostaglandin dan substansi yang akan mengakibatkan respon nyeri.

Nyeri seperti didefinisikan oleh International Association for Study of Pain (IASP), adalah suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial, atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Dari definisi tersebut, nyeri terdiri atas dua komponen utama, yaitu komponen sensorik (fisik) dan emosional (psikogenik). Nyeri bisa bervariasi berdasarkan: waktu dan lamanya berlangsung (transien, intermiten, atau persisten), intensitas (ringan, sedang dan berat), kualitas (tajam, tumpul, dan terbakar), penjararannya (superfisial, dalam, lokal atau difus). Di samping itu nyeri pada umumnya memiliki komponen kognitif dan emosional yang digambarkan sebagai penderitaan. Selain itu nyeri juga dihubungkan dengan refleks motorik menghindar dan gangguan otonom yang disebut sebagai pengalaman nyeri.¹

Nyeri neuropatik yang didefinisikan sebagai nyeri akibat lesi jaringan saraf baik perifer maupun sentral bisa diakibatkan oleh beberapa penyebab seperti amputasi, toksis (akibat khemoterapi) metabolik (diabetik neuropati) atau juga infeksi misalnya herpes zoster pada neuralgia pasca herpes dan yang tersering adalah radikulopati. Nyeri pada neuropatik bisa muncul spontan (tanpa stimulus) maupun dengan stimulus atau juga kombinasi.

Etiologi

Nyeri neuropatik dapat timbul dari kondisi yang mempengaruhi sistem

saraf tepi atau pusat. Gangguan pada otak dan korda spinalis, seperti multiple sclerosis, stroke, dan spondilitis atau mielopati post-traumatik, dapat menyebabkan nyeri neuropatik. Gangguan sistem saraf tepi yang terlibat dalam proses nyeri neuropatik termasuk penyakit pada saraf spinalis, ganglia dorsalis, dan saraf tepi. Kerusakan pada saraf tepi yang dihubungkan dengan amputasi, radikulopati, carpal tunnel syndrome, dan sindrom neuropati jebakan lainnya, dapat menimbulkan nyeri neuropatik. Aktivasi saraf simpatetik yang abnormal, pelepasan katekolamin, dan aktivasi free nerve endings atau neuroma dapat menimbulkan *sympathetically mediated pain*. Nyeri neuropatik juga dapat dihubungkan dengan penyakit infeksius, yang paling sering adalah HIV. Cytomegalovirus, yang sering ada pada penderita HIV, juga dapat menyebabkan low back pain, radicular pain, dan mielopati. Nyeri neuropati adalah hal yang paling sering dan penting dalam morbiditas pasien kanker. Nyeri pada pasien kanker dapat timbul dari kompresi tumor pada jaringan saraf atau kerusakan sistem saraf karena radiasi atau kemoterapi.

Patofisiologi

Mekanisme yang mendasari munculnya nyeri neuropati adalah: sensitisasi perifer, ectopic discharge, sprouting, sensitisasi sentral, dan disinhibisi. Perubahan ekspresi dan distribusi saluran ion natrium dan kalium terjadi setelah cedera saraf, dan meningkatkan eksitabilitas membran, sehingga muncul aktivitas ektopik yang bertanggung jawab

terhadap munculnya nyeri neuropatik spontan.¹

Sensitisasi Nosisseptor

Trauma atau lesi di jaringan akan direspon oleh nosisseptor dengan mengeluarkan berbagai mediator inflamasi, seperti bradikinin, prostaglandin, histamin, dan sebagainya. Mediator inflamasi dapat mengaktivasi nosisseptor yang menyebabkan munculnya nyeri spontan, atau membuat nosisseptor lebih sensitif (sensitisasi) secara langsung maupun tidak langsung. Sensitasi nosisseptor menyebabkan munculnya hiperalgesia.

Adanya lesi SSA memungkinkan terjadinya sensitisasi nervi nervorum. Oleh karena itu pada lesi SSA terutama kronik kadang ditemukan campuran antara nyeri neuropatik dan nyeri inflamasi.²

Baik nyeri neuropatik perifer maupun sentral berawal dari sensitisasi neuron sebagai stimulus noxious melalui jaras nyeri sampai ke sentral. Bagian dari jaras ini dimulai dari kornu dorsalis, traktus spinotalamikus (struktur somatik) dan kolumna dorsalis (untuk viseral), sampai talamus sensomotorik, limbik, korteks prefrontal dan korteks insula. Karakteristik sensitisasi neuron bergantung pada: meningkatnya aktivitas neuron; rendahnya ambang batas stimulus terhadap aktivitas neuron itu sendiri misalnya terhadap stimulus yang nonnoxious, dan luasnya penyebaran areal yang mengandung reseptor yang mengakibatkan peningkatan letupan-letupan dari berbagai neuron.

Sensitisasi ini pada umumnya berasosiasi dengan terjadinya denervasi jaringan saraf akibat lesi ditambah dengan stimulasi yang terus menerus dan impuls aferen baik yang berasal dari perifer maupun sentral dan juga bergantung pada aktivasi kanal ion di akson yang berkaitan dengan reseptor AMPA/kainat dan NMDA. Sejalan dengan berkembangnya penelitian secara molekuler maka ditemukan beberapa kebersamaan antara nyeri neuropatik dengan epilepsi dalam hal patologinya tentang keterlibatan reseptor misalnya NMDA dan AMPA dan plastisitas disinapsis, immediate early gene changes. Yang berbeda hanyalah dalam hal burst discharge secara paroksismal pada epilepsi sementara pada neuropatik yang terjadi adalah ectopic discharge. Nyeri neuropatik muncul akibat proses patologi yang berlangsung berupa perubahan sensitisasi baik perifer maupun sentral yang berdampak pada fungsi sistem inhibitorik serta gangguan interaksi antara somatik dan simpatetik. Keadaan ini memberikan gambaran umum berupa alodinia dan hiperalgesia. Rasa nyeri akibat sentuhan ringan pada pasien nyeri neuropati disebabkan oleh karena respon sentral abnormal serabut sensorik non noksiuous. Reaksi sentral yang abnormal ini dapat disebabkan oleh faktor sensitisasi sentral, reorganisasi struktural, dan hilangnya inhibisi.¹

Aktifitas ektopik

Trauma atau lesi serabut saraf di perifer atau sentral dapat memacu terjadinya remodelling dan

hipereksibilitas membran sel. Di bagian proksimal lesi yang masih berhubungan dengan badan sel dalam beberapa jam atau hari, tumbuh tunas-tunas baru (sprouting). Tunas-tunas baru ini, ada yang tumbuh dan mencapai organ target, sedangkan sebagian lainnya tidak mencapai organ target dan membentuk semacam pentolan yang disebut neuroma. Pada neuroma terjadi akumulasi berbagai ion-channel, terutama Na⁺ channel. Akumulasi Na⁺ channel menyebabkan munculnya *ectopic pacemaker*. Di samping ion channel juga terlihat adanya molekul-molekul transducer dan reseptor baru yang semuanya dapat menyebabkan terjadinya *ectopic discharge*, abnormal mechanosensitivity, thermosensitivity, dan chemosensitivity.³ Ectopic discharge dan sensitisasi dari berbagai reseptor (mechanical, termal, chemical) dapat menyebabkan timbulnya nyeri spontan dan evoked pain.

Interaksi Abnormal Antar Serabut Saraf

Pada keadaan normal, aliran impuls pada serabut saraf berjalan sendiri-sendiri dan tidak saling mempengaruhi. Hubungan antar neuron ini bisa berubah sewaktu-sewaktu jika terdapat lesi pada serabut saraf tersebut.

Perubahan diawali dengan hilangnya isolasi sel saraf yang memungkinkan adanya *short circuit* antara serabut saraf yang mengalami kerusakan dengan serabut saraf sehat disekitarnya yang dinamakan *emphatic crosstalk* (EC). EC terlihat pada hewan coba berupa eksitasi

SSA yang sehat oleh SSA di sebelahnya yang mengalami kerusakan. Dalam proses EC, SSA lesi yang memiliki nilai ambang rendah dapat mengaktivasi SSA lain bahkan serabut saraf efferent. (SSE) dan terjadi allodinia.

Perubahan lainnya disebut Crossed After Discharge (CAD). Pada CAD zat kimia berperan sebagai mediator yang menimbulkan aktivasi serabut saraf di sekitar SSA yang mengalami injuri. Impuls tunggal dari CAD tidak bermakna. Akan tetapi impuls berulang yang bersamaan dengan adanya hipereksitabilitas neural post injuri saraf memungkinkan terjadinya hiperalgesia. CAD merupakan proses terpenting dalam interaksi abnormal serabut saraf.

Nyeri yang timbul akibat EC dan CAD bersifat *electric shock-like pain* yang paroksismal. Dasar kelainan pada interaksi antar serabut saraf adalah cetusan ektopik dan penurunan ambang nyeri.^{2,3}

Patofisiologi Membran Sel pada Injuri Sel Saraf dan Nyeri Neuropatik

Kerusakan sel saraf merupakan penyebab terjadinya nyeri neuropatik dengan beberapa mekanisme yang belum sepenuhnya diketahui. Membran sel sebagai tempat melekatnya kanal ion memiliki peranan penting dalam mekanisme tersebut.

Peranan penurunan aliran arus kalsium membrane neuron sensorik pada nyeri neuropatik

Kalsium (Ca^{2+}) cytoplasmic mengatur beberapa proses selular di sel saraf. Setelah terjadi injuri pada

sel saraf atau axotomy maka akan terjadi perubahan berupa penurunan aliran masuk kalsium (Ica) melalui membrane sel. Dari hasil penelitian terhadap neuron sensorik primer hewan coba didapatkan adanya penurunan jumlah aliran arus kalsium melalui kanal ionnya setelah terjadinya injuri sel saraf perifer. Potensial aksi yang diaktifkan oleh arus kalsium (low voltage-activated Ica menjadi hamper tidak ada (menghilang) oleh karena injuri saraf tersebut. Hilangnya Ica menyebabkan turunnya aktivasi Ca^{2+} . perubahan ini diduga berperan dalam menimbulkan hipereksitabilitas membran yang berakibat terjadinya nyeri neuropatik.⁴

Neuroregenerasi

Neuroregenerasi merujuk kepada pertumbuhan kembali atau kesembuhan dari jaringan saraf, sel, atau produk dari sel. Mekanisme yang terjadi adalah remielinisasi, pembentukan ulang neuron, glia, akson, myelin atau sinaps. Neuro regenerasi berbeda antara jaringan saraf perifer (PNS) dan sistem saraf pusat (CNS) pada mekanisme fungsionalnya, dan terutama pada kecepatan dan perkembangannya.¹ Setelah cedera saraf pensinyalan karena cedera yang disebabkan potensi aksonal, memungkinkan sel tubuh untuk merespon trauma. Sinyal cedera penting terdiri dari pembawa mikrotubulus-dependent aksonal dari mitogen-activated protein kinase (MAPK) termasuk Erk dan JNK, dan respon lokal sitokin LIF, IL-6 dan CNTF yang menyebabkan aktivasi dari jalur JAKSTAT. Perubahan

morfologi pada saraf yang terjadi dikenal sebagai chromatolysis atau reaksi akson. Perubahan meliputi pembengkakan sel tubuh, nukleolus membesar, perpindahan dari inti ke pinggiran dan disolusi badan Nissl. Kromatolisis dijelaskan sebagai suatu perubahan metabolisme neuron yang bertujuan pada peningkatan potensi regeneratif tapi juga dapat menjadi tanda trauma berat dengan kehilangan volume axoplasmic yang besar. Reaksi akson dapat mengakibatkan kelangsungan hidup dan regenerasi saraf atau sebaliknya kematian saraf.⁵

Kematian neuronal setelah trauma diyakini terjadi akibat respon apoptosis yang terdiri dari jalur dan mediator yang aktif dalam berbagai kondisi neuropathological.⁵ Setelah axotomy, apoptosis mungkin diprakarsai oleh perubahan dalam aktivitas listrik, produk inflamasi neurotoksik dan hilangnya sasaran yang mendapat dukungan neurotrophic.⁶ Komponen centralnya adalah mitokondria. Mediator Bax pro-apoptosis dan Bcl-2 pro-survival berinteraksi pada tingkat mitokondria dan berperan mengatur permeabilitas membran luar mitokondria.⁷ Ketika Bax mendominasi atas Bcl-2, pori-pori yang terbentuk di membran mitokondria memungkinkan pelepasan molekul apoptosis (sitokrom-c) ke dalam sitosol, sehingga memicu kaskade caspase. Hal ini berujung pada pengaktifan caspase-3, sebuah effector caspase yang terlibat langsung dalam tindakan proteolitik pada sel, misalnya pencernaan protein

struktural dalam sitoplasma dan degradasi kromosom DNA.⁸

Perubahan seluler yang jelas terjadi di segmen saraf distal dan nodus Ranvier pertama di bagian saraf proksimal. Proses ini disebut degenerasi Wallerian dan melibatkan semua akson, degradasi selubung mielin dan invasi makrofag untuk menghilangkan kotoran. Degenerasi Wallerian menciptakan lingkungan kecil yang menguntungkan regenerasi neuron.⁹ Selama fase awal sebuah regenerasi akson di proksimal membentuk beberapa tunas, rata-rata lima akson, yang mengalami regenerasi ke tabung endoneurial di ujung distal. Jika akson kekurangan struktur pendukung, bersama-sama dengan jaringan ikat, membentuk sebuah neuroma. Regenerasi akson di saraf distal memperbesar diameter dan mencapai ukuran normal ketika membuat hubungan dengan organ target.¹⁰

Sel Schwann mempromosikan kelangsungan hidup dan regenerasi oleh peningkatan sintesis permukaan molekul adhesi sel (CAMs), dengan menyediakan membran basal dengan matriks protein laminin ekstraselular dan fibronectin, dan dengan menghasilkan berbagai faktor pertumbuhan.¹⁰ Setelah cedera, sel-sel Schwann di ujung distal berkembang biak dan mengubah fungsi elektrik akson untuk mendukung pertumbuhan untuk regenerasi serat saraf. Adanya sel Schwann di ujung saraf distal penting untuk regenerasi setelah cedera saraf.¹⁰

Pada cedera SSP, misalnya medulla spinalis hasil kerusakan akutnya adalah nekrosis, penyimpangan parah pada elektrokimia sel, edema lokal, demyelination, dan perdarahan jaringan. Fase sekunder dari serangan meliputi konsentrasi sitotoksik dari neurotransmitter glutamat, produksi radikal bebas, apoptosis, peradangan, pembuangan sisa mielin, produksi glial terhadap faktor penghambat regenerasi, dan ekspresi dari sejumlah partikel matriks ekstraseluler.² Biasanya astrocytes, sel glial utama, menyediakan substrat untuk perpanjangan aksonal dan faktor trofik untuk mendukung oligodendrocytes. Namun, setelah cedera tulang belakang, astrocytes berproliferasi dan mengeluarkan glikoprotein hambat seperti proteoglikan kondroitin sulfat (CSPG). Bila tidak diobati, jaringan liar dari astrocytes akan membentuk bekas luka glial, pembatasan akson terluka secara fisik dari regenerasi. Oligodendrocytes, biasanya sel glial pelindung akson, bereaksi terhadap cedera dengan memproduksi Nogo, mielin associated glikoprotein (MAG), dan oligodendrocyte-associated glikoprotein (OMgp), yang ketika terikat pada reseptor Nogo, menekan produksi myelin.⁶

Telah disepakati bahwa neuron mengandalkan faktor neurotrophic untuk bertahan hidup. Faktor pertumbuhan dapat dibagi menjadi neurotrophins (NGF, BDNF, NT-3 dan NT-4 / 5), sitokin neuropoetic (IL-6, LIF dan CNTF) dan sel glial (GDNF, Neurturin, Persephin dan Artemin). Dalam neuron tidak terluka faktor trofik diproduksi oleh

organ target dan disampaikan ke neuron dengan transportasi aksonal retrograde. Selama beberapa dekade terakhir, berbagai agen neuroprotective telah diuji baik secara in vitro dan in vivo. Sebagai contoh, perawatan dengan asetil-L-karnitin, monoamina oksidase inhibitor deprenyl, modulator linomide sitokin dan tiroksin.⁸

Setelah cedera pada sistem saraf, terjadi penurunan mitokondria yang bisa menyebabkan oksigen reaktif dan aktivasi kaskade apoptosis. Mengingat peran penting bahwa stres oksidatif berperan dalam mempromosikan kematian saraf, administrasi antioksidan dapat berpotensi menarik sebagai neuroprotective klinis.¹⁰ N-asetilsistein (NAC), suatu senyawa yang mengandung thiol, memiliki berbagai tindakan yang meliputi aktivitas antioksidan, peningkatan tingkat glutasi intraselular, penghambatan proliferasi, dan stimulasi transkripsi.¹¹ Baru-baru ini telah ditunjukkan bahwa NAC dapat menyelamatkan sensorik dan neuron motor dari degenerasi retrograde.³²⁻³⁴

Regenerasi Sistem Saraf Perifer

Neuroregenerasi yang terjadi di PNS terjadi dalam berbagai macam derajat. Ujung akson muncul dari ujung proksimal dan berkembang hingga ke bagian distalnya. Perkembangannya diatur oleh factor kemotaktis yang disekresi oleh sel Schwann.

Jejas pada sistem saraf perifer secara spontan akan memicu migrasi sel fagosit, sel Schwann dan makrofag

ke daerah lesi untuk menghancurkan debris seperti jaringan rusak. Ketika akson terputus, ujung yang masih tertinggal di tubuh utama disebut sebagai bagian proksimal, sedangkan yang tidak disebut segmen distal. Setelah jejas, ujung proksimal dari akson akan mengalami pembengkakan dan mengalami degenerasi retrograde, tapi begitu debris di ujungnya di bersihkan, sel saraf akan menumbuhkan kembali akson. Akson proksimal akan terus tumbuh selama badan sel utama tetap intak, dan tetap berhubungan dengan neurolemmosit di endoneurial. Pertumbuhan akson dapat mencapai kecepatan 2 mm pada akson yang kecil dan 5 mm pada saraf yang lebih besar. Segmen distal yang terputus itu selanjutnya akan mengalami degenerasi wallerian dalam beberapa jam setelah terpapar jejas, akson dan myelin akan mengalami degenerasi tapi endoneurium masih tetap ada. Pada tahap yang lebih lanjut, tabung endoneurium yang tertinggal itu akan mengarahkan kembali akson yang baru tumbuh ke target yang benar. Selama degenerasi wallerian, sel Schwann yang teletak di endoneurial akan melindungi dan mempersiapkan tabung endoneurial. Di lain pihak, makrofag dan sel Schwann akan mengeluarkan factor neurotropik yang akan mempercepat pertumbuhan.¹

Sel saraf pada sistem saraf pusat, jika mengalami trauma yang menghancurkan, maka tidak dapat diganti baru karena sel tersebut tidak dapat berproliferasi kembali. Akan tetapi jika serat saraf tepi mengalami trauma (luka atau terpotong), sel tersebut akan berusaha memperbaiki, melakukan regenerasi saraf yang

rusak dan memperbaharui fungsinya dengan cara menstimulus serangkaian proses metabolisme dan proses struktural (reaksi akson). Reaksi akson dibagi menjadi 3 bagian yaitu:

1. Reaksi lokal (local reaction): reaksi yang terjadi pada tempat traumanya. Ujung yang mengalami trauma mendekat dan menyatu untuk menutup kedua bagian yang terpotong agar sitoplasma akson tidak hilang. Makrofag kemudian datang untuk memakan dan membersihkan daerah yang luka dari debris (kotoran).
2. Reaksi anterograde (anterograde reaction): reaksi yang terjadi pada bagian distal dari tempat trauma. Ujung akson menjadi hipertrofi dan berdegenerasi dalam waktu seminggu, sehingga kontak dengan membran pasca-sinaps akan berakhir. Sel Schwann kemudian akan berproliferasi, memfagositosis debris akson terminal yang hancur. Bagian distal akson ini mengalami *degenerasi Wallerian* yang menyebabkan akson menjadi terpecah-pecah dan sel-sel Schwann berproliferasi dengan cepat yang kemudian akan memakan puing-puing akson dan selubung mielin. Jaringan ikat yang menyelubungi serat saraf tersebut tidak mengalami perubahan. Ruangan yang terdapat di antara jaringan ikat ini kemudian akan terisi oleh sel-sel Schwann/sel neurolema yang berproliferasi secara cepat, yang akan berfungsi sebagai penuntun bagi akson yang baru

tumbuh yang bergerak menuju ke bagian postsinaps dengan kecepatan 1 sampai 2 mm per hari. Ada pula akson yang tidak mencapai sasaran yang fungsinya tepat, yaitu ke jaringan parut.

3. Reaksi anterograde (anterograde reaction): reaksi yang terjadi pada bagian distal dari tempat trauma. Ujung akson menjadi hipertrofi dan berdegenerasi dalam waktu seminggu, sehingga kontak dengan membran pasca-sinaps akan berakhir. Sel Schwann kemudian akan berproliferasi, memfagositosis debris akson terminal yang hancur. Bagian distal akson ini mengalami *degenerasi Wallerian* yang menyebabkan akson menjadi terpecah-pecah dan sel-sel Schwann berproliferasi dengan cepat yang kemudian akan memakan puing-puing akson dan selubung mielin. Jaringan ikat yang menyelubungi serat saraf tersebut tidak mengalami perubahan. Ruangan yang terdapat di antara jaringan ikat ini kemudian akan terisi oleh sel-sel Schwann/sel neurolema yang berproliferasi secara cepat, yang akan berfungsi sebagai penuntun bagi akson yang baru tumbuh yang bergerak menuju ke bagian postsinaps dengan kecepatan 1 sampai 2 mm per hari. Ada pula akson yang tidak mencapai sasaran yang fungsinya tepat, yaitu ke jaringan parut. Reaksi Retrograde: reaksi yang terjadi pada bagian proksimal dari tempat terjadinya trauma. Pada reaksi ini, terjadi *kromatolisis* yaitu perikarion

neuron yang hancur menjadi hipertrofi, badan Nisslnya akan tercerai berai dan inti sel akan bergeser dari tempatnya semula. Setelah 3 minggu bila sel saraf bebas dari trauma baru, badan sel kemudian secara aktif mensintesa ribosom-ribosom bebas, protein dan berbagai molekul-molekul berukuran besar (makromolekul) dan dapat berlangsung selama beberapa bulan. Selama itu, bagian proksimal akson dan selubung mielin yang menyelubunginya akan berdegenerasi. Kemudian beberapa tunas akson akan muncul dari ujung proksimal tersebut, dan berjalan mengisi ruang selubung jaringan ikat dengan dibimbing oleh sel-sel Schwann menuju ke sel sasaran. Tunas yang pertama mencapai sel target akan langsung membentuk sinaps, sementara tunas-tunas yang lain akan berdegenerasi. Proses regenerasi ini berlangsung kira-kira dengan kecepatan 3-4 mm/hari. Sel saraf mempunyai pengaruh *tropik* (mempengaruhi kehidupan) sel target. Jika sel saraf mati, maka sel-sel lainnya yang merupakan target dari sel saraf tersebut juga akan mengalami atropi dan degenerasi. Proses ini disebut dengan *degenerasi transneuron* (*transneuronal degeneration*).⁶

Rasional Penggunaan Citicoline Pada Nyeri Neuropatik

Aktivitas Afferent Spontan Post Injuri

Sebuah teori yang sudah diuji dan diakui sebagai salah satu teori padanyeri adalah bahwa pada suatu kerusakan akut pada saraf akan terjadi peningkatan aktivitas afferent spontan. Berdasarkan teori tersebut Xie dkk melakukan sebuah eksperimen menggunakan dua kelompok tikus model untuk penelitian nyeri neuropatik yaitu model CCI dan SNI. Didapatkan hasil bahwa block lokal temporer terhadap aktivitas afferent akan menghambat secara permanen berkembangnya hiperalgesia termal dan alodinia mekanikal. Pada penelitian ini waktu dilakukannya blockade terhadap saraf yang mengalami injuri adalah hal yang paling penting dan harus dilakukan minimal 3-5 hari post injuri, Lebih efektif lagi jika dilakukan segera setelah injuri. Tindakan ini tidak akan efektif jika dilakukan setelah 10 hari post injuri pada saat nyeri neuropatik sudah muncul secara klinis. Hasil ini menunjukkan bahwa aktivitas afferent spontan pada serabut saraf post injuri merupakan kunci pemicu bagi berkembangnya perilaku nyeri.¹²

Dalam penelitian ini blok terhadap saraf yang mengalami injuri menggunakan anastesi local yaitu bupivacaine yang merupakan suatu *membrane stabilizer*. Penulis berasumsi bahwa bila suatu zat yang bersifat *membrane stabilizer* yang menghambat terjadinya aktivitas afferent spontan ternyata dapat berefek mencegah terjadinya neuropatik pain, maka ada kemungkinan sebuah intervensi yang dilakukan untuk membantu sintesis dan perbaikan *membrane* post injuri juga dapat berperan untuk mencegah

terjadinya nyeri neuropatik. Karena dengan perbaikan *membrane*, aktivitas ektopik afferent yang terjadi akibat kerusakan *membrane* dapat dihambat. Salah satu cara untuk memperbaiki *membrane* sel saraf adalah dengan memberikan zat neuroprotektor seperti citicoline.

Regenerasi Sel Saraf Post Injuri

Nyeri neuropatik terjadi akibat kerusakan sel saraf. Salah satu penyebabnya adalah karena proses regenerasi yang tidak optimal sehingga berakibat terbentuknya sprouting dan neuroma yang menjadi tempat akumulasi kanal ion. Jumlah kanal ion yang meningkat berakibat meningkatnya aktifitas pompa natrium menyebabkan terjadinya hipereksitabilitas *membrane* yang menimbulkan ectopic discharge yang dirasakan sebagai nyeri yang menerus menerus sehingga terjadi sensitisasi sentral dan perifer.

Adanya aktifitas pompa natrium secara berlebihan pada neuroma yang timbul setelah trauma saraf sudah diyakini sebagai salah satu penyebab terjadinya nyeri neuropatik. Setelah sel saraf mengalami kerusakan akan terjadi remodeling dan hipereksitabilitas *membrane* sel. Di bagian proksimal lesi yang masih berhubungan dengan badan sel akan tumbuh tunas baru dalam beberapa jam atau hari. Tunas-tunas tersebut ada yang tumbuh mencapai organ target dan ada yang tidak sprouting). Pertumbuhan serabut saraf baru yang tidak mencapai organ target akhirnya akan membentuk neuroma. Pada neuroma ini akan berakumulasi berbagai kanal ion terutama kanal

natrium. Akumulasi kanal natrium akan menyebabkan munculnya *pacemaker ectopic*. Eksitabilitas membrane yang berlangsung terus menerus menyebabkan neuron di kornu dorsalis dibanjiri oleh potensial aksi yang mengakibatkan terjadinya sensitisasi yang menimbulkan gejala klinis alodinia dan hiperalgesia sekunder.

Penulis berasumsi bahwa bila proses regenerasi sel saraf dapat berjalan dengan optimal maka akan sangat mengurangi terbentuknya sprouting dan neuroma. Sehingga nyeri kronik yang disebabkan oleh hipereksitabilitas membrane dan terjadinya potensial aksi terus menerus akibat aktifitas pompa natrium yang tinggi pada neuroma dapat dicegah.

Kesimpulan

Nyeri neuropatik yang didefinisikan sebagai nyeri akibat lesi jaringan saraf baik perifer maupun sentral bisa diakibatkan oleh beberapa penyebab seperti amputasi toksis (akibat khemoterapi), metabolic (diabetic neuropati) atau juga infeksi. Nyeri neuropati dapat timbul dari kondisi yang mempengaruhi system saraf tepi atau pusat. Gangguan pada otak dan korda spinalis seperti multiple sclerosis, stroke dan spondilitis atau mielopati post traumatik dapat menyebabkan nyeri neuropatik.

Mekanisme yang mendasari timbulnya nyeri neuropati : sensitisasi perifer, ectopic discharge, sprouting, sensitisasi sentral dan disinhibisi. Perubahan ekspresi dan distribusi saluran ion natrium dan kalium terjadi setelah cedera saraf

dan meningkatkan ekstabilitas membran sehingga muncul aktivitas ektopik yang bertanggung jawab terhadap munculnya nyeri neuropatik spontan.

Rasional penggunaan citicoline pada nyeri neuropatik meliputi aktifitas afferent spontan post injury dan regenerasi sel saraf post injury. Aktifitas afferent spontan post injury dari sebuah penelitian yang sudah diuji dan diakui sebagai salah satu teori pada nyeri adalah bahwa pada suatu kerusakan akut pada saraf akan terjadi peningkatan aktifitas afferent spontan sedangkan regenerasi sel saraf post injury Nyeri neuropatik terjadi akibat kerusakan sel saraf. Salah satu penyebabnya adalah karena proses regenerasi yang tidak optimal sehingga berakibat terbentuknya sprouting dan neuroma yang menjadi tempat akumulasi kanal ion. Jumlah kanal ion yang meningkat berakibat meningkatnya aktifitas pompa natrium menyebabkan terjadinya hipereksitabilitas membrane yang menimbulkan ectopic discharge yang dirasakan sebagai nyeri yang menerus menerus sehingga terjadi sensitisasi sentral dan perifer.

Daftar Pustaka

1. Wolf, 2004
2. Hogan Q. Role of Decreased Sensory Neuron Membrane Calcium Currents in the Genesis of Neuropathic Pain. *Croat Med J.* 2007. 48:9-21.
3. Agut J, Font E, Sacristan A, Ortiz JA. Bioavailability of Methyl-C CDP-Choline by Oral Route. *Drug Res.* 1983.33:1045-7.
4. McCallum et al. Painful peripheral nerve injury decreases calcium current in axotomized sensory neurons. *Anesthesiology.* 2006.105:160-8.

5. D'Orlando KJ, Sandage JrBW. Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol Res* 1995. 17:281-4.
6. Hogan Q. Restoration of Calcium Influx Corrects Membrane Hyperexcitability in Injured Rat Dorsal Root Ganglion Neurons. *Anesth Analg*.2008.107:1045-51
7. Levin LA, Peeples P. History of Neuroprotection and Rationale as a Therapy for Glaucoma. *Am J Manag Care*. 2008. 14:511-4.
8. Arms K, Camp P. *Biology*. 4th edition. New York: Harcourt Brace College Publishers.
9. The Cell and The Plasma Membrane. Available at: http://ecc-book.com/html/cellular_membrane.html
10. Molecular Model of the Nerve Cell Membrane. Available at: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/Hbase/biology/mempot>
11. Weiss GB. Mini review. Metabolis mandactions of CDP-choline as an Endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci* 1995.56: 637- 60.
12. Chung Mo J, Kim KH, Chung K. Segmental spinal nerve ligation model of neuropathic pain. In *Methodes in molecular medicine; Pain research: Methodes and ptocols*. Humana press Inc. Totowa. 2004. 99 : 38 – 40.