

## **DISERTASI**

### **PERAN CDK5 DAN TRPV1 DALAM SIGNAL TRANSDUKSI RESISTENSI MELOKSIKAM PADA TIKUS PUTIH YANG MENGALAMI NYERI KRONIK**



**MOHAMMAD FATHUL QORIB**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2019**

**DISERTASI**

**PERAN CDK5 DAN TRPV1 DALAM SIGNAL TRANSDUKSI RESISTENSI  
MELOKSIKAM PADA TIKUS PUTIH YANG MENGALAMI NYERI KRONIK**

**MOHAMMAD FATHUL QORIB**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2019**

**PERAN CDK5 DAN TRPV1 DALAM SIGNAL TRANSDUKSI RESISTENSI  
MELOKSIKAM PADA TIKUS PUTIH YANG MENGALAMI NYERI KRONIK**

**DISERTASI**

Untuk memperoleh Gelar Doktor  
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor  
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Dan dipertahankan di hadapan  
Panitia Penguji Akhir Tahap II (Terbuka)

Pada hari : Selasa  
Tanggal : 17 September 2019  
Pukul : 10.00-12.00 WIB

Oleh :

**MOHAMMAD FATHUL QORIB  
011317017312**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2019**

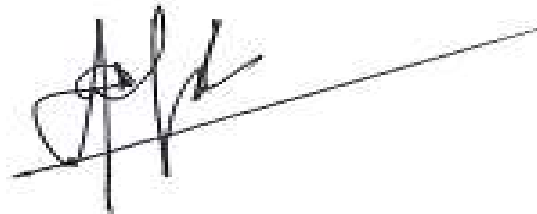
**LEMBAR PENGESAHAN**

**DISERTASI**

**PERAN CDK5 DAN TRPV1 DALAM SIGNAL TRANSDUKSI RESISTENSI  
MELOKSIKAM PADA TIKUS PUTIH YANG MENGALAMI NYERI KRONIK**

YANG TELAH DISETUJUI  
PADA TANGGAL 29 AGUSTUS 2019

Oleh  
Promotor



Prof. Dr. A Basori.,drs.,MS., Apt  
NIP. 195004011978021001

Kopromotor



Prof. Sri Agus Sudjarwo, drh.,PhD  
NIP. 19560904 198403 1 004

**Disertasi ini telah disetujui untuk diuji dan dinilai**

**Oleh panitia penguji Ujian Tahap I (Tertutup)**

**Pada Tanggal 15 Agustus 2019**

**Panitia Penguji :**

- Ketua : 1. Prof. Dr.H. Joewono Soeroso, dr.,M.Sc., SpPD-KR
- Anggota : 2. Prof. Dr. A Basori.,drs.,MS., Apt
3. Prof. Sri Agus Sudjarwo., drh.,PhD
4. Prof. Dr. Suhartati,dr.,MS
5. Dr. Arifa Mustika,dr., M.Si
6. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes
7. Prof. Dr. Nurdiana, dr., M.Kes

**Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Tentang Panitia Penguji Disertasi  
Nomor : 286/un3.1.1/kd/2019  
Tanggal 15 Agustus 2019**

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, Segala Puji bagi Allah SWT atas segala nikmat yang tidak terhingga, dan dengan pertolonganNya maka penelitian ini dapat diselesaikan.

Ucapan terima kasih serta penghargaan yang setinggi tingginya juga kami sampaikan kepada banyak pihak yang telah membantu dari proses penyusunan proposal hingga penyelesaian disertasi ini.

Prof. Dr. H. Ahmad Basori, drs.,MS., Apt, yang saya hormati, dengan kerendahan hati saya ucapkan terima kasih serta penghargaan yang setinggi tingginya atas kesediaan beliau menjadi promotor saya dan dengan penuh kesabaran telah membimbing sejak awal masa pendidikan hingga disertasi ini terselesaikan. Beliau telah memberikan banyak pencerahan serta pengetahuan terkini di bidang farmakologi terutama tentang pendalaman konsep farmakokinetik. Semoga Allah SWT memberi beliau balasan berupa pahala yang lebih baik dan memudahkan semua urusan beliau.

Prof. Sri Agus Sudjarwo., drh.,PhD, yang saya hormati, dengan kerendahan hati saya ucapkan terima kasih serta penghargaan yang setinggi tingginya atas kesediaan beliau menjadi kopromotor saya. Beliau telah mencurahkan waktu serta perhatiannya untuk membimbing dan memberikan arahan sejak awal masa pendidikan hingga disertasi ini selesai saya susun. Beliau telah memberikan banyak ilmu serta membagikan banyak pengalaman penelitian di bidang farmakologi. Semoga Allah SWT memberi beliau balasan berupa pahala yang lebih baik dan memudahkan semua urusan beliau.

Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar besarnya kepada beberapa pihak yang telah membantu kelancaran program pendidikan doktor :

Menteri Pendidikan Nasional yang telah mendanai pendidikan melalui program Beasiswa Pendidikan Pasca Sarjana (BPPS) sehingga pendidikan doktor ini dapat terselesaikan.

Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE.,M.T., AK., CMA dan mantan Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Fasichul Lisan, Apt, yang telah memberikan kesempatan bagi saya untuk menjalani program pendidikan doktor yang sangat berharga ini.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K) dan mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Agung Pranoto, dr.,

M.kes., SpPD, K-EMD, FINASIM yang telah memberikan izin dan kesempatan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan doktor.

Prof. Dr.H. Joewono Soeroso, dr.,M.Sc., SpPD-KR selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., SpA(K), SpJP., AKK selaku mantan Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas nasihat dan perhatian yang diberikan kepada saya selama proses pendidikan hingga selesai.

Kepada para staf pengajar pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga, Prof. Dr., Suhartono Taat Putra, dr., MS., Prof. Dr. Zainuddin, drs., Apt., Prof. Dr. Ketut Suidiana, drs., M.Si., Prof. Dr. Suhartati, dr.,MS., Siti Pariani, dr., MS., M.Sc., PhD., Widodo J. Pudjihardjo, dr., MPH., Dr.PH., Prof. Dr. Siswandono., M.S., Apt, Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes.

Ketua Departemen Farmakologi dan Terapi Dr. Arifa Mustika,dr., M.Si, dan mantan Ketua Departemen Farmakologi dan Terapi, Roostantia Indrawati, dr., M.Kes, AFK, yang telah memberikan izin dan kesempatan mengikuti pendidikan doktor ini.

Seluruh staf Departemen Farmakologi dan Terapi yang telah memberikan banyak dukungan moril dan memberikan perhatian sejak masa pendidikan sehingga pendidikan doktor ini dapat saya selesaikan.

Kepada seluruh teman pendidikan Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor tahun angkatan 2013 yang telah saling membantu dan mengingatkan dalam berbagai hal yang berkaitan dengan proses pendidikan.

Ucapan terima kasih dengan penuh cinta dan hormat saya sampaikan kepada ayahanda Kasnan dan Ibunda Siti Alfah, Bapak Mertua saya Kusmiadji,ST., dan Ibu mertua saya Sumiati atas doa restu serta dukungan penuh selama saya menjalani program pendidikan doktor ini.

Terima kasih kepada istri yang saya cintai Kusuma Eko Purwantari, dr.,M.Si dan anak-anak yang kami cintai Abdullah Umar Al-Faruq, Fatimah Khoiru Nisa, Ahmad Habiburrohim, Kholid Habiburrozaq, yang telah memberikan semangat, dukungan dan senantiasa mendampingi saya dalam tiap langkah baik suka maupun dalam kesulitan.

Semoga Penelitian ini bisa memberi manfaat bagi kemajuan ilmu kedokteran dan dicatat oleh Allah SWT sebagai ilmu yang bermanfaat dengan pahala yang terus mengalir.

## RINGKASAN

### PERAN CDK5 DAN TRPV1 DALAM SIGNAL TRANSDUKSI RESISTENSI MELOKSIKAM PADA TIKUS PUTIH YANG MENGALAMI NYERI KRONIK

Nyeri kronik merupakan kasus dengan angka kejadian yang tinggi. Nyeri kronik menjadi masalah besar karena nyeri kronik tersebut membuat seorang penderita menurun produktifitas serta kemandiriannya. Lingkungan sosial dan lingkungan kerja seorang penderita nyeri kronik juga ikut terdampak karena keluhan tersebut. Masalah nyeri kronik ini muncul karena pengobatan nyeri kronik masih sangat sulit dan salah satu obat yang sering digunakan adalah obat golongan antinyeri antiinflamasi non steroid (AINS). Angka kegagalan pengobatan nyeri kronik masih cukup tinggi yaitu antara 34-79% kasus. Kegagalan pengobatan nyeri kronik dengan menggunakan AINS pada sebagian besar pasien ini diduga karena suatu keadaan resisten (*drug resistance*) terhadap AINS. Makna resisten yang dimaksud adalah suatu keadaan dimana obat kehilangan efektifitasnya. Seseorang atau subjek penelitian dapat disebut resisten terhadap obat golongan AINS apabila penderita atau subjek penelitian tetap mengalami nyeri dan inflamasi setelah diberi obat AINS. Teori yang menjelaskan mekanisme kegagalan pengobatan nyeri kronik dengan AINS atau resisten terhadap AINS tersebut hingga saat ini belum ada.

Mekanisme kegagalan ini diduga karena keterlibatan molekul atau senyawa lain yang dapat menghilangkan efek terapi obat golongan AINS. Salah satu senyawa yang telah dibuktikan mengalami peningkatan aktifitas pada kondisi nyeri kronik adalah *Cyclin dependent kinase 5* (Cdk5). *Cyclin dependent kinase 5* (Cdk5) ini merupakan suatu *proline-directed serine/threonine kinase* yang merupakan famili dari protein kinase. Cdk5 terdapat pada serabut sensorik tipe C, ganglion dorsalis dan ganglion trigeminalis yang merupakan suatu serabut saraf sensorik yang banyak berperan pada transmisi nyeri. Cdk5 dapat meningkatkan transportasi transmembran serta insersi TRPV1 (*Transient Reseptor Potential for Vanilloid type -1*) dari badan golgi menuju membran sel saraf. Peningkatan insersi serta fosforilasi TRPV1 tersebut yang kemudian dapat meningkatkan sensitifitas nosiseptor terhadap rangsangan nyeri pada seorang penderita nyeri kronik.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peran Cdk5 dan TRPV1 dalam resistensi AINS dengan menggunakan meloksikam pada nyeri kronik. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan baru di bidang farmakologi tentang mekanisme resistensi obat golongan AINS serta dapat menambah target kerja baru dari suatu obat antinyeri. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus putih. Perlakuan terhadap hewan coba telah disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 42 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok dengan desain faktorial. Kelompok T1H1 tidak diberikan perlakuan apapun, kelompok T1H2 tidak diberi meloksikam tetapi diinduksi nyeri kronik, T2H1 diberi meloksikam dosis I (0,77 mg/KgBB perhari) tetapi tidak diinduksi nyeri kronik, T2H2 diberi meloksikam dosis I (0,77 mg/KgBB perhari) dan diinduksi nyeri kronik, T3H1 diberi meloksikam dosis II (1,54 mg/KgBB perhari) tetapi tidak diinduksi nyeri kronik, dan T3H2 diberi meloksikam dosis II (1,54 mg/KgBB perhari) dan diinduksi nyeri kronik. Meloksikam diberikan peroral setiap hari selama 7 hari setelah hewan coba mengalami nyeri kronik (28 hari). Induksi nyeri kronik dilakukan dengan menyuntikkan *Complete Freud's adjuvant* (CFA) 100 $\mu$ l ke telapak kaki belakang kanan. Injeksi CFA dilakukan setiap satu minggu sekali sebanyak 4 kali. Parameter



yang dinilai pada penelitian adalah ambang nyeri, tanda inflamasi (dengan mengukur volume kaki), ekspresi Cdk5 dan TRPV1 di ganglion dorsalis tikus putih.

Hasil penelitian ini menunjukkan ekspresi Cdk5 di ganglion dorsalis pada kelompok yang mengalami nyeri kronik mengalami peningkatan, dan dengan uji Kruskal wallis menunjukkan nilai  $p < 0.01$ . Uji lanjutan dengan menggunakan Mann-Whitney menunjukkan bahwa kelompok T2H2 berbeda secara signifikan dengan kelompok yang lain ( $p < 0.05$ ). Ekspresi TRPV1 di ganglion dorsalis kelompok yang mengalami nyeri kronik juga meningkat dibandingkan kelompok yang tidak mengalami nyeri kronik. Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan nilai  $p < 0.05$  (0.00). Ekspresi TRPV1 yang memiliki nilai tertinggi dengan perbedaan yang signifikan dengan kelompok yang lain adalah kelompok T2H2. Uji korelasi ekspresi Cdk5 dengan ekspresi TRPV1 menunjukkan korelasi positif yang sangat kuat ( $r = 0.867$ ). Nilai ambang nyeri yang dinilai satu minggu sebelum induksi nyeri kronik menunjukkan karakteristik ambang nyeri hewan coba yang tidak berbeda secara signifikan antar kelompok ( $P = 0.893$ ). Nilai ambang nyeri yang dinilai satu minggu setelah induksi nyeri kronik juga tidak menunjukkan perbedaan signifikan. Nilai ambang nyeri yang dinilai setelah hewan coba mengalami nyeri kronik dan mendapat meloksikam selama 7 hari juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p = 0.288$ ). Nilai ambang nyeri memiliki korelasi negatif yang sangat lemah dengan Cdk5 ( $r = -0.047$ ). Hasil penilaian ambang nyeri tersebut menunjukkan bahwa ambang nyeri hewan coba tidak dipengaruhi oleh induksi CFA ataupun pemberian meloksikam. hal ini dapat disebabkan karena alat yang digunakan untuk menilai ambang nyeri (hotplate) kurang sensitif untuk model nyeri kronik ini.

Tanda inflamasi yang dinilai 24 jam setelah induksi dengan CFA menunjukkan perbedaan volume yang signifikan pada kelompok yang mendapat induksi CFA ( $p = 0.000$ ). Hasil ini memberi gambaran bahwa proses induksi nyeri kronik berhasil. Tanda inflamasi yang dinilai setelah hewan coba mengalami nyeri kronik sebelum mendapatkan meloksikam menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan induksi CFA tetap mengalami inflamasi dengan volume kaki yang berbeda secara signifikan dengan kelompok yang tidak mengalami inflamasi. Hasil ini memberikan gambaran bahwa hewan coba telah mengalami nyeri kronik dengan gambaran inflamasi yang menetap selama 28 hari. Tanda inflamasi pada kaki setelah mendapatkan obat meloksikam selama 7 hari menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok yang mendapatkan meloksikam dosis I, meloksikam dosis II maupun yang tidak mendapatkan meloksikam ( $p = 0.125$ ). Tanda radang tersebut memiliki korelasi positif dengan ekspresi Cdk5 ( $r = 0.625$ ). Tanda radang ini juga memiliki korelasi positif dengan ekspresi TRPV1 ( $r = 0.731$ ). Hasil tersebut menunjukkan bahwa meloksikam tidak memberikan efek antiinflamasi yang bermakna atau hewan coba mengalami resistensi terhadap meloksikam.

Berdasarkan beberapa hasil penelitian di atas maka dapat diambil suatu kesimpulan bahwa nyeri kronik dapat meningkatkan ekspresi Cdk5 dan TRPV1 di ganglion dorsalis, dan pemberian meloksikam semakin meningkatkan ekspresi tersebut. Peningkatan ekspresi Cdk5 dan TRPV1 tersebut memiliki korelasi positif dengan resistensi meloksikam. Peningkatan dosis meloksikam tidak menyebabkan ekspresi Cdk5 dan TRPV1 semakin meningkat.

Kelemahan dari penelitian ini adalah dosis meloksikam yang digunakan hanya 2 dan alat yang digunakan untuk menilai ambang nyeri kurang sensitif untuk model nyeri kronik ini. Saran untuk penelitian berikutnya adalah penambahan kelompok dosis meloksikam menjadi minimal 3 dosis, dan tambahkan alat lain untuk menilai ambang nyeri.

## SUMMARY

### THE ROLE OF CDK5 AND TRPV1 ON MELOXICAM RESISTANCE SIGNAL TRANSDUCTION OF RAT EXPERIENCING CHRONIC PAIN

Chronic pain is a common case and become a serious problem. Chronic pain is become a serious problem because it's reduce productivity and independency of the patient. Social environment and vocational also affected by the patient complain. Chronic pain management are inconclusive. One of the common treatment option is non steroid analgesic and antiinflammation drug (NSAID). Treatment Failed are around 34-79% of total case. These treatment failure suspected as a new drug resistance (NSAID resistance). The NSAID resistance is loss of NSAID efficacy in reducing pain and inflammation in the chronic pain subject. There is no theory that explain about the mechanism of NSAID resistance.

Treatment failure can be caused by a some molecule that make NSAID loss of it's efficacy. Cdk5 (*Cyclin dependent kinase 5*) is one of the molecule that active in chronic pain condition. Cdk5 is *proline-directed serine/threonine kinase*. This is a protein kinase that has a high expression in the type c sensoric nerve fiber, dorsal root ganglia, and trigeminal ganglia. Cdk5 can increase transmembrane insertion of TRPV1. Cdk5 is also activate TRPV1 by phosphorylation. These process will increase sensitivity of nociceptor to the noxious stimuli in chronic pain patient.

The aim of this research is analyzed the role of Cdk5 and TRPV1 in NSAID resistance of chronic pain rat by using meloxicam as a drug model. This research's result will give an additional theory in pharmacology about the mechanism of NSAID resistance and these result can be used as a new strategy for chronic pain management. This research used 42 rats as a subject. Research procedures have been approved by Animal Care and Use Committee, Veterinary Faculty of Airlangga University. The Rats divided into 6 groups with random allocation method and factorial design. T1H1 group is a control group without any treatment and intervention. T1H2 group is a group with chronic pain induction but no meloxicam treatment. T2H1 group is group without chronic pain induction but with dose I of meloxicam treatment (0,77 mg/KgBW perday). T2H2 group is group with chronic pain induction and with dose I of meloxicam treatment (0,77 mg/KgBW perday). T3H1 group is group without chronic pain induction but with dose II of meloxicam treatment (1.54 mg/KgBW perday). T3H2 group is group with chronic pain induction and with dose II of meloxicam treatment (1.54 mg/KgBW perday). Meloxicam treatment was given orally every day for 7 days after rats have a chronic pain (28 days). Chronic pain induction used a 100 $\mu$ l *Complete Freud's adjuvant* (CFA) injection into right hind paw of the rats every week, four times. The Parameters being evaluated were pain threshold, Inflammation sign (hind paw volume), Cdk5 expression, and TRPV1 expression at the dorsal root ganglia.

Results : Cdk5 expression at the dorsal root ganglia of chronic pain groups are increase, statistical analysis using Kruskal Wallis showing a significant different ( $p < 0.01$ ), Mann-Whitney analysis showing that the T2H2 group have a significant different with another group. TRPV1 expression of the chronic pain group are also increase. Statistical analysis using Kruskal Wallis show a significant different ( $p < 0.05$ ), and T2H2 group have a highest expression. Correlation analysis between Cdk5 and TRPV1 expression showing a strong positive correlation ( $r = 0.867$ ). Pain threshold which evaluated a week before chronic pain induction showing a no significant different between groups. Pain threshold a week after

chronic pain induction are still no different between groups. Pain threshold are still no different until the end of meloxicam treatment. These pain threshold point have a very weak negative correlation with Cdk5 expression ( $r = -0.047$ ). According to these results, we can suspect that pain threshold don't affected by a chronic pain condition and meloxicam treatment. This result is also caused by a low sensitivity tools (hotplate) that have been used to evaluated pain threshold in chronic pain condition.

Inflammation sign 24 hours after CFA injection of the induction groups have a significant different with no induction groups ( $p=0.000$ ). This condition make sure that the inflammation induction success. The inflammation sign still consist until 28 days and the induction groups still have a significant different with no induction groups. This condition showing that chronic pain induction success. There is no significant different of the inflammation sign between treatment and no treatment groups ( $p = 0.125$ ). There is also no significant different between dose I and dose II meloxicam group. after 7 days meloxicam treatment. The inflammation sign has a positive correlation with Cdk5 expression ( $r = 0.625$ ) and TRPV1 expression ( $r = 0.731$ ). According to these results we concluded that meloxicam loss of efficacy as an anti-inflammatory drug or rats have a resistance to meloxicam.

Conclusion of the research are : chronic pain can induce Cdk5 and TRPV1 expression in the dorsal root ganglia, and these expression are increased by meloxicam treatment. Increment of Cdk5 and TRPV1 have a positive correlation with meloxicam resistance. Meloxicam dose increment didn't increase Cdk5 and TRPV1 expression.

Research limitation : including only 2 treatment groups, insensitive tool for pain threshold evaluation. It's should be used at least 3 treatment groups and use more than one tool for pain threshold evaluation.

## ABSTRACT

### **The Role of Cdk5 and TRPV1 on Meloxicam Resistance Signal Transduction of Rat Experiencing Chronic Pain**

Mohammad Fathul Qorib

**Background.** Chronic pain is a common case and become a serious problem. Chronic pain management are inconclusive. One of the common treatment option is NSAID. Treatment Failed are around 34-79% of total case. These treatment failed suspected as NSAID resistance. Treatment failed can be caused by a some molecule that make NSAID loss of efficacy. Cdk5 is one of the molecule that active in chronic pain condition. Cdk5 can increase transmembrane insertion and activate TRPV1.

**Objective.** The aim of this research is analyzed the role of Cdk5 and TRPV1 in NSAID resistance of chronic pain rat.

**Method.** This research used 42 Wistar rats as a subject and divided into 6 groups with random allocation method and factorial design. Meloxicam treatment was given orally every day for 7 days after rats have a chronic pain (28 days). Chronic pain induction used a CFA injection.

**Results.** Cdk5 and TRPV1 expression at the dorsal root ganglia of chronic pain groups are increase. Cdk5 and TRPV1 expression are highest in the chronic pain with meloxicam (dose I) treatment group. No significant different of pain threshold and inflammation sign between treatment and no treatment groups after chronic pain occurred.

**Conclusion.** Chronic pain can induce Cdk5 and TRPV1 expression, and induced by meloxicam treatment. Cdk5 and TRPV1 have a positive correlation with meloxicam resistance.

**Key Words :** Chronic pain, Cdk5, TRPV1, Meloxicam resistance

**DAFTAR ISI**

Sampul Luar.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat Gelar Doktor.....	iii
Lembar Pengesahan.....	iv
Penetapan Panitia Penguji.....	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
Ringkasan.....	viii
Summary.....	x
Abstract.....	xii
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xx</b>
<b>BAB 1      PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1      Latar Belakang.....	1
1.2      Rumusan Masalah.....	6
1.3      Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1      Tujuan umum .....	6
1.3.2      Tujuan khusus .....	6
1.4      Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1      Manfaat keilmuan .....	7
1.4.2      Manfaat klinis dan terapan.....	7
<b>BAB 2      TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>8</b>
2.1      Nyeri.....	8

2.1.1	Fisiologi nyeri .....	8
2.1.2	Nyeri kronik.....	9
2.1.3	Peran Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV-1) pada transmisi nyeri.....	10
2.1.4	Peran leukotriene B4 (LTB4) dalam transmisi nyeri.....	16
2.1.5	Cycline Dependent Kinase 5 (cdk5).....	17
2.2	Obat Antinyeri Antiinflamasi Non-steroid (AINS).....	19
2.3.1	Farmakodinamik meloksikam.....	21
2.3.2	Farmakokinetik meloksikam.....	21
<b>BAB 3</b>	<b>KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....</b>	<b>24</b>
3.1	Kerangka Konseptual.....	24
3.2	Hipotesis.....	25
<b>BAB 4</b>	<b>MATERI DAN METODE PENELITIAN.....</b>	<b>26</b>
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	27
4.2	Unit Eksperimen dan Replikasi.....	27
4.2.1	Unit eksperimen.....	27
4.2.2	Replikasi.....	27
4.3	Variabel Penelitian.....	27
4.4	Bahan Penelitian .....	29
4.5	Instrumen Penelitian .....	29
4.6	Lokasi Penelitian.....	29
4.7	Definisi Operasional.....	30
4.8	Operasional Penelitian.....	31
4.8.1	Persiapan hewan coba.....	31
4.8.2	Induksi nyeri terhadap hewan coba.....	31
4.8.3	Pemberian meloksikam peroral.....	32
4.8.4	Penilaian ambang nyeri.....	33
4.8.5	Penilaian volume kaki.....	33
4.8.5	Prosedur pengambilan ganglion dorsalis.....	33

4.8.6	Prosedur pembuatan sediaan histologipatologi.....	34
4.8.7	Prosedur pengecatan imunohistokimia.....	34
4.9	Kerangka Operasional.....	36
<b>BAB 5</b>	<b>HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>37</b>
5.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	37
5.2	Ekspresi Cdk5 di Ganglion Dorsalis Tikus Putih Yang Mengalami Nyeri Kronik dan Diberi Meloksikam.....	38
5.3	Ekspresi TRPV1 di Ganglion Dorsalis Tikus Putih Yang Mengalami Nyeri Kronik dan Diberi Meloksikam.....	40
5.4	Korelasi Cdk5 dengan TRPV1 di Ganglion Dorsalis Tikus Putih Yang Mengalami Nyeri Kronik dan Diberi Meloksikam.....	43
5.5	Ambang Nyeri Tikus Putih Yang Mengalami Nyeri Kronik dan Diberi Meloksikam.....	44
5.6	Korelasi Cdk5 dan Ambang Nyeri.....	45
5.7	Volume Kaki.....	47
5.8	Korelasi Ekspresi Cdk5 dengan Volume Kaki.....	51
5.9	Korelasi Ekspresi TRPV1 dengan Volume Kaki Tikus Putih Yang Mengalami Nyeri Kronik dan Diberi Meloksikam .....	52
<b>BAB 6</b>	<b>PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>53</b>
6.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	53
6.2	Ekspresi Cdk5 dan TRPV1 Tikus Putih Yang Mengalami Nyeri Kronik dan Diberi Meloksikam.....	53
6.3	Ambang Nyeri Tikus Putih Yang Mengalami Nyeri Kronik dan Diberi Meloksikam.....	56
6.4	Tanda Inflamasi pada Kaki Tikus Putih Yang Mengalami Nyeri Kronik dan Diberi Meloksikam.....	58
6.5	Kebaruan Hasil Penelitian.....	60
6.6	Kelemahan dan Kendala Penelitian.....	61
<b>BAB 7</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>62</b>
7.1	Kesimpulan.....	62
7.2	Saran.....	62
	<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>63</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1	Rerata berat badan hewan coba yang ditimbang 1 jam sebelum diberi meloksikam.....	37
Tabel 5.2	Rerata ekspresi CDK5 di ganglion dorsalis tikus putih yang mengalami nyeri kronis dan tidak mengalami nyeri kronis dan diberi meloksikam.....	39
Tabel 5.3	Hasil uji Mann-Whitney untuk menentukan kelompok yang memiliki perbedaan ekspresi cdk5 secara signifikan.....	39
Tabel 5.4	Ekspresi TRPV1 di ganglion dorsalis tikus putih yang mengalami nyeri kronik dan yang tidak mengalami nyeri kronik dan diberi meloksikam.....	42
Tabel 5.5	Hasil uji Mann-Whitney untuk menentukan kelompok yang memiliki perbedaan ekspresi TRPV1 secara signifikan.....	42
Tabel 5.6	Nilai ambang nyeri I yang dinilai dengan menggunakan <i>hot plate</i> satu minggu sebelum injeksi CFA untuk menentukan karakteristik ambang nyeri tikus putih .....	45
Tabel 5.7	Nilai ambang nyeri II yang dinilai dengan menggunakan <i>hot plate</i> satu minggu setelah injeksi CFA.....	45
Tabel 5.8	Nilai ambang nyeri III tikus putih yang mengalami nyeri kronik yang dinilai satu minggu setelah diberi obat meloksikam setiap hari (7 hari).....	46
Tabel 5.9	Volume kaki I tikus putih yang diukur 24 jam setelah diinjeksi CFA.....	48



Tabel 5.10	Volume kaki II tikus putih yang diukur setelah diinjeksi CFA (hari ke 28) sebelum diberi obat meloksikam.....	48
Tabel 5.11	Volume kaki III tikus putih yang diukur setelah diberi obat meloksikam selama 7 hari.....	49
Tabel 5.12	Perbedaan volume kaki tikus putih antar kelompok yang mengalami inflamasi atau nyeri kronik setelah pemberian meloksikam.....	50
Tabel 5.13	Perbedaan volume kaki sebelum dengan sesudah pemberian meloksikam pada tikus yang telah mengalami nyeri kronik...	50

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1	Peran berbagai protein kinase pada regulasi fungsi TRPV1.....	12
Gambar 2.2	Struktur TRPV1 dan titik regulator aktivitas TRPV1....	15
Gambar 2.3	Farmakodinamik obat golongan AINS.....	20
Gambar 3.1	Kerangka Konsep.....	24
Gambar 5.1	Ekspresi Cdk5 di ganglion dorsalis.....	38
Gambar 5.2	Ekspresi Cdk5 di ganglion dorsalis tikus putih.....	40
Gambar 5.3	Ekspresi TRPV1 di ganglion dorsalis.....	41
Gambar 5.4	Ekspresi TRPV1 di ganglion dorsalis tikus putih.....	43
Gambar 5.5	Hubungan ekspresi Cdk5 dengan ekspresi TRPV1.....	44
Gambar 5.6	Hubungan ekspresi Cdk5 di ganglion dorsalis tikus putih.....	47
Gambar 5.7	Hubungan ekspresi Cdk5 dan volume kaki.....	51
Gambar 5.7	Hubungan ekspresi TRPV1 dan volume kaki.....	52

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Ethical Clearance
- Lampiran 2 Bukti Submit
- Lampiran 3 Hasil pembacaan IHC
- Lampiran 4 Prosedur Penelitian
- Lampiran 5 Output statistik SPSS
- Lampiran 6 Manuskrip

## DAFTAR SINGKATAN

AINS	: Anti Nyeri Anti Inflamasi Non Steroid
CDK5/Cdk5	: Cyclin Dependent Kinase 5
CFA	: Complete Freud's Adjuvant
COX	: Cyclooxygenase
ESRK	: Extracellular Signal-Regulated Kinase
GPCR	: G Protein Coupled Reseptor
LOX	: Lipoxxygenase
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
TRPV1	: Transient Reseptor Potential for Vanilloid Type -1