

RINGKASAN

**PERAN MITOGEN ACTIVATED PROTEIN KINASE (MAPK)
PADA PERKEMBANGAN NYERI NEUROPATI
(Studi pada *Mus musculus* dengan model ligasi)**

Vitria R. Jayaputra

MAPK merupakan rangkaian protein (substansi enzim yang mengalami fosfatase), yang berfungsi untuk menyampaikan informasi dari perifer ke sistem sentral. Peranan MAPK dalam perkembangan nyeri antara lain mengakibatkan terjadinya peningkatan persepsi nyeri dan mempengaruhi proses transkripsi seperti peningkatan penulisan kode genetik untuk membentuk substansi eksitatori. Disamping itu, MAPK juga mempengaruhi sifat plastisitas dari sistem saraf pusat yang berperan pada perkembangan nyeri kronik melalui aktivasi jalur signaling intrasel p38 dan p42/44 (ERK₁/ERK₂). Aktivasi protein pada jalur MAPK mengakibatkan aktivasi reseptor NMDA yang menimbulkan sensitisasi sentral, dengan ditandai hiperalgesia dan *allodynia*.

Pada penelitian ini, untuk mengetahui peran MAPK pada perkembangan nyeri neuropati dilakukan penghambatan protein pada jalur MAPK secara spesifik. Penghambatan aktivasi protein pada jalur MAPK mengakibatkan putusnya jalur aktivasi MAPK, sehingga tidak terjadi aktivasi protein kinase lanjutan. Hal tersebut mengakibatkan proses transfer informasi ke sistem sentral terhambat, bahkan terputus, sehingga tidak akan terjadi persepsi nyeri. Penghambatan dilakukan pada protein yang sangat berperan pada perkembangan nyeri neuropati, yaitu ERK₁/ERK₂ menggunakan PD98059 dan p38 menggunakan SB203580.

Penelitian dilakukan pada hewan coba mencit (*Mus musculus*) yang dibuat model neuropati. Model neuropati diinduksi dengan pengikatan saraf *sciatic* menggunakan benang nilon 8/0 pada $\frac{1}{3}$ sampai $\frac{1}{2}$ diameter saraf *sciatic* bagian ipsilateral. Pada model, nyeri neuropati timbul pada hari ke-7 setelah pengikatan saraf *sciatic*, yang ditandai dengan adanya perbedaan bermakna waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas antara kelompok sham vs ligasi ($F_{(1,17)} = 91,518$; $p < 0,001$). Hal tersebut menggambarkan terjadinya hiperalgesia yang merupakan tanda berkembangnya keadaan neuropati dan juga menunjukkan keberhasilan model neuropati.

Selanjutnya, dilakukan pemberian PD98059 ataupun SB203580 secara intratekal sehari sekali selama tujuh hari (hari ke-7 sampai dengan hari ke-13 setelah ligasi). PD98059 atau SB203580 diberikan dalam tiga dosis yang berbeda, yaitu 0,1 nmol, 1,0 nmol atau 5,0 nmol. Pada hari ke-8, 10, 12 dan 14, yaitu selang waktu 24 jam setelah pemberian obat, dilakukan uji *Hot Plate* untuk mengetahui ada/tidaknya efek obat dan pengaruhnya pada waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas.

Dari hasil yang didapat, pemberian PD98059 dosis 0,1 nmol, 1,0 nmol ataupun 5,0 nmol memberikan efek penghambatan pada perkembangan keadaan neuropati, yang tampak dari terjadinya peningkatan waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas secara bermakna dari hari ke hari pengujian ($F_{(3,23)} =$

139,109; $p < 0,001$). Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa pemberian PD98059 dapat mengembalikan waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas ke *basal latency*, yang akan berimplikasi pada manifestasi klinik berupa berkurang sampai hilangnya rasa nyeri. Hal tersebut tampak dari data pengukuran waktu ketahanan pada hari ke-14, tidak terdapat adanya perbedaan yang bermakna pada waktu ketahanan antara kelompok perlakuan PD98059 dengan kelompok sham ($p > 0,05$). Ketiga dosis PD98059 yang digunakan memiliki profil yang sama, yaitu mulai menghasilkan efek peningkatan waktu ketahanan pada hari ke-8, yang tampak dari perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dengan kelompok plasebo ($p < 0,012$). Waktu ketahanan tersebut terus meningkat sampai hari ke-14. Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa ketiga dosis PD98059 memberikan efek penghambatan nyeri yang sama pada tiap waktu pengukuran dan perbedaan dosis tidak memberikan perbedaan pada efek penghambatan yang ditimbulkannya.

Sedangkan pemberian SB203580 dosis 0,1 nmol, 1,0 nmol dan 5,0 nmol mengakibatkan efek penghambatan pada perkembangan keadaan neuropati yang terlihat dari peningkatan waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas secara bermakna dari hari ke hari pengujian ($F_{(3,24)} = 138,979$; $p < 0,001$). Efek yang ditimbulkan antara dosis 1,0 nmol vs 5,0 nmol dari hari ke hari kurang lebih sama ($p = 0,110$), sedangkan antara dosis 0,1 nmol vs 1,0 nmol dan 0,1 nmol vs 5,0 nmol terjadi perbedaan efek penghambatan nyeri pada setiap waktu pengukuran ($p < 0,001$; $p < 0,001$ secara berurutan). Perbedaan tersebut menggambarkan adanya perbedaan efek yang ditimbulkan pada tiap waktu pengukuran yang tergantung pada dosis dan lama pemberian. Meskipun demikian, berdasarkan data yang diperoleh, tampak bahwa ketiga dosis tersebut efektif untuk menghambat perkembangan keadaan neuropati karena mampu mengembalikan waktu ketahanan mencit yang mengalami keadaan neuropati kembali ke keadaan normal. Hal tersebut terbukti dari tidak adanya perbedaan waktu ketahanan yang bermakna antara kelompok sham dengan kelompok ligasi dengan pemberian SB203580 0,1 nmol, 1,0 nmol dan 5,0 nmol pada hari ke-14 ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ secara berurutan).

Dari hasil penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa MAPK mempunyai peranan dalam perkembangan nyeri neuropati pada mencit dengan model ligasi.

ABSTRACT

Involvement of Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) in the Development of Neuropathic Pain-Like State (Study in ligation model of *Mus musculus*)

MAPK considered as center of cascade signaling pain. Role of MAPK in the development of pain is increase the pain perception. The activation of protein kinase allowed activation of the NMDA (N-methyl D-aspartate) receptor. Afterwards, MAPK influence the transcription process, like increasing release of excitatory substances (such as serotonin and substance P), which are mediators in pain signaling. Thus, there will be central sensitizations, which in the continuous activation cause hyperalgesia and allodynia.

In the present study, we investigated the involvement of MAPK in the development of neuropathic pain-like state by inhibiting the protein kinase that is extracellular signal-regulated kinase (ERK) and p38. The model that used in this research is sciatic nerve-ligated mice. The neuropathic pain model was induced by partial sciatic nerve injury by tying a tight ligature with 8/0 silk suture around approximately one-third to one-half of diameter of the sciatic nerve on the left side (ipsilateral side). Our result showed that sciatic nerve-ligated group produced a long lasting and profound thermal hyperalgesia compared to sham-operated group ($p < 0.001$). The intrathecal administration of PD98059 and SB203580 significantly attenuated the hyperalgesia in sciatic nerve-ligated group ($p < 0.001$; $p < 0.001$ respectively).

In conclusion, the present data provide evidence that MAPK directed involved in the development of the neuropathic pain-like state induced by sciatic nerve ligation in mice.

Keywords: MAPK, neuropathic pain, PD98059, SB203580, ERK, p38