

Tinjauan Umum

Kanchan Sharma (Editor Bagian)

1. Jalur Nyeri
2. Jenis Nyeri
3. Farmakoterapi Nyeri
4. Aspek Psikologis Nyeri
5. Mitos Mengenai
Manajemen Nyeri

Jalur Nyeri

Kanchan Sharma, Gautam Das

Nyeri ditimbulkan oleh stimulus berbahaya yang diterima oleh reseptor sensori yang dinamakan nosiseptor, yang ada di ujung saraf bebas terminal-terminal aferen primer serabut A δ dan C. Suatu potensial aksi dihasilkan di nosiseptor ini (transduksi), yang selanjutnya akan dibawa oleh serabut A δ dan C menuju ke pusat yang lebih tinggi (transmisi) dan membuat kita merasakan nyeri (persepsi).

Ada 2 aspek penting yang unik untuk sinyal nyeri. Pertama, ketika korteks sensori terstimulasi, sistem limbik yang mengontrol emosi kita juga ikut terangsang. Karena itu, emosi merupakan komponen terpadu dalam nyeri. Kedua, nyeri adalah suatu sinyal sensoris yang unik karena berubah secara maksimal dalam perjalanannya menuju ke pusat-pusat kortikal yang lebih tinggi (modulasi). Potensial aksi yang dihasilkan di perifer tidak sama dengan potensial aksi yang sampai ke korteks somatosensorik. Potensial aksi dapat berkurang (biasanya pada pasien sehat) atau bertambah (pada pasien ansietas dan nyeri kronis). Dengan demikian, sinyal nyeri yang dihasilkan di jaringan yang rusak dan nyeri yang kita rasakan karena kerusakan jaringan tersebut tidaklah sama.

Nyeri: Bangkitan, Transmisi, Modulasi dan Persepsi

Ada beberapa rangkaian kejadian yang terlibat dalam pemrosesan stimuli berbahaya oleh saraf yang menimbulkan persepsi nyeri (Gbr. 1.1), yaitu:

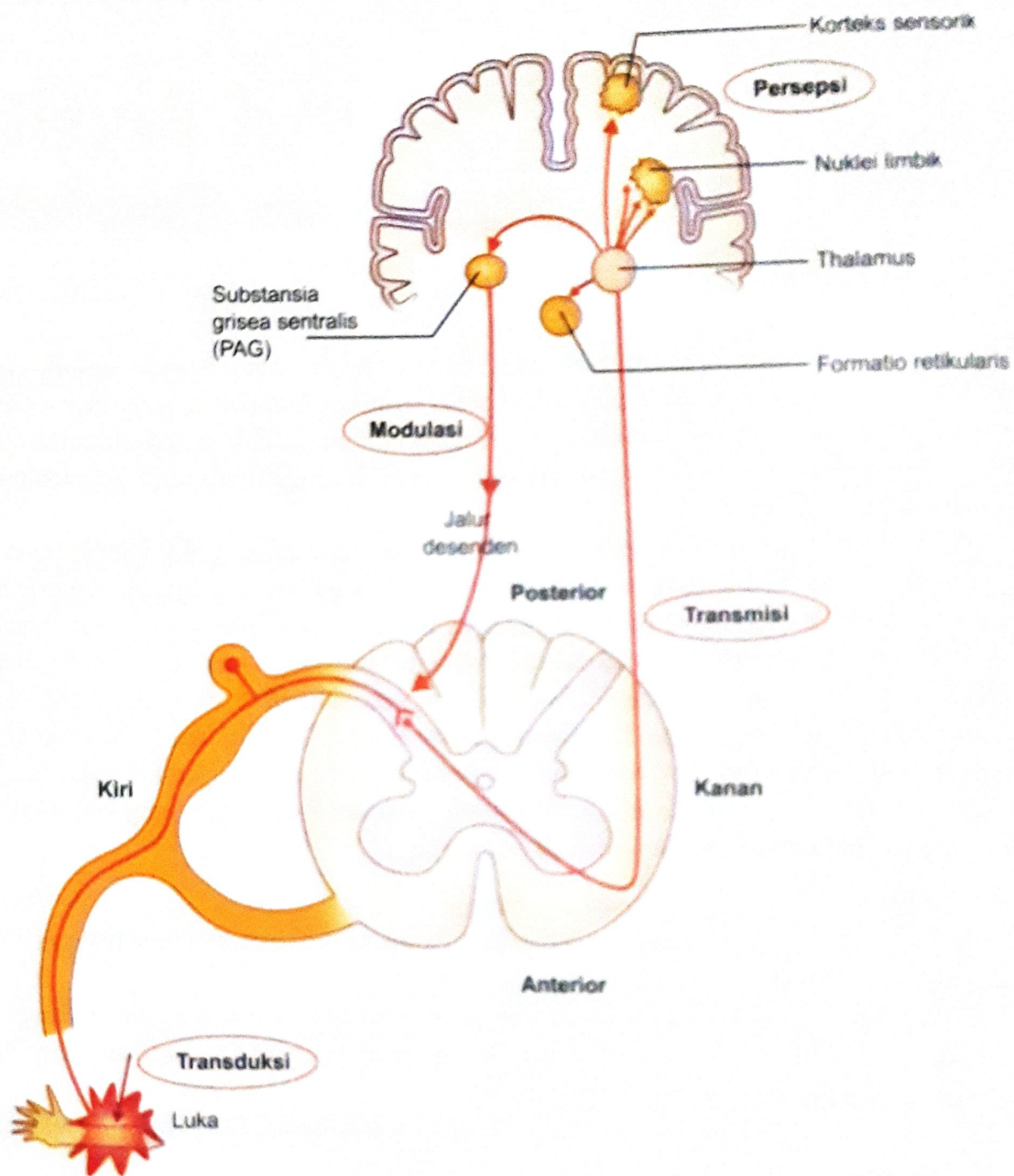
1. **Transduksi:** Transduksi adalah proses konversi suatu stimulus berbahaya oleh nosiseptor menjadi sinyal listrik atau potensial aksi. Berbagai stimulus mekanis, suhu, atau kimiawi dapat membangkitkan potensial aksi tersebut.
2. **Transmisi:** Transmisi adalah proses yang menghantarkan potensial aksi yang dibangkitkan di nosiseptor ke sepanjang akson neuron aferen primer.

Tipe serabut aferen yang membawa nyeri:

Serabut A δ sedikit bermielin dengan kecepatan konduksi 5–15 m/detik, yang lebih cepat daripada serabut C. Serabut A δ menghantarkan nyeri tajam dan cepat yang terlokalisir secara tegas.

Serabut C tidak bermielin dengan kecepatan konduksi paling lambat, yaitu <2 m/detik. Serabut ini membawa nyeri tumpul, lambat, dan tersebar.

Saraf aferen primer memiliki badan sel yang terletak di ganglion sensorium nervi spinalis (*dorsal root ganglion*) dan prosesus-prosesus sentralnya memasuki kornu posterius (*dorsal horn*) pada radiks posterior bagian lateral. Neuron tingkat ke-1 bersinaps dengan neuron tingkat ke-2 yang aksonnya menyilang garis tengah dan serabutnya berjalan naik di traktus spinotalamikus kontralateral. Neuron ke-2 tersebut bersinaps dengan neuron ke-3 di thalamus dan kemudian aksonnya menuju ke korteks somatosensorik.



Gbr. 1.1 Jalur nyeri aferen.

Sebagian serabut diteruskan ke substansia grisea sentralis (*periaqueductal grey matter*, PAG) kontralateral (sisi yang sama dengan jaringan yang rusak). Dari substansia grisea sentralis, muncul serabut inhibisi desenden (traktus bulbospinal) dan sebagian serabut ini menuju ke nuklei limbik yang berbeda.

3. **Persepsi** Korteks somatosensorik berkaitan dengan aspek sensorik dan diskriminatif nosisepsi, sedangkan struktur limbik yang lebih dalam terkait dengan komponen motivasi afektif (emosi) nyeri.
4. **Modulasi** Modulasi merupakan proses neural yang bekerja secara spesifik untuk mengurangi aktivitas sistem transmisi nyeri dan mengurangi persepsi nyeri pada orang sehat. Beberapa sistem modulasi dijelaskan di bawah, di antaranya jalur inhibisi desenden memainkan peranan yang sangat penting dalam modulasi sinyal nyeri.

- a. **Sistem modulasi nyeri endogen:** Opioid endogen seperti endorfin, enkefalin, dan dinorfin bekerja pada reseptor opioid yang ada di kornu posterius dan menyebabkan inhibisi presinaptik.
- b. **Inhibisi segmental:** Inhibisi lokal di kornu posterius dimediasi oleh pelepasan neurotransmitter inhibisi, seperti glisin dan GABA.
- c. **Teori kendali gerbang nyeri (Gate control theory of pain):** Teori ini menyatakan bahwa aktivasi serabut $A\beta$ yang berdiameter besar menyebabkan inhibisi sinyal nyeri yang ditransmisikan melalui serabut $A\delta$ dan serabut C yang berdiameter lebih kecil. Suatu interneuron inhibisi bertindak sebagai gerbang fisiologik yang akan menutup jika serabut $A\beta$ terstimulasi. Saat Melzack dan Wall mengemukakan *gate control theory* pada tahun 1965 menjadi peristiwa bersejarah. *Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)*, stimulasi medula spinalis, dan stimulasi saraf perifer dibentuk berdasarkan prinsip ini.
- d. **Jalur inhibisi desenden:** Dari substansia grisea sentralis (*periaqueductal grey*, PAG) dan medulla ventromedial rostral di otak tengah, keluar serabut desenden yang menuju kornu posterius pada sisi yang sama dengan tempat kerusakan jaringan. Neuron inhibisi ini diaktivasi oleh serotonin (5HT) dan norepinefrine (NE). Saraf-saraf ini mengirimkan sinyal inhibisi ke kornu posterius dan mengurangi intensitas sinyal yang ditransmisikan dari neuron ke-1 ke neuron ke-2. Obat-obatan antidepresan mengaktifkan sistem ini dan meningkatkan kadar 5HT dan NE serta membantu mengurangi intensitas nyeri.

Sistem Saraf Otonom

Sistem saraf otonom (SSO) memainkan peran penting pada berbagai tipe nyeri. Sebagai contoh, sinyal nyeri dari visera thoraks atau abdomen dan diskus intervertebralis atau korpus vertebra dibawa oleh serabut aferen simpatis. Serabut eferen simpatis juga terlibat pada beberapa tipe nyeri.

SSO dapat didefinisikan sebagai substrat neurologis yang bekerja menjaga homeostasis di dalam tubuh. SSO terdiri dari dua bagian utama, yaitu sistem saraf parasimpatis dan simpatis. Keduanya berbeda secara anatomis dan fungsional.

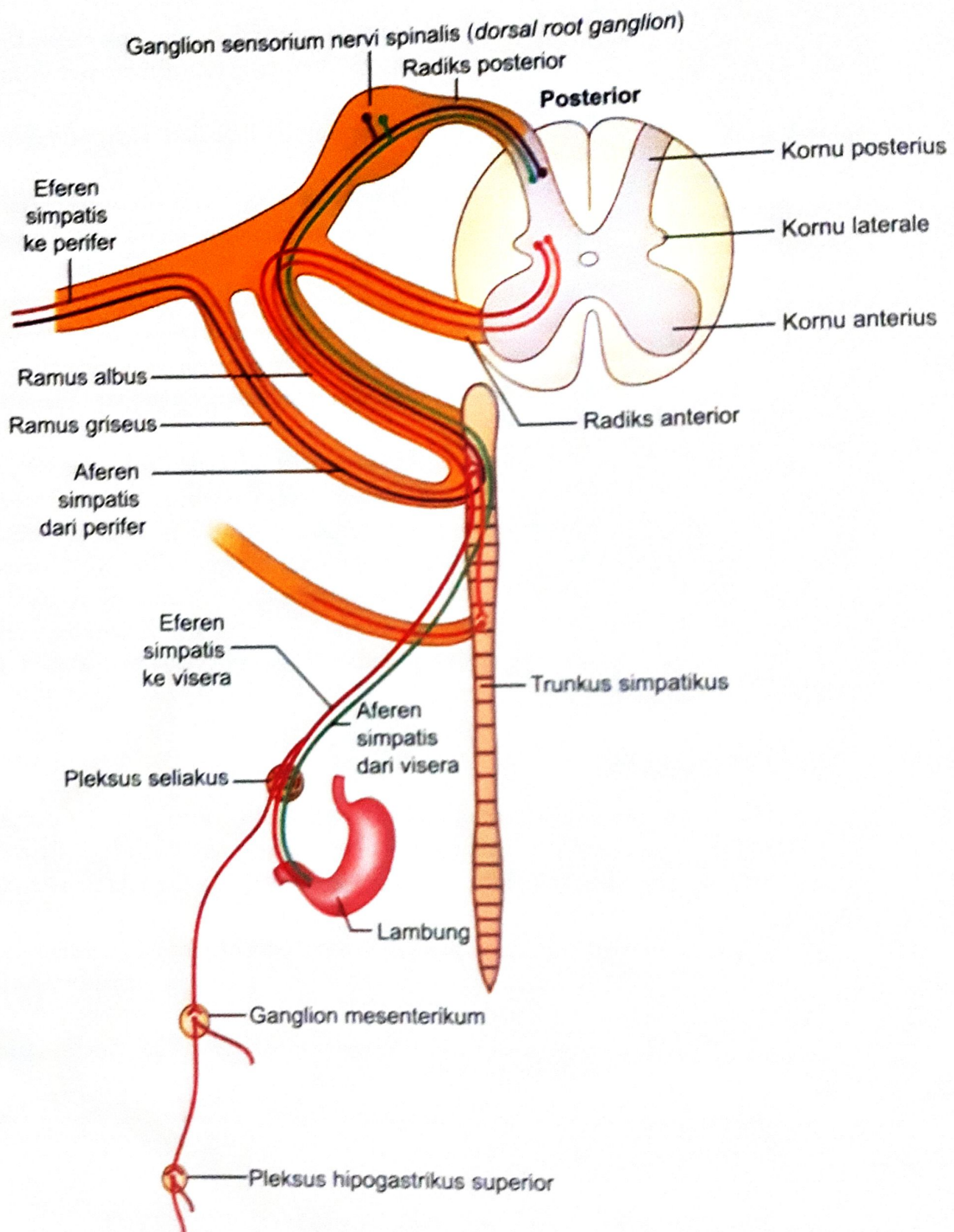
Saraf simpatis berasal dari medula spinalis regio thorakolumbal dan keluar melalui saraf spinal T1–L2.

Sistem saraf parasimpatis, disebut juga kranial-sakral, keluar melalui saraf kranial III (okulomotor), VII (fasialis), IX (glossofaringealis), X (vagus), dan saraf sakral S2–S3.

Sistem Saraf Simpatis: Perbedaan Susunan Serabut Preganglionik dan Postganglionik (Gbr. 1.2)

Perjalanan saraf spinal

Jalur keluar saraf eferen simpatis berasal dari kornu laterale medula spinalis pada segmen T1–L2. Neuron preganglionik keluar dari medula spinalis melalui kornu anterius bersama serabut motorik somatik, kemudian melalui radiks anterior dan sampai ke saraf spinal campuran. Serabut-serabut ini kemudian bergabung dengan trunkus simpatikus (*sympathetic chain*) yang terletak di batas anterolateral tulang belakang melalui ramus komunikans albus (*white ramus*



Gbr. 1.2 Sistem saraf simpatis.

communicants). Trunkus simpatikus mengandung ganglion simpatis atau ganglion paravertebral dan berjalan dari dasar tengkorak hingga tulang koksigeus.

Pada ganglia simpatis, neuron preganglionik bersinaps dengan neuron postganglionik dan keluar melalui ramus komunians griseus (*grey ramus communicants*) untuk bergabung dengan saraf spinal dan mengikutinya untuk mempersarafi organ efektor yang menjadi target.

Serabut-serabut preganglionik tidak harus berakhir di tempat yang sama; beberapa serabut naik dan berakhir pada tingkat servikal yang berbeda dan beberapa serabut turun dan berakhir pada tingkat lumbal dan sakral yang berbeda. Dengan demikian, setiap radiks saraf spinal mendapatkan serabut simpatis melalui rami komunikans griseus. Karena itu, kita dapat mengatakan bahwa rami komunikans griseus ada di semua radiks saraf spinal; tetapi, rami komunikans albus hanya ada di antara T1 dan L2.

Serabut-serabut saraf simpatis ini mencapai perifer mulanya melalui saraf somatik dan kemudian melalui pembuluh darah sekaligus saraf somatik. Serabut eferen ini melepaskan katekolamin yang akan berikatan dengan berbagai reseptor simpatis yang berbeda di perifer untuk memediasi aksinya.

Saraf eferen simpatis visceral

Serabut preganglionik bergabung dengan trunkus simpatikus melalui rami komunikans albus dengan cara yang sama seperti saraf eferen simpatis mencapai perifer melalui saraf somatik. Serabut eferen simpatis preganglionik ini tidak berakhir di trunkus simpatikus atau pun bergabung dengan rami komunikans griseus.

Serabut-serabut ini berjalan hingga ke ganglion yang terletak sangat dekat dengan organ visceral (ganglion seliaka). Beberapa serabut berakhir di sana, sedangkan sisanya terus berjalan ke ganglion-ganglion lainnya (ganglion mesentrik, ganglion hipogastrik superior, dan sebagainya). Serabut postganglion keluar dari ganglion ini dan mempersarafi organ visceral.

Serabut aferen simpatis

Serabut aferen berjalan bersama saraf somatik dan pembuluh darah serta memasuki trunkus simpatikus melalui rami komunikans griseus dan meninggalkan trunkus simpatikus melalui rami komunikans albus dan bergabung dengan saraf spinal campuran. Selanjutnya, melalui radiks posterior, bersama-sama dengan serabut sensorik somatik masuk ke kornu posterius dan berakhir di sana. Sistem aferen simpatis memiliki satu saraf dan badan selnya terletak di ganglion sensorium nervi spinalis (*dorsal root ganglion*).

Saraf aferen simpatis visceral

Stimulus nyeri visceral dibawa oleh serabut simpatis dengan arah yang berlawanan dengan serabut eferen. Sinyal nyeri berjalan melalui serabut-serabut ini, kemudian melalui ganglion seliaka tanpa berakhir di sana. Serabut ini melalui nervus splanchnikus bergabung dengan trunkus simpatikus dan kemudian dengan saraf spinal gabungan (*mixed spinal nerve*) melalui rami komunikans albus. Selanjutnya, melalui radiks posterior, masuk ke kornu posterius.

Distribusi dan Fungsi Sistem Saraf Simpatis

Somatik

Sistem saraf simpatis mempersarafi dinding tubuh dan kulit. Setiap saraf spinal mendapatkan kontribusi dari ramus griseus dan mempersarafi satu daerah segmen spinal bersama dengan serabut simpatis dan memberikan tiga fungsi bagi kulit—vasomotor (vasokonstriksi arteriol), pilomotor (muskulus erektor pili), dan sudomotor (kelenjar keringat).

Viseral

Sistem saraf simpatis mempersarafi organ dalam di kepala dan leher, abdomen, serta pelvis.

Kepala dan Leher

Serabut postganglion muncul dari ganglion simpatis dan berjalan di sepanjang saraf segmental dan pembuluh darah serta mempersarafi kulit dan mata.

Thoraks

Serabut postganglion dari pleksus kardiopulmonal dan esofageal mempersarafi jantung, paru-paru, dan esofagus.

Abdomen dan Pelvis

Serabut preganglionik diteruskan ke ganglion: Seliakum, mesenterium superior, mesenterium inferior, hipogastrik superior dan inferior yang terletak di depan vertebra sepanjang cabang-cabang aorta.

Splanknik

Mayor T5–T9: Ganglion seliakum—mempersarafi usus depan (*foregut*). Minor T10–T11: Mesenterikus superior—mempersarafi usus tengah (*midgut*). Imus T12: Aortik renal—mempersarafi usus belakang (*hindgut*).

Penggabungan Somatik Simpatis dan Mekanisme Nyeri yang Dimediasi oleh Simpatis

Saraf somatik dan simpatis tersekat dengan baik tanpa hubungan silang di antara keduanya. Namun, pada keadaan patologis, kondisi berubah dan terdapat hubungan antara sinyal somatik dan simpatis.

Hal ini terjadi pada tiga daerah:

1. Ganglion sensorium nervi spinalis (*dorsal root ganglion* atau *DRG*): hubungan silang mungkin terjadi di sini.
2. Cedera saraf perifer/neurolisis yang diikuti dengan regenerasi dan pertunasan, yang menyebabkan pertukaran sinyal antara serabut somatik dan simpatis. Sebagian besar yang terlibat dalam proses ini adalah serabut aferen simpatis.
3. Serabut eferen simpatis: Serabut eferen simpatis melepaskan katekolamin, yang bukannya bekerja pada reseptor simpatis tetapi malah menstimulasi nosiseptor, yang dalam keadaan normal akan dirangsang oleh stimuli mekanis, kimiawi, dan suhu. Nosiseptor kemudian membangkitkan potensial aksi yang dibawa oleh saraf somatis. Contoh klasiknya adalah CRPS (*complex regional pain syndrome*).

Blokade Simpatis dan Maknanya dalam Tata Laksana Nyeri

Blokade simpatis akan menyebabkan pemutusan transmisi, baik oleh serabut aferen maupun eferen. Kondisi ini tidak menyebabkan hilangnya fungsi sensorik dan motorik seperti yang terjadi pada blokade somatik. Contoh blokade simpatis pada beragam tingkat:

1. Blokade ganglion stelatum dan simpatis lumbal untuk CRPS di ekstremitas atas dan bawah.
2. Blok pleksus splanknikus dan seliakus untuk keganasan abdomen bagian atas dan nyeri kronis.
3. Blok pleksus hipogastrikus superior: Nyeri pelvik kronik pada kanker maupun nonkanker.

REFERENSI

1. Beaulieu P, Rice A. Applied physiology of nociception. In: Rowbotham DJ, Macintyre PE, (Eds) *Clinical Pain Management: Acute Pain*. London: Arnold; 2003. P. 4–16.
2. Dostrovshy J, Craig. Ascending projection systems. In: McMahon SB, Koltzenburg M, (Eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th edn. Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p.187–203.
3. Gold MS, Gebhart GF. Peripheral Pain Mechanisms and Nociceptor Sensitization In: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP, (Eds). *Bonica's management of pain*. 4th edn. Baltimore (MD): Lippincott, Williams & Wilkins; 2010. p. 24–34.
4. Griffin RS, Fink E, Brenner JG. Functional Neuroanatomy of the Nociceptive System In: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP, editors. *Bonica's management of pain*. 4th edition. Baltimore (MD): Lippincott, Williams & Wilkins; 2010. p. 98–119.
5. Jurgen Lorenz, Michael Hauck. Supraspinal Mechanisms of Pain and Nociception In: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP, (Eds) *Bonica's management of pain*. 4th edn. Baltimore (MD): Lippincott, Williams & Wilkins; 2010. p. 61–73.
6. Melzack's R, Wall PD. Pain mechanism: A new theory. *Science* 1965 Nov 19;150(3699): 971–9.
7. Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M, (Eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th edn. Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p. 3–34.
8. Ness T, Randich A. Substrates of Spinal Cord Nociceptive Processing In: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP, (Eds). *Bonica's management of pain*. 4th edn. Baltimore (MD): Lippincott, Williams & Wilkins; 2010. p. 35–47.
9. Randich A, Ness T. Modulation of Spinal Nociceptive Processing In: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP, (Eds). *Bonica's management of pain*. 4th edn. Baltimore (MD): Lippincott, Williams & Wilkins; 2010. p. 48–60.
10. Rexed B. The cytoarchitectonic organisation of spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 1952 Jun;96(3): 414–95.