

RINGKASAN

**UJI EFEKTIVITAS GABA AGONIS
SEBAGAI ANALGESIK UNTUK NYERI NEUROPATI PADA MENCIT**

Dewi Makmuroh Nurul Qomar Purnamawati

Nyeri neuropati merupakan nyeri yang dikarenakan adanya lesi pada sistem saraf perifer maupun pusat. Nyeri ini bersifat kronik dan mengakibatkan penurunan kualitas hidup penderita. Dewasa ini prevalensi penderita nyeri kronik di dunia terus meningkat setiap tahunnya dan tata laksana terapi dari WHO untuk mengatasi nyeri ini ternyata kurang optimal. Untuk mengatasi hal ini maka perlu dicari alternatif terapi berdasarkan mekanisme penghantaran nyeri dengan menggunakan GABA reseptor agonis seperti gabapentin sebagai *analgesic adjuvants* untuk mengatasi nyeri neuropati.

Gabapentin berperan untuk meningkatkan konsentrasi serta kecepatan sintesis dari GABA dalam otak. Mekanisme kerja dari gabapentin adalah dengan meningkatkan aktivitas *glutamic acid decarboxilase (GAD)*. Agonis GABA ini juga mengatur aliran kalsium dalam sel sehingga menurunkan *firing of the transmission cell* dan menghambat pelepasan glutamat.

Uji efektivitas gabapentin sebagai analgesik untuk nyeri neuropati pada mencit telah dilakukan dengan metode stimulasi panas. Untuk mencontoh keadaan nyeri yang bersifat neuropati yang terjadi secara alamiah pada manusia, dilakukan ligasi pada saraf *sciatic* pada hewan coba tersebut (kelompok ligasi), seperti yang telah digambarkan oleh Chung. Pada kelompok kontrol (*sham*) dilakukan prosedur yang sama, tetapi tanpa pengikatan saraf *sciatic*.

Parameter yang digunakan dalam pengamatan ini adalah waktu ketahanan mencit terhadap stimulasi panas yang dihasilkan dengan metode *hot plate test*. Pada nyeri neuropati akan timbul gejala hiperalgesia, yang ditunjukkan dengan penurunan waktu ketahanan dari mencit pada stimulasi panas yang diberikan.

Pemberian gabapentin dilakukan secara intratekal sehari sekali selama 7 hari berturut-turut, dimulai pada hari ke-7 setelah ligasi. Pada penelitian ini digunakan gabapentin dengan dosis 0,1; 1 dan 10 nmol. Hiperalgesia yang merupakan gejala dari nyeri neuropati diamati pada hari ke-0, 3, 7, 9, 11, 14 dan 21 setelah ligasi. Data waktu ketahanan mencit (detik) dianalisis secara statistik dan dilanjutkan dengan uji Least Square Design (LSD).

Prosedur operasi dari Chung dapat menginduksi terjadinya nyeri neuropati dimana hal ini ditunjukkan dengan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok *sham* dengan kelompok ligasi ($p = 0,001$). Pemberian gabapentin pada kelompok ligasi dapat meningkatkan ketahanan mencit terhadap rangsangan panas bila dibandingkan dengan kelompok ligasi tanpa pemberian gabapentin (ligasi-NS) ($F_{(3,20)} = 4,37$; $p = 0,008$). Pengaruh dari gabapentin pada keadaan nyeri neuropati mulai ditunjukkan pada hari ke-9 dengan dosis 10 nmol ($p = 0,043$), sedangkan pemberian pada dosis 0,1 nmol dan 1 nmol belum menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna bila dibandingkan dengan kelompok ligasi tanpa pemberian gabapentin ($p = 0,170$ untuk dosis 0,1 mol dan $p = 0,202$ untuk dosis 1 nmol). Ini menunjukkan bahwa diperlukan dosis gabapentin yang lebih besar untuk dapat meningkatkan efek penghambatan terhadap hiperalgesia dan dosis 10 nmol merupakan dosis yang optimum untuk mencit yang mengalami nyeri neuropati.

Pengaruh ketahanan mencit terhadap rangsangan panas pada kelompok neuropatik setelah 1 minggu penghentian pemberian gabapentin. Hasil analisis menunjukkan pada pemberian gabapentin 10 nmol, efek penghambatan terhadap hiperalgesia masih terjadi ($p = 0,928$). Ini menunjukkan adanya efek penjagaan (*maintenance effect*) pada pemberian gabapentin setelah 7 hari.

Dari hasil penelitian ini diketahui bahwa pemberian gabapentin sebagai GABA agonis mempunyai efektivitas yang tinggi dalam menurunkan gejala hiperalgesia pada mencit yang mengalami nyeri neuropati. Ini menunjukkan adanya keterlibatan Gaba-ergik sistem pada perkembangan nyeri neuropati.



ABSTRACT

THE EFFECTIVENESS OF GABAPENTIN FOR TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN IN MICE

Neuropathic pain syndromes associated with damage or dysfunction of the peripheral or central nervous system. It is extremely difficult to manage. Usually it is chronic and fails to respond to standard analgesic intervention such as NSAID and opioids. Gabapentin increases neuronal GABA concentrations and reduces the release of excitatory neurotransmitters such as glutamate in the mechanism of action in neuropathic pain.

This study investigate the analgesic effectiveness of gabapentin for neuropathic pain management in mice. A model of experimental neuropathic pain following ligation to sciatic nerves. Then, Gabapentin was administered intrathecally once daily for one week in 0,1; 1 and 10 nmol doses. Gabapentin was given at dosages of 0,1; 1 dan 10 nmol. Hyperalgesia was measured on 0th, 3rd, 7th, 9th, 11st, 14th dan 21st day after ligation. The main outcome measure from this study is mice's reaction time of the first evoked behaviour regardless of whether it is paw-licking or jumping.

Gabapentin which was given in ligation group could increase mice's endurance on heat stimulation compared with ligation group without gabapentin (ligation-Normal Saline) ($F_{(3,20)} = 4,37$; $p = 0,008$). Gabapentin, which was given at a dosage of 10 nmol, showed its effect in neuropathic pain on 9th day. Gabapentin, which was given at dosages of 0,1 nmol and 1 nmol, showed no statistically significant difference compared with ligation group without gabapentin ($p = 0,170$ for 0,1 nmol and $p = 0,242$ for 1nmol). The result showed that gabapentin is effective in improving analgesia in experimental models of neuropathic pain.

Keywords : neuropathic pain, gabapentin, hyperalgesia