

RINGKASAN**PENGARUH MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN (MAP) KINASE INHIBITOR TERHADAP PERKEMBANGAN NYERI INFLAMASI PADA MENCIT****Dian Rismawati****Bambang S.Z., S.Si., M.Clin.Pharm.**

KKB KK-2 FF.116/11 Ris p

Inflamasi merupakan salah satu proses pertahanan dimana tubuh melakukan perlawanan terhadap kerusakan jaringan lokal. Adanya kerusakan jaringan akan mengaktifasi pelepasan mediator-mediator inflamasi (prostaglandin, bradikinin, histamin) yang akan meningkatkan sensitivitas serabut syaraf C dan A-delta untuk menghantarkan rangsangan yang diterima hingga timbul rasa nyeri. Adapun nyeri kronik terjadi karena pembebasan glutamat dari presinaps yang mampu mengaktifasi reseptor NMDA. Aktivasi ini mengakibatkan pemindahan ion Mg^{2+} yang dalam keadaan normal mengeblok kanal natrium dan kalium dan masuknya ion Ca^{2+} . Masuknya Ca^{2+} ini mengaktifasi Protein Kinase C (PKC), meningkatkan produksi NO melalui Ca^{2+} -Calmodulin dari aktivasi NOs. PKC yang teraktifasi akan menstimulasi *Ras pathway* dan selanjutnya mengaktifkan (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) MAP Kinase *cascade*. MAP kinase merupakan kelompok dari *serine/threonin kinase* yang menyalurkan rangsangan / sinyal ekstraseluler. Terdapat tiga jalur MAPK yang dapat teraktifasi yaitu *extracellular signal-regulated kinases* (ERKs), *c-Jun-NH2-terminal kinases* (JNKs)/*stress-activated protein kinases* (SAPKs) dan p38 kinase. Aktivasi dari MAPK Erk 1/2 akan menyebabkan terjadinya *upregulation* ekspresi COX-2 dan juga produksi prostaglandin. Salah satu obat yang dikembangkan untuk penanganan nyeri maupun inflamasi yang spesifik menghambat pada jalur ERK 1/2 adalah PD 98059.

Pada penelitian ini dilakukan uji untuk mengetahui pengaruh *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) *inhibitor* yaitu PD 98059 dalam menghambat perkembangan nyeri inflamasi pada hewan coba mencit. Untuk menghasilkan keadaan nyeri inflamasi secara patofisiologi seperti keadaan yang terjadi pada manusia, maka dilakukan injeksi intraplantar dengan menggunakan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) 50 μ l pada kaki kanan mencit (ipsilateral). Setelah dilakukan injeksi intraplantar dengan CFA, terjadi penurunan secara bermakna waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas yang diukur menggunakan *hot plate* pada kelompok injeksi CFA dibandingkan dengan kelompok injeksi *normal saline* (NS) ($F_{(1,23)}=26,75$; $p<0,001$). Dari hasil analisis, penurunan waktu ketahanan terhadap stimulus panas ini mulai terlihat pada hari ke-3 setelah injeksi ($p=0,009$). Peningkatan tebal plantar setelah injeksi CFA naik secara bermakna ($F_{(1,23)}=372,40$; $p<0,001$) dibandingkan mencit yang mendapatkan injeksi NS. Peningkatan tebal plantar mulai terlihat pada hari ke-2 ($p<0,001$) dan proses inflamasi mencapai puncak pada hari ke-7 setelah pemberian CFA. Pada hari ke-7 setelah injeksi, dilakukan uji untuk mengetahui pengaruh inhibitor MAP kinase dalam penghambatan perkembangan terjadinya nyeri. Kelompok injeksi CFA dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapatkan injeksi plasebo dan PD 98059 secara intratekal sehari sekali selama tujuh hari berturut-turut. Dosis yang diberikan sebesar 10,0; 5,0; 1,0; atau 0,1 nmol. Dari hasil uji *two way*

ANOVA memperlihatkan bahwa pemberian dosis inhibitor MAP kinase PD

98059 dosis 0,1 nmol menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan kelompok plasebo ($F_{(4,20)}=9,09;p=0,005$). Berdasarkan hasil penelitian, terlihat bahwa pemberian inhibitor MAP kinase PD 98059 dapat mengatasi nyeri yang disebabkan karena inflamasi secara sempurna karena bisa kembali pada keadaan normal. Pada analisis dengan menggunakan parameter tebal plantar mencit yang mengalami inflamasi didapatkan hasil yang fluktuatif. Hasil uji *two way* ANOVA memperlihatkan bahwa pemberian inhibitor MAP kinase PD 98059 1,0 nmol memberikan perbedaan yang bermakna terhadap penurunan tebal plantar kaki tempat injeksi ($p=0,048$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian inhibitor MAP kinase PD 98059 tidak berpengaruh terhadap proses terjadinya inflamasi atau dapat dikatakan bahwa proses inflamasi yang ditunjukkan pada parameter tebal plantar terus berlangsung walaupun dilakukan pemberian inhibitor MAP kinase. Pada uji efek penjaan dari hari ke-14 hingga hari ke-21, menunjukkan adanya inflamasi yang masih berlanjut.

Dari hasil uji histokimia diperoleh bahwa terjadi perbedaan penampakan antara jaringan *spinal cord* pada mencit yang mendapat injeksi NS dan CFA terlihat bahwa jumlah sel-sel inflamatori lebih banyak pada kelompok yang mendapatkan injeksi CFA dibandingkan kelompok yang mendapatkan injeksi NS. Sedangkan jika dilihat dari bagian lamina (*grey matter*), tampak terjadi pembesaran pada nukleolus dari badan sel saraf yang mengalami inflamasi. Pengaruh pemberian PD 98059 juga terlihat adanya perbedaan penampakan jika dibandingkan dengan mencit yang mendapatkan pemberian plasebo. Ditinjau dari bagian *substansia alba*, pada mencit yang mendapatkan injeksi plasebo menunjukkan adanya keadaan inflamasi dibandingkan dengan jaringan dari mencit yang mendapatkan PD 98059. Sedangkan jika ditinjau dari bagian lamina, mencit yang mendapatkan injeksi plasebo terlihat nukleolus badan sel saraf yang mengalami pembesaran sehingga terlihat jelas. Dari analisis histokimia ini membuktikan bahwa adanya pengaruh positif dari pemberian PD 98059 pada mencit yang mengalami inflamasi.

ABSTRACT

The Influence of Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinase in Development of Inflammatory Pain in Mice

Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinase is a family of serine/threonin protein kinase which one of its pathway is to create inflammation because it can increase upregulation COX-2 and PGE2. The present study was designed to investigate the influence of inhibitor MAPK, PD 98059, for inflammatory pain like-state in mice. An inflammatory model was induced by intraplantar injection of *Complete Freund's Adjuvant* (CFA). Then, inhibitor MAPK, PD 98059 was administered intrathecally once a day for 7 consecutive days at 10.0, 5.0, 1.0 or 0.1 nmol doses. Intrathecally administrasion of PD was started on day 7 to day 13 after CFA injection. Hyperalgesia was measured on day 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, and 21 after CFA injection using hot plate analgesia instrument. Hyperalgesia was measured by looking at mice's activities such as paw licking or jumping. The inflammatory pain was also measured using ipsilateral sites of paw thickness. PD 98059 at a dosage of 0.1 nmol in the CFA injection group could increase mice's

latency on heat stimulation compared with placebo significantly ($F_{(4,20)}=9.090;p=0.005$). Furthermore, the histochemistry analysis in spinal cord tissue showed that in non-treatment group with PD 98059, there was many inflammatory cell and enlarged nucleolus compared with the treatment group. The result showed that MAPK had an affect the development of inflammatory pain and inhibition of MAPK by PD 98059, had significant least in decreasing the hyperalgesia and number of inflammatory cell.

Key Words : *Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinase, PD 98059, Complete Freund's Adjuvant (CFA), hyperalgesia*

