

RINGKASAN

STRATEGI PENDEKATAN *MECHANISM BASED-THERAPY* PADA NYERI NEUROPATI DENGAN SENYAWA AGONIS RESEPTOR GABA-B BACLOFEN

Bambang Subakti Zulkarnain, Junaidi Khotib, Samirah, tahun 2006, 36 halaman

Nyeri merupakan rasa atau pengalaman yang menyakitkan karena adanya kerusakan jaringan atau adanya potensi kerusakan jaringan. Lebih dari 90% penyakit selalu disertai oleh rasa nyeri dimana 40% kasus berkembang pada nyeri kronik atau nyeri neuropati. Nyeri neuropati terjadi karena rusaknya atau tidak berfungsinya sistem saraf baik sentral maupun perifer. Nyeri neuropati, seperti yang terjadi pada nyeri kanker dan nyeri diabetic neuropati, menjadi problem serius karena akan menurunkan kualitas hidup, penurunan produktivitas dan besarnya biaya pengobatan. Pada masa mendatang, penderita nyeri neuropati akan meningkat sejalan dengan meningkatnya prevalensi populasi lanjut usia dan meningkatnya penyakit degeneratif.

Manajemen terapi nyeri neuropati dengan pemberian nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ataupun parasetamol dan bahkan opioids ternyata kurang efektif dalam mengatasi nyeri neuropati. Oleh karena itu, alternatif terapi dengan mengaktivasi GABA-ergic sistem sebagai antagonis glutamat, memberikan arahan strategi pendekatan terapi penanganan nyeri neuropati. Baclofen merupakan agonis GABA reseptor.

Mekanisme yang mendasari terjadinya nyeri neuropati sangat kompleks. Salah satunya adalah kematian dari interneuron GABA. Sehingga, pemberian agonis GABA, termasuk GABA-B agonis, merupakan strategi yang dapat diterapkan untuk mengatasi nyeri neuropati. Pada penelitian ini dilakukan pengujian terhadap efektivitas reseptor GABA-B agonis baclofen pada nyeri neuropati pada hewan coba mencit. Baclofen bekerja dengan cara menghambat pelepasan glutamat pada presinap dan hiperpolarisasi membran pasca sinap.

Efektivitas pemberian baclofen diuji pada hewan coba mencit yang mengalami ligasi/pengikatan pada $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ saraf *sciatic*. Metode ini dilakukan untuk membuat model nyeri neuropati pada hewan coba sebagaimana yang dideskripsikan oleh Bennet dan Xie. Pada kondisi nyeri neuropati akan terjadi gejala hiperalgesia. Untuk mengamati gejala

hiperalgesia dapat digunakan *Hot Plate Test* yaitu dengan memberikan rangsangan panas (thermal stimulus) pada hewan coba. Dari metode tersebut, beberapa tingkah laku hewan seperti menjilat, meloncat, berjalan ke belakang dapat digunakan sebagai petunjuk terjadi gejala hiperalgesia. Lama waktu hewan coba (detik) bertahan pada *Hot Plate* digunakan sebagai parameter.

Pemberian intratekal baclofen dosis 1 nmol, 10 nmol dan 30 nmol dilakukan selama 1 minggu dimulai hari ke-7 dan selesai pada hari ke-14 sesudah operasi ligasi/pengikatan saraf *sciatic*. Hiperalgesia diamati mulai hari ke-0 sampai hari ke-14 dan didapatkan lama waktu (detik) hewan coba terhadap rangsang panas. Data yang diperoleh dianalisis dengan Two Way Anova dilanjutkan dengan uji LSD.

Hasil penelitian menunjukkan keberhasilan metode Bennet dan Xie dalam membuat model nyeri neuropati pada hewan coba dimana terdapat perbedaan bermakna antara kelompok sham dan ligasi ($F_{(1, 17)} = 3,46$; $p=0,02$). Selanjutnya, uji Two Way Anova menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan yang menunjukkan pengaruh pemberian injeksi intratekal baclofen terhadap penghambatan nyeri neuropati pada mencit ($F_{(4, 15)} = 8,84$; $p < 0,001$). Semua dosis baclofen yang diberikan menunjukkan pengaruh pemberian injeksi intratekal baclofen terhadap nyeri neuropati yaitu pada dosis 1 nmol ($p < 0,04$), 10 nmol ($p < 0,001$), dan 30 nmol ($p < 0,002$) dibandingkan dengan kelompok normal saline ligasi. Selanjutnya, hasil analisa statistik antar kelompok dosis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara dosis 1 nmol dan 10 nmol ($p = 0,110$), 1 nmol dan 30 nmol ($p = 0,206$), serta 10 nmol dan 30 nmol ($p = 0,675$). Oleh karena itu, pemberian injeksi intratekal baclofen 1 nmol dapat dianggap merupakan dosis optimum untuk menangani nyeri neuropati pada hewan coba mencit pada penelitian ini.

Treatment Partial Response ditunjukkan pada penelitian ini dimana hal ini dapat dipahami mengingat baclofen hanya bekerja pada reseptor GABA B. Oleh karena itu, kombinasi terapi dengan obat lain yang memiliki mekanisme berbeda, merupakan hal yang dapat dibenarkan untuk memperlama efek analgetik dan mengurangi efek samping. Beberapa uji klinis dan eksperimental dengan hewan coba serta prinsip manajemen terapi dengan multi modal analgesia pada nyeri, mempertegas rekomendasi penanganan nyeri neuropati dengan kombinasi terapi.