

RINGKASAN

**PENGARUH PEMBERIAN ANTAGONIS RESEPTOR
N-METIL-D-ASPARTAT (NMDA) MK-801 TERHADAP PENURUNAN
SENSASI NYERI INFLAMASI
(Studi Nyeri Kronik Pada Mencit)**

Lisa Gondo Santoso
Junaidi Khotib, S.Si., Apt., M.Kes., Ph.D
KK B KK-2 FF 130/11 San p

Nyeri inflamasi merupakan tipe nyeri kronis yang bersifat spontan dan dikarakterisasikan dengan kondisi hipersensitisasi berupa hiperalgesia dan *allodynia*. Nyeri memiliki fungsi penting dalam pertahanan tubuh, sebagai usaha tubuh untuk menghindari stimulus membahayakan dan memperbaiki jaringan yang rusak. Namun rasa nyeri yang tidak terkontrol dapat menurunkan kualitas hidup penderita. Dewasa ini, nyeri menjadi problem signifikan, sehingga diperlukan manajemen terapi yang memadai untuk mengontrol nyeri. Tata laksana terapi dari WHO untuk mengatasi nyeri kronis ternyata kurang optimal. Telah diketahui bahwa reseptor N-Metil-D-Aspartat (NMDA) berperan penting dalam menghantarkan dan mempertahankan nyeri pada kondisi nyeri kronik. Oleh karena itu pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh pemberian antagonis reseptor NMDA terhadap penurunan nyeri inflamasi.

Aktivasi reseptor NMDA akan mengaktifasi jalur *signaling* intraseluler termasuk aktivasi *Calmodulin Dependent Kinase II* (CaMKII), Protein Kinase C (PKC), *Nitric Oxide Synthase* (NOS), yang selanjutnya akan memfasilitasi terjadinya hipersensitisasi nyeri. MK-801 merupakan antagonis non-kompetitif poten reseptor NMDA yang diharapkan dapat menurunkan sensasi nyeri inflamasi dan hipersensitisasi nyeri melalui penghambatan influks ion Ca^{2+} . Untuk mengamati pengaruh pemberian MK-801 dalam menurunkan nyeri inflamasi, dilakukan pengamatan terhadap *thermal hyperalgesia* dengan metode *warm plate test*, tebal plantar menggunakan jangka sorong, dan pengamatan histologi jaringan *spinal cord* dengan pewarnaan *haematoxylline-eosin*. Kondisi nyeri inflamasi diinduksi dengan menggunakan injeksi intraplantar *Complete Freund's Adjuvant* (CFA). Pengaruh pemberian MK-801 dalam menurunkan nyeri inflamasi diuji dengan memberikan injeksi intratekal MK-801 dengan dosis 0,01; 0,10; 1,00; 10,00; dan 20,00 nmol pada hari ke-7 hingga ke-13 setelah injeksi CFA. Pengukuran *thermal hyperalgesia* dilakukan pada hari ke 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14 dan 21; sedangkan pengukuran tebal plantar dilakukan pada hari ke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14 dan 21. Sedangkan jaringan *spinal cord* dipisahkan pada hari ke-21 setelah pengukuran *thermal hyperalgesia* dan tebal plantar untuk kemudian dilakukan pengamatan histologi dengan mikroskop cahaya.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa inflamasi terjadi setelah injeksi CFA yang ditandai dengan adanya penurunan waktu ketahanan terhadap stimulus panas ($F_{(1,54)} = 170,87$; $p < 0,001$) dan peningkatan tebal plantar ($F_{(1,54)} = 1604,251$; $p < 0,001$) yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok *sham*. Nyeri inflamasi terjadi mulai dari hari ke-1 setelah injeksi intraplantar CFA ($p < 0,001$)

dan mencapai maksimum pada hari ke-7 ($p < 0,001$). Dari hasil pengamatan histologi jaringan *spinal cord*, terlihat bahwa pada kelompok yang mengalami inflamasi terjadi infiltrasi sel inflamatoris pada area *white matter* dan *dorsal horn*. Selain itu terjadi pembesaran nukleolus dimana dinding nukleolus tidak dapat diamati dengan jelas dan tidak dapat dibedakan secara jelas dengan nukleus di area *dorsal horn* jika dibandingkan dengan kelompok *sham*. Terjadinya penurunan waktu ketahanan terhadap stimulus panas (*hyperalgesia*) dan terjadinya perubahan histologi jaringan *spinal cord* merupakan tanda berkembangnya keadaan nyeri kronik.

Pada hari ke-7 setelah injeksi CFA, diberikan injeksi intratekal MK-801 dengan dosis 0,01; 0,10; 1,00; 10,00; dan 20,00 nmol. Dengan analisis statistik, terlihat bahwa pemberian MK-801 pada kelima dosis (0,01; 0,10; 1,00; 10,00; dan 20,00 nmol) mampu menurunkan rasa nyeri inflamasi yang ditandai dengan peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulus panas secara bermakna jika dibandingkan dengan kelompok yang mengalami inflamasi ($F_{(1,12)} = 80,920$; $p < 0,001$ untuk dosis 0,01 nmol; $F_{(1,12)} = 51,889$; $p < 0,001$ untuk dosis 0,10 nmol; $F_{(1,13)} = 92,340$; $p < 0,001$ untuk dosis 1,00 nmol; $F_{(1,12)} = 33,202$; $p < 0,001$ untuk 10,00 nmol; dan $F_{(1,12)} = 37,049$; $p < 0,001$ untuk dosis 20,00 nmol). Selain itu, MK-801 dengan dosis 0,01; 1,00; dan 10,00 nmol mampu menurunkan tebal plantar hewan coba secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang mengalami inflamasi ($F_{(1,12)} = 24,986$; $p < 0,001$ untuk dosis 0,01 nmol; $F_{(1,12)} = 8,742$; $p = 0,005$ untuk dosis 1,00 nmol; dan $F_{(1,13)} = 6,396$; $p = 0,015$ untuk dosis 10,00 nmol). Namun MK-801 dengan dosis 0,10 dan 20,00 nmol tidak dapat menurunkan tebal plantar hewan coba secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok yang mengalami inflamasi ($F_{(1,12)} = 1,058$; $p = 0,309$ untuk dosis 0,10 nmol; dan $F_{(1,12)} = 3,970$; $p = 0,052$ untuk dosis 20,00 nmol). Adanya peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulus panas dan penurunan tebal plantar menunjukkan bahwa pemberian antagonis reseptor NMDA MK-801 mampu menurunkan kondisi nyeri inflamasi dan sensitisasi nyeri berupa *hyperalgesia*. Kemampuan MK-801 dalam menurunkan nyeri inflamasi dikarenakan mekanisme farmakologi senyawa ini yang mengantagonisasi reseptor NMDA secara non-kompetitif sehingga menghambat aktivasi jalur *signaling* intraseluler dan menghambat terjadinya sensitisasi berupa *hyperalgesia*. Pengamatan terhadap histologi jaringan *spinal cord* menunjukkan bahwa pada pemberian MK-801 dengan dosis 0,01-20 nmol terlihat adanya perbaikan kondisi jaringan *spinal cord* pada area *white matter* dan *dorsal horn*.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian antagonis reseptor NMDA, MK-801, pada dosis 0,01; 0,10; 1,00; 10,00; dan 20,00 nmol secara intratekal mampu menurunkan kondisi nyeri inflamasi.

ABSTRACT

Efficacy of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Antagonist MK-801 in Relieving Inflammatory Pain Sensation (A Chronic Pain Study in Mice)

Chronic pain, such as inflammatory pain, is difficult to manage. N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor is a key molecule involved in the pain pathway and sensitization. The present study was design to investigate the efficacy of a novel potent non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801, in relieving inflammatory pain in mice.

A model of inflammatory pain state was induced by intraplantar injection of Complete Freund's Adjuvant (CFA). NMDA receptor antagonist MK-801 was administered intrathecally once a day for 7 consecutive days at 0.01, 0.10, 1.00, 10.00, or 20.00 nmol doses a week after CFA injection. Thermal hyperalgesia was measured on days 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, and 21 after CFA injection by warm plate test. Paw thickness at the ipsilateral site was also measured on days 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, and 21 after CFA injection. Histology of the spinal cord tissue was examined by light microscope following haematoxylline-eosin staining.

The results showed that MK-801 given at 0.01-20.00 nmol dosage significantly increased mice's latency on thermal stimulation compared with placebo ($p < 0.001$). Paw thickness was also significantly decreased compared with placebo after intrathecal injection of MK-801 at 0.01, 1.00 and 10.00 nmol dosage ($p < 0,001$; $p = 0,005$; $p = 0,015$ respectively). Whereas MK-801 administered at 0.01, 1.00, and 20.00 nmol could decrease the inflmammatory cells infiltration and recover the dorsal horn histology compared with placebo. Taken together, this result shows that NMDA receptor antagonist, MK-801, is effective in relieving the inflammatory pain.

Keyword : Inflammatory pain, NMDA receptor, MK-801, Chronic pain.