

## RINGKASAN

**UJI EFEKTIVITAS ANALGESIK NATRIUM DIKLOFENAK  
RUTE INTRATEKAL PADA KEADAAN NYERI KRONIK  
(Studi pada Mencit-*Mus musculus*)**

Syahril Razak

Penelitian terhadap efek analgesik natrium diklofenak rute intratekal pada keadaan nyeri kronik telah dilakukan dengan menggunakan hewan coba mencit. Nyeri kronis dapat berupa nyeri neuropati maupun nyeri inflamasi. Pada kedua keadaan nyeri kronis tersebut penggunaan opioid maupun *anti inflamasi nonsteroid* (NSAID) masih kurang efektif dalam mengatasi nyeri sehingga untuk mengatasi hal tersebut perlu dilakukan penelitian untuk mendapatkan alternatif obat analgesik yang efektif untuk terapi nyeri kronik.

Telah diketahui beberapa faktor yang terlibat pada penghantaran nyeri, termasuk didalamnya pelepasan asam amino eksitatori glutamat pada daerah *dorsal horn* korda spinalis. Pelepasan glutamat dapat dipicu oleh adanya prostaglandin (PG). Sensitisasi sentral dan perifer yang terjadi selama proses nyeri kronis akan meningkatkan kadar PG sehingga meningkatkan pelepasan glutamat. Glutamat mengaktifkan reseptor NMDA sehingga menaikkan sensitifitas neuron *postsynaps* terhadap glutamate dan memperparah keadaan nyeri. Mekanisme ini membuka peluang untuk dikembangkannya sebuah alternatif terapi nyeri kronis dengan menghambat pelepasan glutamat melalui penghambatan pembentukan PG di daerah *dorsal horn*. Diharapkan blokade pada jalur tersebut dapat menghambat transmisi nyeri.

Uji efektifitas analgesik dilakukan dengan metode rangsangan panas yaitu *Hot Plate Test*. Untuk membuat keadaan nyeri neuropati dilakukan dengan pengikatan saraf skiatik, sementara keadaan nyeri inflamasi dilakukan dengan injeksi *complete Freud's adjuvant* (CFA) secara intraplantar.

Pada model neuropati nyeri kronik timbul pada hari ke-7 setelah ligasi ditandai dengan adanya perbedaan waktu ketahanan terhadap stimulus panas secara bermakna kelompok ligasi dibandingkan dengan kelompok Sham ( $p = 0.023$ ). Penurunan waktu ketahanan terhadap stimulus panas menunjukkan terjadinya *hyperalgesia* yang merupakan tanda berkembangnya keadaan neuropati.

Selanjutnya untuk menguji potensi Na Diklofenak pada nyeri kronis maka dilakukan pemberian Na Diklofenak secara intratekal selama 7 hari berturut-turut setelah ligasi/injeksi intraplantar. Pada penelitian ini digunakan dosis Na Diklofenak 1, 30 dan 50 nmol. Pengamatan pada respon terhadap rangsangan panas diukur pada hari ke 0, 7, 8, 10, 12, 15 dan 21. Selain pengamatan pada respon terhadap rangsangan panas, beberapa pengamatan lain juga dilakukan, yaitu pengamatan tebal plantar pada kelompok model inflamasi yang diukur pada hari ke-0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 14, 15 dan 21 serta pengamatan perkembangan neuropati pada kelompok model neuropati dilihat pada hari ke-21 dengan metode *treadmill* dan sensitisasi *hind paw* terhadap pergerakan.

Pada keadaan neuropati, pemberian intratekal Na Diklofenak dosis 30 nmol dan 50 nmol menunjukkan peningkatan waktu ketahanan terhadap rangsangan

panas dibanding pada kelompok NS ( $p = 0.030$  dan  $0.001$ , berturut-turut pada konsentrasi 30 dan 50 nmol) sedangkan pemberian Na Diklofenak 1 nmol tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna dibandingkan dengan kelompok mencit yang mendapatkan normal saline ( $p = 0.282$ ). Peningkatan waktu ketahanan terhadap rangsangan panas menunjukkan pemberian Na Diklofenak memberikan efek pengurangan keadaan *hyperalgesia*.

Pemberian Na Diklofenak tidak dapat mengatasi nyeri neuropati secara keseluruhan sehingga efek yang diberikan bersifat parsial. Efek parsial tersebut didapatkan karena Na Diklofenak hanya bekerja pada target enzim COX sementara mekanisme penyebab terjadinya neuropati sangat kompleks.

Injeksi intraplantar CFA berhasil menginduksi terjadinya keadaan inflamasi yang ditunjukkan dengan adanya perbedaan waktu ketahanan terhadap stimulus panas secara bermakna kelompok injeksi CFA dibandingkan dengan kelompok yang mendapat injeksi intraplantar NS ( $p = 0.001$ ). Penurunan waktu ketahanan terhadap stimulus panas menunjukkan terjadinya *hyperalgesia* yang merupakan tanda berkembangnya keadaan inflamasi. Keadaan ini juga ditunjang oleh adanya oedema pada plantar dimana kelompok yang mendapatkan injeksi intraplantar CFA mengalami peningkatan tebal plantar yang signifikan dibandingkan kelompok injeksi intraplantar NS ( $F_{(1, 32)} = 4592.025, p = 0.001$ ).

Pemberian intratekal Na Diklofenak dosis 30 nmol dan 50 nmol pada kelompok mencit yang mengalami inflamasi memberikan peningkatan waktu ketahanan terhadap rangsangan panas dibanding pada kelompok NS ( $p = 0.028$  dan  $0.001$ , berturut-turut pada konsentrasi 30 dan 50 nmol) sedangkan pemberian Na Diklofenak 1 nmol menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna ( $p = 0.077$ ). Peningkatan waktu ketahanan terhadap rangsangan panas menunjukkan pemberian Na Diklofenak memberikan efek pengurangan pada keadaan *hyperalgesia*.

Efek Na Diklofenak pada keadaan nyeri inflamasi juga bersifat parsial. Efek parsial tersebut didapatkan karena Na Diklofenak hanya bekerja pada target enzim cox yang menghambat sintesa prostaglandin, bagaimanapun terdapat mediator-mediator inflamasi lain yang tidak dapat dihambat pembentukannya oleh Na Diklofenak sehingga transmisi nyeri masih dimungkinkan terjadi.

Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian Na Diklofenak secara intratekal dengan dosis 30 dan 50 nmol efektif untuk menghambat keadaan nyeri kronis, baik nyeri neuropati maupun nyeri inflamasi.

**ABSTRACT****Effect of Intrathecally Administration of COX Inhibitor Sodium Diclofenac in the Attenuation of Hyperalgesia in Chronic Pain-Like State (Study in Mice-*Mus musculus*)**

The present study was designed to investigate the effectiveness of intrathecally administered of sodium diclofenac in the attenuation of hyperalgesia in chronic pain like state. Two type of chronic pain-like state models were performed in this study. Neuropathic pain-like state model was produced by ligation of ipsilateral sciatic nerve as previously reported by Chung whereas inflammatory pain-like state model was induced by intraplantar injection of complete Freud's adjuvant (CFA). The chronic pain-like state was observed after seven days. Group of mice that suffered from chronic pain was treated an intrathecal sodium diclofenac at 1, 30 or 50 nmol once per day for seven consecutive days starting on day 7 to day 14 after ligation or injection CFA. Development of chronic pain-like state was observed at day 0, 7, 8, 10, 12, 15 and 21, using hot plate test. Intrathecal administration of sodium diclofenac showed a significantly attenuated of hyperalgesia in the both models of chronic pain-like state which neuropathic pain-like state model ( $p = 0.028$  and  $p = 0.001$  for doses 30 and 50 nmol respectively) as well as inflammatory pain-like state model ( $p = 0.001$  and  $p = 0.001$  for doses 30 and 50 nmol respectively). This result indicated that sodium diclofenac was effective to attenuate the hyperalgesia in the chronic pain-like state.

Keyword: intrathecally administration, COX inhibitor, sodium diclofenac, hyperalgesia, chronic pain