

Peran Sitokin dalam Mekanisme Nyeri Neuropatik

Thomas Eko P, Purna Putra *

ABSTRACT

Recently, it become clear that inflammatory and immune mechanism both in the periphery and the central nervous system play an important role in neuropathic pain. Infiltration of inflammatory cells, as well as activation of resident immune cells in response to nervous system damage, leads to subsequent production and secretion of various inflammatory mediators. These mediators promote neuroimmune activation and can sensitize primary afferent neurons and contribute to pain hypersensitivity, inflammatory cells such as mast cells, neutrophils, macrophages and T lymphocytes have all been implicated, as have immune-like glial cells such as microglia and astrocytes. Neuropathic pain management is currently aimed only at reducing symptoms, generally by suppressing neuronal activity. In contrast, modulating the immune response to nerve injury and targeting glia may provide opportunities for disease modification by aborting neurobiological alterations that support the development of persistent pain.

Key word : neuropathic pain, immune response, inflammatory mediator.

ABSTRAK

Mekanisme terjadinya nyeri neuropatik sangat kompleks dan sampai sekarang masih belum jelas diketahui. Dahulu dikira hanya neuron dengan neurotransmiternya yang berperan dalam mekanisme nyeri neuropatik, sehingga pendekatan terapi dengan target sel neuron seringkali hasilnya kurang memuaskan. Data penelitian akhir-akhir ini menunjukkan adanya bukti-bukti klinis yang kuat bahwa proses inflamasi dan respon imun berperan penting dalam mekanisme nyeri neuropatik, dimana sel mikroglia dengan sitokinya memegang peranan kunci pada patogenesis dan *maintenance* nyeri persisten, melalui mekanisme perifer dan sentral dari nosiseptor. Dengan memahami lebih mendalam peran sitokin dalam mekanisme nyeri neuropatik diharapkan kita dapat melakukan pengelolaan pasien dengan lebih baik dan rasional.

Kata kunci : nyeri neuropatik, respon imun, inflamasi.

PENDAHULUAN

Nyeri Neuropatik (NN) adalah salah satu bentuk nyeri yang paling sulit ditangani sehingga sering membuat frustrasi baik pasien maupun dokternya. Sering terjadi gangguan tidur, kecemasan dan depresi sehingga mengakibatkan kualitas hidup penderita menurun.^{1,2,3} Manifestasi klinik NN, dapat berupa : rasa seperti terbakar, seperti ditusuk, nyeri spontan, alodinia, hiperalgesia, disestesi dan lain-lainnya. Insiden NN cukup tinggi, di Amerika Serikat diperkirakan 0,6 -1,5%.⁴

Mekanisme terjadinya NN sangat kompleks dan sampai sekarang masih belum jelas diketahui. Dahulu dikira hanya neuron dengan neurotransmiternya yang berperan dalam mekanisme NN, sehingga pendekatan terapi dengan target sel neuron seringkali hasilnya kurang memuaskan.⁵

* Staf Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar-Bali.

Data penelitian akhir-akhir ini menunjukkan adanya bukti-bukti klinis yang kuat bahwa proses inflamasi dan respon imun berperan penting dalam mekanisme NN, dimana sel mikroglia dengan sitokinnya memegang peranan kunci pada patogenesis dan *maintenance* nyeri persisten, melalui mekanisme perifer dan sentral dari nosiseptor.^{5,6} Dengan memahami lebih mendalam peran sitokin dalam mekanisme NN diharapkan kita dapat melakukan pengelolaan pasien NN dengan lebih baik dan rasional.

Nyeri Neuropatik

Nyeri Neuropatik menurut definisi IASP (International Association of the Study of Pain) adalah nyeri yang didahului oleh disfungsi atau lesi primer pada sistem saraf, baik saraf perifer maupun sentral.^{7,8} Yang termasuk nyeri neuropatik antara lain : Nyeri Neuropati Diabetik, Trigeminal Neuralgia, *Post Herpetic Neuralgia* dan lain-lain. Ciri-ciri utama dari NN adalah gejala hiperalgesia, alodinia dan nyeri spontan.⁹

Sitokin

Sitokin adalah sejumlah kecil protein yang memediasi hubungan antar sel, sitokin merupakan penghubung antara sel imun dan sel saraf.¹⁰ Sitokin berperan dalam proses imunitas, inflamasi dan hematopoiesis.^{11,12}

Sitokin pro-inflamasi dan anti inflamasi

Berdasarkan efeknya pada sel imun terutama pada limfosit, sitokin dibagi 2 yaitu sitokin pro-inflamasi antara lain : TNF α , IL-1 β (Interleukin) dan IL-6 serta sitokin anti inflamasi antara lain : IL-4 dan IL-10. Sitokin pro-inflamasi mempunyai sifat algesik sebaliknya sitokin anti inflamasi bersifat analgesik.^{9,10,12} Sitokin pro-inflamasi diproduksi pada fase awal sedangkan sitokin anti inflamasi pada fase lanjut dari inflamasi.¹³

Ketiga sitokin pro-inflamasi tersebut masing-masing dapat menginduksi produksinya satu sama lain dan bekerja secara sinergis¹⁴ sedangkan sitokin anti inflamasi mensupresi gene yang mengkode IL-1, TNF α dan *chemokine*.⁹

Mekanisme Nyeri Neuropatik.

Mekanisme NN sangat kompleks dan belum sepenuhnya diketahui. Pada binatang coba diduga melalui 2 mekanisme yaitu : mekanisme perifer dan sentral.^{6,15,16} Mekanisme perifer antara lain : aktivitas ektopik, sensitisasi nosiseptor, interaksi abnormal antar serabut saraf dan sensitivitas terhadap katekolamin, sedangkan mekanisme sentral meliputi : sensitisasi sentral, reorganisasi sentral dan hilangnya kontrol inhibisi.

Peran sitokin dalam Mekanisme Nyeri Neuropatik.

Penelitian tentang peranan sitokin dalam patogenesis nyeri telah diteliti secara ekstensif. Pada model binatang coba lesi saraf tepi akan segera diikuti oleh perubahan ekspresi sitokin secara berkelanjutan dimana kadar sitokin meningkat baik pada susunan saraf tepi maupun saraf pusat.¹⁷

Omoigui (2007) mengajukan hipotesis *Law of Pain* yang mengatakan bahwa semua nyeri berasal dari inflamasi dan respon inflamasi, tidak memandang apakah nyeri akut atau kronis, perifer atau sentral dan nyeri nosiseptif atau neuropatik.¹⁷ Aktivasi reseptor

nyeri, transmisi dan modulasi sinyal nyeri, plastisitas neuron dan sensitisasi sentral semuanya merupakan suatu rangkaian proses yang berkelanjutan dari inflamasi dan respon inflamasi.¹⁸

Pada inflamasi dan degenerasi Waller produksi sitokin diatur dalam suatu kaskade dimana TNF- α memegang peranan utama.^{10,18,19} Kaskade ini nampaknya merupakan salah satu mekanisme yang mendasari terjadinya NN.²⁰

Aktivasi dan rekrutmen sel imun terutama sitokin ke arah sel saraf yang mengalami lesi diatur oleh *chemokine* (C-C motif) ligand (CCLs) 2 dan 3 yang masing-masing bekerja pada reseptor CCR2, CCR1 dan CCR5²¹, hal ini penting pada terjadinya hiperalgesia dan NN.^{10,22} Makrofag yang teraktivasi dan sel Schwann yang mengalami degenerasi mensekresi enzim gelatinase B atau *matrix metalloproteases* (MMP)-9.^{21,23} Enzim MMP-9 yang teraktivasi membantu migrasi sel imun melalui pembuluh darah dengan menyerang lamina basalis endoneurial pembuluh darah dan menyebabkan kerusakan *blood nerve barrier*^{21,23}.

Sel mikroglia merupakan jaringan penyangga neuron di susunan saraf pusat (SSP) dan sel Schwann jaringan penyangga di saraf tepi berperan pada terjadinya NN. Keduanya juga berperan aktif pada proses imun dengan jalan melepaskan bermacam-macam mediator inflamasi, antara lain sitokin. Sel Schwann dan mikroglia berperan sebagai *Antigen Presenting Cell*²⁴. TNF- α , IL-1 dan IL-6 terbukti menginduksi hiperalgesia akut²⁵ dan kronik serta alodinia.^{26,27}

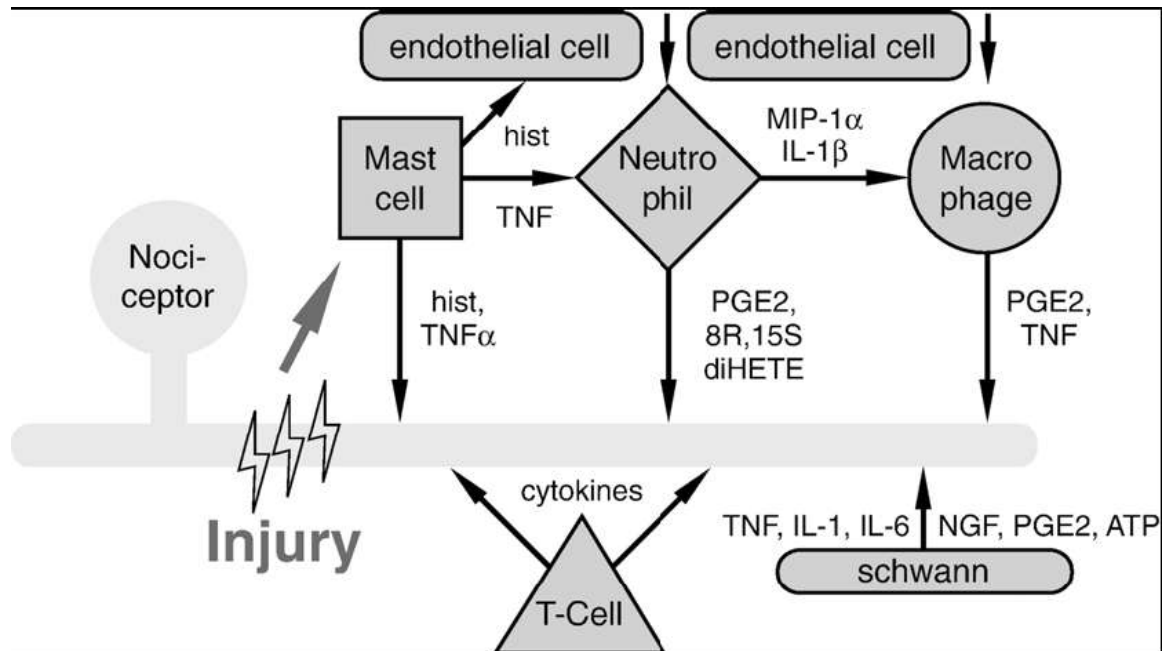
Mekanisme kerja mediator inflamasi yang berperan dalam NN belum jelas, diduga melalui 2 cara yaitu secara langsung mensensitisasi reseptor yang terletak pada membran sel neuron²⁸ atau secara tidak langsung dengan peningkatan produksi PG melalui jalur saraf dari aferen n.Vagus ke batang otak kemudian menuju medula spinalis²² dan melalui *sympathomimetic amine*.¹³

Peran sitokin dan sel imun dalam mekanisme perifer.

Akhir-akhir ini terbukti bahwa mekanisme imun dan inflamasi memegang peranan penting dalam mekanisme NN.^{9,20,29} Pada lesi jaringan saraf terjadi infiltrasi sel inflamasi dan aktivasi sel imun residen yang diikuti oleh produksi bermacam-macam mediator inflamasi. Mediator inflamasi ini merangsang aktivasi neuroimun dan mensensitasi neuron sensoris aferen primer sehingga menyebabkan hipersensitivitas. Perubahan ini tidak hanya terjadi pada jaringan saraf yang mengalami lesi tetapi juga pada jaringan saraf yang sehat disekitarnya.³⁰

Sel inflamasi yang berperan dalam proses nyeri antara lain adalah : sel mast, neutrofil, makrofag dan limfosit T serta sel glia seperti mikroglia dan astrosit.^{9,31}

Selain itu lesi serabut saraf aferen primer akan menyebabkan rekrutmen dari sel inflamasi ke arah sel yang mengalami lesi sehingga terjadi kaskade inflamasi (Gambar 1).



Gambar 1
Kaskade Inflamasi ⁹

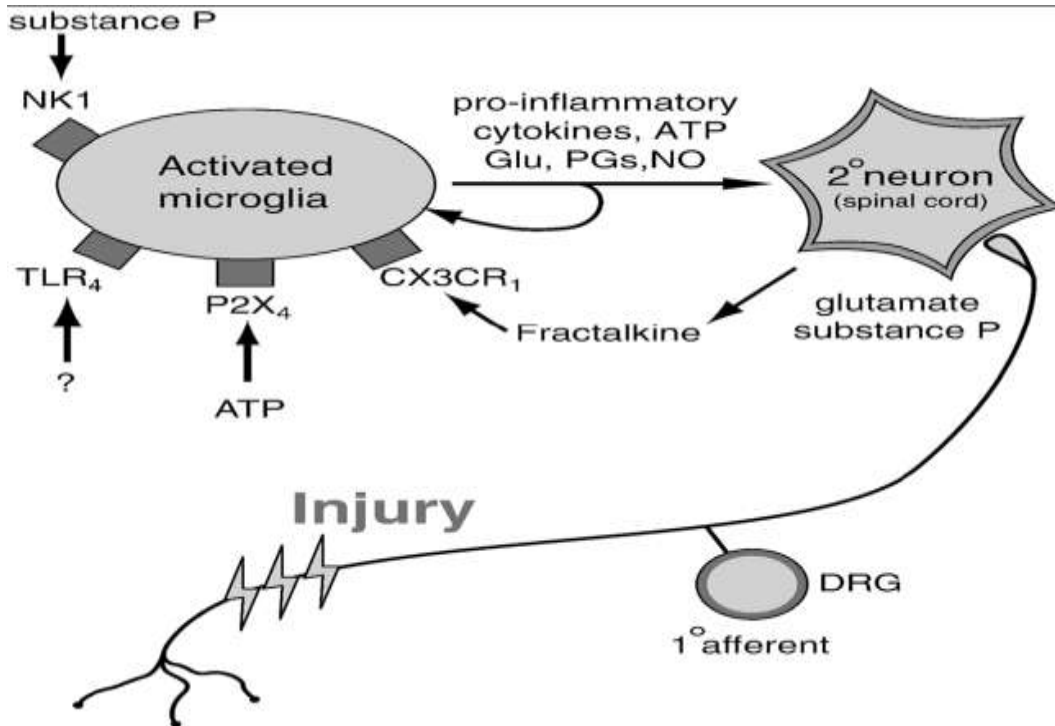
Pada kaskade inflamasi sel mast pertama kali diaktivasi sehingga melepaskan histamin, TNF- α , *Chemokine* dan *Leukotriene* yang akan mensensitisasi nosiseptor dan berkontribusi pada rekrutman neutrofil dan makrofag.⁹

Mediator yang dilepaskan oleh neutrofil antara lain MIP-1 α (*Macrophage Inflammatory Protein*) dan IL-1 β yang berfungsi membantu rekrutmen makrofag. Pada sel saraf neutrofil dan makrofag keduanya memproduksi dan mensekresi mediator inflamasi seperti TNF- α , Prostaglandin E2 (PGE2), bradikinin, serotonin, histamin dan sebagainya. Mediator inflamasi tersebut secara langsung mengaktivasi nosiseptor atau menyebabkan sensitisasi nosiseptor, sehingga timbul nyeri inflamasi baik yang spontan maupun hiperalgesia primer. Lesi saraf juga menyebabkan sel Schwann melakukan de-diferensiasi dan melepaskan beberapa mediator algesik seperti : sitokin pro-inflamasi, NGF, PGE2 dan ATP.⁹

Terjadi pula rekrutmen sel T limfosit yang dapat mensekresi bermacam-macam sitokin tergantung subtipenya. *Cocktail mediator* ini yang berperan pada respon inflamasi akibat lesi saraf aferen primer dan berkontribusi pada terjadinya nyeri neuropatik.

Peran sitokin dan sel imun dalam mekanisme sentral.

Lesi pada saraf tepi tidak hanya menimbulkan NN tetapi juga menimbulkan perubahan-perubahan pada proses pengolahan informasi sensoris oleh SSP secara tidak langsung, karena SSP sendiri tidak mengalami kerusakan.³⁰ Sel imun yang banyak berperan disini adalah sel leukosit dan sel mikroglia.



Gambar 2.

Aktivasi sel mikroglia pada kornu dorsalis medulla spinalis akibat lesi saraf aferen primer.⁹

Lesi pada saraf tepi akan meningkatkan pelepasan neuro transmitter seperti glutamat, substansia P dan ATP dari terminal aferen primer. Neuro transmitter tersebut dapat mengaktivasi mikroglia dan neuron order 2 (Gambar 2). ATP dapat mengaktivasi sel mikroglia melalui ikatan dengan reseptor P2X₄ dan *fractalkin* yang dilepaskan neuron order 2 melalui reseptor CX3CR₁.³² Reseptor TLR₄ ikut berperan pada aktivasi mikroglia tetapi *ligand* spesifiknya belum jelas diketahui.

Aktivasi di atas akan menyebabkan mikroglia memproduksi dan melepaskan mediator inflamasi seperti : sitokin pro-inflamasi (TNF- α dan IL-1 β), glutamat, PG dan NO (Nitric Oxide). Bahan-bahan tersebut selanjutnya dapat memperkuat aktivasi mikroglia dan meningkatkan produksi Calcium intraseluler dan aktivasi jalur p38 MAP Kinase (*Mitogen Activated Phospho Kinase*), sehingga terjadi sensitisasi neuron pada kornu dorsalis yang menyebabkan nyeri neuropatik. Rekrutmen mikroglia seringkali dihubungkan dengan aktivasi (fosforilasi) dari p38 MAP Kinase, yang diduga merupakan kunci sinyal intraseluler dalam mengatur kerja mikroglia dalam proses nyeri neuropatik.³⁰

Beberapa penelitian membuktikan bahwa inhibitor sel mikroglia spesifik dapat menghambat atau membalikkan (*reverse*) status NN. Inhibitor yang banyak dipakai dalam penelitian adalah fluorositrat dan minosiklin dimana pemberian *pre-emptive* dan *curative* fluorositrat yang menghambat metabolisme sel astrosit dan mikroglia dapat menghambat terjadinya NN, sedangkan terapi minosiklin (inhibitor mikroglia yang spesifik) dapat menghambat perkembangan NN tetapi tidak dapat mengurangi nyeri yang

sudah terjadi. Hal ini menunjukkan bahwa mikroglia mungkin lebih berperan pada fase awal dari NN. Aktivasi mikroglia diduga merupakan langkah pertama dari suatu kaskade dari respon imun pada SSP, sedangkan astrosit berhubungan dengan *maintenance* dari NN.³⁰

Interferon-gama (IFN- γ) dapat menginduksi terjadinya hipereksitabilitas neuron kornu dorsalis medula spinalis secara *in vitro*, hal ini menunjukkan bahwa sitokin pro-inflamasi berperan pada sensitisasi sentral.³³

IMPLIKASI KLINIS SITOKIN

Pendekatan terapi nyeri neuropatik selama ini hanya ditujukan pada sel neuron dan neurotransmiternya sehingga sampai saat ini belum ada terapi yang memuaskan. Dengan adanya bukti-bukti klinis baik *in vitro* maupun *in vivo* bahwa sitokin berperan penting dalam mekanisme nyeri neuropatik dapat mengarahkan strategi terapi alternatif dengan target molekul sinyal humoral serta memberikan peluang pengembangan obat yang dapat mencegah atau mengobati nyeri neuropatik.

Hipotesis bahwa semua proses nyeri berasal dari inflamasi dan respon inflamasi¹⁷ serta hipotesis terjadinya nyeri akibat ketidak seimbangan antara sitokin pro dan anti inflamasi¹² perlu dikaji lebih mendalam, sehingga bila terbukti hipotesis tersebut benar maka strategi terapi dengan obat-obatan yang dapat menghambat sitokin pro-inflamasi atau meningkatkan sitokin anti inflamasi diharapkan akan memberikan hasil yang lebih menjanjikan.

RINGKASAN

- Nyeri Neuropatik adalah salah satu bentuk nyeri yang paling sulit ditangani. Mekanisme terjadinya NN sangat kompleks dan sampai sekarang masih belum jelas diketahui. Selama ini pendekatan terapi hanya ditujukan pada sel neuron dengan neurotransmiternya sehingga hasilnya seringkali kurang memuaskan.. Data penelitian akhir-akhir ini menunjukkan adanya bukti-bukti klinis yang kuat bahwa proses inflamasi dan respon imun berperan penting dalam mekanisme NN, dimana sel mikroglia dengan sitokinnya memegang peranan kunci pada patogenesis dan *maintenance* nyeri persisten melalui mekanisme perifer dan sentral.
- Sitokin berperan pada mekanisme perifer dan sentral. Cara kerjanya dapat langsung dengan sensitisasi nosiseptor di perifer atau tidak langsung melalui mediator inflamasi lain dan *sympathomimetic amine*.
- Dengan memahami lebih mendalam tentang peranan sitokin dalam mekanisme nyeri neuropatik diharapkan kita dapat melakukan pendekatan terapi yang lebih rasional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane I.A. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *The Quarterly J. Med* 1998; 91(11): 733-7.
2. Backonja M. Managing Painful Diabetic Neuropathy. *Hospital Practice Magazine*. Philadelphia : The McGraw-Hill Companies ; 2001.

3. Meliala L. Terapi Rasional Nyeri : Tinjauan Khusus Nyeri Neuropatik..Aditya Media.Yogyakarta; 2004a.
4. Warfield CA, Fausett HJ. Manual of Pain Management. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
5. Watkins LR, Maier SF. Beyond Neurons : Evidence That Immune and Glial Cells Contribute to Pathological Pain States. *Physiol Rev* 2002 ; 12 : 981-1011.
6. Koch A , Zacharowski K, Boehm O, et al. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. *Inflamm.res* 2007;56 : 32-37.
7. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain Description of Chronic Pain Syndrome and Definition of Pain Terms 2nd ed. Seattle : IASP Press ;1994.
8. Meliala L. Patofisiologi dan Penatalaksanaan Nyeri Neuropatik. Mekanisme sebagai Dasar Terapi Farmaka.1st National Congress Indonesian Pain Society. Makassar ; 25-270 April 2002.
9. Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Research Rev* 2006; 51 : 240 – 264.
10. Sommer C, Schafers M. Mechanisms of neuropathic pain: the role of cytokines. *Drug Discov Today* 2004; (1): 4 : 441-446.
11. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology. Fifth edition. Philadelphia : WB Saunder Company; 2005.
12. Uceyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology* 2007;69 :42-49.
13. Ritter HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *J.Leukoc.Biol* 2005;78 : 1215-1222.
14. Watkins LR, Maier SF. Illness-induced hyperalgesia: mediators, mechanisms and implications. In: Watkins, L.R., Maier, S.F. (Eds.), *Cytokines and Pain*. Basel : Birkhäuser Verlag 1999;p. 39–57.
15. Woolf CJ. and Mannion RJ. Neuropathic pain : aetiology, symptoms, mechanism and management.*Lancet* 1999; 353:1954-1964.
16. Meliala L. Penatalaksanaan Nyeri Neuropati DIABETIK. Kumpulan Makalah Welcoming Symposium : Towards Mechanism-Based Pain Treatment The Recent Trends and Current Evidences ; Yogyakarta, 4 Desember 2004b. hal 121-129.
17. Kleinschnitz C, Brinkhoff J, Zelenka M, Sommer C, Stoll G. The extent of cytokine induction in peripheral nerve lesions depends on the mode of injury and NMDA receptor signaling. *J Neuroimmunol* 2004; 149:77–83.
18. Omeigui S. The biochemical origin of pain – Proposing a new law of pain : The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3-A unifying law of pain. *Medical Hypotheses* 2007;69:72-82
19. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, Bonventre, JV and Woolf J. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature (Lond)* 2001; 410:471–475.
20. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci. Lett* 2004;361: 184–187.
21. Scholz J & Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia . *Nature Neurosc* 2007 ; 10 :11:1361-1367
22. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995;63: 289–302.
23. Omeigui S. The biochemical origin of pain-Proposing a new law of pain : The origin all pain in inflammation and the inflammatory response.Part 1 of 30A unifying law of pain. *Medical Hypotheses* 2007 1 69: 70-82
24. Argall, KG, Armati PJ, Pollard JD, Watson E, Bonner J. Interactions between CD4+ T-cells and rat Schwann cells in vitro. 1. Antigen presentation by Lewis rat Schwann cells to P2 -specific CD4+ T-cell lines. *J. Neuroimmunol* 1992; 40, 1–18.
25. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br. J. Pharmacol* 1992; 107: 660–664.

26. Wagner R, Myers RR. Schwann cells produce tumor necrosis factor alpha: expression in injured and non-injured nerves. *Neuroscience* 1996a; 73: 625–629.
27. De Leo JA, Colburn RW, Rickman AJ. Cytokine and growth factor immunohistochemical spinal profiles in two animal models of mononeuropathy. *Brain Res* 1997;759 : 50–57.
28. Pitchford S, Levine JD. Prostaglandins sensitize nociceptors in cell culture. *Neurosci. Lett* 1991;132: 105–108.
29. Thacker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon BS. Pathophysiology of Peripheral Neuropathic Pain: Immune Cells and Molecules. *Anesth Analg* 2007;105:838–47.
30. Marchand, F, Perreti M, McMahon SB. Role of the Immune System in Chronic Pain. *Neuroscience* 2005; 6 : 521-532.
31. Levy D, Zochodne DW. NO pain: potential roles of nitric oxide in neuropathic pain. *Pain Pract* 2004; 4:11–18.
32. Milligan ED, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, O'Connor K, Poole S., et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci* , 2003; 23(3):1026–40.
33. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52: 127–136.