

RINGKASAN

**PERAN MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN (MAP) KINASE
PADA PERKEMBANGAN NYERI INFLAMASI
(Studi Nyeri Kronik Pada Mencit)**

Kirwanto

Nyeri inflamasi merupakan salah satu tipe nyeri kronik, dimana rangsangan yang secara normal tidak menimbulkan nyeri akan dirasakan sebagai nyeri (*allodynia*) atau timbulnya respon nyeri yang berlebihan (*hyperalgesia*). Dewasa ini prevalensi penderita nyeri kronik didunia terus meningkat setiap tahunnya dan tata laksana terapi dari WHO untuk mengatasi nyeri ini ternyata kurang optimal dan cenderung hanya difokuskan pada blokade ikatan ligan-reseptor penghantaran nyeri. Untuk itu perlu dicari alternatif penanganan nyeri kearah molekuler.

Telah diketahui beberapa faktor yang terlibat pada penghantaran nyeri tingkat molekuler, salah satunya adalah adanya aktivasi dari MAP kinase oleh mediator-mediator inflamasi. Aktivasi dari MAP kinase jalur Erk1/2 dan p38 akan memfasilitasi *upregulation* ekspresi COX-2 dan produksi prostaglandin yang mana kedua faktor tersebut sangat berperan pada perkembangan nyeri inflamasi. PD 98059 merupakan inhibitor spesifik MAP kinase Erk 1/2 dan SB 203580 merupakan inhibitor spesifik MAP kinase p38 yang diharapkan dapat menghambat perkembangan terjadinya nyeri inflamasi pada tingkat molekuler.

Untuk mengamati peranan PD 98059 dan SB 203580 dalam penghambatan terjadinya nyeri dilakukan dengan metode stimulus panas yaitu *hot plate test*. Nyeri inflamasi diinduksi dengan menggunakan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) yang diinjeksikan secara intraplantar. Perkembangan nyeri diamati selama 7 hari. Selanjutnya untuk menguji potensi inhibitor MAP kinase PD 98059 dan SB 203580 pada penghambatan perkembangan nyeri inflamasi maka dilakukan pemberian inhibitor MAP kinase PD 98059 dan SB 203580 dengan dosis 0,1; 1,0 dan 5,0 nmol secara intratekal selama 7 hari berturut-turut setelah injeksi intraplantar CFA. Respon *hyperalgesia* diukur pada hari ke 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14 dan 21. Parameter lain yang diamati pada keadaan inflamasi adalah tebal plantar kaki tempat injeksi yang dilakukan pada hari ke 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14 dan 21.

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 mendapatkan injeksi intraplantar NS ($F_{(1,32)}=13,668$; $p=0,001$). Terjadinya penurunan waktu ketahanan terhadap stimulus panas menunjukkan terjadinya *hyperalgesia* yang merupakan tanda berkembangnya keadaan nyeri kronik. Selain terjadi penurunan waktu ketahanan terhadap stimulus panas, pada keadaan inflamasi juga terjadi peningkatan tebal plantar tempat injeksi CFA. Peningkatan tebal plantar setelah injeksi CFA naik secara bermakna dibandingkan dengan mencit yang mendapat injeksi NS ($F_{(1,32)}=40,384$; $p=0,001$).

Pada hari ke-7 setelah injeksi CFA, inhibitor MAP kinase PD 98059 dan SB 203580 diberikan secara intratekal dengan dosis 0,1; 1,0 dan 5,0 nmol. Hasil analisis memperlihatkan bahwa pemberian inhibitor PD 98059 0,1 dan 1,0 nmol pada kelompok injeksi CFA tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan kelompok injeksi CFA yang mendapatkan plasebo ($p=0,059$ untuk dosis 0,1 nmol dan $p=0,101$ untuk dosis 1,0 nmol) dalam hal peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulus panas. Sementara pemberian dosis 5,0 nmol memberikan peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulus panas yang bermakna dibandingkan kelompok injeksi plasebo ($F_{(3,26)}=6,881$; $p=0,001$). Pada inhibitor MAP kinase SB 203580, hasil analisis memperlihatkan bahwa pemberian SB 203580 dosis 0,1; 1,0 dan 5,0 nmol pada kelompok injeksi CFA menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dengan kelompok injeksi CFA yang mendapatkan plasebo ($F_{(3,25)}=4,934$; $p=0,002$ untuk dosis 0,1 nmol; $p=0,001$ untuk dosis 1,0 nmol dan $p=0,039$ untuk dosis 5,0 nmol) dalam peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulus panas. Peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulus panas menunjukkan bahwa pemberian kedua inhibitor PD 98059 dan SB 203580 memberikan efek terhadap penghambatan perkembangan nyeri yang ditunjukkan dengan adanya pengurangan keadaan *hyperalgesia*.

Efek penghambatan PD 98059 dan SB 203580 pada keadaan nyeri inflamasi bersifat parsial. Efek parsial tersebut didapatkan karena masing-masing inhibitor bekerja secara spesifik pada jalur tertentu yaitu PD 98059 spesifik menghambat jalur MAP kinase Erk1/2 dan SB 203580 spesifik menghambat jalur MAP kinase p38 sedangkan jalur aktivasi nyeri inflamasi bersifat kompleks.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian inhibitor MAP kinase PD 98059 dan SB 203580 secara intratekal mempunyai peranan penghambatan pada perkembangan nyeri inflamasi. Efek penghambatan terjadi pada dosis 5,0 nmol untuk PD 98059 dan 0,1; 1,0 dan 5,0 nmol untuk SB 203580.

