

**PENGARUH MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE  
(MAP KINASE) PADA PERKEMBANGAN  
TOLERANSI ANALGESIK MORFIN  
(Studi Nyeri Akut Pada Mencit)**

Tri Kaloko

Nyeri didefinisikan sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan adanya kerusakan jaringan baik yang bersifat aktual ataupun potensial. Berdasarkan lamanya rangsangan, nyeri dibedakan menjadi dua, yaitu nyeri akut dan nyeri kronik. Pengalaman sensorik dari nyeri akut terjadi karena adanya rangsangan spesifik, diantaranya rangsangan mekanik, rangsangan kimiawi atau rangsangan termal. Proses ini terjadi melalui suatu sistem sensorik yang sangat khusus yang disebut sistem nosisepsi. Nosisepsi merupakan keseluruhan proses yang terdiri dari proses transduksi atau stimulasi, konduksi atau transmisi, persepsi dan modulasi.

Morfin telah dikenal untuk meredakan nyeri yang sangat hebat dengan efektivitas yang tinggi. Mekanisme kerja morfin sebagai analgesik terjadi melalui ikatan pada reseptor opioid terutama pada reseptor opioid  $\mu$  yang menyebabkan penghambatan transmisi impuls nyeri lebih lanjut.

Penggunaan morfin secara berulang akan menyebabkan terjadinya toleransi, yaitu suatu fenomena dimana obat akan mengalami penurunan efektivitas atau dapat juga dikatakan memerlukan dosis yang lebih tinggi untuk mempertahankan suatu efek tertentu. Mekanisme perkembangan toleransi analgesik morfin melibatkan reseptor opioid  $\mu$  dimana terjadi desensitisasi reseptor opioid  $\mu$  yang lebih lanjut hal ini akan memicu sekuestrasi atau internalisasi reseptor sehingga mengurangi jumlah reseptor pada membran sel. Selain itu, ada hipotesis lain yang menyatakan bahwa aktivasi reseptor opioid  $\mu$  oleh agonis opioid akan menyebabkan terjadinya mekanisme adaptasi yang mempengaruhi berbagai *signaling cascade* diantaranya upregulasi *adenylyl cyclase cascade* serta *second messenger* lainnya seperti MAP kinase.

Aktivasi *MAP kinase cascade* menyebabkan fosforilasi berbagai faktor transkripsi dan bertindak sebagai perantara sentral dalam transduksi sinyal dari membran plasma ke dalam nukleus. Sinyal mitogenik ini lebih lanjut akan menyebabkan desensitisasi reseptor opioid  $\mu$  melalui serangkaian proses yang melibatkan transkripsi mRNA oleh DNA dan translasi mRNA menjadi protein tertentu.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang terdiri dari dua tahap dengan menggunakan subjek penelitian mencit sebanyak 112 ekor. Pada tahap pertama mencit dibagi secara random ke dalam 6 kelompok masing-masing 8 ekor kemudian mencit mendapatkan *Normal Saline* (NS) atau morfin secara subkutan dengan dosis 1,0 mg/ Kg BB; 3,0 mg/ Kg BB; 5,6 mg/ Kg BB; 10,0 mg/ Kg BB dan 20,0 mg/ Kg B sehari sekali selama tujuh hari. Sedangkan pada tahap kedua mencit dibagi ke dalam 8 kelompok masing-masing 8 ekor.. Perkembangan toleransi dapat diukur melalui penurunan waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas dengan metode *Hot Plate* pada suhu  $55^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Pengukuran

dilakukan 30 menit setelah pemberian morfin dan waktu ketahanan mencit pada suhu tersebut diukur dengan *end point* berupa gerakan melompat, menjilat, mengangkat kaki depan, berjingkat, memutar atau menghentakkan kaki. *Baseline* ditentukan terlebih dahulu pada hari ke-0. Untuk menghindari terjadinya kerusakan jaringan maka pengukuran waktu ketahanan terhadap mencit dihentikan (*cut off time*) setelah 30 detik. Injeksi intratekal dilakukan dengan menyisipkan jarum pada ruang antar tulang belakang diantara L5 dan L6 dari korda spinalis. DMSO 30 %, SB203580 atau PD98059 diberikan 30 menit sebelum pemberian morfin. Pengaruh pada perkembangan toleransi diukur pada hari ke-0, 1, 3, 5, 7 dan 9. SB203580 dan PD98059 diberikan dalam dosis 0,01 nmol; 0,1 nmol dan 1,0 nmol.

Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian injeksi *Normal Saline* (NS) secara subkutan tidak memiliki pengaruh terhadap efek analgesik morfin. Pada tahap pertama perkembangan toleransi analgesik morfin terjadi pada pemberian morfin dengan dosis 10,0 mg/ Kg BB. Sementara pada tahap kedua, pemberian injeksi DMSO 30 % secara intratekal 30 menit sebelum pemberian morfin tidak memiliki pengaruh pada perkembangan toleransi analgesik morfin ( $P>0,05$ ). Pemberian SB203580 maupun PD98059 dengan dosis 1,0 nmol secara injeksi intratekal 30 menit sebelum pemberian morfin menghambat perkembangan toleransi analgesik morfin secara bermakna ( $P<0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa MAP kinase memiliki pengaruh pada perkembangan toleransi analgesik morfin pada hewan coba mencit yang diberikan injeksi morfin secara subkutan.

Dari penelitian ini disarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian injeksi SB203580 maupun PD98059 dengan rute pemberian dan pelarut yang lain. Selain itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis efektif pemberian SB203580 maupun PD98059 pada perkembangan toleransi morfin sehingga dapat dikembangkan golongan obat baru.