

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Sebagian penelitian menyimpulkan jika nyeri punggung bawah (NPB) sering dikeluhkan pada sekitar 5% populasi dewasa, serta menyebabkan terganggunya aktifitas sehari-hari. Sebagian besar penderita NPB ini berusia 30-50 tahun, dimana tidak ada perbedaan prevalensi yang bermakna antara laki-laki dan perempuan. Trauma langsung (termasuk mikrotrauma berulang), postur tubuh (biodinamika) yang tidak ergonomis merupakan faktor resiko NPB. Dimana secara bertahap akan menyebabkan struktur-struktur punggung bawah yang berubah tidak fisiologis lagi, termasuk herniasi nukleus pulposus (HNP).<sup>1</sup> Prevalensi HNP lumbal stadium I dan II 25% sampai 30% pada kelompok usia sekitar 20 tahun, dan menunjukkan peningkatan hingga 84% saat usia 80 tahunan. Sindroma klinis yang sering dijumpai antara lain berupa nyeri akibat pendesakan struktur sarafnya.<sup>2</sup> Manajemen terapi penderita HNP lumbal berpedoman pada tahapan: manajemen konservatif hingga operatif, yang bertujuan memperbaiki struktur maupun mengatasi proses inflamasi yang terjadi. Sebagaimana berdasarkan data yang ada menunjukkan jika sekitar 90% penderita HNP lumbal menunjukkan perbaikan klinis yang baik dengan manajemen konservatif, sedangkan sisanya (10-19%) yang memerlukan tindakan operatif.<sup>1,2</sup>

Manajemen konservatif adalah pemberian obat-obatan analgesik dan/ atau terapi fisik (fisioterapi), yang perlu memperhatikan pula efek samping peresapan obat jangka lama. Manajemen Operatif merupakan tindakan dekompresi atau mengurangi penekanan pada saraf seperti laminektomi, sedangkan manajemen invasif non operatif adalah tindakan-tindakan yang

tidak memerlukan pembedahan (misal: injeksi steroid epidural). Pada prinsipnya pemilihan manajemen operatif maupun invasif non operatif dilakukan apabila dibandingkan dengan manajemen konservatif tidak memberikan perbaikan klinis nyeri secara signifikan (lebih dari 50%), atau terdapat defisit neurologis secara progresif. Manajemen terapi operatif penderita HNP lumbal menunjukkan perbaikan klinis yang lebih baik dibandingkan konservatif pada 2 tahun pasca tindakan, akan tetapi pada subyek berusia lanjut (lebih dari 60 tahun) sering tidak merasakan perbaikan nyeri yang memuaskan.<sup>1,2</sup>

Injeksi steroid epidural (ISE) yang dikombinasikan dengan anestetik lokal merupakan salah satu manajemen terapi HNP lumbal, dimana berdasarkan beberapa studi menunjukkan perbaikan klinis nyeri melalui mekanisme inhibisi agen-agen proinflamasi (neuropeptida, asam hidrolase, fosfolipase A, histamin, kinin) dan efek anestetik lokal (menurunkan sensitifitas radiks saraf terhadap agen-agen iritan). Berdasarkan penelitian sebelumnya disimpulkan jika efikasi prosedur ISE adalah dalam jangka pendek 6 bulan berkisar 30-40%, atau secara umum sekitar 68.5% menunjukkan respon baik hingga 1 tahun pasca injeksi. Prosedur ISE ini terbukti menurunkan keluhan nyeri akibat mekanisme kompresi maupun inflamasi. Terdapat peningkatan kadar mediator inflamasi, antara lain: *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , IL-6, interferon (IFN)- $\gamma$ , serta interleukin (IL)-4; pada degenerasi diskus intervertebralis. Selain itu kadar TNF- $\alpha$  nitrit oksida (NO) di dalam nukleus pulposus (NP), juga menunjukkan peningkatan. Pemberian steroid intraepidural terbukti menurunkan kadar mediator inflamasi, serta menurunkan intensitas nyeri penderita NPB. Injeksi intraepidural hyaluronidase yang diberikan sebelum ISE, atau dikenal dengan Epidurolisis; terbukti memperpanjang efek terapi steroid pada penderita NPB kronik pada 3, 6 dan 12 bulan sesudahnya dengan perbaikan klinis nyeri lebih dari 50%. Preparat hyaluronidase ini terbukti mengurangi perlengketan jaringan melalui mekanisme hidrolisis ikatan

glukosamin antara asam hyaluronidase, matriks intraseluler dan jaringan ikat serta mengurangi fibrosis di jaringan tersebut. Disamping itu hyaluronidase mengurangi edema jaringan dan meningkatkan permeabilitas jaringan terhadap obat yang diinjeksikan.<sup>2-4</sup>

Kim dkk menyimpulkan jika pemberian Hyaluronidase 1500 unit intraepidural bersama triamsinolon dan anestetik lokal pada penderita NPB pasca operasi, memberikan perbaikan klinis (skor VAS dan ODI) lebih baik dibandingkan triamsinolon dan anestetik lokal saja pada minggu ke-12. Hal ini berdasarkan pada mekanisme nyeri selain karena faktor mekanik (kompresi), iritasi radiks, juga proses inflamasi yang terlibat. Selama terjadi inflamasi maka akan terjadi pula vasodilatasi perifer, edema, deposit zat fibrin, aglutinasi lekosit, proses fagositosis, dan proses-proses lainnya. Inflamasi yang berlangsung lama (kronik) akan menyebabkan proliferasi pembuluh darah perifer dan fibroblas, deposit matriks kolagen, serta terbentuknya jaringan parut (*scar*) yang berpotensi meningkat jumlahnya 25% setiap saat. Dan selanjutnya terdapat peningkatan ekspresi kanal  $\text{Na}^+$  dan sensitisasi, serta kenaikan kadar sitokin menyebabkan radiks spinalis menjadi lebih sensitif dan mudah tereksitasi meskipun dengan stimulus ringan.<sup>5,6</sup>

Pada penelitian sebelumnya, metode epidurolisis ini digunakan pada penderita NPB kronik maupun pasca operasi spinal yang diikuti oleh sindroma klinis *failed back surgery syndrome* (FBSS). Dan metode tersebut ditujukan untuk melisiskan adhesi jaringan sehingga terdapat perbaikan klinis nyerinya. Akan tetapi manajemen epidurolisis ini belum pernah dipergunakan sebagai pilihan manajemen pada penderita HNP lumbal kronik. Untuk mengetahui perbedaan efektifitas perbaikan klinis nyeri, *activity daily living* (ADL) dan mediator inflamasi antara manajemen Epidurolisis dibandingkan ISE.

## **B. Perumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan perubahan kadar sitokin TNF- $\alpha$ , IL-6, intensitas nyeri (skor NRS, *Pain DETECT*), maupun ADL (skor ODI); antara manajemen ISE yang didahului injeksi epidural Hyaluronidase 1500 unit (Epidurolisis) dan ISE saja pada penderita HNP lumbal stadium I-II pada minggu ke-3, dan bulan ke-3 sesudahnya?

### **C. Keaslian Penelitian**

Penelitian terkait keluaran pada manajemen terapi penderita HNP lumbal baik secara konservatif maupun invasif dan menunjukkan perbaikan klinis (Skor NRS atau VAS) maupun fungsional (Skor ODI) sudah banyak dijumpai; akan tetapi penelitian terkait mekanisme yang mendasari perbaikan tersebut belum secara jelas dipahami. Beberapa penelitian yang menunjukkan efektifitas klinis manajemen epidurolisis dan sudah pernah dilakukan sebelumnya antara lain:

Tabel 1. Matriks penelitian manajemen NPB yang berhubungan dengan epidurolisis, perbaikan klinis nyeri, dan mediator inflamasi sebelumnya

Peneliti dan Nama Jurnal	Judul Artikel	Populasi	Metode	Kesimpulan
Manchikanti L, et al. ( <i>Pain Physician</i> . 2004;7:177-186)	One Day Lumbar Epidural Adhesiolysis and Hypertonic Saline Neurolysis in Treatment of Chronic Low Back Pain: A Randomized, Double-Blind Trial.	Dari 75 subyek dewasa yang memenuhi kriteria inklusi NPB kronik minimal 2 tahun dibagi menjadi 3 kelompok: I. mendapatkan terapi ISE, II. mendapatkan epidurolisis dengan NaCl 0,9% dan ISE, dan III. mendapatkan epidurolisis dengan NaCl 10% dan ISE.	Studi buta ganda dengan perlakuan secara acak	Terdapat perbaikan klinis yang signifikan pada kelompok II (60%) dan III (72%) bulan ke-12 bulan pasca tindakan dibandingkan kelompok I (tanpa epidurolisis). Rerata frekwensi terapi tindakan yang diberikan adalah 2,76 pada kelompok I dan 2,16 pada kelompok III dalam 12 bulan. Pada kelompok II duration perbaikan klinis muncul pada $2,8 \pm 1,49$ bulan dan $3,8 \pm 3,37$ bulan pada kelompok III.
Kim SB, Lee KW, Lee JH, Kim MA, An BW ( <i>Ann Rehabil Med</i> . 2012; 36: 466-73)	The Effect of Hyaluronidase in Interlaminar Lumbar Epidural Injection for Failed Back Surgery Syndrome	60 subyek dengan NPB dan skiatika dibagi menjadi 3 kelompok terapi: triamsinolon 40mg/mL dan bupivakain 0.25% (Kelompok I), injeksi 1500 unit hyaluronidase dan bupivakain 0,25% (Kelompok II), serta injeksi 1500 unit hyaluronidase, triamsinolon 40 mg/ml dan	Studi Prospektif Kohort	Setelah minggu ke-2 dan 6 pasca injeksi, subyek pada Kelompok I dan III menunjukkan perbaikan klinis skor VAS dan ODI lebih baik daripada Kelompok II. Pada minggu ke-12 hanya Kelompok III yang menunjukkan perbaikan klinis

		bupivakain 0,25% (Kelompok III). Kemudian dilakukan penilaian skor Visual Analogue Scale (VAS) dan Oswestry Disability Index (ODI) pada saat sebelum injeksi, minggu ke-2, 6, dan 12 pasca injeksi		skor VAS dan ODI.
Manchikanti L, Cash KA, Mc Manus CD, Pampati V ( <i>Int. J. Med. Sci.</i> 2013, Vol. 10:50-9)	Assessment of Effectiveness of Percutaneous adhesiolysis in managing Chronic Low Back Pain Secondary to Lumbar Central Spinal Canal Stenosis	70 orang pasien diberikan manajemen intervensi adhesiolisis (epidurolysis) dengan 6 mL NaCL 10% (hipertonik), diikuti injeksi betametason melalui kateter epidural dievaluasi pada bulan ke-3, 6, 12, 18, 24; serta dinilai skor NRS dan ODI	Studi Intervensi	Sekitar 71% subyek penelitian yang mendapatkan manajemen epidurolysis menggunakan NaCL hipertonik (10%) dan steroid yang dikombinasikan dengan anestesi lokal, menunjukkan perbaikan klinis nyeri dan aktifitas sehari-hari pada bulan ke-24
Pedersen LM, Schistad E, Jacobsen LM, Røe C, Gjerstad J. ( <i>Brain Behav. Immun.</i> 2015. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.bb.i.2015.01.008">http://dx.doi.org/10.1016/j.bb.i.2015.01.008</a> )	Serum levels of the pro-inflammatory interleukins 6 (IL-6) and -8 (IL-8) in patients with lumbar radicular pain due to disc herniation: A 12-month prospective study	Penelitian terhadap 127 penderita HNP lumbal (usia 18-60 tahun) yang disertai nyeri radikuler selama periode 2007-2009, yang dianalisis kadar IL-6 dan IL-8 nya. Sebanyak 46 orang dilakukan terapi operasi dan 77 orang konservatif (termasuk medikamentosa)	Studi Kasus Kontrol	Pada kelompok konservatif disimpulkan apabila kadar IL-6 dan IL-8 memiliki keterkaitan dengan intensitas nyeri (skor VAS). Penderita dengan degenerasi DIV menunjukkan peningkatan kadar IL-8.

Frank Lee dkk yang melakukan studi meta analisis terhadap berbagai studi terkait epidurolisis, menyimpulkan apabila epidurolisis menunjukkan perbaikan klinis nyeri dan *activity daily living* (ADL) pada penderita stenosis spinalis, radikulopati lumbal, maupun FBSS.<sup>7</sup> Pada beberapa penelitian tersebut di atas menyertakan subyek penderita NPB kronik maupun pasca tindakan operatif vertebra lumbal sebelumnya, sedangkan dalam penelitian ini peneliti memfokuskan pada subyek yang terdiagnosis HNP lumbal stadium I dan II baik akut maupun kronik. Yang berbeda dalam penelitian ini dengan sebelumnya adalah: penggunaan preparat NaCL 0,9% (penelitian sebelumnya menggunakan NaCl hipertonic 10%), tehnik pemberian pada penelitian ini hanya satu kali sebelum injeksi steroid 10 menit kemudian (penelitian sebelumnya diberikan hingga tiga kali), menggunakan preparat anestetik lokal lidokain 1,5%, preparat antiinflamasi triamsinolon 20 mg, menggunakan jarum epidural Tuohy (penelitian sebelumnya dengan kateter epidural), serta subyek pada penelitian ini adalah penderita HNP lumbal stadium I-II (penelitian sebelumnya dengan subyek NPB kronik, stenosis spinalis, atau nyeri pasca operasi vertebra lumbal atau FBSS). Pada penelitian ini subyek penelitian dilakukan evaluasi sebelum intervensi, 3 minggu dan 3 bulan sesudahnya, kemudian dilakukan analisis keluaran hasil yaitu: kadar sitokin TNF- $\alpha$  dan IL-6, skor NRS, *PainDETECT*, dan ODI.

#### **D. Tujuan Penelitian**

## **1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan perubahan kadar TNF- $\alpha$ , IL-6, intensitas nyeri, dan ADL; antara manajemen Epidurolisis dan ISE pada penderita HNP lumbal stadium I-II pada Minggu Ke-3, dan Bulan Ke-3 sesudahnya.

## **2. Tujuan Khusus**

- a. Mendeskripsikan kadar sitokin TNF- $\alpha$ , IL-6, *Numeric Rating Scale* (NRS), *Pain DETECT*, *Oswestry Disability Index* (ODI), penderita HNP lumbal stadium I-II. Baik pada Kelompok Epidurolisis dan ISE pada Pre intervensi, Minggu Ke-3, serta Bulan Ke-3 sesudahnya.
- b. Menganalisis perbedaan perubahan antara penderita HNP lumbal stadium I-II, antara Kelompok Epidurolisis dan ISE saja.
- c. Menganalisis sejumlah faktor, baik sendiri-sendiri maupun bersama-sama; yang bisa mempengaruhi luaran hasil pada penelitian ini. Antara lain: jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh (IMT).

## **E. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini bermanfaat untuk:

### **1. Bidang Akademis**

Memperluas wawasan pengetahuan tentang manajemen penderita HNP lumbal

### **2. Bidang Penelitian**

Sebagai tambahan informasi untuk penelitian selanjutnya.

### **3. Bidang Pelayanan Kesehatan**

Dapat dijadikan pertimbangan dalam menentukan manajemen dan edukasi pada penderita HNP lumbal secara nasional.

### **4. Penyusunan Kebijakan**

Menjadi bahan masukan bagi layanan kesehatan penderita HNP lumbal kronik; baik di tingkat layanan kesehatan, organisasi profesi, hingga regulasi baik nasional maupun lebih luas lagi.