

## Mekanisme Neurobiologi yang Menyumbang kepada Sakit Belakang

### Sakit belakang bukan sahaja dikaitkan dengan satu mekanisme patofisiologi.

Segala mekanisme yang disenarai seperti berikut mempunyai sokongan empirika bagi peranan dalam sakit belakang dan mempunyai kaitan dengan ciri-ciri sakit belakang seperti tahap kesakitan, jangka masa, kekurangan upaya yang berkaitan. Punca sakit belakang dalam 85%-95% kes telah dikenali sebagai tanpa punca spesifik oleh juri. Sakit belakang yang kronik kemungkinan disebabkan oleh pelbagai mekanisme yang saling berinteraksi dengan faktor genetik, epigenetik, individu dan gaya hidup yang berbeza. Mekanisme dan interaksi yang tepat adalah berbeza antara individu, menunjukkan kepentingan menerusi penyelidikan untuk mengenal pasti dan merawat mekanisme yang berkaitan dengan pesakit. Lemaran fakta ini merangkumi beberapa mekanisme neurobiology pusat dan periferal yang menyumbang kepada sakit belakang. Punca spesifik sakit belakang seperti patah tulang, jangkitan, gangguan autoimun, pemampatan akar saraf dan lain lain tidak dirangkumi kerana patofisiologi dan rawatannya adalah jelas dan difahami.

### Perubahan sistem saraf periferal dalam pesakit sakit belakang.

1. Keradangan, kepekaan dan perubahan dalam pemeliharaan struktur tulang belakang telah diperhatikan pada individu dengan sakit belakang dan model sakit belakang haiwan.

Walaupun tiada pemampatan saraf yang jelas mengikuti herniasi cakera (punca spesifik sakit belakang dalam beberapa kes), perubahan boleh berlaku pada sistem saraf periferal yang mungkin menyumbang kepada perkembangan sakit belakang. Sebagai contoh, kajian telah menunjukkan kewujudan keradangan di antara struktur muskuloskeletal dalam sampel serum dan tisu dari orang yang mengalami sakit belakang [6; 12; 14]. Selanjutnya, model haiwan telah menunjukkan bahawa pemampatan dan degenerasi cakera intervertebral dikaitkan dengan peningkatan mediator keradangan, peningkatan pengawetan sensori cakera dan perubahan plastik pada kedua-dua neuron sensori periferal dan tulang belakang [22; 23]. Perubahan ini mencadangkan sesuatu mekanisme biologi bagi penimbulan perasaan sakit dengan degenerasi cakera intervertebral.

### Orang yang mengalami sakit belakang menunjukkan perubahan dalam kepekaan terhadap rangsangan kesakitan.

2. Kepekaan terhadap rangsangan kesakitan, terutamanya tekanan, mungkin meningkat dengan nyeri punggung bawah tetapi tidak berkaitan dengan kesakitan atau kecacatan masa depan.

Sensitiviti terhadap rangsangan tekanan yang menyakitkan telah dinilai secara meluas dalam populasi yang mengalami sakit belakang. Ini telah disarankan untuk menunjukkan kepekaan periferal ketika dinilai secara tempatan manakala penilaian dari jauh menunjukkan pemakaian pusat mekanisme yang lebih umum [3]. Ambang sakit tekanan pada orang yang mengalami sakit belakang dikurangkan berbanding dengan individu yang tidak sakit dalam majority kes [7], menunjukkan orang dengan sakit belakang mempunyai hipersensitiviti tempatan terhadap tekanan. Seterusnya, terdapat bukti bahawa pesakit dengan sakit belakang yang teruk atau meluas secara khusus juga menunjukkan hiperalgesia

tekanan meluas [7]. Beberapa kajian kini menunjukkan bahawa hiperalgesia berfluktuasi dengan intensiti kesakitan dan kembali normal dengan penyelesaian kesakitan (tidak kira sama ada penyelesaian kesakitan yang disebabkan oleh rawatan atau sejarah semula jadi) [7; 19; 20; 26; 31]. Tiada bukti bagi nilai prognostik yang diperolehi daripada ambang ini [16; 18; 25]. Secara keseluruhan, klinikal korelasi yang menunjukkan bahawa hipersensitiviti tempatan dan hipersensitiviti yang meluas terhadap tekanan, atau kelembutan pada palpasi mungkin tidak memberikan gambaran mengenai prognosis masa depan, tetapi dapat berfungsi sebagai alat untuk mengesahkan dan / atau memantau perubahan keadaan kesakitan dari masa ke semasa.

3. Orang yang mengalami nyeri punggung bawah sering menunjukkan cara yang lebih baik untuk mengatasi kesakitan (mekanisme pro-nociceptive), tetapi ini mungkin merupakan kesan nociception berterusan.

Dengan memeriksa peningkatan persepsi kesakitan atau penarikan refleksif setelah rangsangan berbahaya berulang, banyak kumpulan penyelidikan telah mengukur penjumlahan temporal kesakitan pada pesakit sakit belakang. Ukuran ini biasanya ditingkatkan pada mereka yang mengalami sakit belakang dan menunjukkan beberapa hubungan dengan keparahan kesakitan [7; 21]. Sebenarnya, dengan pendapat yang relatif homogen, beberapa kajian telah menunjukkan langkah-langkah refleks fasilitasi untuk menjadi alat diskriminasi yang berpotensi pada pesakit dengan nyeri punggung bawah. Namun begitu, bukti baru-baru ini menunjukkan peningkatan fasilitasi ini dapat diselesaikan sebagai rasa sakit mereda, dengan demikian hanya dapat mencerminkan nociception berterusan yang konsisten dengan teori asas [15].

4. Orang yang mengalami sakit belakang menunjukkan langkah penghambatan endogen (mekanisme anti-nociceptive) yang berkurang.

Banyak kajian psikofizik telah menggunakan modulasi kesakitan kondisi, satu ujian tentang seberapa baik individu menghalang pengalaman satu rangsangan menyakitkan dengan adanya rangsangan menyakitkan tonik lain, untuk membandingkan fungsi penghambatan menurun endogen antara orang dengan dan tanpa sakit belakang. Kajian-kajian ini, apabila dianalisis secara meta, menunjukkan bahawa orang yang mengalami sakit belakang menunjukkan penurunan berbanding dengan kumpulan kawalan, yang dikaitkan dengan peningkatan tempoh dan keparahan sakit belakang yang rendah [7; 21]. Kajian fungsi pengimejan resonans magnetik (fMRI) juga menunjukkan sambungan yang berkurang antara kawasan prefrontal dan periaqueductal kelabu [38] - kawasan kritikal yang terlibat dalam mengintegrasikan pengaruh kortikal pada menurun laluan modulatory berbahaya. Ini telah ditafsirkan sebagai keupayaan berkurang untuk memulakan penghambatan berbahaya secara kortikal. Penurunan keupayaan penghambatan yang meningkat dengan kesakitan berterusan dari masa ke semasa, seperti yang diperhatikan setelah kecederaan saraf pada manusia dan haiwan [5; 9], atau jika ini akan menyebabkan kecenderungan / menyumbang kepada perkembangan kesakitan masih tidak jelas. Beberapa bukti awal menunjukkan bahawa penghambatan endogen yang merosot mungkin mendahului permulaan sakit leher idiopatik [30], tetapi kajian ini memerlukan pengulangan dan penjelasan.

5. Peningkatan kepekaan terhadap rangsangan sejuk telah ditemui pada orang dengan kesakitan leher dan mungkin berkaitan dengan prognosis, tetapi hubungan ini mungkin dimediasi oleh faktor psikologi.

Hipersensitiviti terhadap kesejukan telah ditunjukkan pada populasi dengan Whiplash-Associated Disorder [33], dan merupakan salah satu faktor yang termasuk dalam peraturan ramalan klinikal untuk perkembangan gejala yang lebih teruk [27]. Namun begitu, kumpulan penyelidikan juga telah memerhatikan hubungan antara ambang sakit sejuk dan faktor psikologi, seperti bencana kesakitan atau tekanan, yang juga secara bebas dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada populasi kesakitan.

**Orang yang mengalami sakit belakang menunjukkan perubahan dalam struktur kortikal, kerangsangan dan penambungan.**

6. Pengurangan jumlah bahan kelabu telah diperhatikan pada orang dengan sakit belakang

Beberapa makalah telah mengenal pasti pengurangan jumlah bahan kelabu seluruh otak, dengan kehilangan bahan kelabu terutamanya pada korteks prefrontal dorsolateral dan thalamus pesakit sakit belakang yang kronik [2; 4]. Dalam kajian ini, kehilangan bahan kelabu ini lebih parah pada mereka yang mempunyai komponen sakit neuropatik atau peningkatan kecacatan. Oleh sebab wilayah-wilayah ini berpartisipasi dalam pemrosesan dan modulasi informasi yang berkaitan dengan rasa sakit, dan ketika beberapa variasi kehilangan materi abu-abu dijelaskan oleh jangka waktu sakit, secara teori dinyatakan bahawa ini disebabkan oleh penggunaan berlebihan. Perubahan seperti itu juga terbukti boleh dibalikkan [29]. Perkaitan dan kesan yang tepat bagi perbezaan dalam bahan kelabu kortikal masih belum dapat dijelaskan.

7. Orang dengan sakit belakang menunjukkan perubahan dalam perwakilan kortikal otot-otot batang.

Kajian telah menunjukkan 'noda' peta korteks motor pada orang yang mengalami sakit belakang berbanding dengan individu yang tidak sakit [8; 28]. Ini menunjukkan beberapa kaitan dengan intensiti sakit belakang [28]. Terdapatnya kawasan yang kurang jelas bagi kawasan yang menghasilkan tindak balas pada setiap otot atau menghasilkan corak motor ketika melihat pengaktifan otot sebagai tindak balas terhadap rangsangan magnetik korteks motor. Ini mungkin berkaitan dengan pengubahan postur individu [35], di mana variasi pergerakan dikurangkan untuk mengelakkan provokasi perasaan sakit. Percubaan berterusan yang sedang dijalankan untuk memeriksa perkaitan 'noda', yang berada di antara faktor lain, dengan perkembangan kesakitan [11], namun keputusan belum dimuktamadkan.

8. Orang yang mengalami sakit belakang mungkin menunjukkan tindak balas homeostatik kortikal yang berbeza.

Apabila dua rangsangan otak berturut-turut yang bertujuan untuk menghalang kegembiraan kortikal digunakan, individu yang sihat tanpa rasa sakit biasanya akan menunjukkan tindak balas homeostatik. Ini menandakan tindak balas rangsangan akan diperhatikan mengikut rangsangan kedua, walaupun biasanya bersifat menghambat. Ini ditafsirkan sebagai mekanisme homeostatik untuk mengekalkan perangsangan dalam had yang selamat. Walau bagaimanapun, bagi pesakit dengan sakit belakang, bukti

eksperimen menunjukkan mekanisme ini mungkin menghadapi gangguan yang berpotensi menyumbang kepada keplastikan maladaptif dan kesakitan berterusan [34].

9. Sambungan antara kawasan otak bagi orang yang mengalami sakit belakang boleh diubah.

Semakin banyak kajian yang menunjukkan perbezaan dalam hubungan fungsional di antara kawasan otak tertentu bagi orang yang mengalami dan tidak mengalami sakit belakang. Selain itu, corak penyambungan ini berubah semasa peralihan daripada kesakitan akut ke kronik, daripada rangkaian sensori-diskriminatif ke rangkaian yang biasanya dikaitkan dengan proses afektif [36; 37; 39]. Kesan perubahan tersebut masih belum dapat difahami dengan sepenuhnya.

10. Pelbagai defisit somatosensori juga dijumpai dalam populasi sakit belakang.

Beberapa kajian telah menunjukkan diskriminasi deria, seperti diskriminasi dua titik dan graesthesia yang akan dilemahkan bagi orang yang mengalami sakit belakang berbanding dengan individu yang tidak mengalami kesakitan [1; 10; 13; 17], dan telah dikaitkan dengan perubahan struktur pada korteks somatosensori [13]. Selain itu, imej badan dan persepsi penampilan serta fungsi punggung bagi orang yang mengalami sakit belakang juga akan diputarbelitkan. Distorsi ini menunjukkan beberapa hubungan dengan ketajaman sentuhan dan gambaran klinikal [24; 32]. Carian ini menandakan perubahan dalam pemprosesan somatosensori pada orang yang mengalami sakit belakang. Ini mungkin dapat digunakan untuk meningkatkan rawatan dalam maklum balas deria atau latihan yang berkaitan.

**Seperti yang ditunjukkan di sini, banyak mekanisme neurobiologi yang berbeza memainkan peranan patofisiologi dalam perkembangan atau perawatan sakit belakang. Sifat dan sumbangan yang tepat bagi setiap mekanisme dalam individu dan subkumpulan orang yang mengalami sakit belakang masih perlu dijelaskan.**

## RUJUKAN

- [1] Adamczyk WM, Saulicz O, Saulicz E, Luedtke K. Tactile acuity (dys)function in acute nociceptive low back pain: a double-blind experiment. *Pain* 2018;159(3):427-436.
- [2] Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24(46):10410-10415.
- [3] Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Mohr Drewes A. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018;22(2):216-241.
- [4] Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* 2011;6(10):e26010.
- [5] Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain* 2015;156(9):1803-1811.
- [6] Chen X, Hodges PW, James G, Diwan AD. Do Markers of Inflammation and/or Muscle Regeneration in Lumbar Multifidus Muscle and Fat Differ between Individuals with Good or Poor Outcome Following Microdiscectomy for Lumbar Disc Herniation? *Spine (Phila Pa 1976)* 2020.
- [7] den Bandt HL, Paulis WD, Beckwee D, Ickmans K, Nijs J, Voogt L. Pain Mechanisms in Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-analysis of Mechanical Quantitative Sensory Testing Outcomes in People With Nonspecific Low Back Pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2019;49(10):698-715.
- [8] Elgueta-Cancino E, Marinovic W, Jull G, Hodges PW. Motor cortex representation of deep and superficial neck flexor muscles in individuals with and without neck pain. *Hum Brain Mapp* 2019;40(9):2759-2770.
- [9] Gagne M, Cote I, Boulet M, Jutzeler CR, Kramer JLK, Mercier C. Conditioned Pain Modulation Decreases Over Time in Patients With Neuropathic Pain Following a Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2020;34(11):997-1008.
- [10] Harvie DS, Edmond-Hank G, Smith AD. Tactile acuity is reduced in people with chronic neck pain. *Musculoskelet Sci Pract* 2018;33:61-66.

- [11] Jenkins L, Chang WJ, Buscemi V, Cunningham C, Cashin A, McAuley JH, Liston M, Schabrun SM. Is there a causal relationship between acute stage sensorimotor cortex activity and the development of chronic low back pain? a protocol and statistical analysis plan. *BMJ Open* 2019;9(12):e035792.
- [12] Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, Filippi CG, Levine M, Lehman RA, Jr., Riew KD, Lenke LG, Chahine NO. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1410(1):68-84.
- [13] Kim H, Mawla I, Lee J, Gerber J, Walker K, Kim J, Ortiz A, Chan ST, Loggia ML, Wasan AD, Edwards RR, Kong J, Kaptchuk TJ, Gollub RL, Rosen BR, Napadow V. Reduced tactile acuity in chronic low back pain is linked with structural neuroplasticity in primary somatosensory cortex and is modulated by acupuncture therapy. *Neuroimage* 2020;217:116899.
- [14] Krock E, Rosenzweig DH, Chabot-Dore AJ, Jarzem P, Weber MH, Ouellet JA, Stone LS, Haglund L. Painful, degenerating intervertebral discs up-regulate neurite sprouting and CGRP through nociceptive factors. *J Cell Mol Med* 2014;18(6):1213-1225.
- [15] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10(9):895-926.
- [16] LeResche L, Turner JA, Saunders K, Shortreed SM, Von Korff M. Psychophysical tests as predictors of back pain chronicity in primary care. *J Pain* 2013;14(12):1663-1670.
- [17] Luomajoki H, Moseley GL. Tactile acuity and lumbopelvic motor control in patients with back pain and healthy controls. *Br J Sports Med* 2011;45(5):437-440.
- [18] Marcuzzi A, Dean CM, Wrigley PJ, Chakiath RJ, Hush JM. Prognostic value of quantitative sensory testing in low back pain: a systematic review of the literature. *J Pain Res* 2016;9:599-607.
- [19] Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, Graham PL, Hush JM. From acute to persistent low back pain: a longitudinal investigation of somatosensory changes using quantitative sensory testing—an exploratory study. *Pain Rep* 2018;3(2):e641.
- [20] McPhee ME, Graven-Nielsen T. Recurrent low back pain patients demonstrate facilitated pronociceptive mechanisms when in pain, and impaired antinociceptive mechanisms with and without pain. *Pain* 2019;160(12):2866-2876.
- [21] McPhee ME, Vaegter HB, Graven-Nielsen T. Alterations in pronociceptive and antinociceptive mechanisms in patients with low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2020;161(3):464-475.
- [22] Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, Suzuki M, Murakami K, Shibayama M, Orita S, Eguchi Y, Arai G, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Ozawa T, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Inoue G, Kawakami M, Ohtori S. ISSLS prize winner: disc dynamic compression in rats produces long-lasting increases in inflammatory mediators in discs and induces long-lasting nerve injury and regeneration of the afferent fibers innervating discs: a pathomechanism for chronic discogenic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(21):1810-1818.
- [23] Miyagi M, Millecamp M, Danco AT, Ohtori S, Takahashi K, Stone LS. ISSLS Prize winner: Increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(17):1345-1354.
- [24] Moseley GL. I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. *Pain* 2008;140(1):239-243.
- [25] Muller M, Curatolo M, Limacher A, Neziri AY, Treichel F, Battaglia M, Arendt-Nielsen L, Juni P. Predicting transition from acute to chronic low back pain with quantitative sensory tests-A prospective cohort study in the primary care setting. *Eur J Pain* 2019;23(5):894-907.
- [26] O'Neill S, Kjaer P, Graven-Nielsen T, Manniche C, Arendt-Nielsen L. Low pressure pain thresholds are associated with, but does not predispose for, low back pain. *Eur Spine J* 2011;20(12):2120-2125.
- [27] Ritchie C, Hendrikz J, Kenardy J, Sterling M. Derivation of a clinical prediction rule to identify both chronic moderate/severe disability and full recovery following whiplash injury. *Pain* 2013;154(10):2198-2206.
- [28] Schabrun SM, Elgueta-Cancino EL, Hodges PW. Smudging of the Motor Cortex Is Related to the Severity of Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42(15):1172-1178.
- [29] Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, Jarzem P, Bushnell MC, Shir Y, Ouellet JA, Stone LS. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci* 2011;31(20):7540-7550.
- [30] Shahidi B, Curran-Everett D, Maluf KS. Psychosocial, Physical, and Neurophysiological Risk Factors for Chronic Neck Pain: A Prospective Inception Cohort Study. *J Pain* 2015;16(12):1288-1299.
- [31] Slade GD, Sanders AE, Ohrbach R, Fillingim RB, Dubner R, Gracely RH, Bair E, Maixner W, Greenspan JD. Pressure pain thresholds fluctuate with, but do not usefully predict, the clinical course of painful temporomandibular disorder. *Pain* 2014;155(10):2134-2143.
- [32] Stanton TR, Moseley GL, Wong AYL, Kawchuk GN. Feeling stiffness in the back: a protective perceptual inference in chronic back pain. *Sci Rep* 2017;7(1):9681.

- [33] Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J, Darnell R. Physical and psychological factors predict outcome following whiplash injury. *Pain* 2005;114(1-2):141-148.
- [34] Thapa T, Graven-Nielsen T, Chipchase LS, Schabrun SM. Disruption of cortical synaptic homeostasis in individuals with chronic low back pain. *Clin Neurophysiol* 2018;129(5):1090-1096.
- [35] Tsao H, Galea MP, Hodges PW. Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain. *Brain* 2008;131(Pt 8):2161-2171.
- [36] Tu Y, Fu Z, Mao C, Falahpour M, Gollub RL, Park J, Wilson G, Napadow V, Gerber J, Chan ST, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Liu T, Calhoun V, Rosen B, Kong J. Distinct thalamocortical network dynamics are associated with the pathophysiology of chronic low back pain. *Nat Commun* 2020;11(1):3948.
- [37] Tu Y, Jung M, Gollub RL, Napadow V, Gerber J, Ortiz A, Lang C, Mawla I, Shen W, Chan ST, Wasan AD, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Rosen B, Kong J. Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain. *Pain* 2019;160(6):1308-1318.
- [38] Yu R, Gollub RL, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin* 2014;6:100-108.
- [39] Yu S, Li W, Shen W, Edwards RR, Gollub RL, Wilson G, Park J, Ortiz A, Cao J, Gerber J, Mawla I, Chan ST, Lee J, Wasan AD, Napadow V, Kaptchuk TJ, Rosen B, Kong J. Impaired mesocorticolimbic connectivity underlies increased pain sensitivity in chronic low back pain. *Neuroimage* 2020;218:116969.

## AUTHORS

Megan McPhee, MSc

Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP)  
Aalborg University, Denmark

Michele Curatolo, MD, PhD

Department of Anesthesiology and Pain Medicine  
University of Washington, USA

Thomas Graven-Nielsen, DMSc, PhD

Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP)  
Aalborg University, Denmark

## PENGULAS

Petra Schweinhardt, MD

Head, Chiropractic Research

Balgrist University Hospital, Switzerland

Laura S. Stone, PhD

Professor, Department of Anesthesiology  
University of Minnesota, USA

## PENTERJERMAH

Chen Zi Lim, Master of Clinical Psychology, Malaysia