



Bab 1

PENDAHULUAN

Nyeri orofasial, bergantung dari penyebab utamanya, secara garis besar dapat diklasifikasikan menjadi beberapa jenis nyeri, yaitu: ¹

1. Nyeri muskuloskeletal (*Musculoskeletal pain*)
2. Nyeri neuropatik (*Neuropathic pain*)
3. Nyeri vascular (*Vascular pain*)
4. Nyeri neurovascular (*Neurovascular pain*)
5. Nyeri fasial idiopatik (*Idiopathic facial pain*)
6. Nyeri fasial karena penyakit lain (*Other diseases that may cause facial pain*)

Di antara jenis-jenis nyeri orofasial tersebut, salah satu jenis nyeri yang sering dikeluhkan pasien dan memberikan dampak yang bersifat detrimental terhadap hidup pasien adalah nyeri neuropatik. Nyeri neuropatik sendiri merupakan istilah yang digunakan untuk mendeskripsikan beberapa gejala klinis nyeri, baik nyeri spontan maupun nyeri yang timbul karena

adanya trauma lokal atau kelainan sistemik.² Vickers dan Cousin (2000) dalam ulasannya mengenai nyeri orofasial neuropatik mendefinisikan nyeri orofasial sebagai nyeri yang terjadi karena adanya lesi primer atau disfungsi di dalam sistem syaraf.³

Okurensi nyeri orofasial neuropatik dapat bersifat spontan atau melalui rangsangan yang lazim disertai oleh gejala dan tanda-tanda klinis yang bersifat sensorik.² Untuk nyeri orofasial neuropatik yang bersifat episodik, serangan ditandai dengan sensasi seperti tersengat listrik yang berlangsung beberapa detik hingga menit. Secara umum, terdapat zona atau titik picu (*trigger point*) yang dapat berlokasi ekstra oral maupun intraoral. Titik picu maupun zona picu tersebut merupakan titik atau zona yang apabila mendapatkan stimulasi, akan menghasilkan nyeri dengan kuantitas sedang hingga berat dan bersifat paroksismal. Untuk nyeri orofasial neuropatik yang bersifat kontinu, nyeri berasal dari struktur neural dan bersifat konstan, kontinu, dengan sensasi seperti terbakar. Jenis nyeri orofasial neuropatik yang kedua ini memiliki level intensitas yang berbeda dan bervariasi, di mana kadang terjadi periode remisi.⁴

Evaluasi terhadap perubahan sensorik yang terjadi pada nyeri orofasial neuropatik kronis dapat dilakukan dengan menggunakan *quantitative sensory testing* (QST). QST merupakan jenis evaluasi yang bersifat non-invasif dan berfungsi untuk menguantifikasi respons normal atau abnormal terhadap stimulus atau rangsangan. Stimulus eksternal yang lazim digunakan biasanya bersifat mekanis, termal, atau elektrik. Masing-masing jenis rangsangan tersebut mengaktifkan serabut-serabut syaraf yang berbeda secara selektif, misalnya, rangsang panas akan mengaktivasi serabut saraf C, sedangkan rangsang

dingin serta rangsang mekanis akan mengaktifasi serabut syaraf alfa delta.² Mengingat bahwa dalam nyeri orofasial neuropatik terdapat perubahan respons sensorik maka dalam pembahasan mengenai nyeri orofasial neuropatik terdapat beberapa istilah yang berhubungan dengan perubahan respons sensorik dan lazim digunakan seperti dijelaskan pada Tabel 1.1.

Tabel 1.1 Definisi Istilah dalam Mekanisme Nyeri Orofasial Neuropatik²

Istilah	Definisi
Alodinia	Nyeri disebabkan oleh rangsangan yang pada keadaan normal, tidak menyebabkan nyeri.
Analgesia	Tidak adanya respons terhadap rangsangan yang seharusnya menimbulkan respons nyeri.
Anestesia dolorosa	Nyeri pada area atau regio yang teranestesi.
Disestesi	Sensasi abnormal yang tidak menyenangkan, baik spontan maupun karena adanya rangsangan.
Hiperalgnesia	Peningkatan respons nyeri terhadap rangsangan yang menimbulkan nyeri.
Hipoalgnesia	Penurunan respons nyeri terhadap rangsangan yang menimbulkan nyeri.
Hipoestesia	Penurunan sensitifitas terhadap stimulasi sensorik.
Nyeri neuropatik	Nyeri yang terjadi karena lesi primer atau disfungsi di dalam sistem syaraf.
Parestesi	Sensasi abnormal, baik spontan atau karena adanya rangsangan.

Berdasarkan mekanisme terjadinya, terdapat beberapa kelainan nyeri orofasial yang dimasukkan ke dalam kategori nyeri neuropatik dan akan dielaborasi lebih lanjut pada bagian selanjutnya. Kelainan-kelainan tersebut adalah:^{1,5}

1. Nyeri neuropatik episodik (*Episodic neuropathic pain*)
 - 1.1 Neuralgia trigeminal (*Trigeminal neuralgia*)
 - 1.2 Neuralgia glossofaringeal (*Glossopharyngeal neuralgia*)
 - 1.3 Neuralgia nervus intermedius (*Nervus intermedius neuralgia*)
2. Nyeri neuropatik kontinu (*Continuous neuropathic pain*)
 - 2.1 *Herpetic and post herpetic neuralgia*
 - 2.2 Neuralgia traumatik (*Traumatic neuralgia*)
 - 2.3 Sindroma Eagle (*Eagle's syndrome*)

Kelainan-kelainan neuroptaik tersebut akan dijelaskan lebih lanjut pada bab selanjutnya pada buku ini.



Bab 2

PATOFISIOLOGI

Respons terhadap nyeri yang bersifat nosiseptif pada dasarnya merupakan sebuah mekanisme yang dikembangkan tubuh untuk melindungi tubuh. Nyeri nosiseptif yang merangsang respons protektif tersebut merupakan jenis nyeri yang bersifat sementara, terlokalisasi, dan dapat dibedakan oleh individu dengan baik, apakah nyeri tersebut tergolong ke dalam nyeri (serabut C dan alfa delta) atau sentuhan (serabut alfa-beta). Ketika terjadi trauma atau luka pada jaringan dan reseptor nosiseptif teraktivasi maka akan terjadi pelepasan mediator nyeri inflamasi akut, seperti bradikinin, histamin, dan prostaglandin E₂. Nyeri orofasial neuropatik terjadi ketika terjadi trauma atau penyakit pada sistem saraf. Terdapat berbagai ko-faktor potensial yang berperan di dalam proses terjadinya nyeri orofasial neuropatik seperti faktor genetik predisposisi, epigenetik, infeksi, trauma, operasi, dan stres psikososial.^{6,7}

Nyeri orofasial neuropatik terjadi pada tahap perifer dan sentral.⁸⁻¹⁰ Pada tahap perifer, mekanisme nyeri neuropatik dimulai ketika saraf perifer yang mengalami trauma mengirimkan sinyal. Serabut saraf perifer yang terluka mengirimkan *input* aktivitas ektopik yang bersifat intens dan memanjang kepada sistem saraf pusat, dan pada beberapa kasus, perubahan sekunder dari eksitabilitas serabut-serabut syaraf pada tanduk dorsal. Sedangkan, pada level seluler pembentukan saluran-saluran (*channels*) baru, peningkatan komponen-komponen seluler tertentu berupa peningkatan jumlah reseptor, serta penurunan komponen-komponen seluler lainnya, perubahan mekanisme penghambatan pada tahap lokal serta pada tahap penurunan (*descending*), merupakan beberapa gambaran biologis yang berpotensi untuk berkontribusi terhadap hipereksitabilitas, yang diperkirakan bersifat esensial di dalam mekanisme terjadinya nyeri kronis.⁹

Pada level perifer, terdapat beberapa perubahan patologis yang terjadi pada akson perifer serta ganglion akar dorsal setelah terjadinya lesi pada persyarafan dan memainkan peranan di dalam mekanisme terjadinya nyeri neuropatik, yaitu:¹¹

1. Pemberhentian ektopik (*ectopic discharge*) dari serabut syaraf yang memiliki lesi serta ganglion yang terhubung.

Pemberhentian ektopik dapat menyebabkan terjadinya nyeri spontan dan dapat berasal dari ganglion akar dorsal, titik-titik lain di sepanjang serabut syaraf yang terluka, dan bahkan serabut syaraf yang berdekatan dan tidak terluka. Proses di mana serabut syaraf yang berdekatan dan tidak terluka, tetapi tereksitasi merupakan

hasil dari “*cross-talk*” non-sinapsis dikenal dengan **transmisi efaktik (*ephaptic transmission*)**.⁷

Menurut Garcia-Larrea (2014) proses pemberhentian ektopik diartikan sebagai produksi spontan dari potensial aksi, secara umum, di dalam lokasi-lokasi demielinisasi mional yang terjadi karena perubahan distribusi dari *channel-channel* Na^+ yang tidak bergantung terhadap tegangan, yang terjadi di dalam segmen yang terdemielinisasi pada membran. Peristiwa ini dapat dilihat sebagai mekanisme perbaikan, yang meningkatkan kemungkinan transmisi potensial aksi melalui segmen yang terdemielinisasi. *Channel-channel* yang baru terinsersikan tersebut meliputi $\text{Na}_v1.7$, *channel* yang terhubung dengan sindroma nyeri heredit (jika terdapat aktivitas berlebih) serta insensitifitas terhadap nyeri (jika terjadi kehilangan fungsi), serta *channel* $\text{Na}_v1.3$, *channel* yang pada normalnya hanya terekspresikan pada serabut syaraf sensorik selama perkembangan embrionik, sebagaimana halnya sub unit β , di mana kesemuanya memiliki properti biofisik yang pada akhirnya menjadi syaraf yang secara khusus rentan terhadap potensial aksi pemicu. Dikombinasikan dengan penurunan di dalam *channel-channel* K^+ serta peningkatan pada hiperpolarisasi non-selektif dan *channel-channel* yang termodulasi oleh nukleotida bersiklus, perubahan-perubahan tersebut dapat menyebabkan instabilitas membran menjadi cukup untuk terjadinya aktivitas, dalam hal ini, nyeri spontan.¹¹

2. Aktivitas abnormal di dalam akson yang tidak mengalami kerusakan yang disebabkan oleh lesi.

Lesi yang terletak di sebelah distal dari ganglion akar dorsal akan menyebabkan terjadinya degenerasi Wallerian, yang disertai dengan fenomena inflamasi, edema, serta aktivasi makrofag di dalam segmen aksonal yang terdiskoneksi dari soma. Degenerasi Wallerian akan berkontribusi terhadap perkembangan aktivitas abnormal, termasuk abnormalitas neurokimiawi pada ganglion akar yang terletak bersebelahan, disertai dengan ekspresi berlebih dari *transient receptor potential vanilloid receptor 1* (TRPV1), faktor-faktor neurotropik seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), dan mRNA untuk *neurotransmitter* nosiseptif seperti CGRP, pada serabut syaraf yang berjarak oleh lesi tersebut. Serabut C yang tidak terluka dan berbagi *trajectory* mereka dengan akson yang memiliki lesi, selanjutnya akan mengalami perubahan abnormal dan memperlihatkan sensitivitas terhadap katekolamin serta melakukan ekspresi berlebih dari channel Na^+ seperti $\text{Na}_v1.8$ - yang menurun secara kuantitas di dalam syaraf yang terluka. Efektivitas penggunaan capsaicin dalam mengatasi beberapa kasus nyeri neuropatik perifer mendukung beberapa perubahan fungsional yang terjadi pada serabut C dikarenakan aksi capsaicin hanya dapat diekskresikan melalui nosiseptor yang intak.¹¹

3. Perubahan pada ekspresi dan penganturan ion Ca^{2+} intraseluler dan reseptor modulatori pada ujung serabut syaraf aferen primer.

Neurotransmitter yang dilepaskan oleh terminal nosiseptif dipicu oleh masuknya ion Ca^{2+} , dan karenanya bergantung kepada *voltage-dependent channels*. Ligasi syaraf spinal pada penelitian yang dilakukan pada tikus uji menginduksi ekspresi berlebih dari subunit *channel* $\alpha 2/\delta \text{Ca}^{2+}$ di dalam ganglion dorsal yang berhubungan, yang mungkin memerlukan pelepasan neurotransmitter dalam jumlah banyak (khususnya glutamat) oleh terminal-terminal ini. Fenomena yang juga terjadi pada ganglion dorsal tersebut, kemungkinan menjadi penyebab mengapa pengobatan dengan menggunakan gabapentin atau pregabalin menyebabkan blokade secara selektif subunit $\alpha 2/\delta \text{Ca}^{2+}$,¹¹⁻¹³ mengingat bahwa mayoritas data-data dari penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa kedua jenis obat ini dapat menurunkan pelepasan neurotransmitter dengan berikatan secara spesifik pada subunit *channel* $\alpha 2/\delta \text{Ca}^{2+}$.¹¹

Liberasi glutamat oleh terminal nosiseptif terinhibisi secara presinaptik oleh reseptor-reseptor metabotropik untuk opioid dan adenosin dari reseptor-reseptor GABA_A , sangat memungkinkan bahwa lesi-lesi pada sel syaraf menginduksi proses pengurangan jumlah dari reseptor-reseptor tersebut¹⁴, yang akhirnya berkontribusi pada meningkatnya pelepasan glutamat serta sensitisasi syaraf spinal. Penurunan aktivasi

reseptor opioid presinaptik pada terminal sentral serabut syaraf aferen primer kemungkinan meminimalisasi berbagai jenis pengurangan yang dilakukan oleh opioid terhadap nyeri spontan yang dimediasi oleh *input* ektopik dari serabut syaraf aferen yang memiliki lesi, dan melatarbelakangi mekanisme resistensi nyeri neuropatik terhadap terapi opioid.¹¹

4. Interaksi neuroimun yang menyebabkan semakin sempurnanya dan atau berubahnya produksi molekul-molekul pemberi sinyal pada proses inflamasi.

Terdapat bukti-bukti yang semakin mendukung pendapat bahwa aktivasi sel syaraf karena terjadinya luka pada sel-sel imun perifer serta faktor-faktor yang dihasilkan dapat mengubah proses sensorik serta memainkan peranan penting di dalam perkembangan serta kontinuitas nyeri neuropatik. Sitokin serta *chemokines* yang dilepaskan oleh sel-sel imun, seperti tumor *necrosis factor- α* (TNF α), *interleukin* (ILs), *nerve growth factor* (NGF), dan *CC chemokines ligands* dapat menyebabkan sensitisasi *channel-channel*, seperti TRPV₁, serta menyebabkan terjadinya mekanisme *firing* pada nosiseptor.¹¹