

DISERTASI

**LUARAN NYERI RADIKULAR LUMBOSAKRAL KRONIK SETELAH
INJEKSI TRIAMSIKOLON EPIDURAL: ANALISIS
KADAR *HIGH MOBILITY GROUP BOX-1* dan
NERVE GROWTH FACTOR SERUM**

***OUTCOMES OF CHRONIC RADICULAR LUMBOSACRAL PAIN
FOLLOWING EPIDURAL TRIAMSIKOLONE INJECTION: ANALYSIS
OF HIGH MOBILITY GROUP BOX-1 AND SERUM
NERVE GROWTH FACTOR LEVELS***



**Nurussyariah
C013201017**



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**LUARAN NYERI RADIKULAR LUMBOSAKRAL KRONIK SETELAH
INJEKSI TRIAMSIKOLON EPIDURAL: ANALISIS
KADAR *HIGH MOBILITY GROUP BOX-1* dan
NERVE GROWTH FACTOR SERUM**

***OUTCOMES OF CHRONIC RADICULAR LUMBOSACRAL PAIN
FOLLOWING EPIDURAL TRIAMSIKOLONE INJECTION: ANALYSIS
OF HIGH MOBILITY GROUP BOX-1
AND SERUM NERVE GROWTH FACTOR LEVELS***

Disertasi
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi
Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

NURUSSYARIAH
C013201017

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



DISERTASI

**LUARAN NYERI RADIKULAR LUMBOSAKRAL KRONIK SETELAH
INJEKSI TRIAMSIKOLON EPIDURAL: ANALISIS
KADAR *HIGH MOBILITY GROUP BOX-1* dan
NERVE GROWTH FACTOR SERUM**

***OUTCOMES OF CHRONIC RADICULAR LUMBOSACRAL PAIN
FOLLOWING EPIDURAL TRIAMSIKOLONE INJECTION: ANALYSIS
OF HIGH MOBILITY GROUP BOX-1
AND SERUM NERVE GROWTH FACTOR LEVELS***

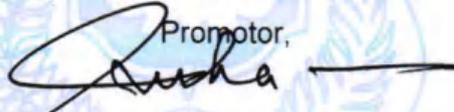
Disusun dan diajukan
Oleh

Nurussyariah
C013201017

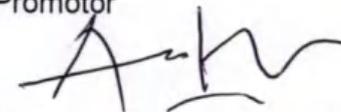
*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 18 Desember 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui

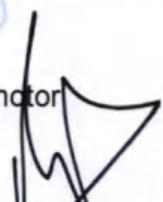
Promotor,


dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
Nip. 196209211988111001

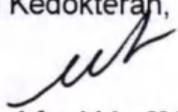
Co. Promotor


dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT(K)
Nip. 19750404 200812 1 001

Co. Promotor


dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)
Nip. 19700821 199903 1 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip.19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip.19680530 199603 2 001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Nurussyariah**
Nomor Pokok : C013201017
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Luaran Nyeri Radikular Lumbosakral Kronik setelah Injeksi Triamsinolon Epidular: Analisis Kadar High Mobility Grou BOX-1 dan Nerve Growth Factor Serum**

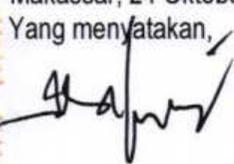
Adalah karya tulis sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, Bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 Oktober 2023

Yang menyatakan,




Nurussyariah

PRAKATA

Dengan nama Allah Yang Maha Pengasih dan Penyayang serta dengan memohon syafa'at Rasulullah Muhammad SAW penulis menyusun dan menyelesaikan disertasi ini sebagai salah satu prasyarat akademik untuk memperoleh gelar Doktor dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Universitas Negeri Makassar. Tiada kekayaan yang lebih utama daripada akal, tiada keadaan yang lebih menyedihkan daripada kebodohan, dan tiada warisan yang lebih baik daripada pendidikan.

Judul yang diangkat dalam disertasi ini adalah luaran nyeri radikular lumbosakral kronik setelah injeksi Triamsinolon epidural yang dianalisis kadar *high mobility group box-1* dan *nerve growth factor serum*. Judul ini didasarkan pada upaya mencari landasan penanganan nyeri punggung bawah kronik yang berbasis bukti ilmiah. Nyeri punggung bawah kronik adalah pengalaman subyektif yang sangat tidak menyenangkan dan menjadi penyebab utama *year life disability* di seluruh dunia. Prevalensi dan angka kejadiannya yang cenderung meningkat disertai rekurensi yang tinggi menjadi tantangan untuk terus mencari metode berbasis bukti terbaik untuk kondisi ini. Semoga penelitian ini dapat berkontribusi sebagai rujukan teoritis berbasis bukti.

Doa terpanjat untuk almarhum ayahanda Prof.Dr.H.Hammado Tantu, M.Pd dan ah ibunda Dra.Hj. Rosdiana Sumara, MS yang mewariskan spirit cinta ridmad pada ilmu dalam diri penulis. Proses pelaksanaan penelitian penyusunan disertasi ini tidak akan selesai tanpa dukungan penuh dari



suami tercinta Prof. Dr. Nadirsyah Hosen, PhD yang dengan sabar selalu siap menjadi mentor, guru dan sahabat dalam bertukar ilmu dan pikiran. Dia yang selalu meyakinkan penulis untuk kuat bahkan disaat penulis tidak yakin akan kekuatan diri sendiri. Juga dukungan dari anak-anak tercinta Farhan Ramadhani Suhaeb, S.Tr.Kom dan Nafisah Muthmainnah Suhaeb serta dukungan tanpa henti dari saudara-saudara dan keluarga.

Penulis dengan tulus juga menyampaikan terima kasih kepada dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM; dr. Muhammad Andry Usman, Sp.OT(K); dr. Agussalim Bukhari, M.Med.Clin, Sp.GK(K) dan Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM sebagai dosen pembimbing disertasi ini atas bantuan dan bimbingan yang diberikan mulai dari pengembangan minat dari permasalahan ini, pelaksanaan penelitian sampai dengan penulisan disertasi ini.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Prof. Dr.dr.Dessy R Emril, Sp.S(K), CIPS; Prof.dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K); Dr.dr.Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS; Dr.dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K); dan Dr.dr Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K) yang telah banyak membantu dalam penulisan dan metode dalam disertasi ini dan juga disampaikan kepada mereka yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan disertasi ini.



Makassar, Desember 2023

Nurussyariah

ABSTRAK

NURUSSYARIAH. *Luaran Klinis Nyeri Radikular Lumbosakral Kronik Setelan Injeksi Triamsinolon Epidural: Analisis Kadar High Mobility Group Box-1 dan Nerve Growth Factor Serum* (dibimbing oleh: Muhammad Akbar, Muhammad Andry Usman, dan Agussalim Bukhari).

Penelitian ini secara umum bertujuan mengetahui perubahan kadar biomarker inflamasi *High Mobility Group Box-1* (HMG-1) dan NGF yang dihubungkan dengan luaran klinis nyeri radikular lumbosakral setelah dilakukan injeksi triamsinolon epidural. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan desain kasus-kontrol acak buta tunggal (*single blind randomized case control trial*) mengukur perubahan derajat nyeri dan skor disabilitas dari Oswestry (ODI) dan dianalisis dari kadar protein HMGB-1 dan NGF serum. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbaikan luaran klinis nyeri radikular lumbosakral setelah pemberian triamsinolon epidural dianalisis dari kadar protein HMGB-1 dan NGF serum. Pada pengukuran perbandingan kadar protein HMGB-1 dan NGF serum sebelum dan setelah intervensi triamsinolon epidural pada pasien nyeri radikuler lumbosakral kronik ditemukan penurunan kadar protein HMGB-1 dan NGF serum pada hari ke-7 setelah injeksi triamsinolon epidural. Penurunan ini lebih bermakna pada kelompok intervensi. Pada pengukuran perbandingan luaran klinis yang diukur dengan skala nyeri dan indeks *disabilitas oswestry* (ODI) sebelum dan setelah intervensi Triamsinolon epidural ditemukan perbaikan skala nyeri dan skor disabilitas pada pengukuran hari ke-7 setelah injeksi triamsinolon epidural, penurunan ini lebih bermakna pada kelompok intervensi. Pada pengukuran pengaruh protein HMGB-1 dan NGF serum terhadap luaran klinis nyeri radikuler lumbosakral kronik sebelum dan setelah intervensi triamsinolon epidural ditemukan penurunan kadar protein HMGB-1 dan NGF serum pada hari ke-7 setelah injeksi triamsinolon epidural, penurunan ini lebih bermakna pada kelompok intervensi. Penurunan kadar biomarker ini berhubungan dengan perbaikan skala nyeri dan skor disabilitas dan lebih erat hubungannya dengan perubahan kadar biomarker NGF serum.

Kata kunci: nyeri radikular lumbosakral kronik, HMGB-1, NGF, injeksi steroid epidural



ABSTRACT

NURUSSYARIAH. *Clinical Outcomes of Chronic Radicular Lumbosacral Pain After Epidural Triamcinolone Injection: An Analysis of High Mobility Group Box-1 and Nerve Growth Factor Serum* (supervised by Muhammad Akbar, Muhammad Andry Usman, and Agussalim Bukhari)

This study aims to determine changes in levels of the inflammatory biomarkers HMGB1 and NGF associated with clinical outcomes of lumbosacral radicular pain after epidural triamcinolone injection. This is an experimental study using a single blind randomized case-control trial design, measuring changes in the degree of pain and disability using Oswestry pain and disability score scale (ODI) and was analyzed by HMGB-1 protein levels and serum NGF. The results show that there is an improvement in the clinical outcome of lumbosacral radicular pain after epidural triamcinolone administration analyzed from serum HMGB-1 and NGF protein levels. In comparative measurements of serum HMGB-1 and NGF protein levels before and after epidural triamcinolone intervention in patients with chronic lumbosacral radicular pain, a decrease in serum HMGB-1 and NGF protein levels is found on the 7th day after epidural triamcinolone injection. This decrease is more significant in the intervention group. In comparative measurements of clinical outcomes as measured by the pain scale and the Oswestry Disability Index (ODI) before and after epidural triamcinolone intervention, improvements in pain scales and disability scores of measurements are found on the 7th day after epidural triamcinolone injection. This reduction is more significant in the intervention group. In measuring the effect of HMGB-1 protein and serum NGF on the clinical outcomes of chronic lumbosacral radicular pain before and after epidural triamcinolone intervention, a decrease in serum HMGB-1 and NGF protein levels is found on the 7th day after epidural triamcinolone injection. This decrease is more significant in the intervention group. Decreased levels of these biomarkers are associated with improvements in pain scales and disability scores and are more closely related to changes in serum NGF biomarker levels.

Keywords: chronic lumbosacral radicular pain, HMGB-1, NGF, epidural steroid injection



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR RINGKASAN ISTILAH	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH	5
C. HIPOTESIS PENELITIAN	5
D. TUJUAN PENELITIAN.....	5
1. Tujuan Umum	6
2. Tujuan Khusus.....	6
E. MANFAAT PENELITIAN	6
F. NILAI NOVELTY	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI	9
A. NYERI RADIKULAR LUMBOSAKRAL: Definisi, Epidemiologi, dan Faktor Risiko.....	9
A.1. Anatomi Tulang Belakang: Innervasi, Vaskularisasi dan Sendi Facet	12
A.1.1. Innervasi Tulang Belakang	15
A.1.2. Vaskularisasi Tulang Belakang, Medulla Spinalis dan Struktur Osseus lainnya.....	15



A.1.3. Arteri Adamkiewicz	13
B. Patofisiologi Nyeri Radikular Lumbosakral	17
B.1. Perubahan Biomekanik Tulang belakang dan Respon inflamasi ..	17
C. HMGB-1	21
C.1. Aktivitas Sitokin dan Pensinyalan HMGB-1	24
C.3.HMGB-1 pada Nyeri Radikular Lumbosakral Kronik	27
D. NERVE GROWTH FACTOR (NGF)	29
D.1. Pensinyalan NGF Pada Inflamasi	30
D.2. Pengaruh NGF pada nyeri radikular lumbosakral kronik	32
E. TRIAMSIKOLON	36
E.1. Farmakologi Triamsinolon.....	38
E.2 Triamsinolon dan inflamasi	39
E. 3. Triamsinolon Epidural pada Nyeri Radikular Lumbosakral Kronik	40
E.4. Administrasi Triamsinolon Epidural Pada Nyeri Radikular Lumbosakral Kronik	42
F. Modalitas Triamsinolon Epidural	42
F.1. Transforaminal	42
F.1. 1. Metode Segitiga Aman (Safe-Triangle)	43
F.1.2. Pendekatan Posterolateral.....	44
F.1.3. Kambin Triangle Approach	44
F.2. Interlaminar.....	46
F.3. Pendekatan Caudal.....	47
G. ASESSMEN NYERI	48
G.1. Instrumen Pengukuran Intensitas Nyeri	49
G.1.1. Visual Analog Scale	49
G.1.2. Numerical Pain Rating Scale	50
G.1.3. Verbal Rating Scale	50
H. SKALA DISABILITAS PADA NYERI PUNGGUNG BAWAH.....	52
.1 Indeks Disabilitas Oswestry (ODI).....	52
.2. Indeks Disabilitas Quebec	52
ERANGKA TEORI	54



J. KERANGKA KONSEP	55
K. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF	56
BAB III METODE PENELITIAN	59
A. RANCANGAN PENELITIAN	59
B. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN	59
C. POPULASI DAN TEKNIK PASIEN PENELITIAN	59
1. Populasi Penelitian	59
a. Pasien atau subyek terpilih	60
b. Besar pasien penelitian	60
c. Randomisasi Pasien penelitian	61
2. Kriteria Inklusi	61
3. Kriteria Eksklusi	62
4. Kriteria Drop Out:	63
D. INSTRUMEN PENGUMPUL DATA	63
1. Metode Pengambilan Pasien	63
2. Metode Pengumpulan Data:	63
E. ANALISIS DATA	73
F. ALUR PENELITIAN	74
BAB IV HASIL PENELITIAN	75
A. KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN	77
B. PERUBAHAN LUARAN KLINIS DERAJAT NYERI dan DISABILITAS	80
C. KADAR PROTEIN HMGB-1	88
D. PERUBAHAN KADAR NGF SERUM	90
E. PENGARUH PERUBAHAN KADAR HMGB1 DAN NGF TERHADAP LUARAN KLINIS SETELAH INTERVENSI TRIAMSIKOLON EPIDURAL	92
BAB V PEMBAHASAN	99
A. KARAKTERISTIK SAMPEL	99
B. SKALA NYERI DAN SKOR DISABILITAS SEBELUM DAN SETELAH INTERVENSI INJEKSI TRIAMSIKOLON EPIDURAL	102
ADAR PROTEIN <i>HIGH MOBILITY GROUP BOX-1</i> SEBELUM DAN SETELAH INTERVENSI INJEKSI TRIAMSIKOLON EPIDURAL	10



D. KADAR <i>NERVE GROWTH FACTOR</i> SERUM DENGAN INTERVENSI INJEKSI TRIAMSIKOLON EPIDURAL	108
E. PENGARUH KADAR PROTEIN HMGB1 DAN NGF SERUM TERHADAP LUARAN KLINIS SEBELUM DAN SETELAH INTERVENSI INJEKSI TRIAMSIKOLON EPIDURAL	110
F. KETERBATASAN PENELITIAN	117
BAB VI KESIMPULAN	118
DAFTAR PUSTAKA	120



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Analisis univariat karakteristik sampel penelitian	78
Tabel 4. 2a	Perubahan Skala nyeri pada pengukuran baseline, I dan II pada kelompok intervensi dan kontrol	81
Tabel 4. 2b	Perbandingan delta NPRS pada kelompok kontrol dan intervensi sebelum dan setelah dilakukan injeksi Triamsinolon epidural	82
Tabel 4.2c	Perubahan skor disabilitas ODI pada pengukuran baseline, I dan II pada kelompok intervensi dan kontrol	85
Tabel 4. 2d	Perbandingan delta perubahan skor ODI pada kelompok kontrol dan intervensi sebelum dan setelah dilakukan injeksi Triamsinolon epidural	86
Tabel 4. 3a	Perubahan kadar HMGB1 serum baseline, I dan II pada kelompok intervensi dan kontrol	89
Tabel 4. 3b	Perbandingan delta kadar protein HMGB-1 pada kelompok kontrol dan intervensi sebelum dan setelah dilakukan injeksi Triamsinolon	90
Tabel 4. 4a	Perubahan kadar NGF serum baseline, I dan II pada kelompok intervensi dan kontrol	91
Tabel 4. 4b	Perbandingan delta kadar NGF Serum pada kelompok kontrol dan intervensi sebelum dan setelah dilakukan injeksi Triamsinolon	92
Tabel 4.5a	Analisis regresi berganda pengaruh perubahan kadar protein HMGB1 dan NGF serum terhadap skala nyeri sebelum dan setelah intervensi pada kelompok intervensi	93
Tabel 4.5b	Analisis regresi berganda pengaruh perubahan kadar protein HMGB1 dan NGF serum terhadap skala nyeri sebelum dan setelah intervensi pada kelompok kontrol	94
Tabel 4.5c	Analisis regresi berganda pengaruh perubahan kadar protein HMGB1 dan NGF serum terhadap skor ODI sebelum dan setelah intervensi pada kelompok intervensi	96
Tabel 4.5d	Analisis regresi berganda pengaruh perubahan kadar protein HMGB1 dan NGF serum terhadap skor ODI sebelum dan setelah intervensi pada kelompok kontrol	97



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Struktur Anatomi Tulang belakang, Ganglia Akar Dorsal, Akar Saraf, Disk dan Facet Join	13
Gambar 2	Suplai arteri radicular dan arteri radiculomedullary dari arteri lumbal	15
Gambar 3	Ilustrasi aspek anterior sumsum tulang belakang menunjukkan arteri Adamkiewicz	17
Gambar 4	Skema Pelepasan sel dan mediator inflamasi dan matriks ekstraseluler sebagai respon inflamasi akut kerusakan jaringan	19
Gambar 5	Struktur Kimia HMGB-1	22
Gambar 6	Jalur pensinyalan HMGB-1 yang dilepaskan secara aktif pada kerusakan jaringan	25
Gambar 7	Pencitraan Kristalografi NGF. neurotrophin peptide	29
Gambar 8	Pensinyalan Kompleks NGF/TrkA memicu pelepasan mediator inflamasi	30
Gambar 9	Efek NGF pada nosisepsi. Pensinyalan NGF/TrkA memiliki aksi jangka pendek pada terminal nosiseptor perifer	32
Gambar 10	Efek anti inflamasi steroid diperoleh melalui penghambatan Phospholipas A oleh annexin	37
Gambar 11	Rumus struktur molekul Triamsinolon	38
Gambar 12	Ilustrasi oblik dari dua badan vertebra lumbal yang menunjukkan segitiga aman tradisional	43
Gambar 13	Ilustrasi oblik dari dua badan vertebra lumbal yang menunjukkan pendekatan posterolateral	44
Gambar 14	Ilustrasi oblik dari dua badan vertebra lumbar yang menunjukkan segitiga Kambin	45
Gambar 15.	tiga pendekatan anatomi yang biasa digunakan untuk pemberian kortikosteroid epidural	46
Gambar 16	Pendekatan interlaminar	46
 7	Pandangan sagital dari sakrum	47

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1	Perbandingan Derajat Nyeri Pengukuran Baseline pada kelompok intervensi dan kontrol	83
Grafik 2	Perbandingan Derajat Nyeri Pengukuran kedua pada kelompok intervensi dan kontrol	83
Grafik 3	Perbandingan Derajat Nyeri Pengukuran hari ke-7 pada kelompok intervensi dan kontrol	84
Grafik 4	Perbandingan Derajat Disabilitas Pengukuran Baseline pada kedua kelompok	87
Grafik 5	Perbandingan Derajat Disabilitas Pengukuran hari ke 7 pada kedua kelompok	87



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Surat Rekomendasi Etik	131
Lampiran 2	Uji Statistik	133
Lampiran 2	Angket ODI	142



DAFTAR RINGKASAN ISTILAH

Istilah	Penjelasan
ATP	: Adenosine Triphosphate
AF	: Annulus Fibrosus
CGRP	: Calcitonin gene-related peptide
CXCR4	: Chemokine Receptor-4
CXCL2	: Chemokine Ligand-2
COX	: Cyclooxygenase
COMT	: Cathecol-O-Methyltransferase
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
DAMP	: Damage-Activated Molecular Pattern
DUSP-1	: Dual Specificity Phosphatase-1
DRG	: Dorsal Root Ganglion
ELISA	: Enzym-linked immunosorbent Assay
GFAP	: Glial Fibrillary Acidic Protein
HNP	: Hernia Nucleus Pulposus
HMGB-1	: High Mobility Group Box-1
hsCRP	: High Sensitivity C-Reactive Protein
IL-1 β	: Interleukin 1 β
IL	: Interleukin
iNOS	: Inducible Nitric Oxide Synthase
IVD	: Intervertebral Disc
IFN α	: Immune Interferon α
LPS	: Lipopolisacharida
mRNA	: Maseenger RNA
MAPK	: Mitogen-activated Protein Kinase
MMP1	: Matrix Metallopeptidase 1
MCP1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
NF-k β	: Nuclear Factor Kappa Beta
NGF	: Nerve Growth Factor
NMDR	: N-Methyl-D-Aspartate receptor
NP	: Nucleus Pulposus
NSAID	: Non-Steroid Anti Inflammation Drugs
ODI	: Oswestry Disability Index
PGE	: Prostaglandin E
p75NTR	: p75 Neurotrophin receptor
RAGE	: Receptor for Advanced Glycation End-products
RNA	: Ribonucleic Acid
	: Reverse transcription polymerase chain reaction
	: Transforaminal Epidural Steroid Injection
	: Toll-like Receptor
	: Tumour Necrosis Factor alpha
	: Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 1



TrKA : Tyrosine Kinase Receptor A
TrPV1 : Transient receptor potential V1
VAS : Visual Analog Scale
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor



Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Nyeri radikular lumbosakral adalah sensasi nyeri unilateral atau bilateral terlokalisir pada daerah median atau paramedian lumbar dan atau sakral, bersifat subyektif dan tidak menyenangkan dirasakan menjalar sepanjang tungkai sesuai dengan distribusi dermatom akar saraf yang terlibat dan berlangsung sedikitnya 3 bulan. Keluhan dapat dirasakan sebagai perasaan terbakar, kesemutan atau kebas disertai oleh gangguan motorik pada wilayah tungkai jika proses patologis melibatkan saraf motorik (Bailly et al., 2021; Purwanta et al., 2019; Urits et al., 2019).

Nyeri radikular lumbosakral menjadi topik penelitian dengan tiga alasan utama yaitu 1) Prevalensi dan angka kejadian yang cenderung meningkat; 2) Penyebab disabilitas dan *cost of burden disease* yang tinggi (Hartvigsen et al., 2018) dan; 3) Angka rekurensi yang tinggi. Studi *Global Burden disease of Low back pain* memperlihatkan nyeri punggung bawah tetap menjadi penyebab utama YLD atau *year life disability* pada tahun 2019 di seluruh dunia. Prevalensi global lebih tinggi pada wanita dibandingkan pada pria dan meningkat dengan penambahan usia, memuncak pada kelompok usia 80-84 di ompok gender. pada tahun 2019 (S. Chen et al., 2021).



Mekanisme nyeri didasari oleh proses rangsang nosisepsi, sensitisasi perifer, perubahan fenotip, sensitisasi sentral, eksitabilitas ektopik, reorganisasi struktural, dan penurunan inhibisi dengan empat tahapan : transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi (Bahrudin, 2017). Tiga jenis serabut saraf yang terlibat mekanisme nyeri, yaitu serabut A-beta, A-delta, dan C. Serabut A-delta dan C merupakan serabut penghantar nyeri, atau nosiseptor yang berespon secara maksimal terhadap stimulasi non noksius. Silent nociceptor, juga terlibat dalam proses transduksi, merupakan serabut saraf aferen yang tidak berespon terhadap stimulasi eksternal tanpa adanya mediator inflamasi (Bahrudin, 2017).

Nyeri radikular lumbosakral kronik merupakan nyeri campuran (mix-pain) nosiseptif dan neuropatik (Spahr et al., 2017). Nyeri nosiseptik dicirikan dengan rasa nyeri tajam dan terlokalisir sedangkan nyeri neuropatik dicirikan sebagai rasa terbakar, tertusuk-tusuk, kesemutan, baal seperti kesetrum di sepanjang wilayah dermatome saraf yang terlibat. Hiperalgnesia dan Allodinia merupakan ciri nyeri neuropatik disebabkan amplifikasi/sensitisasi perifer dan sentral. Konfirmasi nyeri radikular lumbosakral HNP dilakukan dengan pemeriksaan motorik seperti *supine straight leg raise* (uji Laseque) dan kontra Laseque yang meningkatkan rasa nyeri dan pemeriksaan pencitraan MRI.

Kaskade inflamasi ditandai dengan peningkatan petanda inflamasi seperti , INF , NGF (Dénes et al., 2020; Hider et al., 2019) dan HMGB-1 i et al., 2010; Yang et al., 2021), terjadi akibat robekan annular dan



kebocoran matriks nukleus pulposus-paling sering oleh HNP ke ruang epidural dan foraminal memicu inflamasi pada akar saraf dan ganglion akar saraf dorsal, pembentukan jaringan fibrotik dan granulasi di ruang epidural dan foraminal, menghambat mobilitas akar saraf dan terperangkap dalam subkompartemen foramen memicu nyeri.

HMGB1, molekul pengikat DNA non-histone pengatur struktur kromatin intrasel, menjadi mediator pro-inflamasi ekstraseluler di berbagai organ saat terlepas ke ruang ekstrasel pada kerusakan jaringan. HMGB-1 memiliki tiga isoform redoks residu Cystein (C23, C45, C106), mempengaruhi efek aksi HMGB-1. Residu cysteine HMGB-1 dalam bentuk all-thiol akan merangsang autophagi dan aktifitas kemotaktik seperti chemokine saat berikatan dengan CXCL2, CXCR4 dan RAGE. Dalam bentuk ikatan sulfida, C23 dan C45, menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi ke ruang ekstrasel melalui ikatan dengan reseptor RAGE atau TLR. Pelepasan HMGB-1 ini memainkan peran penting pada prolongasi proses inflamatorik dan kondisi persistensi nyeri pada nyeri kronik, sehingga penekanan sumbu pensinyalan HMGB1 bisa menjadi strategi terapi pilihan pada cedera diskus dan saraf (Paudel et al., 2018).

Kerusakan diskus pada Nyeri lumbosakral kronik dikaitkan dengan aktivitas neurotrophin *Nerve Growth Factor* (NGF) terhadap pembentukan saraf baru (nerve in-growth) pada diskus. Peningkatan ekspresi NGF era diskus memicu peningkatan ekspresi voltage-gated kanal sodium,



peningkatan jumlah reseptor nosiseptif akibat pertumbuhan serabut saraf baru dan meningkatkan pelepasan mediator inflamasi seperti Histamin, Bradikinin, Neuropeptide-substansi P dan sitokin proinflamasi.

Kronisasi dan rekurensi nyeri lumbosakral radikuler yang cukup tinggi berhubungan dengan kegagalan penanganan nyeri fase akut sehingga menyebabkan perlangsungan nyeri lumbar menjadi kronis. Intervensi injeksi steroid epidural belakangan ini menjadi salah satu pilihan penanganan nyeri radicular lumbosakral kronik dengan beberapa alasan yaitu: (a) Infiltrasi selektif pada struktur yang menimbulkan nyeri dengan anestesi lokal mengurangi nyeri khas pasien dengan memblokir sementara aktivitas nosiseptor yang distimulasi; (b) Stimulasi nosiseptor terkait dengan proses inflamasi seperti fosfolipase A2 dapat dihambat dengan deposit steroid yang dikirim secara lokal, dengan manfaat terapeutik yang dihasilkan (Fritz et al., 2007; Ota et al., 2020b) .

Penelitian yang ada saat ini mayoritas menilai pengaruh intervensi terhadap dua luaran yaitu derajat nyeri dan indeks disabilitas. Sementara itu evaluasi efek steroid dan Nsaid terhadap ekspresi NGF terbatas secara in-vivo pada osteoarthritis genu, dan in-vitro pada nyeri punggung bawah. Belum ada penelitian yang membandingkan secara langsung kadar NGF pada pemberian Steroid dan NSAID dengan luaran klinis pada setting klinis.



B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian sebelumnya, penulis merumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana perbandingan kadar protein HMGB-1 dan NGF serum sebelum dan setelah intervensi Triamsinolon epidural pada pasien dengan nyeri radikuler lumbosakral kronik?
2. Bagaimana perbandingan skala nyeri dan Indeks Disabilitas Oswestry (ODI) sebelum dan setelah intervensi Triamsinolon epidural pada pasien dengan nyeri radikuler lumbosakral kronik?
3. Bagaimana pengaruh Protein HMGB-1 dan NGF serum pada pasien dengan nyeri radikuler lumbosakral kronik?

C. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah: Terjadi penurunan kadar protein HMGB-1 dan NGF serum pada pasien dengan nyeri radikuler lumbosakral kronik setelah dilakukan intervensi Triamsinolon epidural dimana penurunan ini berhubungan dengan penurunan derajat nyeri dan Indeks Disabilitas Oswestry.

D. TUJUAN PENELITIAN



Berdasarkan rumusan masalah diatas, penulis menetapkan tujuan penelitian sebagai berikut

1. Tujuan Umum

Mengetahui luaran nyeri radikular lumbosakral setelah pemberian Triamsinolon Epidural dianalisa dari kadar protein HMGB-1 dan NGF serum.

2. Tujuan Khusus

1. Menilai perbandingan kadar protein HMGB-1 dan NGF serum sebelum dan setelah intervensi Triamsinolon epidural pada pasien dengan nyeri radikuler lumbosakral kronik
2. Menilai perbandingan luaran skala nyeri dan Indeks Disabilitas Oswestry (ODI) sebelum dan setelah intervensi Triamsinolon epidural
3. Menganalisa pengaruh Protein HMGB-1 dan NGF serum terhadap skala nyeri dan indeks diasabilitas Oswestry pada pasien dengan nyeri radikuler lumbosakral kronik sebelum dan setelah intervensi Triamsinolon Epidural

E. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini nantinya diharapkan dapat memberikan manfaat dalam hal:

1. Kegunaan Ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai mekanisme penanganan nyeri radikuler lumbosakral melalui kontrol HMGB-1 dan NGF dengan intervensi Triamsinolon epidural. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber data bagi



peneliti lain yang akan melakukan penelitian dengan fokus kajian yang sama.

2. Kegunaan Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi tambahan rujukan penerapan bahwa injeksi steroid epidural dapat digunakan sebagai salah satu prosedur intervensi pilihan pada praktek klinis dalam penatalaksanaan nyeri radikuler lumbosakral kronik.

F. NILAI NOVELTY

HMGB1 sebagai sitokin pro-inflamasi dan NGF sebagai faktor neurotropik berkontribusi terhadap nyeri radikular lumbosakral kronik. Beberapa penelitian yang ada memperlihatkan hubungan antara kedua marker inflamasi ini dengan peningkatan skala nyeri dan skor disabilitas. Pemberian steroid dianggap dapat menekan aksi sitokin pro-inflamasi dan pensinyalan sel pada nyeri kronik.

Steroid menghambat jalur IL-1B, COX dan PGE2 melalui jalur MAPK menyebabkan peningkatan NGF pada diskus, sebaliknya Steroid menghambat jalur IL-1B dan melalui induksi DUSP-1 meningkatkan ekspresi PGE1/E2 yang menekan ekspresi NGF pada diskus. Dilain pihak untuk HMGB1, steroid dianggap mampu menekan jalur DAMP, RAGE dan TLR4 pada mekanisme pensinyalan selular. Penelitian yang telah dilakukan menilai efek NSAID dan

terhadap ekspresi NGF secara in-vivo pada osteoarthritis genu, dan pada nyeri punggung bawah. Belum ada penelitian yang



membandingkan secara langsung kadar NGF pada pemberian Steroid dan NSAID dengan luaran pada setting klinis. Juga belum ada penelitian yang secara langsung menilai keterkaitan antara HMGB1 dengan skala nyeri dan luaran setelah pemberian Triamsinolon.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI

A. NYERI RADIKULAR LUMBOSAKRAL: Definisi, Epidemiologi, dan Faktor Risiko

Nyeri radikular lumbosakral adalah sensasi nyeri bersifat subyektif dan tidak menyenangkan terutama dirasakan pada daerah lumbosakral menjalar sepanjang tungkai sesuai dengan distribusi dermatom akar saraf yang terlibat dan berlangsung sedikitnya 3 bulan. Sensasi nyeri terlokalisir pada daerah median atau paramedian lumbar dan atau sakral dapat bersifat unilateral atau bilateral, dapat dirasakan sebagai perasaan terbakar, kesemutan atau kebas disertai oleh gangguan motorik pada wilayah tungkai jika proses patologis melibatkan saraf motorik.

Istilah radikulopati dan nyeri radikuler lumbar seringkali digunakan saling bergantian dalam literatur, meskipun kedua terminologi tersebut berbeda secara substansi. Nyeri radikular atau dikenal juga dengan istilah skiatika (Knezevic et al., 2021; Oliveira et al., 2020a; Purwata et al., 2019) hanya ditemukan gejala nyeri menjalar sepanjang dermatom saraf yang terlibat, sementara nyeri radikulopati melibatkan penurunan fungsi sensorik dan atau motorik. Namun demikian, menurut IASP 1994, istilah "Skiatika" harus dihindari

tilah ini merujuk kepada kondisi gangguan saraf siatika bukan akar bosakral (Oliveira et al., 2020a). Sehingga penggunaan istilah "nyeri



radikular lumbosakral" dalam rancangan penelitian ini untuk menyelaraskan dengan penyebutan dari IASP

Nyeri radikular lumbosakral menjadi topik penelitian dengan tiga alasan utama yaitu Prevalensi tinggi dengan angka kejadian yang cenderung meningkat; kedua, angka disabilitas yang dikaitkan dengan cost of burden cukup tinggi; dan ketiga, rekurensi yang tinggi terlepas dari jenis penanganan yang telah ada saat ini. Studi *Global Burden disease of Low back pain* memperlihatkan data prevalensi nyeri radikular lumbosakral pada populasi usia hingga 100 tahun diseluruh dunia sebesar 9,4%, tertinggi ditemukan di wilayah Afrika utara/Timur Tengah (15,7%) dan Eropa Barat (15,5%). Selain itu, pasien dengan nyeri radikular lumbosakral melaporkan disabilitas dan intensitas nyeri yang lebih tinggi dan kualitas hidup yang lebih buruk serta tingkat ketidakhadiran kerja yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan nyeri punggung bawah lainnya (S. Chen et al., 2021), beban ekonomi yang besar pada individu, keluarga, masyarakat, industri dan pemerintah (Hartvigsen et al., 2018; Ota et al., 2020b).

Mekanisme nyeri didasari oleh proses rangsang nosisepsi, sensitisasi perifer, perubahan fenotip, sensitisasi sentral, eksitabilitas ektopik, reorganisasi struktural, dan penurunan inhibisi dengan empat tahapan : tranduksi, transmisi, dan persepsi (Bahrudin, 2017). Tiga jenis serabut saraf yang terlibat nyeri, yaitu serabut A-beta, A-delta, dan C. Serabut A-delta dan C



merupakan serabut penghantar nyeri, atau nosiseptor yang berespon secara maksimal terhadap stimulasi non noksius. Silent nociceptor, juga terlibat dalam proses transduksi, merupakan serabut saraf aferen yang tidak berespon terhadap stimulasi eksternal tanpa adanya mediator inflamasi (Bahrudin, 2017).

Beberapa faktor risiko pencetus, diantaranya adalah faktor genetik, lingkungan, psikososial, trauma dan inflammasi yang berkontribusi pada perubahan biomekanis dan biokimia diskusi intervertebral. Faktor genetik memainkan peranan penting pada dua aksis jalur molekular yaitu dengan faktor struktural/anatomi seperti kelainan diskus intervertebralis dan antropometrik; dan komponen psikologis persepsi nyeri (Freidin et al., 2019).

Sebuah studi genetika multi senter menilai korelasi antara faktor genetik dan pleiotropi dengan nyeri punggung bawah (Freidin et al., 2019) mengidentifikasi dan mereplikasi tiga lokus terkait nyeri punggung bawah, termasuk satu gen SPOCK2 / CHST3 memberikan efek pleiotropik faktor genetik pada nyeri punggung bawah, dan kelainan diskus intervertebralis. Selain itu, Gen OPRM1 rs1799971 alel G, COMT rs4680 alel G, MMP1 rs1799750 alel 2G, IL1 α rs1800587 alel T, IL1RN rs2234677 alel A dihubungkan dengan lambatnya pemulihan nyeri radikular lumbosakral dan aktivasi tiga sitokin proinflamatorik, TNF α , IL6 dan IFN α (Bjorland et al., 2016).



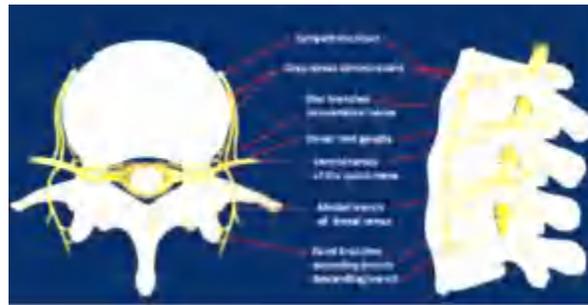
A.1. Anatomi Tulang Belakang: Innervasi, Vaskularisasi dan Sendi Facet

Tulang belakang dirancang sebagai pelindung medulla spinalis dan saraf spinalis tetapi fleksibel sebagai sumbu pergerakan tubuh. Mobilitas dan stabilitas tulang belakang ditunjang oleh sinergisme tulang belakang, kapsul sendi, ligamen, tendon, dan otot sendi facet yang terletak diantara ruas-ruas tulang belakang (Knezevic et al., 2021) . Ligamen membantu stabilitas sendi selama istirahat dan gerakan, mencegah cedera dari gerakan hiperekstensi dan hiperfleksi (Mandell et al., 2017). Tiga ligamen utama adalah ligamentum longitudinal anterior (ALL), ligament longitudinal posterior (PLL), dan ligamen flavum (LF). Ruang dura dibatasi oleh badan vertebra dan diskus di sebelah depan dan oleh lamina dan LF di posterior. Saraf spinal dan pembuluh darah keluar dari foramen intervertebralis disisi lateral dari tulang belakang akar saraf yang sesuai.

Diskus intervertebral (IVD) terletak di antara dua buah vertebra, memiliki struktur elastis dan mampu mendistribusikan beban tekanan yang diterima. Dalam IVD, terdapat annulus fibrosus (AF), struktur cincin konsentris kolagen pipih kaya proteoglikan dan mengelilingi nukleus pulposus (NP) (Ota et al., 2020b). Diskus vertebra adalah struktur yang avaskular kecuali sisi tepi. Saat lahir, diskus manusia memiliki beberapa suplai vaskular tetapi pembuluh yang

ig saat dewasa.





Gambar 1 Struktur Anatomi Tulang belakang, Ganglia Akar Dorsal, Akar Saraf, Disk dan Facet Join (Ota et al., 2020a)

A.1.1. Innervasi Tulang Belakang

Setiap saraf tulang belakang menerima cabang ramus *grey* komuniks paravertebral yang berdekatan ganglion batang simpatis (Gambar 1). Saraf sinuvertebralis adalah salah satu cabang saraf rekuren diskus yang berasal dari penggabungan ramus *grey* komuniks dengan cabang dari ujung proksimal ramus ventral saraf spinal. Saraf sinuvertebralis merupakan saraf campuran polisegmenter terdiri dari komponen serat somatik dan serat otonom yang masuk kembali ke kanal tulang belakang dan terbagi menjadi cabang anastomosis asendes dan descendens yang mensuplai posterolateral anulus fibrosus, corpus vertebra posterior, periostium, dan meningen ventral (Ota et al., 2020a).

Saraf Sinuvertebralis terhubung dengan cabang dari saraf radikular tingkat di atas dan di bawah titik masuk. Cabang-cabang saraf diskus beranastomosis



cabang yang berasal dari sisi kontralateral. Sendi facet menerima ganda dari cabang medial ramus dorsal, dan terdiri dari komponen somatik dan otonom komponen. Aferen somatik meneruskan rasa nyeri

lokal yang terdefinisi dengan baik, sedangkan aferen otonom mengirimkan nyeri alih.

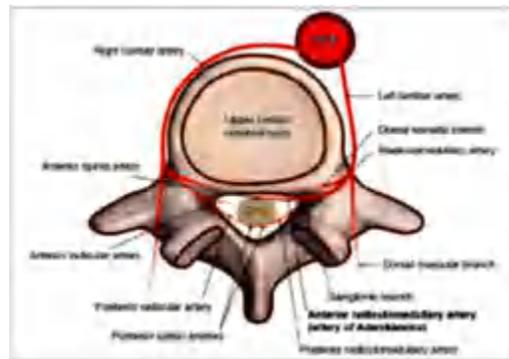
Ganglion akar dorsal mengandung sel-sel serabut saraf sensorik pada setiap ruas tulang belakang. Nosisseptor adalah neuron somatosensori primer pseudounipolar dengan badan neuronnya terletak di ganglion akar dorsal. Nyeri dimediasi oleh nosisseptor, yang merupakan neuron sensorik periferal khusus yang mengubah rangsangan yang merusak menjadi sinyal listrik yang diteruskan ke yang lebih tinggi pusat otak. Neuron orde kedua memproyeksikan sinyal nyeri ke mesensefalon dan thalamus selanjutnya mesencephalon dan thalamus memproyeksikan ke masing-masing korteks somatosensoridan singulata anterior. Jika stimulus berbahaya persisten, proses sensitisasi perifer dan sentral dapat terjadi yang akan mengubah nyeri dari akut menjadi kronis.

Sensitisasi sentral ditandai dengan peningkatan rangsangan neuron di sistem saraf pusat, sehingga input normal akan mulai dipersepsikan sebagai respon abnormal seperti nyeri memicu terjadinya nyeri kronis atau nyeri psikogenik. Sinyal nyeri diinduksi tidak hanya oleh tekanan mekanik langsung dari hernia diskus (HNP), lesthesis, atau rangsangan lain, tetapi juga oleh peradangan disebabkan oleh iritasi senyawa kimia seperti sitokin proinflamasi (Hider et al., 2019; Ota et al., 2020b; Spahr et al., 2017)



A.1.2. Vaskularisasi Tulang Belakang, Medulla Spinalis dan Struktur Osseus lainnya.

Pada vertebra segmen torakal dan lumbar, arteri radikular ini berasal dari cabang-cabang aorta yaitu arteri interkostalis di segmen torakal dan arteri lumbalis di segmen lumbar. Arteri interkostal dan lumbalis selanjutnya terbagi menjadi segmen dorsal mensuplai otot-otot paraspinal, cabang somatic ventral ke kanal tulang belakang yang mensuplai dura, dan arteri radicular yang mensuplai saraf tulang belakang dan akar saraf di dalam foramen saraf (Mandell et al., 2017) (Gambar 2).



Gambar 2 Suplai arteri radicular dan arteri radiculomedullary dari lumbar arteri. Arteri radikuler pada setiap level, lateralitas dan level arteri radiculomedullary, yang terus mensuplai sumsum tulang belakang, sangat bervariasi. Pada ilustrasi ini, Arteri radiculomedullary anterior dan posterior digambar di sebelah kiri. Anterior terbesar dan paling kaudal arteri radiculomedullary adalah arteri Adamkiewicz (Mandell et al, 2017)

Arteri radikular bercabang menjadi arteri radikular anterior dan posterior. Diameter arteri radikular bervariasi antara 0.2 - 2 mm. Ujung arteri yang mensuplai elemen saraf di dalam foramen saraf adalah arteri radikular dan arteri radikulomedullary yang mensuplai medulla spinalis vertebra menjadi arteri radikulomedullary.

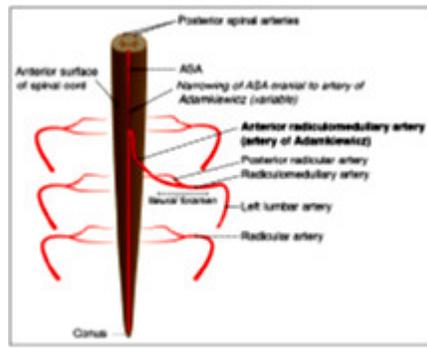


Arteri radikulomedularis mensuplai medula spinalis relatif sedikit, karena sebagian besar mengalami regresi selama perkembangan janin (Mandell et al., 2017). Suplai arteri medula spinalis terbagi menjadi sumbu anterior dan posterior. Sumbu anterior terdiri dari anterior arteri spinalis, yang berjalan di sepanjang ventral garis tengah sumsum tulang belakang dan memberi makan dua pertiga bagian depan sumsum tulang belakang. Sumbu posterolateral yang berpasangan memberikan suplai arteri ke sepertiga posterior medulla spinalis. Untuk seluruh medulla spinalis, arteri spinalis anterior disuplai sekitar kira-kira empat hingga delapan arteri radiculomedullary anterior, dan 10-20 arteri radiculomedullary posterior mensuplai pasangan arteri spinal posterior.

A.1.3. Arteri Adamkiewicz

Arteri spinalis anterior disuplai oleh arteri radiculomedullary anterior, arteri terbesar dan biasanya yang paling kaudal di antaranya adalah arteri Adamkiewicz, juga dikenal sebagai arteria radikularis magna. Asal usul arteri Adamkiewicz sangat bervariasi tetapi paling sering berasal dari sisi kiri (68–85%), muncul antara T9 dan L5, paling sering di T9 dan lebih jarang di bawah L2 (23,5%). Diameter arteri Adamkiewicz berkisar dari 0,6 hingga 1,2 mm. Arteri Adamkiewicz juga dapat keluar dari segmen torakal tinggi, pembesaran radiculomedullary yang berasal dari arteri iliaka dan memberi pasokan darah ke stal medulla spinalis, memasuki foramen saraf setinggi S1 (Mandell et





Gambar 3 Ilustrasi aspek anterior sumsum tulang belakang menunjukkan arteri Adamkiewicz yang muncul dari pembuluh darah radiculomedullary lumbal kiri. Arteri spinalis anterior (ASA) menyempit secara bervariasi dengan anastomosis arteri Adamkiewicz dan arteri spinalis anterior (Mandell et al, 2017)

B. Patofisiologi Nyeri Radikular Lumbosakral

B.1. Perubahan Biomekanik Tulang belakang dan Respon inflamasi

Beberapa studi nyeri memperlihatkan bukti bahwa nyeri radikular lumbosakral kronik merupakan nyeri campuran (mix-pain) nosiseptif dan neuropatik (Spahr et al., 2017). Nyeri nosiseptik dicirikan dengan rasa nyeri tajam dan terlokalisir sedangkan nyeri neuropatik dicirikan sebagai rasa terbakar, tertusuk-tusuk, kesemutan, baal seperti kesetrum di sepanjang wilayah dermatom saraf yang terlibat. Hiperalgnesia dan Allodinia adalah ciri nyeri neuropatik karena amplifikasi/sensitisasi perifer dan sentral. Nyeri nosiseptik disebabkan proses inflamasi terutama kebocoran material nukleus pulposus ke dalam ruang epidural dan foraminal akibat robekan annular pada herniasi nukleus menyebabkan peradangan signifikan pada akar saraf dan akar saraf dorsal. Peradangan membentuk jaringan fibrotik dan dalam ruang epidural dan foraminal menghambat mobilitas akar saraf



dan terperangkap dalam subkompartemen foramen. Konfirmasi nyeri radikular lumbosakral HNP dilakukan dengan beberapa pemeriksaan motorik uji Laseque dan kontra Laseque yang meng-eksaserbasi rasa nyeri.

Herniasi Nukleus Pulposus menyebabkan nyeri lumbar radikuler dengan dua mekanisme utama yaitu perubahan biomekanik dan perubahan biokimia pada tulang belakang akhirnya memicu rangkaian inflamasi (Ota et al., 2020b). Secara umum, perubahan biomekanik menyebabkan kompresi mekanik dan penyempitan struktur anatomi foramen neural pada segmen lumbar. Foramen neural terbentuk oleh beberapa struktur yaitu korpus vertebra dan diskus pada aspek anterior, sementara itu aspek posterior dibentuk oleh pedikel, sendi faset dan ligamentum Flavum. Perubahan lempengan diskus karena proses degeneratif atau traumatik mempengaruhi ketebalan diskus dan mengakibatkan subluksasi prosesus artikular superior ke arah anterior-superior. Dalam jangka waktu lama akan mengubah sistim biomekanika vertebra lumbar. Nyeri neuropatik ditandai dengan pelepasan transmisi aliran listrik ektopik sepanjang saraf spinalis karena peradangan atau kerusakan.

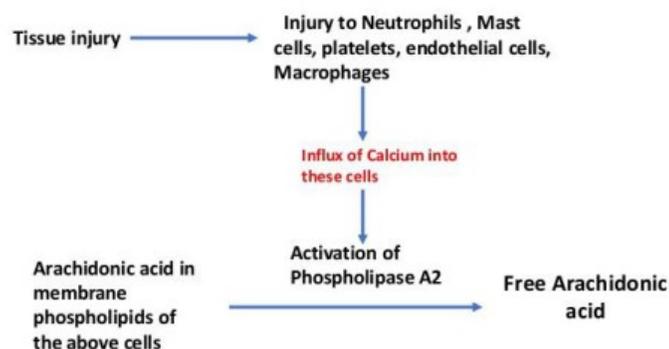
Sekuens kerusakan jaringan yang timbul oleh perubahan biomekanik karena kompresi pada araf spinalis atau akibat kerusakan diskus intervertebralis memicu terjadinya kaskade inflamasi sebagai respon terhadap kerusakan atau aringan untuk mengeliminasi penyebab jejas pada jaringan yang



terluka; membersihkan jaringan dari sisa-sisa kerusakan dan membangun jaringan baru (Wahid & Miskad, 2019).

Barier proinflamatorik pertama yang diaktivasi oleh sistim imun tubuh adalah pelepasan *High Molecule Group Box-1* (HMGB-1) sebagai pola molekul yang teraktivasi oleh kerusakan jaringan (*Damage-activated molecular pattern/DAMP*). Respon ini dapat bersifat akut atau kronik (Yang et al., 2021). Pada respon inflamasi akut, kerusakan jaringan menyebabkan pelepasan HMGB-1 dari vesikel sitoplasma dan berperan penting pada prolongasi proses inflamatorik dan kondisi persistensi nyeri pada nyeri kronik (Dénes et al., 2020).

Protein HMGB-1 dapat dilepaskan secara pasif oleh cedera jaringan atau disekresikan secara aktif sebagai DAMPs. HMGB-1 memediasi aktivitasnya dengan berfungsi sebagai ligan pada beberapa *Pattern-Recognition receptors* (PRRs) yang berbeda, termasuk TLR2, TLR4, TLR9 dan RAGE (Yang et al., 2021).



- 4 Skema Pelepasan sel dan mediator inflamasi dan matriks esktraseluler sebagai respon inflamasi akut kerusakan jaringan

Kompleks HMGB-1/ TLR2 mempengaruhi faktor nuklir Kappa-B (NF- κ B) pada transkripsi sitokin proinflamasi intrasel menginduksi pelepasan sitokin inflamasi termasuk interleukin (IL)-1, tumor nekrosis faktor (TNF)- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8 ke ruang ekstrasel. Pelepasan ini merangsang aktivasi mediator inflamasi lainnya termasuk neuropeptide (substansi P, CGRP, vasoaktif Bradikinin) neurotransmitter (serotonin, norepinefrin, histamin, glutamat), faktor pertumbuhan saraf (NGF), elemen dari kaskade asam arakidonat (fosfolipase A2, siklooksigenase, prostaglandin, tromboksan, lipoksigenase, leukotrien, dan oksida nitrat. Siklooksigenase dan lipoksigenase mengkatalisis jalur reaksi yang menghasilkan tromboksan, prostaglandin, dan agen pensinyalan sel, yang mengakibatkan sensasi nyeri dan peradangan (Gambar 4) (Jungen et al., 2019; Ota et al., 2020b)

Ketika inflamasi berlangsung kronis (> 3 bulan), mekanoreseptor A δ akan teraktivasi dan mulai mentransmisikan nyeri melalui pelepasan CGRP dan substansi P. Juga melepaskan mediator yang memegang peran penting Nitric Oxide Synthase (iNOS) dan senyawa radikal lainnya (Takehiko Maeda, 2013).

Sitokin IL-1 β pada jalur lain juga berkontribusi terhadap mekanisme nyeri inflamasi melalui regulasi ekspresi NGF di diskus intervertebral yang parah. Peningkatan ekspresi neurotropin NGF meningkatkan ekspresi gated kanal ion, memicu pertumbuhan reseptor nosiseptif pada diskus



dan meningkatkan pelepasan mediator vasoaktif seperti Histamin dan Bradikinin, neuropeptide substansi P dan sitokin proinflamasi lainnya (Barker et al., 2020).

Sebuah studi review sistematis yang dilakukan oleh Jungen dkk terhadap beberapa studi kohort, potong lintang serta percobaan acak-kontrol buta ganda yang menghubungkan petanda inflamasi dan luaran klinis nyeri radikular lumboskaral menyimpulkan bahwa petanda radang yang menunjukkan hubungan positif kuat terhadap derajat nyeri ditemukan pada pro-inflamasi IL-2 dan hubungan moderat pada TNF- α . Derajat nyeri hebat dengan VAS >4 berhubungan dengan peningkatan kadar hsCRP (Jungen et al., 2019).

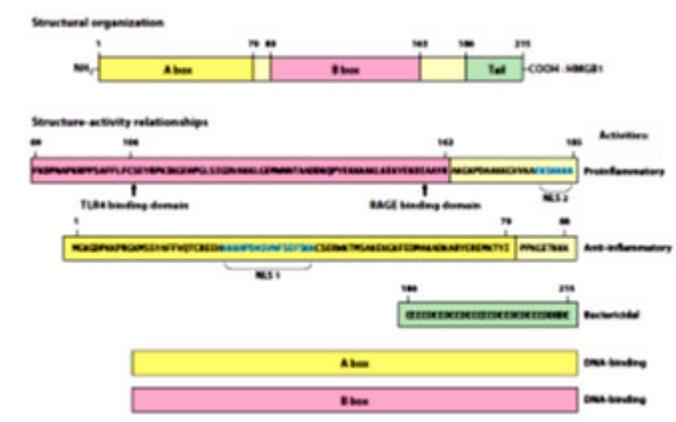
Agen anti inflamasi nonsteroid (NSAID) memblokir aktivitas enzim siklooksigenase dan menekan kadar prostaglandin di seluruh tubuh. Steroid menyebabkan penghambatan fosfolipase A2 dan enzim siklooksigenase, yang mencegah pembentukan prostaglandin. Proinflamasi terkait lainnya sitokin adalah IL-17, interferon, VEGF, pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit faktor, dan faktor pertumbuhan fibroblast 2. Lidokain digunakan sebagai anti-inflamasi analgesia dengan mengurangi peradangan terkait interferon (Ota et al., 2020a)

C. HMGB-1



ility Group Box-1/HMGB-1 adalah protein pengikat DNA di inti sel berkontribusi pada struktur kromatin DNA dan berperan penting pada transkripsional dalam inti sel dan sebagai molekul pengantar pesan

intraseluler, dilepaskan dari sel tertentu ke ekstraseluler untuk berefek pada reseptor sel tertentu (Yang et al., 2021). Evaluasi struktur kimia HMGB-1 menunjukkan berat molekul 25 kDa dari 215 asam amino dengan dua domain untuk pengikatan DNA, yang dikenal sebagai kotak A dan kotak B, serta ekor asam terminal-C yang terdiri dari residu asam dibentuk oleh 30 Asam glutamat dan asam aspartat yang berulang dan 20% sisanya adalah lisin (Gambar 5). HMGB-1 memiliki 3 sistein, 2 berada diposisi 23 dan 45 kotak A dan 1 di posisi 106 kotak B. Posisi sistein 106 di kotak B perannya sangat diperlukan sitokin, oksidasi atau mutasi selektif residu ini akan menghapus aktivitas sinyal HMGB-1 untuk melepas sitokin (Paudel et al., 2018). Ligasi HMGB-1 bebas ke reseptor TLR2 tanpa adanya ligan diatur secara negatif oleh domain ekor terminal-C (Aucott et al., 2018).



Gambar 5 Struktur Kimia HMGB-1 terdiri dari kotak A dan kotak B, serta ekor asam terminal-C yang terdiri dari residu asam glutamat dan asam aspartat yang berulang (Paudel et al., 2018)



HMGB1 merupakan senyawa kuat mediator pro-inflamasi ekstraseluler di berbagai organ. Tiga residu Cystein (C23, C45, C106) dikenal dengan isoform redoks, mempengaruhi efek aksi HMBG-1. Residu cysteine HMGB-1 dalam bentuk all-thiol akan merangsang autophagi dan aktifitas kemotaktik seperti chemokine saat berikatan dengan CXCL2, CXCR4 dan RAGE. Dalam bentuk ikatan sulfida, C23 dan C45, menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi ke ruang ekstresel.

HMGB-1 dilepaskan secara aktif dan pasif oleh cedera jaringan atau sel nekrotik sebagai respons sitokin inflamasi. Mekanisme aksi HMGB-1 adalah sebagai pola protein molekul terkait bahaya (DAMP) yang menginduksi pelepasan sitokin, mengatur aktivitas leukosit, limfosit, sel epitel, sel glia dan neuron. HMGB-1 melakukan aksi melalui pensinyalan beberapa reseptor, termasuk Reseptor seperti tol (TLR)-2, TLR4 dan reseptor untuk produk akhir glikasi lanjutan (*Receptor for advanced glycation end products/RAGE*) (Gu et al., 2020) dan reseptor tambahan. HMGB-1 tidak hanya diidentifikasi sebagai mediator akhir inflamasi infeksi, tetapi dalam patogenesis berbagai kondisi non-infeksi lain termasuk radang sendi, kolitis, kanker, iskemia, epilepsi dan nyeri kronis (Yang et al., 2021), sebagai respons inflamasi terhadap serangan epileptogenik (Ito et al., 2017); syok sepsis (Chavan et al., 2012), iskemia (Paudel et al., 2018), cedera otak traumatis (Paudel et al., 2018), Parkinson (Pintus et al., 2021), Alzheimer (Festoff et al., 2016) dan notor neuron (Andersson et al., 2008; Lo Coco et al., 2007)



DAMP memainkan peran penting pada prolongasi proses inflamatorik dan kondisi persistensi nyeri pada nyeri kronik, sehingga menghambat sumbu pensinyalan HMGB1 bisa menjadi strategi terapi pilihan pada kondisi patologis yang dimediasi HMGB1 seperti halnya pada cedera jaringan saraf (Paudel et al., 2018).

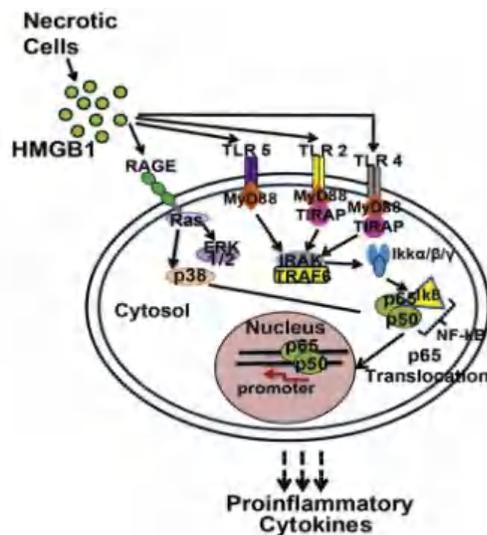
C.1. Aktivitas Sitokin dan Pensinyalan HMGB-1

HMGB-1 ekstraseluler memiliki fungsi alarm yang mengaktifkan imunitas bawaan, setelah dilepaskan secara aktif ke ruang ekstrasel atau dilepaskan secara pasif saat kematian sel (Nishibori et al., 2020). Jalur pensinyalan reseptor yang menyebabkan peradangan bergantung pada apakah HMGB-1 bekerja sendiri atau dalam kompleks molekul berpasangan. HMGB-1 sangat mudah mengikat molekul proinflamasi lain termasuk DNA, RNA, histon, nukleosom, lipopolisakarida (LPS), SDF-1, IL-1 α , IL-1 β , dan TNF- α (Nishibori et al., 2020). Berbagai macam mekanisme pelepasan (nekrosis, pyroptosis, aktivasi makrofag, dan apoptosis) dapat menyebabkan pelepasan HMGB-1 bentuk redoks berbeda (Nishibori et al., 2020).

HMGB1 dapat bertindak mandiri menginisiasi pensinyalan imun atau dapat mengikat, dan bertindak bersama dengan, protein inflamasi lainnya seperti IL-1 α , IL-1 β , dan TNF- α menyebabkan peningkatan sifat inflamasi gabungan (Das et al., 2016). HMGB-1 memiliki banyak reseptor permukaan seperti RAGE, CD44, TLR2, integrin, α -synuclein filaments, proteoglycans, T-cell



immunoglobulin and mucin domain (TIM-3), memicu myeloid cells-1 (TREM1), cluster of differentiation 24 (CD24), C-X-C CXCR4, N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR). Insiasi pensinyalan seluler respon imun terutama melalui tiga reseptor permukaan sel: RAGE, TLR2; TLR4 dan TLR5 (Gambar 6).



Gambar 6 Jalur pensinyalan HMGB-1 yang dilepaskan secara aktif pada kerusakan jaringan. HMGB-1 bertindak sebagai DAMPs yang terikat pada reseptor pengenalan pola yang ada pada permukaan sel (dikutip dari (Das et al., 2016))

Pada jalur pensinyalan mandiri, status isoform redox 3 molekul sistein HMGB-1 menentukan bioaktivitas molekul ini. Kerusakan jaringan memicu pelepasan HMGB-1 nuklir ke ruang ekstrasel. HMGB-1 nuklir dalam sel diam selalu dalam bentuk tereduksi penuh dengan ketiga sistein mengekspresikan gugus thiol, bekerja mengikat DNA dan menstabilkan interaksi DNA dengan faktor i untuk mengatur transkripsi gen (Yang et al., 2021).



HMGB-1 yang tereduksi penuh dan mengalami proses asetilasi pada residu sistein-nya akan dilepaskan ke ruang ekstraseluler, membentuk kompleks dengan kemokin CXCL12 (SDF-1) dan memulai peningkatan kemotaksis melalui CXCR4 dibandingkan dengan CXCL12 yang bekerja sendiri (Gambar 6). Oksidasi pelan HMGB-1 menghasilkan ikatan disulfida antara Cys23 dan Cys45 dan menjaga Cys106 dalam bentuk tereduksi (Nishibori et al., 2020). Modifikasi ini mengubah HMGB-1 ekstraseluler menjadi aktivator kuat dari produksi sitokin pro-inflamasi melalui ikatan dengan beberapa reseptor seperti *Toll-Like receptors* dan RAGE.

HMGB-1 dikelompokkan sebagai mediator proinflamasi klasik karena: 1) Pelepasan HMGB-1 dirangsang oleh cedera dan infeksi; 2) Mengaktifkan sel-sel imunokompeten untuk menghasilkan TNF- α , IL 1, dan respon proinflamasi lain; 3) Menjadi perantara demam, anoreksia, dan sindrom penyakit in vivo; 4) Aktivasi secara sinergis meningkat dengan adanya agonis TLR eksogen dan sitokin proinflamasi; 5) Secara khusus menjadi target terapi menguntungkan pada inflamasi steril dan sindrom penyakit infeksi yang dihubungkan peningkatan kadar HMGB-1.

Reseptor pertama yang terlibat sebagai partner pengikat HMGB-1 adalah *receptor for advanced glycation end product* (RAGE), transmembran, n 46 sel, multi ligand anggota keluarga besar immunoglobulin. HMGB-1 sinyal melalui RAGE menjadi perantara kemotaksis dan stimulasi



pertumbuhan sel, diferensiasi sel-sel imun, migrasi imun dan sel otot halus, dan meningkatkan regulasi permukaan sel termasuk RAGE dan TLR4.

TLR4 adalah reseptor utama HMGB-1 ekstraseluler endogen dalam mediasi aktivasi makrofag, pelepasan sitokin, dan cedera jaringan. Sinyal ini mengaktifkan *IKB kinase* (IKK) β dan IKK- α (endotoksin aktif hanya IKK- β) dan translokasi nuklir aktif NF- κ B. Ada perbedaan signifikan dalam HMGB-1 dan endotoksin-dimediasi sinyal karena HMGB-1 mengikat TLR4 dengan jauh lebih sedikit dibandingkan dengan afinitas LPS, dan aktivasi pola ekspresi gen berbeda dibandingkan pola ekspresi mediasi endotoksin. HMGB-1 dan LPS secara signifikan meningkatkan translokasi nuklir NF- κ B serta fosforilasi Akt dan p38 MAPK, tetapi LPS menyebabkan aktivasi dan pelepasan NF- κ B dan TNF yang lebih tinggi dibanding HMGB-1.

C.3.HMGB-1 pada Nyeri Radikular Lumbosakral Kronik

Herniasi diskus lumbal adalah salah satu penyebab nyeri punggung bawah, ditandai dengan nyeri neuropatik. Dalam sebuah studi tentang keterlibatan HMGB-1 pada patomekanisme alodinia pada tikus model diabetes tipe 2, perkembangan mekanisme allodynia pada tikus tersebut dikaitkan dengan peningkatan regulasi protein HMGB-1 di sumsum tulang belakang. Injeksi intratekal antibodi penetralisir terhadap HMGB-1 menghambat allodynia.



mRNA TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan monosit chemoattractant protein-1 diregulasi bersama protein GFAP di kornu dorsalis tulang belakang

tikus. Hasil ini mendukung hipotesis bahwa ada sirkuit umpan balik positif antara HMGB-1 dan sitokin pro-inflamasi, yang dapat meningkatkan efek HMGB-1 pada neuropati.

Kontribusi HMGB-1 pada nyeri dikaitkan dengan aktivasi pensinyalan RAGE dan TLR4 terutama pada mikroglia tulang belakang dan neuron sensorik primer. Reseptor TLRs memulai jalur pensinyalan intraseluler, menyebabkan sintesis dan sekresi berbagai sitokin dan kemokin inflamasi membuktikan bahwa TLR dan yang terkait komponen sinyal berkontribusi terhadap hipersensitivitas nyeri, dan blokade pensinyalan TLR telah terbukti mengurangi nyeri patologis.

RAGE, reseptor untuk produk akhir glikasi lanjut, merupakan protein membran integral dari superfamili imunoglobulin dan diekspresikan dalam berbagai jaringan termasuk jalur sensorik perifer. RAGE ditemukan di ganglia akar dorsal (*Dorsal-root Ganglia/DRG*) dan terkait dengan aktivasi sistem kekebalan tubuh pada aferen primer setelah cedera saraf. Aktivasi RAGE di neuron DRG terlibat dalam stres oksidatif dan aktivasi caspase, sedangkan spesies oksigen reaktif (ROS) dan aktivasi caspase terlibat pada kronikasi nyeri. Sebuah studi tentang hubungan antara RAGE dan rasa sakit adalah bahwa sumbu RAGE-NF- κ B bekerja pada defisit perburukan defisit sensorik pada neuropati diabetik. Studi ini menunjukkan bahwa Interaksi enginduksi stres oksidatif untuk meningkat ambang nosiseptif termal



dalam model diabetes sehingga menarik untuk menilai hubungan antara HMGB-1 dan nyeri.

D. NERVE GROWTH FACTOR (NGF)

Faktor pertumbuhan saraf (*Nerve Growth Factor/NGF*) merupakan neurotropin pertumbuhan struktur jaringan nosiseptif primer. NGF adalah neurotropin peptide yang tersusun dari tiga subunit, yaitu α , β , dan γ dalam struktur $2\beta\gamma_2$ (Gambar 7). Subunit β merupakan homodimer peptida yang tersusun dari 118 asam amino. Subunit β menyumbang aktivitas biologis penuh NGF. Komposisi dan urutan asam amino NGF 90% homologi antara tikus dan manusia (Mizumura & Murase, 2015).



Gambar 7 Pencitraan Kristalografi NGF. neurotropin peptide yang tersusun dari tiga subunit, yaitu α , β , dan γ dalam struktur $2\beta\gamma_2$ dan terdiri dari 118 asam amino yang tersusun teratur (dikutip dari: Barker et al., 2020)

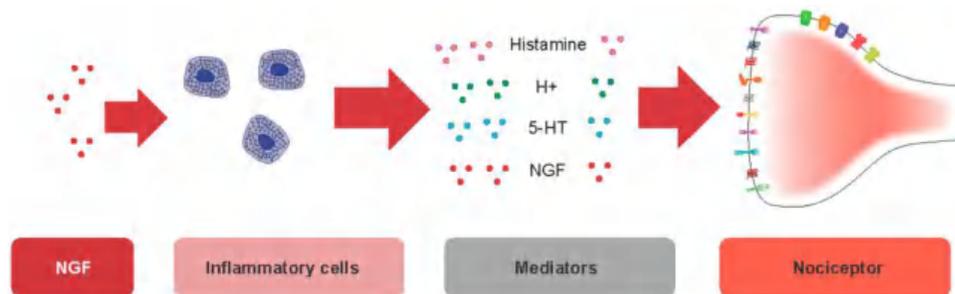


al perjalanan, proNGF-sebuah molekul precursor NGF, diubah menjadi alui beberapa jalur yaitu 1) dipecah secara intraseluler oleh furin

menjadi NGF matang; 2) dibelah secara ekstraseluler oleh plasmin atau matriks metalloproteinase, atau 3) tetap utuh dan memberi sinyal pada bentuk prekursor proNGF (Barker et al., 2020).

D.1. Pensinyalan NGF Pada Inflamasi

Pada mekanisme pensinyalan, NGF memiliki dua reseptor yaitu neurotropin p75 (p75NTR) dan tropomiosin kinase A (TrkA). Reseptor TrkA memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk NGF matang dan mengaktifkan pensinyalan neurotropik, sedangkan reseptor p75NTR memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk proNGF dan mengaktifkan pensinyalan neurotropik dan apoptosis-terhubung sortilin.(Barker et al., 2020).



Gambar 8 Pengaruh nosiseptif terhadap NGF pada ekspresi sel inflamatorik. NGF berikatan dengan reseptor TrkA pada sel inflamatorik. Pensinyalan Kompleks NGF/TrkA memicu pelepasan mediator inflamasi seperti Serotonin, Histamin dan NGF itu sendiri menyebabkan sensitisasi nosiseptor melalui modulasi reseptor atau aktivitas kanal ion di terminal perifer (dikutip dari: Barker et al., 2020)



Aktivasi NGF meningkatkan pelepasan mediator dari sel inflamasi (Gambar adikinin, histamin, ATP, serotonin, dan proton, dilepaskan selama asi, dari sel yang pecah atau dari infiltrasi sel-sel inflamasi dan

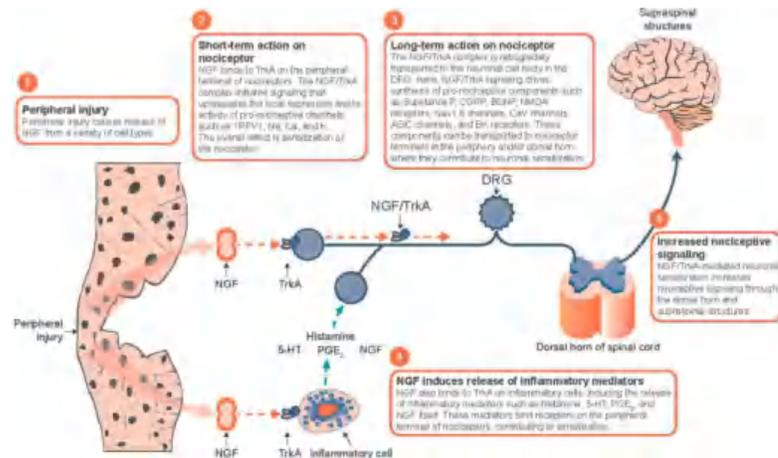
mampu mengaktifkan reseptor dan kanal ion yang ditemukan pada terminal nosiseptor perifer, menyebabkan depolarisasi neuron dan sensitisasi bermanifestasi sebagai hipersensitivitas nyeri.

Sebagai contoh, IL-1 β eksogen menyebabkan hiperalgesia mekanik dan termal pada hewan coba, dan histamin memediasi perilaku rasa sakit dalam model hewan pengerat dengan sistitis interstisial. Selanjutnya, serotonin yang diberikan kepada orang coba sehat menyebabkan hiperalgesia mekanik dan merangsang masuknya kalsium ke dalam neuron sensorik dan menstimulasi sel.

Bradikinin menyebabkan hiperalgesia mekanik pada tikus dan sensitisasi Protein Kinase C (PKC) bergantung pada sinyal reseptor transien saluran kation potensial subfamili V anggota 1 (TRPV1), memiliki peran yang dalam nosiseptif dan sensasi panas berbahaya.

Serupa dengan efek sel mast, NGF meningkatkan produksi interleukin 1 β (IL-1 β). Hal ini dapat terjadi melalui aktivasi TrkA sebagai ekspresi TrkA. Efek pelepasan mediator inflamasi yang dimediasi NGF tergantung pada jaringan. Sebagai contoh, histamin membangkitkan sensasi gatal ketika dilepaskan secara terpisah pada kulit superfisial dan membran mukosa, tetapi menyebabkan rasa sakit yang membakar ketika diterapkan pada jaringan somatik dalam.





Gambar 9 Efek NGF pada nosisepsi. Pensinyalan NGF/TrkA memiliki aksi jangka pendek pada terminal nosiseptor perifer dan pada sel inflamasi, diikuti oleh tindakan jangka panjang dalam soma nosiseptor di DRG. Efek keseluruhan adalah sensitisasi neuron di perifer dan di kornu dorsalis menyebabkan peningkatan pensinyalan nosiseptif ke jalur tingkat tinggi. (dikutip dari: Barker et al., 2020)

D.2. Pengaruh NGF pada nyeri radikular lumbosakral kronik

Beberapa studi sebelumnya menjelaskan pengaruh NGF pada nyeri radikular lumbosakral kronik terjadi melalui mekanisme pertumbuhan saraf pada jaringan diskus (*nerve in growth*) yang rusak. NGF dikenal sebagai faktor pertumbuhan untuk sel saraf simpatis dan sensorik, yang merangsang diferensiasi, pertumbuhan, pemeliharaan, dan kelangsungan hidup mereka (Yurube et al., 2021). Di sisi lain, beberapa studi telah menunjukkan bahwa NGF juga memiliki sifat hyperalgesia.

Pertumbuhan tunas saraf sensorik perifer lokal meningkatkan kepadatan reseptor nyeri di ujung saraf perifer. Perubahan anatomi seperti ini berpotensi

tkan input nosiseptif dan peningkatan persepsi nyeri. Sebagai contoh,

ran sensorik patologis dan / atau saraf simpatik memicu



pembentukan struktur serupa neuroma yang menyakitkan pada model penyakit nyeri kanker tulang dan nyeri arthritis (Mizumura & Murase, 2015).

NGF juga berperan dalam pertumbuhan saraf di tempat lain seperti *dorsal root ganglion* (DRG) dan cornu dorsal medulla spinalis. Sebagai contoh, tunas aksonal neuron nosiseptif peptidergic di cornu dorsal dan ventral medulla spinalis tikus dapat diinduksi oleh ekspresi berlebihan adenovirus NGF. Pertumbuhan seperti itu menyebabkan nyeri kronis pada hewan-hewan ini, ditandai dengan termal-mekanis dan hiperalgesia, (Oo & Hunter, 2021).

Konsentrasi NGF ditemukan tinggi pada jaringan diskus yang mengalami degenerative dan nyeri (Aoki et al., 2014; Lyu et al., n.d.). Sebuah studi dilakukan untuk membandingkan kadar protein NGF dalam diskus dari pasien dengan herniasi diskus dengan diskus yang berasal dari pasien dengan penyakit degeneratif lumbar lainnya (Aoki et al., 2014). Jaringan Nukleus Pulposus diangkat melalui pembedahan dan dihomogenisasi kemudian dilakukan pengukuran kadar protein dengan metode ELISA untuk NGF. Kadar NGF diskus dibandingkan antara: 1) pasien dengan diskus hernia (kelompok hernia) dan (kelompok non-herniasi), dan 2) degenerasi diskus ringan dan berat. Gejala klinis dinilai menggunakan skala analog visual (VAS) dan indeks disabilitas Oswestry (ODI); juga dilakukan pemeriksaan terhadap pengaruh kadar NGF sebelum dan setelah operasi. Hasil penelitian pada studi ini



menunjukkan rata-rata kadar NGF pada diskus pasien secara signifikan lebih rendah pada diskus hernia (total 83,4 pg/mg protein) dibandingkan dengan

diskus non-herniasi (68,4 pg/mg). Tidak ada perbedaan signifikan dalam kadar NGF yang ditemukan antara herniasi diskus ringan dan berat. Analisis multivariat pada usia dan jenis kelamin juga menunjukkan korelasi signifikan antara herniasi diskus dan kadar NGF.

Berkaitan dengan kontribusi NGF pada nyeri punggung bawah kronik, beberapa studi meneliti potensi pemberian antibody sitokin proinflamatorik pada kondisi ini. Infliximab , Tocilizumab , Eterncept (Freeman et al., 2013a; Ohtori, Miyagi, Eguchi, Inoue, Orita, Ochiai, Kishida, Kuniyoshi, Nakamura, Aoki, Ishikawa, Arai, Kamoda, Suzuki, Takaso, Furuya, Toyone, et al., 2012) dan Tenazumb masing-masing adalah golongan anti inflamasi anti body IL-1 β , IL-6, TNF- α dan NGF yang dianggap efektif pada NBP kronik.

Sebuah studi prospektif acak dilakukan untuk menguji efek TNF- α inhibitor, **etanercept**, pada nyeri radikular dengan pemberian epidural ke saraf tulang belakang pada pasien dengan stenosis tulang belakang lumbal (Ohtori, Miyagi, Eguchi, Inoue, Orita, Ochiai, Kishida, Kuniyoshi, Nakamura, Aoki, Ishikawa, Arai, Kamoda, Suzuki, Takaso, Furuya, Toyone, et al., 2012). Penelitian dilakukan terhadap delapan puluh pasien nyeri radikuler lumbosakral. Pada 40 pasien diberikan 2,0 mL lidokain dan 10 mg etanercept yang disuntikkan ke ruang epidural saraf tulang belakang yang terkena, dan 2,0 mL lidokain dan 3,3 mg deksametason digunakan pada 40 pasien lain. Nyeri punggung bawah,

i, dan parasthesia kaki dievaluasi menggunakan skala analog visual dan skor Oswestry Disability Index (ODI) sebelum dan selama 1 bulan



setelah pemberian epidural. Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa pemberian Etanercept epidural lebih efektif daripada Dekسامetason untuk nyeri kaki (3 hari, dan 1, 2, dan 4 minggu: $P < 0,05$), nyeri punggung bawah (3 hari, dan 1 dan 2 minggu: $P < 0,05$), dan kaki mati rasa (3 hari, dan 1 dan 2 minggu: $P < 0,05$).

Namun, penelitian terbaru memperlihatkan efek obat yang digunakan secara klinis untuk mengelola nyeri punggung bawah pada regulasi NGF masih belum jelas. Sebuah studi yang dilakukan untuk menyelidiki regulasi NGF oleh steroid sintetis dan inhibitor siklooksigenase-2 (COX-2) selektif dan untuk memperjelas peran biologis prostaglandin E2 (PGE2) dalam proses ini (Alimasi et al., 2013). Regulasi faktor pertumbuhan saraf (NGF) oleh 2 obat anti-inflamasi diteliti secara in vitro menggunakan sel-sel diskus intervertebralis manusia (IVD) terisolasi yang distimulasi dengan sitokin proinflamasi interleukin-1 (IL-1). Sel diskus manusia yang terisolasi dirangsang dengan interleukin-1 (IL-1) dengan ada atau tidak adanya deksametason atau inhibitor COX-2 selektif (NS-398). Ekspresi dan pelepasan NGF masing-masing ditentukan oleh RT-PCR dan uji ELISA. Penghambatan pelepasan PGE2 ditentukan dengan uji imunosorben terkait-enzim. Efek PGE2 eksogen dan reseptornya (reseptor prostanoid seri E [EPs] 1-4) agonis juga diuji untuk regulasi NGF. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa IL-1 secara sementara

ksi NGF dalam sel IVD manusia, dengan cara yang bergantung pada treatment dengan deksametason sangat menghambat ekspresi NGF,



sedangkan NS-398 secara signifikan meningkat pada konsentrasi di mana pelepasan PGE2 dihambat secara substansial. PGE2 eksogen menghambat induksi NGF oleh IL-1 dan efek ini ditiru ketika EP2 dan EP4, tetapi tidak EP1 dan EP3. Penelitian ini menyimpulkan bahwa meskipun penghambat COX-2 selektif terbukti efektif untuk nyeri punggung bawah akut dengan menghambat pelepasan PGE2, temuan pada penelitian ini menunjukkan efek terapeutik yang terbatas karena memicu peningkatan ekspresi NGF, sedangkan deksametason menghambatnya. Di sisi lain, PGE2 memiliki fungsi penghambatan untuk induksi NGF dengan memediasi EP2/4 dalam sel IVD manusia (Yurube et al., 2021).

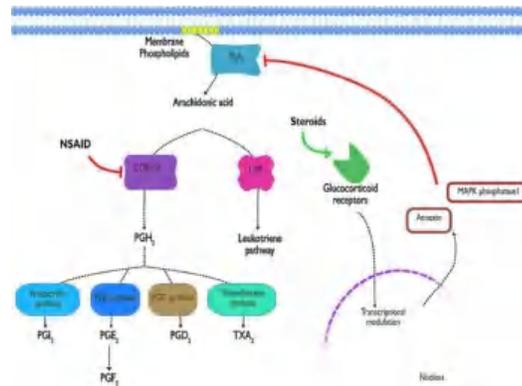
E. TRIAMSINOLON

Nyeri Radikular Lumbosakral kronik dikaitkan dengan proses inflamasi kronik dan kompresi mekanik pada akar saraf. Studi terdahulu memperlihatkan hubungan antara derajat nyeri dan peningkatan kadar sitokin proinflamasi pada kejadian nyeri punggung bawah. Penggunaan steroid pada penanganan nyeri spinal telah lama dilakukan. Efek anti inflamasi steroid diperoleh melalui penghambatan Phospholipase-A- oleh annexin.

Steroid yang berikatan dengan reseptor glukokortikoid pada permukaan intisel mengaktivasi pelepasan Annexin, menginduksi jalur Dual-specificity se-1 (DUSP-1) (Gambar 10). Pada mekanisme selanjutnya DUSP-1 ksi p38 dan JNK yang menekan kerja Mitogen-activated Protein



Kinase (MPAK) pada PGE1/E2. (Abraham et al., 2006) mempengaruhi modifikasi faktor transkripsi NF-kB un



Gambar 10 Efek anti inflamasi steroid diperoleh melalui penghambatan Phospholipas A oleh annexin. Steroid yang berikatan dengan reseptor glukokortikoid pada permukaan intisel mengaktivasi pelepasan Annexin, menginduksi jalur Dual-specificity Phosphatase-1 (DUSP-1)

Namun efek samping pemakaian steroid oral juga tidak sedikit. Dalam dua dekade terakhir, terjadi peningkatan penggunaan steroid epidural (Knezevic et al., 2018). Metilprednisolon, Triamsinolon, dan betametason adalah preparat kortikosteroid partikulat yang secara konvensional digunakan untuk injeksi epidural dalam pengelolaan nyeri tulang belakang kronis.

Triamsinolon lebih sering digunakan untuk injeksi epidural pada segmen lumbosakral pada nyeri tulang belakang karena efek long-acting (32-72 jam) yang dimilikinya disbanding dengan golongan steroid injeksi lain. Injeksi

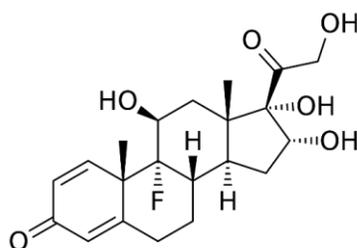
lon ke ruang epidural dapat mengurangi sinyal nosiseptif dari akar g teriritasi dengan menghambat pembentukan dan pelepasan sitokin



inflamasi, menstabilkan membran saraf, dan modulasi jalur nosiseptif perifer (Sahu et al., 2020).

E.1. Farmakologi Triamsinolon

Triamcinolone acetonide, adalah kortikosteroid dengan nama kimia, 9 α Fluoro-11 β ,16 α , 17, 21 tetrahidroksipregna-1,4-diena-3, 20-dion siklik 16, 17-asetal dengan aseton (C₂₄ H₃₁ FO₆) dengan rumus struktur



Gambar 11 Rumus struktur molekul Triamsinolon

Triamcinolone acetonide merupakan kortikosteroid lipofilik yang terdiri dari partikel kristal dengan ukuran mulai dari 2,3 hingga 200 μ m dengan berat molekul 434,51 menyerap ke dalam pembuluh darah epidural dan lemak, tidak larut dalam air, dan sedikit larut dalam alkohol dehidrasi, dalam kloroform dan metanol. Ini memiliki kisaran suhu titik leleh antara 292 ° dan 294°C. Triamcinolone acetonide adalah turunan yang lebih kuat dari triamcinolone, delapan kali lebih banyak kuat daripada prednison pada model



ba dengan inflamasi. Dalam penelitian hewan menggunakan tikus dan ah diidentifikasi tiga metabolit triamcinolone acetonide yaitu 6 β hydrox

triamcinolone acetonide, 21 carboxytriamcinolone acetonide dan 21 carboxy 6 β hydroxytriamcinolone acetonide. Ketiga metabolit ini secara substansial kurang aktif daripada senyawa induk karena (a) ketergantungan anti-inflamasi aktivitas dengan adanya gugus 21-hidroksil, (b) penurunan aktivitas yang diamati pada 6-hidroksilasi, dan (c) eliminasi cepat karena peningkatan kelarutan air. Tidak ada perbedaan yang terdeteksi dalam pola metabolisme sebagai fungsi dari rute pemberian.

Setelah pemberian dosis triamcinolone acetonide 40 mg, rata-rata waktu paruh eliminasi yang diamati adalah 2,26 jam (SD=0,77). Berdasarkan dosis intravena dari triamcinolone acetonide phosphate ester, waktu paruh triamcinolone acetonide dilaporkan menjadi 88 menit dan rerata waktu bersihan adalah 45,2 L/jam (SD=9,1)(Lamer et al., 2018).

E.2 Triamsinolon dan inflamasi

Triamsinolon memberikan efek analgetik melalui mekanisme penghambatan jalur Phospholipase. Triamsinolon menghambat fosfolipase A2, yang mengubah fosfolipid membran menjadi asam arakidonat dan lisofosfolipid. Asam arakidonat selanjutnya diubah menjadi eikosanoid proinflamasi, termasuk prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, dan leukotrien. Mediator inflamasi ini dapat memperburuk nyeri dan mensensitisasi nosiseptor perifer. Selain efek



asi, Triamsinolon juga dapat menghambat pelepasan sinyal ektopik akibat saraf dan menekan konduksi serat yang tidak bermielin. Injeksi triamcinolon yang disuntikkan dengan anestesi lokal memblokir transmisi saraf

pada serat C nosiseptif normal dan dapat meningkatkan aliran darah ke akar saraf yang iskemik pada klaudikasio neurogenic (Zia et al., 2019).

E. 3. Triamsinolon Epidural pada Nyeri Radikular Lumbosakral Kronik

Pada nyeri radicular lumbosakral kronis, injeksi Triamsinolon epidural memberikan efek terapi melalui dua mekanisme yaitu efek yang dimediasi obat dan prosedur injeksi itu sendiri. Efek yang dimediasi oleh obat dihubungkan dengan efek Triamsinolon sebagai antiinflamasi yang dapat mengurangi sinyal nosiseptif dari akar saraf yang teriritasi dengan menghambat pembentukan dan pelepasan sitokin inflamasi, menstabilkan membran saraf, dan modulasi jalur nosiseptif perifer (Sahu et al., 2020). Sementara itu injeksi Triamsinolon ke ruang epidural berfungsi sebagai lavage ruang epidural dan melisiskan perlekatan epidural dan akar saraf. Dalam satu tinjauan sistematis, Oleiver et al menemukan korelasi kuat antara volume dan hasil injeksi epidural, terlepas dari dosis steroid (Oliveira et al., 2020a). Dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis lain yang mengevaluasi efek kelompok kontrol dalam uji coba terkontrol secara acak, Freeman et al menemukan bahwa injeksi nonsteroid epidural memberikan manfaat yang lebih besar daripada injeksi nonepidural (Freeman et al., 2013b).

Sebuah studi prospektif, acak buta tunggal, dilakukan untuk membandingkan



inis injeksi epidural transforaminal deksametason dan Triamsinolon
pengelolaan nyeri radikular lumbosakral kronis pada delapan puluh
dengan atau tanpa radikulopati akibat herniasi diskus intervertebralis.

Pasien dibagi menjadi dua kelompok untuk menerima injeksi deksametason 8 mg atau injeksi Triamsinolon asetonida 40 mg melalui jalur epidural transforaminal. Setiap pasien menjalani injeksi steroid epidural transforaminal lumbar unilateral (TFESI) pada segmen akar saraf yang terlibat dan pada pencitraan resonansi magnetik computed tomography tulang belakang memperlihatkan hasil yang konsisten dengan presentasi klinis pasien. Pasien di kedua kelompok dinilai intensitas nyeri sebelum injeksi epidural dan pada minggu ke-2, ke-6, dan ke-12 setelah injeksi epidural dan kebutuhan analgesik setiap minggu. Setiap efek samping paska injeksi epidural dicatat selama masa tindak lanjut penelitian. Studi ini memperlihatkan perubahan skor nyeri signifikan lebih baik dengan injeksi epidural transforaminal triamcinolone acetone dibandingkan dengan deksametason pada pasien dengan nyeri radikular lumbosakral kronis akibat herniasi diskus intervertebralis (Sahu et al., 2020).

E.4. Administrasi Triamsinolon Epidural Pada Nyeri Radikular Lumbosakral Kronik

Ada tiga pendekatan anatomi yang biasa digunakan untuk pemberian kortikosteroid epidural: 1) Pendekatan kaudal; 2) interlaminar, dan 3) pendekatan transforaminal (Gambar 150) (Veihelmann, 2020). Ada dua jenis utama kortikosteroid yang sering digunakan pada suntikan ke ruang epidural:



roid partikulat (misalnya Triamsinolon, metilprednisolon,

metametason), dan kortikosteroid non-partikulat (misalnya deksametason) (Sahu et al., 2020).

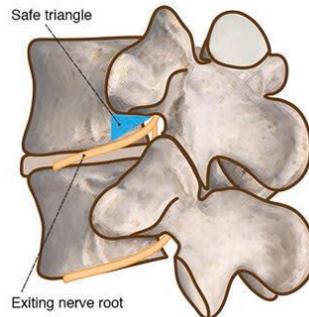
F. Modalitas Triamsinolon Epidural

F.1. Transforaminal

Injeksi steroid epidural transforaminal dapat dilakukan dengan panduan fluoroskopi, CT atau USG. Keuntungan dari fluoroskopi antara lain kemampuan untuk memvisualisasikan pola aliran bahan kontras secara *real time*, dan C-arm untuk memungkinkan jarum jalur di bidang nonaksial yang tidak dapat dilakukan oleh mesin CT. Keuntungan utama CT yaitu bagus untuk pencitraan 3D jaringan lunak dan tulang anatomi, dengan visualisasi jarum yang tepat penempatan. Keuntungan tambahan adalah tidak adanya paparan radiasi operator jika: CT fluoroskopi tidak digunakan. Kerugian utama CT dibandingkan dengan fluoroskopi termasuk peningkatan dosis radiasi untuk pasien, waktu prosedur lebih lama, meningkat biaya, dan yang paling penting ketidakmampuan untuk memvisualisasikan aliran vaskular, meskipun CT fluoroskopi telah diusulkan sebagai sarana untuk gambar aliran bahan kontras *real-time*.



F.1. 1. Metode Segitiga Aman (Safe-Triangle)



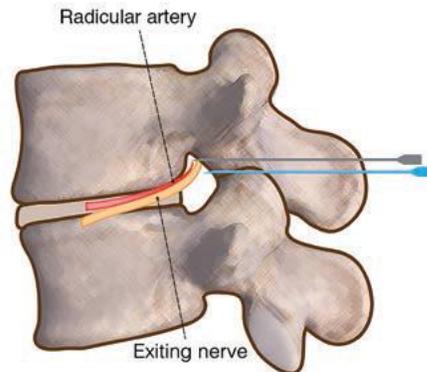
Gambar 12. Ilustrasi oblik dari dua badan vertebra lumbar yang menunjukkan segitiga aman tradisional, berwarna biru. Atap safe triangle adalah batas bawah pedikel, sisi miring keluar dari akar saraf, dan batas anterior brankas segitiga dibuat oleh garis yang ditarik secara inferior dari margin anterior pedikel (Mandell et al., 2017)

Target jarum untuk injeksi transforaminal adalah ruang epidural sampai batas inferior pedikel, langsung superior, lateral, dan anterior ke neural foramen target. Di samping gambar fluoroskopi obliq, target daerah membentuk segitiga yang dibatasi oleh margin inferior pedikel, akar saraf yang keluar (membentuk hipotenusa segitiga), dan garis yang ditarik dari margin anterior pedikel inferior (Mandell et al., 2017)(Gambar 12). Pendekatan ini, biasanya disebut sebagai pendekatan segitiga aman atau pendekatan subpedikular atau supraneural.



F.1.2. Pendekatan Posterolateral

Pendekatan posterolateral adalah modifikasi dari pendekatan segitiga aman dengan ujung jarum tersisa di bagian posterior dari foramen saraf (Gambar 13)



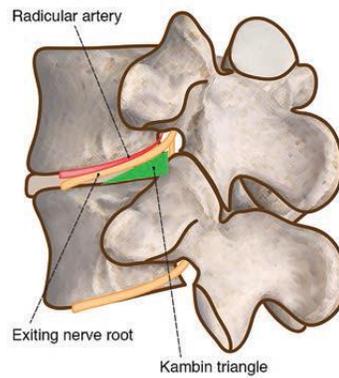
Gambar 13. Ilustrasi oblik dari dua badan vertebra lumbal yang menunjukkan pendekatan posterolateral (berwarna biru), dibandingkan dengan posisi jarum pendekatan segitiga aman tradisional (jarum abu-abu). Perhatikan lokasi relatif keluar akar saraf dan arteri radikular terletak anterosuperior saraf. (Mandell et al., 2017)

F.1.3. Kambin Triangle Approach

Segitiga Kambin adalah ruang segitiga yang terletak di atas aspek dorsal diskus intervertebralis. Metode ini pertama kali dijelaskan pada tahun 1986 sebagai pintu aman untuk disektomi percutan lateral. Segitiga dibatasi inferior oleh endplate superior corpus vertebra inferior; sisi miring segitiga dibentuk oleh akar saraf yang keluar; dan margin posterior segitiga adalah garis yang dibentuk oleh lempeng ujung di bagian bawah dan sisi atas artikulasi superior di

(Gambar 14)



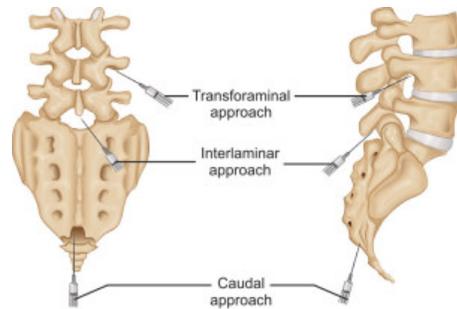


Gambar 14. Ilustrasi oblik dari dua badan vertebra lumbar yang menunjukkan segitiga Kambin, (berwarna hijau). Segitiga kambin dibatasi inferior oleh endplate superior dari tubuh vertebral inferior; sisi miring segitiga dibentuk oleh keluar dari akar saraf; dan margin posterior segitiga adalah garis yang dibentuk oleh endplate inferior dan superior yang mengartikulasikan segi superior (Mandell et al., 2017)



F.2. Interlaminar

Tiga pendekatan anatomi yang biasa digunakan untuk pemberian kortikosteroid epidural: 1) Pendekatan kaudal; 2) interlaminar, dan 3) pendekatan transforaminal (Mandell et al., 2017)(Gambar 15)



Gambar 15. tiga pendekatan anatomi yang biasa digunakan untuk pemberian kortikosteroid epidural: 1) Pendekatan kaudal; 2) interlaminar, dan 3) pendekatan transforaminal (Dikutip dari: (Mandell et al., 2017)

Pada pendekatan interlaminar (Gambar 16), obat disuntikkan langsung ke ruang epidural posterior. Kekurangan metode ini adalah kesulitan injektan berpindah dari ruang epidural posterior ke ventral karena adanya ligamen epidural atau jaringan parut.

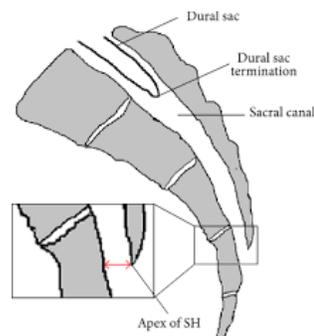


Gambar 16 Pendekatan interlaminar



F.3. Pendekatan Caudal

Pendekatan caudal adalah teknik yang paling awal dilakukan mengantarkan obat ke ruang epidural melalui ligamen sacrococcygeal hiatus sakral. Pendekatan ini, membutuhkan obat dengan volume yang lebih besar untuk mencapai target, tetapi juga dianggap sebagai teknik yang paling aman dan mudah. Pasien ditempatkan dalam posisi tengkurap untuk blok epidural caudal yang dipandu fluoroskopi. Pada aspek lateral fluoroskopi, hiatus sakral diidentifikasi sebagai penurunan ujung lamina S4. Lintasan jarum blok dapat divisualisasikan dan dinavigasi mengikuti kanal sakral. Dengan menyuntikkan media kontras di bawah fluoroskopi, penempatan ujung jarum di dalam ruang epidural sakral dapat diverifikasi, dan penempatan ujung jarum intravaskular atau intratekal dapat dideteksi (Kao & Lin, 2017).



Gambar 17. Pandangan sagital dari sakrum. SH: hiatus sakral; panah merah berujung ganda: diameter anterior-posterior hiatus sakral pada puncaknya.



studi lain dilakukan untuk menentukan efektifitas penggunaan metode perineural dan interlaminar terhadap luaran klinis pada pasien dengan nyeri kronis yang diatasi dengan blok sakral (Choi et al., 2021). Sebanyak 20 pasien diidentifikasi

secara retrospektif menerima injeksi steroid epidural dengan panduan fluoroskopik untuk gejala radikular karena herniasi diskus intravertebral lumbal selama interval 18 bulan. Semua pasien memiliki temuan MRI yang sesuai dan gagal dengan terapi non-invasif sebelumnya. Skala Penilaian Numerik (NPRS, skala 0-10) sebelum perawatan, dalam satu jam setelah perawatan dan setelah tindak lanjut (rata-rata 17,1 hari). Kelompok pasien dicocokkan untuk durasi gejala, temuan MRI dan skor nyeri pra-injeksi. Dalam penelitian ini, injeksi steroid epidural transforaminal untuk pengobatan herniasi lumbal simptomatik menghasilkan perbaikan nyeri jangka pendek yang lebih baik dan intervensi bedah jangka panjang yang lebih sedikit daripada injeksi steroid epidural interlaminar.

G. ASESSMEN NYERI

Nyeri merupakan keluhan utama pada kondisi ini, sehingga evaluasi nyeri menjadi penilaian utama hasil penanganan kondisi ini. Intensitas nyeri, disabilitas terkait nyeri, durasi nyeri, dan pengaruh nyeri terhadap aktifitas hidup dasar adalah aspek-aspek yang menentukan nyeri dan efeknya.

Beberapa aspek yang mempengaruhi nyeri termasuk derajat keparahan nyeri, awitan, dan pengalaman nyeri itu sendiri (Haefeli & Elfering, 2006). Tingkat keparahan nyeri menyangkut nyeri yang berhubungan dengan gangguan (cacat) dan intensitas nyeri. Disabilitas dianggap sebagai indikator keparahan kondisi nyeri dan beberapa alat telah dikembangkan



penilaian ini. Beberapa alat yang paling sering digunakan di bidang tulang belakang adalah Oswestry Disability Index (ODI) dan Roland & Morris Disability Questionnaire. Alat-alat ini menilai keterbatasan dalam berbagai aktivitas kehidupan sehari-hari seperti berpakaian, berjalan, kehidupan keluarga dan lain-lain.

G.1. Instrumen Pengukuran Intensitas Nyeri

G.1.1. Visual Analog Scale

Visual Analogue Scale (VAS) terdiri dari garis lurus dengan titik akhir yang mendefinisikan batas ekstrim seperti 'tidak ada rasa sakit sama sekali' dan 'nyeri seburuk mungkin'. Pasien diminta untuk menandai tingkat nyerinya pada garis antara dua titik akhir. Jarak antara 'tidak ada rasa sakit sama sekali' dan tanda kemudian menentukan rasa sakit subjek. Alat ini pertama kali digunakan dalam psikologi oleh Freyd pada tahun 1923. Jika istilah deskriptif seperti 'ringan', 'sedang', 'berat' atau skala numerik ditambahkan ke VAS, disebut dengan Skala Penilaian Grafis (GRS).

VAS lebih sulit untuk dipahami daripada metode pengukuran lain dan karena, lebih rentan terhadap salah tafsir atau 'nilai nol'. Hal ini terutama berlaku pada pasien usia lanjut. VAS juga membutuhkan pemahaman yang baik dan instruksi yang baik sehingga menjadi Batasan jika digunakan pada pasien usia

li & Elfering, 2006).



G.1.2. Numerical Pain Rating Scale

Numerical Pain Rating Scale (NPRS) adalah skala pengukuran intensitas nyeri dimana pasien diminta untuk melingkari angka antara 0 dan 10, 0 dan 20 atau 0 dan 100 yang paling sesuai dengan intensitas nyeri mereka. Nol biasanya mewakili 'tidak ada rasa sakit sama sekali' sedangkan batas atas mewakili 'rasa sakit terburuk yang pernah ada'. Keterbatasan metode ini adalah bahwa hanya angka itu sendiri yang merupakan jawaban, artinya hanya ada 11 kemungkinan jawaban dalam 0–10, 21 dalam 0–20 dan 101 dalam 0–100 poin NPRS. Dengan demikian hanya memungkinkan perbedaan tingkat nyeri yang kurang halus dibandingkan dengan VAS/GRS, di mana secara teoritis ada jumlah kemungkinan jawaban yang tidak terbatas.

Skala NPRS menunjukkan korelasi tinggi dengan alat penilaian nyeri lainnya dalam beberapa penelitian. Kelayakan penggunaan dan kepatuhan yang baik juga telah terbukti. Karena NPRS mudah dilakukan secara verbal, NPRS dapat digunakan dalam wawancara. Seperti pada VAS/GRS, perubahan pada NPRS sebesar 20% antara dua titik waktu penilaian dianggap signifikan secara klinis (Haefeli & Elfering, 2006).

G.1.3. Verbal Rating Scale

Verbal Rating Scale (VRS) digunakan untuk menggambarkan berbagai tingkat



∴ Pasien diminta untuk menandai kata sifat yang paling sesuai dengan nyeri. Seperti di VAS, dua titik akhir seperti 'tidak ada rasa sakit sama

sekali' dan 'nyeri yang sangat hebat' harus didefinisikan. Di antara ekstrem ini, kata sifat berbeda yang menggambarkan tingkat intensitas nyeri yang berbeda ditempatkan dalam urutan keparahan nyeri. Sebagian besar, VRS empat hingga enam poin digunakan dalam uji klinis. Bentuk VRS yang berbeda adalah skala penilaian perilaku di mana tingkat nyeri yang berbeda dijelaskan oleh kalimat termasuk parameter perilaku.

Seperti VAS, VRS telah terbukti berkorelasi kuat dengan alat penilaian nyeri lainnya. Dibandingkan instrumen lain, kepatuhan responden seringkali sama baik atau bahkan lebih baik meskipun subjek harus membaca seluruh daftar sebelum menjawab sehingga beberapa pasien mungkin memiliki masalah dalam menentukan jawaban mana yang paling sesuai dengan situasi nyeri mereka. Selain itu, interval antara kata sifat yang berbeda yang menggambarkan rasa sakit mungkin tidak sama dapat mengurangi tingkat data penilaian ke tingkat data ordinal. Istilah berbeda yang digunakan untuk menggambarkan nyeri selanjutnya dapat ditafsirkan secara berbeda oleh responden. Dengan demikian, interpretasi VRS tidak selalu memungkinkan untuk menarik kesimpulan tentang besarnya perubahan intensitas nyeri antara dua penilaian seperti perbandingan pra dan pasca operasi dan antar responden bermasalah.



H. SKALA DISABILITAS PADA NYERI PUNGGUNG BAWAH

Pengukuran derajat disabilitas secara mandiri telah digunakan sebagai ukuran luaran klinis pada pasien dengan nyeri punggung bawah (LBP). Dua skala disabilitas yang paling umum digunakan untuk LBP adalah Skala Disabilitas Roland-Morris dan Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (OSW). Kopec et al menggambarkan pengembangan Skala Punggung Quebec (QUE). Pengembang QUE mengusulkan bahwa instrumen seperti OSW atau Skala Disabilitas Roland-Morris tidak memiliki dasar konseptual yang kuat dan validitas kontennya tidak pasti.

H.1 Indeks Disabilitas Oswestry (ODI)

Indeks disabilitas Oswestry (ODI) pertama kali digunakan pada tahun 1980. Item individu yang termasuk dalam skala ini dipilih berdasarkan pengalaman pengembang skala dan diuji coba pada 25 pasien. Kuesioner terdiri dari 10 item yang membahas aspek fungsi yang berbeda. Setiap item diberi skor dari 0 hingga 5, dengan nilai yang lebih tinggi mewakili kecacatan yang lebih besar. Skor total dibagi 50 dan dikalikan 100 kemudian dinyatakan sebagai persentase.

H.2. Indeks Disabilitas Quebec

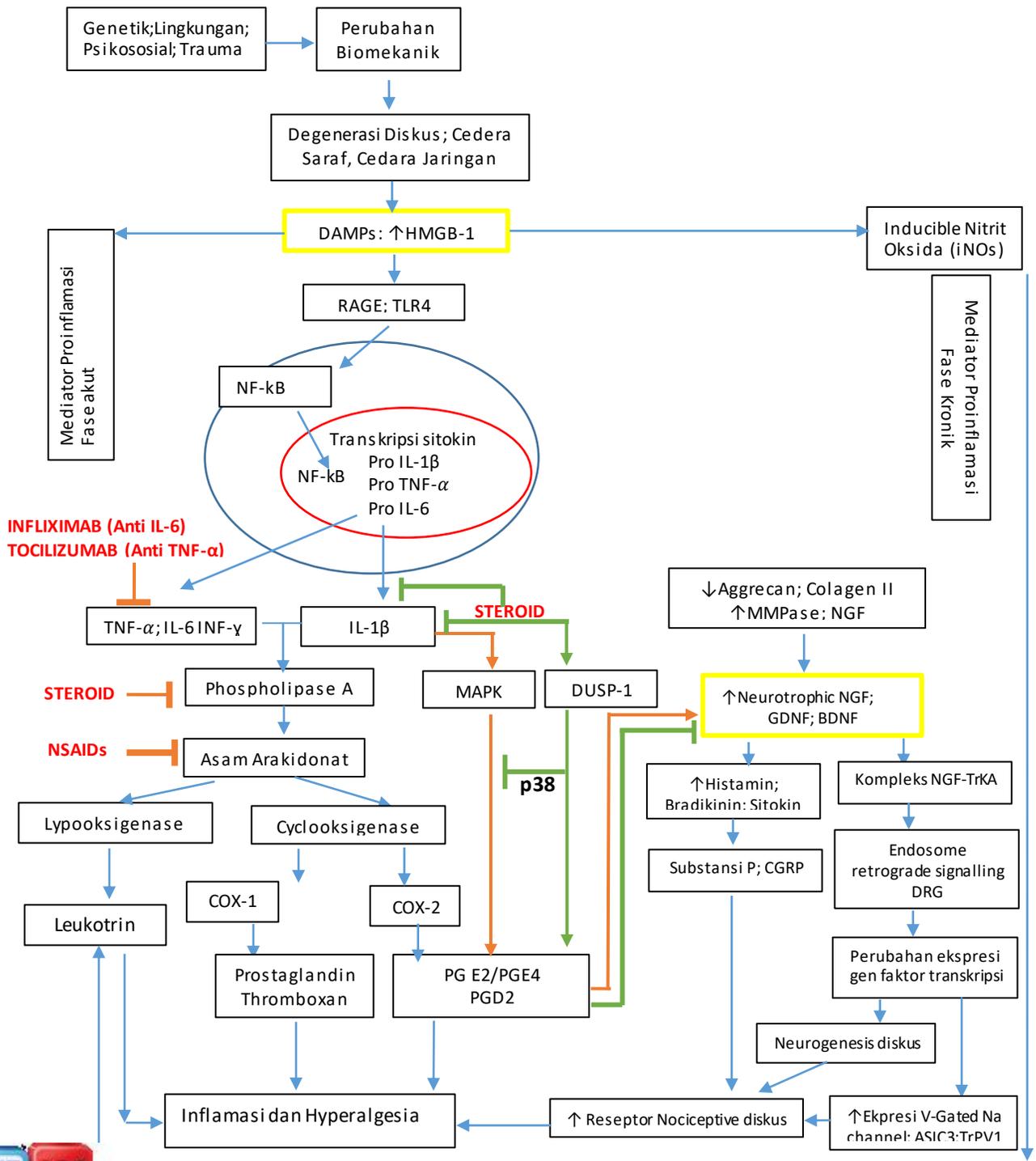
QUE adalah ukuran kecacatan khusus kondisi yang dijelaskan oleh Kopec et al in 1995. Item terakhir QUE dipilih dari kumpulan item yang lebih besar nemeriksa reliabilitas tes-tes ulang, korelasi item-total, dan daya



tanggap. item individual dan dengan menggunakan teknik analisis faktor dan teori respons item. Diyakini bahwa metode ini akan menghasilkan skala dengan sifat pengukuran yang lebih unggul daripada skala yang dikembangkan dengan pendekatan yang lebih intuitif untuk pemilihan item. Misalnya item pada OSW dipilih berdasarkan pendapat pengembang bahwa setiap item relevan dengan pasien dengan LBP. Skala akhir berisi 20 aktivitas harian dan meminta pasien untuk menilai tingkat kesulitannya dalam melakukan setiap aktivitas dari 0 (“tidak sulit sama sekali”) hingga 5 (“tidak dapat melakukan”). Skor item dijumlahkan untuk skor total antara 0 dan 100, dengan angka yang lebih tinggi mewakili tingkat kecacatan yang lebih besar.



I. KERANGKA TEORI

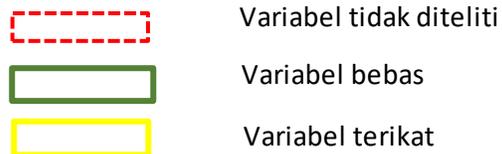
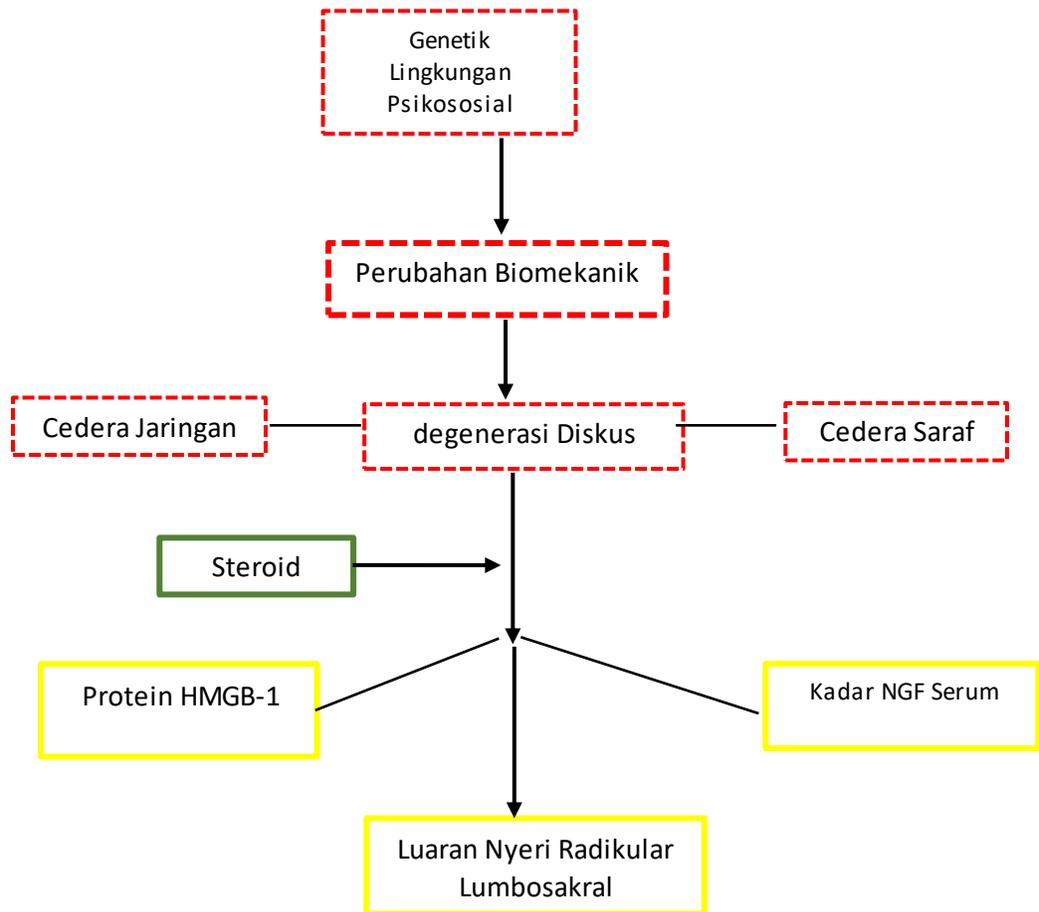


ognition Receptors; **DAMPs**: Damage-activated Molecular Patterns; **HMGB-1**: High Mobility Group Box-1; **Advanced Glycation End Products**; **TLR4**: Toll Like Receptors 4; **NGF**: Nerve Growth Factor; **BDNF**: Brain-derived Neurotrophic Factor; **IC3**: Acid-Sensing Ion Channel3; **TrPV1**: Transient Receptor Potential Subfamily V-1; **GDNF**: Glial-Derived Neurotrophic Factor; **NF-KB**: Nuclear Factor Kappa B; **MAPK**: Mitogen-Activated Protein Kinase; **DUSP-1**: Dual Specificity Phosphatase-1



Optimized using trial version
www.balesio.com

J. KERANGKA KONSEP



K. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF

1. **Kelompok Intervensi:** kelompok pasien yang memenuhi kriteria diagnostik dan inklusi dan diberi intervensi injeksi Triamsinolon Epidural pada saat awal perawatan dan terapi Ibuprofen 200 mg 2 x 1 tablet, Gabapentin 100 mg 2 x 1 selama 5 hari dan fisioterapi.
2. **Kelompok Kontrol:** kelompok pasien yang memenuhi kriteria diagnostik dan inklusi diberi intervensi konservatif terapi NSAID Ibuprofen 200 mg 2 x1 tablet perhari selama 5 hari, gabapentin 100 mg 2x1 dan fisioterapi
3. **Nyeri Lumbosakral Radikular Kronik:** nyeri punggung bawah yang menjalar hingga tungkai sesuai dengan distribusi dermatomal. Keluhan nyeri memberat dengan posisi bungkuk, duduk, batuk atau aktivitas yang meningkatkan tekanan intrathecal dan membaik dengan posisi berbaring atau berjalan dan dialami setidaknya 12 minggu atau lebih
4. **NSAIDs:** adalah golongan obat anti inflamasi non-steroid Ibuprofen dosis 200 mg dengan dosis pemberian setiap 12 jam perhari secara oral selama 5 hari berturut-turut dengan merujuk pada metode *step ladder* dari WHO.
5. **Intervensi Triamsinolon Epidural:** Injeksi terapeutik kortikosteroid melalui celah transforaminal ke dalam ruang epidural daerah lumbar dengan menggunakan preparate parikulat Triamsinolon acetat dosis



40 mg volume 1 cc ditambah 1 cc Lidokain 1% mengikuti standar pelaksanaan internasional.

6. **Pengukuran Protein HMGB-1:** Pemeriksaan protein HMGB-1 sebelum intervensi, 1 hari dan 7 hari setelah intervensi pada 3 ml darah vena dengan menggunakan Teknik Elisa dan dinyatakan dalam pg/mL.
7. **Kadar NGF Serum:** Pemeriksaan kadar protein NGF dideteksi dengan teknik ELISA sebelum intervensi, 1 hari dan 7 hari setelah intervensi pada 3 ml darah vena dengan menggunakan Teknik Elisa dan dinyatakan dalam pg/mL
8. **Luaran Klinis:** adalah kondisi yang diharapkan dari gejala klinis nyeri radicular lumbosakral kronik yang berhubungan dengan keluhan nyeri dan gejala disabilitas, masing-masing dinilai dengan skala nyeri dan indeks Disabilitas Oswestry (ODI) yang dinilai sebelum intervensi, 1 hari dan 7 hari setelah intervensi
9. **Oswestry Disability Index:** adalah angket Disabilitas Nyeri Punggung Bawah dari Oswestry yang digunakan untuk mengukur derajat disabilitas pada pasien dengan nyeri punggung bawah. Terdiri dari 10 pertanyaan setiap bagian diberi skor pada skala 0–5, 5 mewakili kecacatan terbesar. Indeks dihitung dengan membagi skor yang dijumlahkan dengan total skor yang mungkin, kemudian dikalikan dengan 100 dan dinyatakan sebagai persentase. Untuk setiap



pertanyaan yang tidak terjawab, penyebutnya dikurangi 5. Interpretasi adalah Skor 0-20 mencerminkan cacat minimal, 21-40 cacat sedang, 41-60 cacat berat, 61-80 pincang, dan 81-100 baring di tempat tidur. Skor ODI dinilai sebelum intervensi, 1 hari dan 7 hari setelah intervensi oleh tenaga medis yang berpengalaman.

10. **Skala Nyeri NPRS:** adalah skala numerik digunakan untuk mengukur derajat nyeri yang dirasakan secara subyektif oleh pasien dengan rentang 0-10. Skala Nyeri 0: Tidak terasa nyeri; Skala Nyeri 1-3: Nyeri ringan seperti gatal, kesetrum, nyut-nyutan, perih; Skala Nyeri 4-6: Nyeri sedang seperti kram, kaku, terbakar, ditusuk-tusuk; Skala Nyeri 7-9: Nyeri berat namun masih dapat dikontrol oleh pasien; dan skala nyeri 10 adalah nyeri sangat berat seperti pada nyeri kanker dan paska bedah. Skala nyeri dinilai sebelum intervensi, 1 hari dan 7 hari setelah intervensi oleh tenaga medis yang berpengalaman.

