



LAPORAN PENELITIAN  
DIPA PNBP UNIVERSITAS AIRLANGGA  
TAHUN ANGGARAN 2006

**STRATEGI PENDEKATAN MECHANISM-BASED THERAPY  
PADA NYERI NEUROPATI DENGAN SENYAWA AGONIS  
RESEPTOR GABA-B BACLOFEN**

Peneliti:

**Bambang Subakti Z., M.Clin.Pharm  
Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D.  
Samirah, S.Si., Apt.**

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh DIPA Penerimaan Negara Bukan Pajak  
Universitas Airlangga Tahun 2006  
SK Rektor Universitas Airlangga Nomor 4017/J03/PP/2006  
Tanggal 2 Juni 2006  
Nomor Urut 34

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**Nopember, 2006**



GABA - RECEPTORS

PAIN.



LAPORAN PENELITIAN  
DIPA PNBP UNIVERSITAS AIRLANGGA  
TAHUN ANGGARAN 2006

**STRATEGI PENDEKATAN MECHANISM-BASED THERAPY  
PADA NYERI NEUROPATI DENGAN SENYAWA AGONIS  
RESEPTOR GABA-B BACLOFEN**

Peneliti:

Bambang Subakti Z., M.Clin.Pharm  
Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D.  
Samirah, S.Si., Apt.

KKB

KK-2

LP149/08

Zul

S

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh DIPA Penerimaan Negara Bukan Pajak  
Universitas Airlangga Tahun 2006

SK Rektor Universitas Airlangga Nomor 4017/J03/PP/2006

Tanggal 2 Juni 2006

Nomor Urut 34

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Nopember, 2006



LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN

LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

1.a. Judul Penelitian	: STRATEGI PENDEKATAN <i>MECHANISM BASED-THERAPY</i> PADA NYERI NEUROPATI DENGAN SENYAWA AGONIS RESEPTOR GABA-B BACLOFEN
b. Macam Penelitian	: ( ) Fundamental (X) Terapan ( ) Pengembangan ( ) Institusional
c. Kategori Penelitian	: ( ) I (V) II ( ) III ( ) IV
2. Kepala Proyek Penelitian	
a. Nama Lengkap dg. Gelar	: Bambang Subakti Zulkarnain, S.Si, M.Clin.Pharm
b. Jenis Kelamin	: Laki-laki
c. Pangkat/ Gol./NIP	: Penata / IIC / 132230979
d. Jabatan Sekarang	: Lektor
e. Fakultas/Jurusan	: Farmasi/ Ilmu Biomedik Farmasi
f. Universitas	: Airlangga
g. Bidang Ilmu yang Diteliti	: Biomedik Farmasi
3. Jumlah Tim Peneliti	: 3 orang
4. Lokasi Penelitian	: Fakultas Farmasi Unair
5. Bila Penelitian ini merupakan peningkatan kerjasama kelembagaan, sebutkan	
a. Nama Instansi	: -
b. Alamat	: -
6. Jangka Waktu Penelitian	: 6 bulan
7. Biaya yang Diperlukan	: Rp. 7.500.000,-
8. Seminar Hasil Penelitian	:
a. Dilaksanakan Tanggal	:
b. Hasil Penilaian	: ( ) Baik Sekali (V) Baik ( ) Sedang ( ) Kurang

Surabaya,

Mengetahui/Mengesahkan :

a.n. Rektor

Kepala Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat  
Universitas Airlangga



Prof.Dr.H. Sarmanu, MS  
NIP 130 701 125

**RINGKASAN****STRATEGI PENDEKATAN *MECHANISM BASED-THERAPY* PADA NYERI NEUROPATI DENGAN SENYAWA AGONIS RESEPTOR GABA-B BACLOFEN**

Bambang Subakti Zulkarnain, Junaidi Khotib, Samirah , tahun 2006, 36 halaman

Nyeri merupakan rasa atau pengalaman yang menyakitkan karena adanya kerusakan jaringan atau adanya potensi kerusakan jaringan. Lebih dari 90% penyakit selalu disertai oleh rasa nyeri dimana 40% kasus berkembang pada nyeri kronik atau nyeri neuropati. Nyeri neuropati terjadi karena rusaknya atau tidak berfungsinya sistem saraf baik sentral maupun perifer. Nyeri neuropati, seperti yang terjadi pada nyeri kanker dan nyeri diabetic neuropati, menjadi problem serius karena akan menurunkan kualitas hidup, penurunan produktivitas dan besarnya biaya pengobatan. Pada masa mendatang, penderita nyeri neuropati akan meningkat sejalan dengan meningkatnya prevalensi populasi lanjut usia dan meningkatnya penyakit degeneratif.

Manajemen terapi nyeri neuropati dengan pemberian nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ataupun parasetamol dan bahkan opioids ternyata kurang efektif dalam mengatasi nyeri neuropati. Oleh karena itu, alternatif terapi dengan mengaktivasi GABA-ergic sistem sebagai antagonis glutamat, memberikan arahan strategi pendekatan terapi penanganan nyeri neuropati. Baclofen merupakan agonis GABA reseptor.

Mekanisme yang mendasari terjadinya nyeri neuropati sangat kompleks. Salah satunya adalah kematian dari interneuron GABA. Sehingga, pemberian agonis GABA, termasuk GABA-B agonis, merupakan strategi yang dapat diterapkan untuk mengatasi nyeri neuropati. Pada penelitian ini dilakukan pengujian terhadap efektivitas reseptor GABA-B agonis baclofen pada nyeri neuropati pada hewan coba mencit. Baclofen bekerja dengan cara menghambat pelepasan glutamat pada presinap dan hiperpolarisasi membran paska sinap.

Efektivitas pemberian baclofen diuji pada hewan coba mencit yang mengalami ligasi/pengikatan pada  $\frac{1}{3}$  -  $\frac{1}{2}$  saraf *sciatic*. Metode ini dilakukan untuk membuat model nyeri neuropati pada hewan coba sebagaimana yang dideskripsikan oleh Bennet dan Xie. Pada kondisi nyeri neuropati akan terjadi gejala hiperalgesia. Untuk mengamati gejala

hiperalgesia dapat digunakan *Hot Plate Test* yaitu dengan memberikan rangsangan panas (thermal stimulus) pada hewan coba. Dari metode tersebut, beberapa tingkah laku hewan seperti menjilat, meloncat, berjalan ke belakang dapat digunakan sebagai petunjuk terjadi gejala hiperalgesia. Lama waktu hewan coba (detik) bertahan pada *Hot Plate* digunakan sebagai parameter.

Pemberian intratekal baclofen dosis 1 nmol, 10 nmol dan 30 nmol dilakukan selama 1 minggu dimulai hari ke-7 dan selesai pada hari ke-14 sesudah operasi ligasi/pengikatan saraf *sciatic*. Hiperalgesia diamati mulai hari ke-0 sampai hari ke-14 dan didapatkan lama waktu (detik) hewan coba terhadap rangsang panas. Data yang diperoleh dianalisis dengan Two Way Anova dilanjutkan dengan uji LSD.

Hasil penelitian menunjukkan keberhasilan metode Bennet dan Xie dalam membuat model nyeri neuropati pada hewan coba dimana terdapat perbedaan bermakna antara kelompok sham dan ligasi ( $F_{(1, 17)} = 3,46$  ;  $p=0,02$ ). Selanjutnya, uji Two Way Anova menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan yang menunjukkan pengaruh pemberian injeksi intratekal baclofen terhadap penghambatan nyeri neuropati pada mencit ( $F_{(4, 15)} = 8,84$  ;  $p < 0,001$ ). Semua dosis baclofen yang diberikan menunjukkan pengaruh pemberian injeksi intratekal baclofen terhadap nyeri neuropati yaitu pada dosis 1 nmol ( $p < 0,04$ ), 10 nmol ( $p < 0,001$ ), dan 30 nmol ( $p < 0,002$ ) dibandingkan dengan kelompok normal saline ligasi. Selanjutnya, hasil analisa statistik antar kelompok dosis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara dosis 1 nmol dan 10 nmol ( $p = 0,110$ ), 1 nmol dan 30 nmol ( $p = 0,206$ ), serta 10 nmol dan 30 nmol ( $p = 0,675$ ). Oleh karena itu, pemberian injeksi intratekal baclofen 1 nmol dapat dianggap merupakan dosis optimum untuk menangani nyeri neuropati pada hewan coba mencit pada penelitian ini.

*Treatment Partial Response* ditunjukkan pada penelitian ini dimana hal ini dapat dipahami mengingat baclofen hanya bekerja pada reseptor GABA B. Oleh karena itu, kombinasi terapi dengan obat lain yang memiliki mekanisme berbeda, merupakan hal yang dapat dibenarkan untuk memperlama efek analgetik dan mengurangi efek samping. Beberapa uji klinis dan eksperimental dengan hewan coba serta prinsip manajemen terapi dengan multi modal analgesia pada nyeri, mempertegas rekomendasi penanganan nyeri neuropati dengan kombinasi terapi.

Kata kunci = Mechanism-based therapy; nyeri neuropati; reseptor GABA  $B_{IV}$ ; Baclofen.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini kami sampaikan terima kasih kepada :

1. Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Unair yang telah menyediakan dana DIPA UNAIR tahun 2006 untuk melaksanakan penelitian dengan baik.
2. Pimpinan Fakultas Farmasi Unair dan Kepala Bagian Ilmu Biomedik Farmasi Fakultas Farmasi Unair yang telah memberikan fasilitas penelitian.
3. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat atas segala kebaikan dan bantuan yang diberikan. Kami berharap semoga penelitian ini memberikan informasi yang bermanfaat.

Surabaya, Oktober 2006

Penyusun

**DAFTAR ISI**

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN .....	ii
RINGKASAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
BAB I        PENDAHULUAN .....	1
BAB II        TINJAUAN PUSTAKA .....	3
2.1. Nyeri neuropati .....	3
2.2. Mekanisme nyeri neuropati.....	3
2.3 Peran Sistem GABA-ergic pada Nyeri Neuropati .....	6
2.4 Penatalaksanaan nyeri neuropati .....	6
2.5. Baclofen.....	7
2.6. Model Nyeri pada Hewan Coba.....	7
BAB III        TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN .....	8
3.1 Tujuan Penelitian .....	8
3.2 Manfaat Penelitian.....	8
BAB IV        METODE PENELITIAN .....	9
4.1 Bahan.....	9
4.2 Alat.....	9
4.3 Metode Penelitian.....	10
BAB V        HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	12
BAB VI        KESIMPULAN DAN SARAN .....	20
6.1 Kesimpulan .....	20
DAFTAR PUSTAKA .....	21
LAMPIRAN.....	23



**DAFTAR TABEL**

**Tabel 5.1. Rerata Lama Waktu Ketahanan Mencit (detik) Terhadap Stimulasi Panas  
Dengan Metode *Hot Plate Test*.....15**

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme Terjadinya Nyeri Neuropati.....	5
Gambar 5.1. Perkembangan nyeri neuropati pada mencit yang mendapatkan prosedur ligasi pada saraf <i>sciatic</i> .....	16
Gambar 5.2. Rerau: Lama Waktu Respon Mencit (detik) Terhadap Stimulasi Panas Dengan Metode <i>Hot Plate Test</i> .....	17

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1 Hasil Analisa Statistik Hari ke-0 s.d. Hari ke-7 Data Lama</b>	
<b>    Ketahanan Mencit Yang Diperoleh Dengan Metode Hot Plate Test.....</b>	<b>23</b>
<b>Lampiran 2 Hasil Analisa Statistik Hari ke-9 s.d. Hari ke-14 Data Lama</b>	
<b>    Ketahanan Mencit Yang Diperoleh Dengan Metode Hot Plate Test.....</b>	<b>25</b>

## BAB I

### PENDAHULUAN

Lebih dari 90% penyakit selalu disertai oleh rasa nyeri dimana 40% kasus berkembang pada nyeri kronik atau nyeri neuropati. Kondisi ini menimbulkan masalah kesehatan karena menurunnya kualitas hidup, besarnya biaya pengobatan dan penurunan produktivitas (Bowsher, 1991; Harden, 2005; Raja *et al*, 2005; Von Kroff *et al*, 1990). Definisi nyeri itu sendiri menurut *The International Association for the Study of Pain* adalah rasa atau pengalaman yang menyakitkan karena adanya jaringan tubuh yang rusak/terluka. Nyeri neuropati merupakan nyeri yang berasal dari rusak atau tidak berfungsinya sistem saraf sentral ataupun saraf perifer (Raja *et al*, 2005; Therapeutic Guidelines Analgesic, 2002). Progresifitas nyeri menjadi problem serius ketika terjadi kerusakan sel saraf baik pada daerah perifer maupun sentral yang berakibat pada timbulnya nyeri persisten yang biasanya disebut nyeri neuropati seperti pada nyeri kanker, nyeri luka bakar, nyeri diabetik neuropati dan nyeri akibat herpes. Diperkirakan penderita nyeri neuropati akan meningkat di masa yang akan datang karena adanya kecenderungan peningkatan populasi lanjut usia (*aging population*) dan meningkatnya prevalensi dari penyakit-penyakit degeneratif (Harden, 2005; Raja *et al*, 2005; WHO, 1986).

Hasil terkini uji klinis di bidang nyeri menunjukkan bahwa mekanisme yang mendasari permulaan dan nyeri neuropati jangka panjang adalah sangat kompleks dan tidak begitu jelas (Wolf, 2004). Idealnya, dengan memahami mekanisme yang mendasari terjadinya nyeri pada pasien, dapat menghasilkan suatu strategi penanganan nyeri yang didasarkan pada mekanismenya atau lebih dikenal dengan *mechanism based therapy* (Wolf and Decosterd, 1999). Namun, adanya persamaan pada gejala-gejala yang timbul pada pasien tidak selalu menunjukkan mekanisme nyeri yang sama, meskipun penyebab dari nyeri itu adalah sama (Fields *et al*, 1998). Penanganan nyeri berdasarkan WHO dimulai dari penggunaan NSAIDs atau parasetamol maupun kombinasinya dan obat-obatan golongan opioids seperti morfin. Namun ternyata bahkan penggunaan morfin pun tidak berhasil menangani nyeri yang bersifat kronik seperti nyeri neuropati (Foley, 2003).

Oleh karena hal tersebut diatas, para peneliti berusaha menemukan strategi baru berdasarkan *mechanism-based therapy* dimana salah satunya adalah strategi pada transmisi sinaptik



dalam proses nociceptif dalam sistem GABAergic. Sebagaimana diketahui bahwa Gamma Aminobutyric Acid (GABA) terlibat pada proses antinyeri pada tulang belakang. Neuron GABAergic merupakan *inhibitory interneurons* pada laminae I – III dan reseptor ionotropic GABA-A dan metabotropic GABA-B yang ditemukan pada permukaan dorsal horn (Bowery *et al*, 1987; Gobel, 1978; Sawynok, 1987; Price *et al*, 1984). Aktivasi dari GABA-B reseptor mengakibatkan terjadinya hambatan pada pelepasan mediator presinap melalui blokade saluran kalsium dan hambatan aktivitas neuron postsinap melalui aktivasi saluran kalium serta hambatan aktivitas adenilat siklase (Knight and Bowery, 1996; Otis *et al*, 1993; Wojcik *et al*, 1990). Baclofen merupakan senyawa agonis GABA-B reseptor yang memiliki efek analgesik yaitu melalui hambatan pelepasan glutamat dari *primary afferent terminals* A $\delta$  dan C serta menurunkan ekspresi dari reseptor NK-1 (Ataka *et al*, 2000; Enna *et al*, 1998). Strategi penggunaan sistem GABAergic, dengan senyawa agonisnya seperti baclofen, sebagai terobosan dalam penanganan nyeri neuropati memiliki keunggulan dibandingkan senyawa opioids yaitu pada penggunaan berulang/jangka panjang tidak menyebabkan toleransi (Gilon I dkk, 2005) ataupun ketergantungan (*addiction*). Mengingat nyeri neuropati merupakan penyakit yang bersifat kronik, maka penggunaan senyawa agonis yang bekerja pada sistem GABAergic akan lebih menguntungkan.

Untuk meniru keadaan nyeri neuropati pada pasien digunakan model hewan coba mencit yang menyerupai keadaan tersebut dengan pengikatan syaraf *sciatic* sesuai dengan prosedur dari Benett and Xie (1988). Setelah 7 hari pengikatan dievaluasi gejala nyeri neuropati berupa hiperlagesia dan allodinia dengan menggunakan alat *Summer Stimulation Test*. Gejala nyeri neuropati dapat berupa hiperalgesia (nyeri hebat yang ditimbulkan oleh rangsangan nyeri lemah) dan allodinia (nyeri hebat yang ditimbulkan oleh rangsangan yang secara normal tidak menimbulkan nyeri). Gejala ini pada hewan coba dapat diobservasi dengan melihat reaksi hewan coba terhadap rangsangan panas (Eaton, 2003). Pemberian senyawa-senyawa yang memiliki efek analgesik akan meningkatkan waktu laten (*latency time*) terhadap kedua rangsangan tersebut.

Oleh karena adanya strategi pendekatan *mechanism-based therapy* pada penanganan nyeri neuropati dan potensi baclofen sebagai senyawa agonis reseptor GABA-B yang bekerja pada sistem GABAergic maka akan diteliti peran obat tersebut dalam menurunkan rasa nyeri neuropati dengan menggunakan hewan coba mencit.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1. Nyeri Neuropati

Nyeri neuropati terjadi karena rusaknya atau disfungsi sebagian atau keseluruhan sistem saraf, baik sistem saraf tepi maupun sistem saraf pusat. Suatu nyeri digolongkan nyeri neuropati bila rasa nyeri tersebut bersifat kronik dan persisten selama 3 hingga 6 bulan (Harden, 2005). Penyebab utama nyeri neuropati antara lain adalah kanker, diabetes, herpes zoster, AIDS, luka bakar, penyakit degeneratif yang menyerang saraf tulang belakang, pembedahan seperti *toracotomy* dan *mastectomy*, amputasi dan terjadinya *spinal cord injury*, bahan kimia tertentu seperti alkaloid vinca, cisplatin serta beberapa logam berat (Raja, 2005).

*Stimulus-evoked pain* dan *stimulus-independent pain* merupakan dua tipe nyeri neuropati. *Stimulus-evoked pain* adalah suatu gejala dimana rasa nyeri yang muncul dikarenakan adanya rangsangan yaitu *hyperalgesia* (keadaan dimana nyeri yang sangat dapat timbul karena adanya rangsangan yang hanya sedikit menyakitkan) dan *allodynia* (keadaan dimana nyeri yang sangat dapat timbul karena adanya rangsangan yang tidak menyakitkan) merupakan penanda utama *Stimulus-evoked pain*. Sedangkan *stimulus-independent pain* merupakan rasa nyeri yang muncul tanpa adanya rangsangan. Jadi pada tipe ini nyeri dapat muncul sewaktu-waktu (Harden, 2005).

#### 2. Mekanisme nyeri neuropati (Chen H *et al*, 2004)

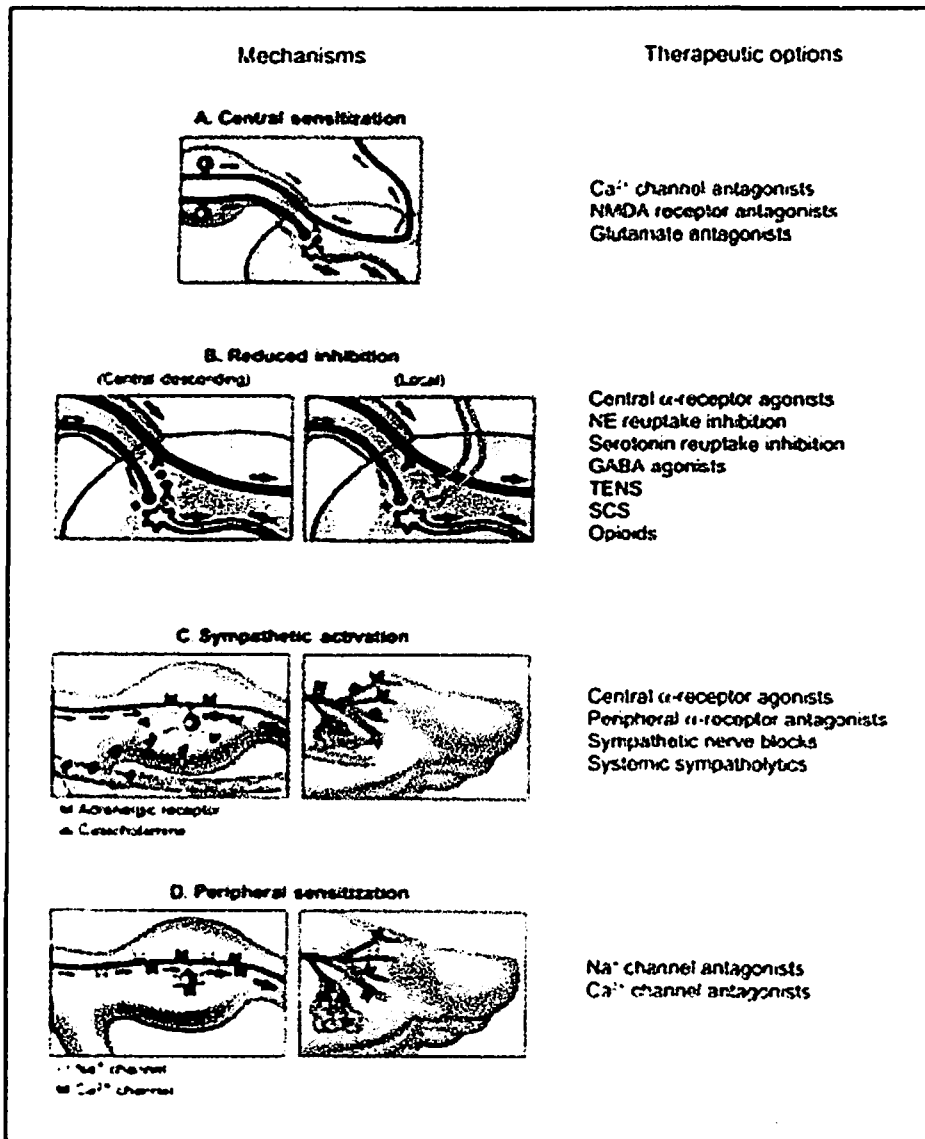
Nyeri neuropati berasal dari tidak berfungsinya saraf dimana hal ini berlangsung lebih lama dari waktu yang dibutuhkan oleh waktu penyembuhan jaringan normal. Sehingga dalam jangka panjang terdapat perubahan-perubahan dalam proses penghantaran informasi ke sistem saraf yang mendasari terjadinya nyeri kronik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mekanisme nyeri neuropati terjadi pada perifer dan pusat (*peripheral and central mechanism of Neuropathic Pain*).

- a. Pada beberapa individu, sensitisasi pusat (*central sensitization*) terjadi setelah adanya perlukaan pada saraf tepi yang menyebabkan terjadinya perubahan pada proses penghantaran nyeri dalam dorsal horn. Hal ini menyebabkan hipersensitifitas

dari neuron-neuron dorsal horn terhadap rangsangan baik yang bersifat melukai (noxious) maupun tidak melukai (non-noxious), penurunan nilai ambang untuk aktivasi (lowered threshold for activation), pengembangan daerah penerimaan (expanded receptive fields). Aktivasi yang terus menerus dari nociceptor, seperti halnya yang terjadi sesudah kerusakan saraf tepi, mengakibatkan aktivasi dari reseptor-reseptor utama asam amino eksitasi (excitatory amino acid receptors) seperti N-methyl-D-aspartate (NMDA receptor). Aktivasi nociceptor secara terus menerus menginduksi protein kinase dan fosforilasi reseptor NMDA sehingga terjadi akumulasi kalsium intraseluler. Selain itu perubahan yang berlangsung dalam jangka panjang pada eksitabilitas membran saraf melalui transkripsi gen akan terus berlangsung dan berakibat terjadinya perubahan eksitabilitas pada neuron-neuron dorsal horn (Gambar A)

- b. Luka pada dorsal horn, spinothalamic tract, thalamus, dan atau cerebral cortex (somatosensory and limbic cortex) dapat mengakibatkan terjadinya nyeri neuropati pada pasien dengan nyeri di pusat. Penurunan aktivasi sistem penghambatan descending pada batang otak (brainstem) yang secara normal dihasilkan oleh endogenous opioid, serotonin dan norepinephrine dapat menyebabkan terjadinya nyeri neuropati pusat/neuropathic central pain (disinhibition). Disinhibition juga dapat terjadi oleh karena hilangnya *inhibitory input* pada dorsal horn. Manajemen terapi berupa pengembalian endogenous inhibitory systems yaitu obat-obat yang menyerupai jalur *descending* atau *local inhibitory* (clonidine, tricyclic antidepressants, opioid, GABA agonist) (Gambar B)
- c. Pada aktivasi simpatis, ujung saraf simpatis berkembang dari pembuluh darah terdekat menuju lokasi luka dapat meningkatkan transmisi signal pada dorsal root ganglion. Pelepasan catecholamine dan up-regulation dari reseptor adrenergic pada ujung-ujung saraf yang bebas serta neuromas juga berkontribusi terhadap nyeri yang diperantarai saraf simpatis (Gambar C).
- d. Luka pada saraf tepi dapat menyebabkan terjadinya fenomena yang dikenal sebagai *peripheral sensitization*. Peripheral sensitization melibatkan hipereksitabilitas dari ujung saraf tepi, atau nociceptor, yang secara normal bertanggung jawab terhadap penghantaran rangsangan nyeri. Pelepasan mediator inflamasi sebagai akibat saraf atau jaringan yang luka dapat menyebabkan terjadinya aktivitas serta hipereksitabilitas spontan terhadap rangsangan mekanik pada nociceptor di daerah perifer. Hal ini kemungkinan terjadi karena perubahan ekspresi saluran natrium,

saluran kalsium dan reseptor adrenergic pada saraf tepid an dorsal root ganglia. Perubahan-perubahan ini mendasari penggunaan obat-obatan untuk terapi nyeri neuropati perifer (Gambar D).



Gambar 2.1. Mekanisme Terjadinya Nyeri Neuropati

A. Central Sensitization, B. Disinhibition,  
C. Sympathetic Activation, D. Peripheral Sensitization (Chen H *et al*, 2004)



### 3. Peran Sistem GABA-ergic pada Nyeri Neuropati

Nyeri dapat terjadi karena luka pada saraf pusat atau saraf tepi. Penurunan fungsi dari penghambatan pusat (*central inhibition*) yang melibatkan *inhibitory neurotransmitter* GABA menyebabkan timbulnya rasa nyeri. Nyeri neuropati dapat terjadi karena penurunan atau hilangnya fungsi penghambatan dari sistem GABA-ergic (*GABA-ergic inhibition*) (Wiesenfeld-Hallin *et al*, 2004). Serabut saraf (neuron) sistem GABA-ergic terletak dalam laminae I-III dimana fungsi utama serabut saraf ini adalah penghambat antar neuron (*inhibitory interneurons*) pada rangsangan dari A dan C *primary afferent*. *Primary afferent depolarization (PAD)* merupakan mekanisme utama dalam menghambat pelepasan *transmitter* dari terminal *primary afferent* ke spinal cord melalui penghambatan presinap (*presynaptic inhibition*) (Wiesenfeld-Hallin *et al*, 2004; Franek M, 2004). Aktivasi GABA reseptor menyebabkan hambatan pelepasan mediator presinap (*presynaptic mediator release*) dan menyebabkan pengeblokan kanal kalsium serta hambatan aktivitas neuron postsinap (*postsynaptic neuronal activity*) (Franek M, 2004).

### 4. Penatalaksanaan nyeri neuropati

*Pain Relief Ladder* dari WHO memberikan arahan penanganan nyeri termasuk nyeri kanker dan nyeri neuropati dimana aseaminofen, aspirin maupun obat-obat golongan NSAIDs merupakan pilihan untuk mengatasi nyeri yang bersifat ringan (tahap 1). Pada tahap 2, kombinasi NSAIDs dengan narkotika lemah (codein, hidrokodon atau oksikodon) diperlukan untuk mengatasi nyeri yang tidak teratasi dengan penggunaan obat-obat pada tahap 1. Sebagai tahap 3 direkomendasikan untuk menggunakan narkotika golongan kuat seperti morfin, metadon dan fentanil. Selain itu beberapa *analgesic adjuvant* sering digunakan dalam pengobatan nyeri neuropati karena efektivitasnya seperti antikonvulsan (fenitoin, carbamazepin), trisiklik antidepresan (amitriptilin, imipramin), anestesi local (lidokain), anti-opioid peptide (cholecystokinin) dan GABA-ergic system (gabapentin, baclofen) (Raja *et al*, 2005; Harden, 2000; Harden, 2005). Seiring menurunnya efektivitas opioid pada pengatasan nyeri neuropati (Wiesenfeld-Hallin *et al*, 2004), maka terobosan baru untuk alternatif terapi seperti senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic (gabapentin dan baclofen) sangatlah diperlukan. Keunggulan senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic dibandingkan opioid adalah tidak menimbulkan toleransi (Gilron I dkk, 2005) ataupun ketergantungan sehingga berpotensi digunakan untuk penanganan nyeri neuropati yang bersifat kronik.

## 5. Baclofen

Baclofen ( $C_{10}H_{13}ClNO_2$ , 4-amino-3-[chlorophenyl] butyric acid) dengan berat molekul 213,66 merupakan agonis spesifik dari heptahelical GABA-B reseptor yang memiliki sifat fisika yaitu serbuk kristal berwarna putih dan sedikit larut dalam air. Senyawa ini biasanya digunakan untuk mengatasi *spasticity*. Namun baclofen juga memiliki efek analgesik yang diperkirakan dengan cara menghambat pelepasan glutamat dari terminal  $A\delta$  dan  $C$  *primary afferent* dalam *substantia gelatinosa*. Selain itu baclofen juga menurunkan ekspresi NK-1 reseptor dalam *dorsal horn spinal cord* (Ataka *et al*, 2000; Enna *et al*, 1998). Aktivasi dari GABA-B reseptor mengakibatkan terjadinya hambatan pada pelepasan mediator presinap oleh karena hambatan saluran kalsium dan hambatan aktivitas neuron postsinap karena aktivasi saluran kalium maupun hambatan aktivitas enzim adenilat siklase (Knight and Bowery, 1996; Otis *et al*, 1993; Wojcik *et al*, 1990).

## 6. Model Nyeri Pada Hewan Coba

Penggunaan hewan coba sebagai model telah banyak dilakukan untuk mengetahui efektifitas analgesik terhadap berbagai tipe nyeri, baik untuk nyeri akut seperti yang disebabkan oleh inflamasi maupun nyeri kronik seperti yang disebabkan oleh neuropati. Untuk mengetahui efektifitas analgesik pada nyeri neuropati dapat dilakukan dengan metode *tail flick*, *hot plate* dan *paw pressure* (Eaton, 2003). Untuk mendapatkan keadaan neuropati dimana rasa nyeri yang timbul akan muncul setelah beberapa hari dan menimbulkan nyeri kronik. Keadaan ini dikarenakan terjadi kerusakan pada sistem saraf (baik sistem saraf tepi maupun pusat). Kerusakan sistem saraf tepi dapat diperoleh dengan cara: melakukan pemotongan (*transection*) serabut saraf, pengikatan (*ligation*) serabut saraf, pembekuan, pemberian metabolit *streptozocin* (dapat digunakan untuk model nyeri yang disebabkan diabetes neuropati), pemberian substansi kimia seperti alkaloid vinca atau senyawa *immune antibodies* seperti *anti-ganglioside*. Sedangkan kerusakan saraf pusat bisa didapatkan dengan melakukan perlukaan pada *spinal cord* (Eaton, 2003).

## **BAB III**

### **TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN**

#### **1. Tujuan Penelitian**

Mengetahui efektifitas strategi pendekatan *mechanism-based therapy* melalui pemberian senyawa agonis reseptor GABA-B baclofen dalam penanganan nyeri neuropati pada hewan coba mencit.

#### **2. Manfaat Penelitian**

- a. Mengetahui peran senyawa agonis reseptor GABA-B baclofen pada GABAergic sistem dalam penanganan nyeri neuropati
- b. Mendapatkan satu alternatif metode penanganan nyeri neuropati dengan pendekatan *mechanism-based therapy* yang tepat

## **BAB IV**

### **BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN**

#### **Bahan**

1. Baclofen pa dari Sigma
2. Hewan coba (mencit)
3. Aqua bidestilata
4. Alkohol 70%
5. Na pentobarbital
6. Benang operasi 8-0 nylon non absorbable
7. Gunting bedah
8. Mesh
9. Pinset operasi
10. Jarum operasi
11. Sduit 1 ml
12. Jarum suntik 30G

#### **Alat**

1. Hot plate/thermal stimulus
2. Mikroskop (SD30, Olympus, Tokyo, Japan)
3. Thermometer
4. Stopwatch

**Metode Penelitian****1. Model Hewan Coba**

Mencit jenis Balb-C berumur 8 minggu (Pusvetmal, Surabaya). Mencit dibagi dalam 5 kelompok masing 3 - 5 ekor dengan perlakuan seperti Tabel 1. Mencit ditempatkan dalam kandang dengan temperatur ruangan  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ . Penerangan diatur dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap (siklus terang dimulai 6:00 am sampai 18:00 pm). Selama penelitian kebutuhan makanan dan minuman dijaga dalam jumlah yang cukup.

Tabel 1. Pembagian kelompok untuk hewan coba

<b>KELOMPOK</b>	<b>SHAM (KONTROL)</b>	<b>LIGATION</b>
Tanpa obat	Kelompok 1	Kelompok 2
Baclofen dosis 1 nmol	-	Kelompok 3
Baclofen dosis 10 nmol	-	Kelompok 4
Baclofen dosis 30 nmol	-	Kelompok 5

**2. Prosedur operasi untuk model nyeri neuropati**

Nyeri neuropati pada mencit dibuat dengan prosedur konstriksi dari saraf *sciatic* berdasarkan model dari Bennet dan Xie. Dengan bantuan anestesi natrium pentobarbital (70 mg/kg), saraf *sciatic* kanan dioperasi dengan cara pengikatan dengan benang silk. Pada hewan control (sham) dilakukan prosedur yang sama tanpa pengikatan saraf *sciatic*. Pengikatan hanya dilakukan pada  $1/3$  sampai  $1/2$  diameter syaraf *sciatic* dengan bantuan mikroskop (SD30, Olympus, Tokyo, Japan)

### 3. Pemberian baclofen

Baclofen dibuat larutan dan disuntikkan secara intratekal (i.t.). Injeksi Intrathecal (i.t.) baclofen dilakukan mengikuti prosedur Hylden and Wilcox (1980). Jarum disisipkan pada ruang antar tulang belakang diantara L5 and L6 dari spinal cord. Dosis untuk baclofen dibuat masing-masing 1 nmol; 10 nmol dan 30 nmol. Injeksi baclofen dilakukan setiap hari dimulai pada hari ke-7 sesudah operasi pengikatan saraf sciatic. Evaluasi rasa nyeri dilakukan pada sebelum operasi (hari 0) serta hari 3, 5, 7, 9, 11 dan hari ke-14 sesudah dilakukan tindakan operasi.

### 4. Evaluasi Nyeri

Evaluasi nyeri dilakukan dengan cara:

Pengukuran hiperalgesia dengan rangsangan panas (*thermal stimulus*) dengan metode *Hot Plate Test*

Hiperalgesia dengan metode *Hot Plate Test* dilakukan dengan mengamati gerakan mencit terhadap panas yang diberikan pada telapak kaki (Modifikasi Alat Hot Plate) dengan suhu diatur konstan  $51 \pm 0,5^{\circ}$  C. Waktu 30 detik digunakan sebagai *cut off time*. Pengukuran dilakukan pada hari 0, serta hari 3, 5, 7, 9, 11 dan 14 hari setelah operasi pengikatan.

### 5. Analisa Data

Data yang diperoleh berupa lama waktu (detik) ketahanan mencit terhadap rangsangan panas (*thermal stimulus*) dianalisis dengan Two-Way Anova dan kemudian dilanjutkan dengan uji LSD.

## BAB V

## HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Kecenderungan meningkatnya jumlah penderita penyakit degeneratif dikarenakan adanya kecenderungan peningkatan populasi lanjut usia (*aging population*) seperti penderita penyakit diabetes, kanker, serta HIV pada akhir-akhir ini menyebabkan semakin meningkat pula jumlah penderita nyeri neuropati. Hal ini bisa dipahami mengingat nyeri neuropati merupakan nyeri kronis dan persisten yang sering terjadi pada penderita dengan penyakit tersebut diatas. Selain itu lebih dari 90% penyakit selalu disertai oleh rasa nyeri dimana 40% kasus berkembang pada nyeri kronik atau nyeri neuropati. Hal ini didukung pula oleh data meningkatnya prevalensi penderita nyeri neuropati di Amerika Serikat selama kurun waktu 2003 - 2005 (Foley, 2003, Harden, 2005) dan juga prevalensi penderita nyeri neuropati di Indonesia yang 43,7% didominasi penderita diabetes (Tjokropawiro, 2000). Timbulnya rasa nyeri tentunya membawa akibat rasa tidak nyaman, gangguan aktivitas dan berdampak pada penurunan kualitas hidup penderita. Akibat lain yang dirasakan adalah besarnya biaya pengobatan sebagaimana data yang diperoleh di Amerika Serikat yang menyatakan jumlah anggaran untuk pengobatan nyeri neuropati meningkat sekitar US\$ 100 milyar pertahunnya (Loeser, 2001; Gilron dkk, 2005; Harden, 2005; Raja, 2005).

Mengingat pentingnya penanganan nyeri neuropati maka pada penelitian ini dilakukan uji antinociceptif baclofen. Efek antinociceptif pemberian GABA agonis baclofen diteliti dengan menggunakan hewan coba mencit. Mencit dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok ligasi dan kelompok sham. Kondisi nyeri neuropati secara alamiah pada manusia dapat ditiru dengan menggunakan hewan coba mencit melalui ligasi (pengikatan) pada saraf *sciatic* berdasarkan metode yang dibuat oleh Bennet and Xie. Pada metode ini dilakukan operasi pada mencit sesuai prosedur yaitu mencit dianastesi, dibuat insisi (kira-kira 0,5 cm) pada tungkai bawah mencit. Setelah itu secara hati-hati dilakukan pembukaan otot tendon yang menutupi saraf *sciatic* dan dilakukan ligasi (pengikatan) pada  $\frac{1}{3}$  -  $\frac{1}{2}$  saraf *sciatic* mencit dengan benang nilon 8/0 *non-absorbable*. Selanjutnya jaringan otot tendon dan kulit diikat kembali dengan benang bedah dan diberi antiseptik. Pada kelompok sham dilakukan prosedur operasi yang sama hanya tanpa ligasi (pengikatan) saraf *sciatic*.



Untuk menguji respon nyeri yang terjadi pada mencit baik dalam kelompok ligasi maupun kelompok sham digunakan parameter lama waktu (detik) ketahanan mencit terhadap stimulasi panas dengan menggunakan metode *Hot Plate Test*. Pada mencit yang mengalami nyeri neuropati akan timbul gejala hiperalgesia yang ditunjukkan dengan gerakan mencit seperti meloncat (*jumping/lifting*), menjilat (*paw licking*) atau berjalan mundur (*rearing*). Timbulnya nyeri neuropati ditunjukkan dengan lama waktu yang lebih singkat terhadap terjadinya gerakan-gerakan tersebut sehingga diperoleh penurunan lama waktu ketahanan mencit terhadap stimulasi panas yang diberikan (Eaton, 2003). Lama waktu 30 detik ketahanan mencit dengan stimulasi panas dengan metode *Hot Plate Test* dipakai sebagai *cut off time*. Pengukuran lama waktu ketahanan mencit dilakukan juga pada hari ke-0 atau sebelum dilakukan tindakan operasi untuk mendapatkan *baseline data*. Lebih jelasnya dapat dilihat pada Gambar 5.1 dimana prosedur operasi dari Bennet and Xie berhasil membuat mencit dalam kelompok ligasi mengalami nyeri neuropati ( $F_{(1, 17)} = 3,46; p < 0,02$ ). Dari gambar 5.1 dapat dilihat bahwa nyeri neuropati mulai terjadi pada hari ke-3 setelah operasi ( $p < 0,01$ ) dan nyeri ini tetap terjaga (hari ke-5,  $p < 0,001$  dan hari ke-7  $p < 0,001$ ).

Pada kondisi nyeri neuropati akan terjadi gejala hiperalgesia dimana hal ini dikarenakan hipereksitabilitas dan *remodelling* membran saraf. Sebagaimana diketahui, perlukaan saraf akan memicu pelepasan mediator inflamasi yang akan menghantarkan nyeri di korda dorsalis yang menyebabkan peningkatan sensasi nyeri dan hipereksitabilitas membran saraf. Pada saraf afferent, mediator inflamasi menyebabkan pelepasan glutamat dimana glutamat akan memicu reseptor NMDA untuk melepaskan substansi P dan neurokinin yang menyebabkan timbulnya sensitisasi saraf sentral dan menyebabkan gejala hiperalgesia. Mekanisme lain adalah akibat adanya perlukaan saraf menyebabkan terjadinya *remodelling* dengan timbulnya tunas-tunas baru pada dendrit. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan jumlah reseptor NMDA sehingga terjadi hiperalgesia dan sensitisasi sentral (Meliala, 2004; Woolf, 2004; Widjaja, 2006). Selain itu, pada kondisi neuropati, terjadi kematian interneuron GABA yang berfungsi menghambat pelepasan glutamat (*Disinhibition Mechanism*). Akibatnya tidak ada pengendalian dari pelepasan neurotransmitter glutamat yang menyebabkan terjadinya hiperalgesia. Penelitian sebelumnya mendukung hal ini dimana blokade reseptor GABA akan menghasilkan hipersensitivitas nyeri (Meliala, 2004; Woolf, 2004; Harden, 2005).

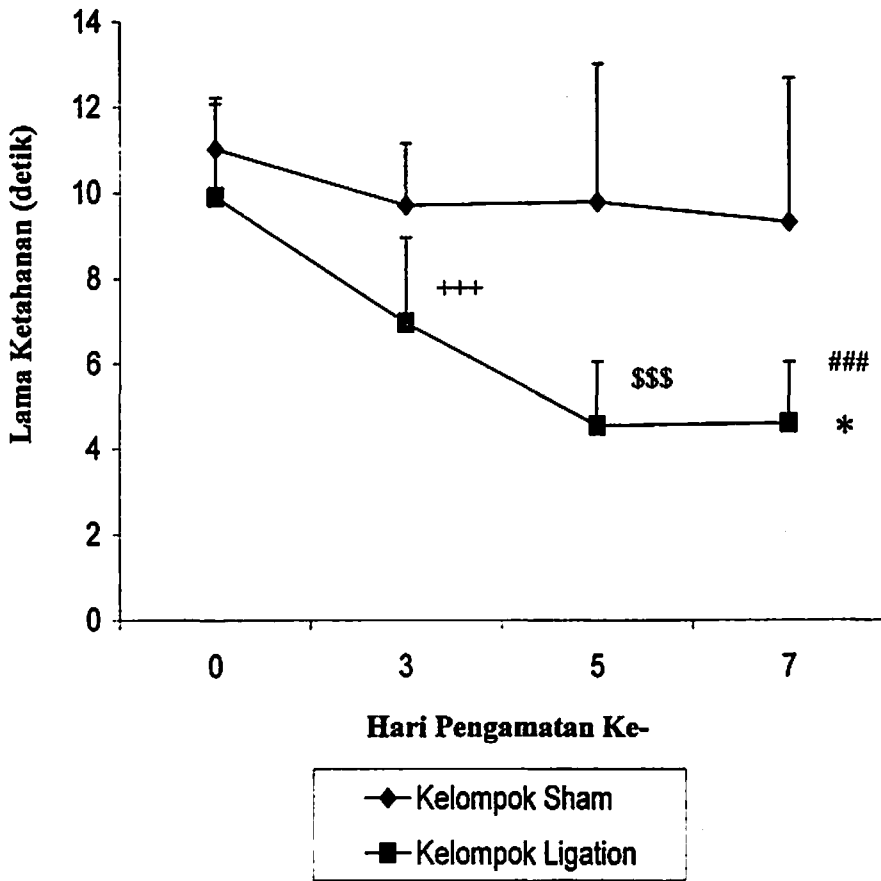


Selanjutnya, untuk mengetahui pengaruh pemberian baclofen terhadap nyeri neuropati maka pada hari ke-7 sesudah operasi, baclofen diberikan dengan rute intratekal pada semua kelompok mencit yang mengalami ligasi dengan dosis untuk tiap kelompok sebesar 1 nmol, 10 nmol atau 30 nmol (Tabel 5.1). Pemberian baclofen dilakukan setiap hari selama 1 minggu, dimulai hari ke-7 dan berakhir pada hari ke-14 sesudah operasi. Dalam pengujian ini digunakan normal saline pada kelompok sham sebagai kontrol negatif. Tidak digunakannya kontrol positif (sham-baclofen) pada percobaan ini karena baclofen tidak memiliki efek antinociceptif pada hewan coba dalam kondisi normal (Yajima *et al*, 2000).

Data hasil pengukuran lama waktu ketahanan mencit untuk setiap kelompok dengan metode *Hot Plate Test* dapat dilihat pada tabel 5.1. Grafik hasil pengamatan lama waktu ketahanan mencit terhadap stimulasi panas dapat dilihat pada gambar 5.2.

**Tabel 5.1. Rerata Lama Waktu Ketahanan Mencit (detik) Terhadap Stimulasi Panas  
Dengan Metode *Hot Plate Test***

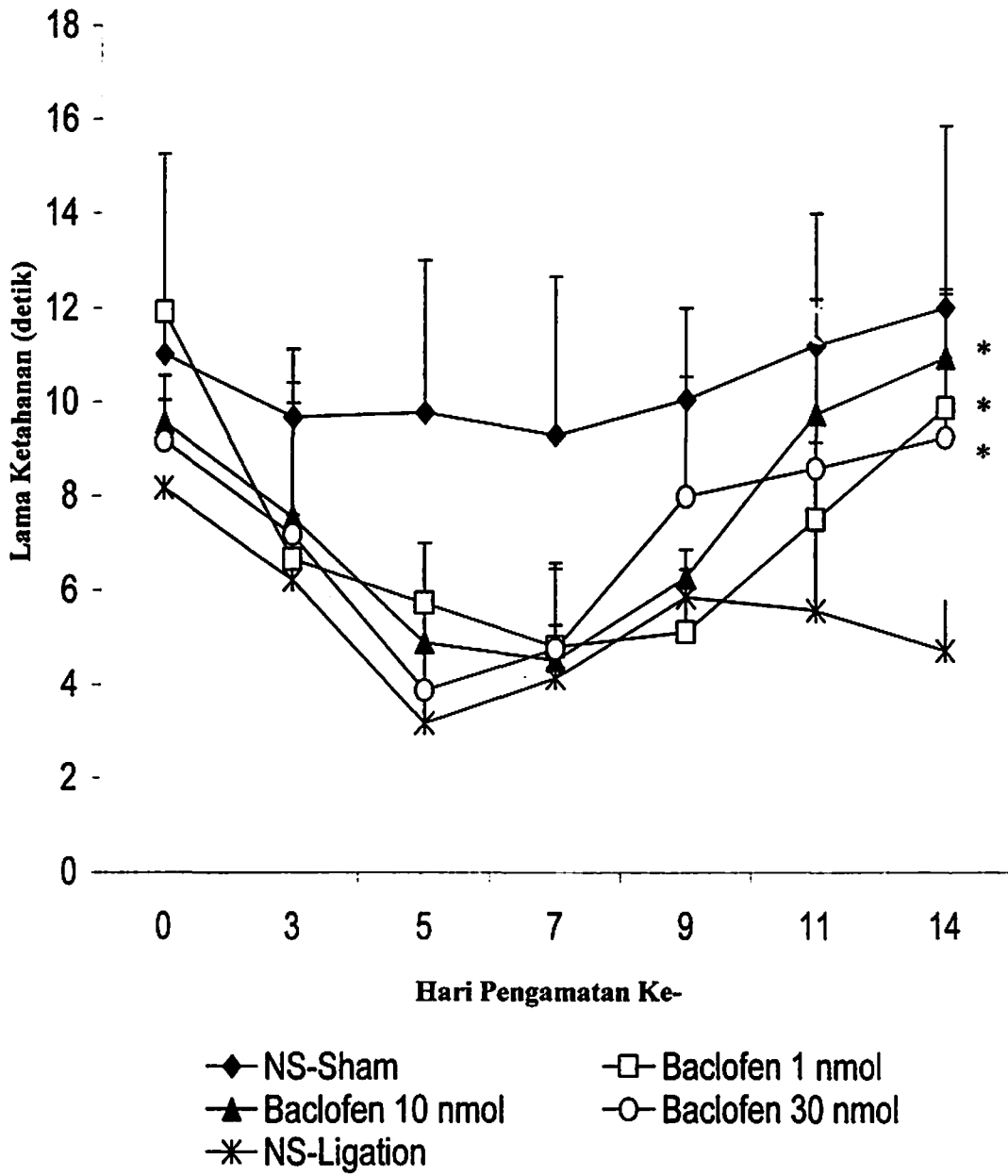
Kelompok Mencit	Hari Pengamatan ke-						
	0	3	5	7	9	11	14
NS-Sham	11,01	9,69	9,78	9,29	10,05	11,19	11,98
Baclofen 1 nmol	11,92	6,67	5,74	4,80	5,11	7,49	9,85
Baclofen 10 nmol	9,57	7,56	4,90	4,52	6,27	9,73	10,92
Baclofen 30 nmol	9,17	7,19	3,88	4,76	7,98	8,57	9,22
NS-Ligation	8,17	6,23	3,17	4,13	5,85	5,57	4,71



Keterangan:

- \*  $F_{(1, 17)} = 3,46$  ;  $p=0,02$  dengan uji Two Way Anova
- †††  $p<0,01$
- \$\$\$  $p<0,001$
- ###  $p<0,001$

Gambar 5.1 Perkembangan nyeri neuropati pada mencit yang mendapatkan prosedur ligasi pada saraf *sciatic*



Gambar 5.2. Rerata Lama Waktu Respon Mencit (detik) Terhadap Stimulasi Panas Dengan Metode *Hot Plate Test*

Dari hasil analisa statistik lama waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas dengan uji Two Way Anova menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dimana hal ini menunjukkan terdapat pengaruh pemberian injeksi intratekal baclofen terhadap penghambatan nyeri neuropati pada mencit ( $F_{(4, 15)} = 8,84$  ;  $p < 0,001$ ). Semua dosis baclofen yang diberikan menunjukkan pengaruh pemberian injeksi intratekal baclofen terhadap nyeri neuropati yaitu pada dosis 1 nmol ( $p < 0,04$ ), 10 nmol ( $p < 0,001$ ), dan 30 nmol ( $p < 0,002$ ) dibandingkan dengan kelompok normal saline ligasi. Selanjutnya, hasil analisa statistik antar kelompok dosis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara dosis 1 nmol dan 10 nmol ( $p = 0,110$ ), 1 nmol dan 30 nmol ( $p = 0,206$ ), serta 10 nmol dan 30 nmol ( $p = 0,675$ ). Oleh karena itu, pemberian injeksi intratekal baclofen 1 nmol dapat dianggap merupakan dosis optimum untuk menangani nyeri neuropati pada hewan coba mencit pada penelitian ini. Pemberian dosis yang lebih tinggi (10 atau 30 nmol) tidak mempengaruhi pengurangan hiperalgesia dimana kemungkinan dengan dosis 1 nmol telah terjadi blokade semua reseptor GABA.

Dari percobaan ini, didapatkan hasil standar deviasi yang besar. Hal ini mungkin disebabkan karena metode *Hot Plate Test* dilakukan dengan menempatkan hewan coba pada papan panas (*Hot Plate*) dengan temperatur konstan dan disertai pengamatan aktivitas mencit terhadap rangsangan panas berupa jilatan pada kaki (*paw licking*) atau loncatan/gerakan mengangkat tubuh (*jumping/lifting*) dimana gerakan-gerakan ini (*chaotic defensive movement*) sangat kompleks dan menyebabkan observasi dan identifikasi respon hewan coba oleh pengamat lebih sulit serta merupakan tes yang kurang konsisten (Eaton, 2003).

Dari grafik 5.1 dapat dilihat bahwa pemberian baclofen tidak dapat mengatasi nyeri neuropati secara keseluruhan (*partial treatment response*). Pada grafik tersebut terlihat bahwa pemberian baclofen pada mencit yang mengalami nyeri neuropati pada semua dosis menunjukkan kurva baclofen 1 nmol, 10 nmol dan 30 nmol masih dibawah kelompok normal saline sham. Selain itu data analisis statistik hari ke-0 dan hari ke-14 menunjukkan perbedaan bermakna dimana dapat disimpulkan nyeri neuropati masih terjadi pada hari ke-14 meskipun dengan pemberian baclofen ( $p < 0,001$ ). Hal ini bisa dipahami mengingat baclofen hanya bekerja pada reseptor GABA-B sehingga memberikan efektifitas parsial terhadap aktivitas anti nyeri baclofen. Sebagaimana diketahui mekanisme terjadinya nyeri neuropati sangatlah kompleks. Terdapat 4 mekanisme yang mendasari terjadinya nyeri neuropati yaitu mekanisme pusat (*central mechanism*), mekanisme perifer (*peripheral*

*mechanism*), tidak terjadinya hambatan dari sistem *descending inhibitory (disinhibition)*, dan aktivasi simpatis (*sympathetic activation*). GABA agonis seperti baclofen bekerja dengan cara mengembalikan *endogenous inhibitory system (disinhibition)* (Chen H *et al*, 2004). Sebagaimana juga diketahui bahwa GABA merupakan neurotransmitter penghambat utama pada sistem saraf pusat. GABA memiliki tiga tipe reseptor yaitu GABA-A, GABA-B dan GABA-C. Reseptor GABA-B merupakan keluarga reseptor G protein serta merupakan reseptor metabotropik glutamat. Stimulasi GABA-B reseptor pada *cell bodies* dan dendrit menyebabkan terjadinya hambatan potensial aksi/hiperpolarisasi pada pasca sinap dan hambatan pelepasan neurotransmitter pada pre sinap (Yajima *et al*, 2004; Suzuki T *et al*, 2005). Oleh karena itu, stimulasi baclofen pada GABA-B reseptor menghasilkan pelepasan GABA yang merupakan penghambat neurotransmitter glutamat sehingga terjadi efek antinociceptif.

Disamping hal tersebut diatas, hasil uji klinis dan eksperimental menunjukkan bahwa hasil optimum penanganan nyeri neuropati didapatkan apabila dilakukan kombinasi terapi. Mekanisme antinociceptif baclofen berbeda dengan senyawa analgesik lain yang bekerja pada tulang belakang sehingga ada pendapat yang menyatakan bahwa pasien akan memperoleh keuntungan dengan kombinasi baclofen dan obat-obat yang diberikan lewat . Kombinasi clonidin dan baclofen meningkatkan efek analgetik pada pasien dengan cedera tulang belakang. Lebih lanjut, kombinasi baclofen dan morfin memperpanjang efek analgesik (>20 bulan) dan meningkatkan efek analgetik pada pasien. Kombinasi baclofen dengan morfin atau clonidin meningkatkan efektifitas analgesik pada nyeri kronik dibandingkan pemberian satu jenis obat saja pada uji klinik dan uji eksperimental menggunakan hewan. Disamping itu juga, selain peningkatan efek analgesik, pemberian kombinasi terapi dapat mengurangi efek samping yang terjadi (Slonimski M, Abram SE, Zuniga RE, 2004; Suzuki T *et al*, 2005).

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### **Kesimpulan**

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa melalui strategi *mechanism-based therapy* pada nyeri neuropati, maka penggunaan baclofen sebagai GABA-B agonis efektif dalam mengatasi nyeri neuropati pada hewan coba mencit. Pemberian baclofen sebagai agonis reseptor GABA-B menghasilkan penanganan nyeri yang bersifat parsial (*partial treatment response*). Hal ini mendasari arahan terapi kombinasi (*multi modal analgesia*) pada penanganan nyeri neuropati.

## DAFTAR PUSTAKA

- Caraceni A, Portenoy RK 1999, An International Survey of Cancer Pain Characteristics and Syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain, Pain, Vol. 82 (3): 263 - 74
- Chen H, *et al*, 2004, Contemporary Management of Neuropathic Pain for the Primary Care Physician, Mayo Clin Proc, Vol. 79:1533-1545, [cited 2005 December 18], available at: [www.mayoclinicproceedings.com/inside.asp?AID=795&UID](http://www.mayoclinicproceedings.com/inside.asp?AID=795&UID)
- Eaton, M., 2003, Common Animal Models for Spacity and Pain, J. Rehab. Res. Dev, Vol.4., No.4.
- Foley KM, 2003, Opioids and Chronic Neuropathic Pain, N Engl J Med, Vol. 348 (13): 1279 - 81
- Franek M, Vaculin S, Rokyta R, 2004, GABA-B Receptor Agonist Baclofen Has Non-Specific Antinociceptive Effect in the Model of Peripheral Neuropathy in the Rat, Physiol. Res. Vol. 53
- Gilron, I., *et al*, 2005, Morphine, Gabapentin or Their Combination for Neuropathic Pain, N Engl J Med, Vol.352., No. 13
- Harden, R. N., 2005, Chronic Neuropathic Pain – Mechanisms, Diagnosis, and Treatment, The Neurologist, Vol.11., No.2.
- Harden, R.N., (2000) A clinical approach to complex regional pain syndrome, *Clin. J. Pain* 16: S26-S32.
- Meliala, L., 2004, Terapi Rasional Nyeri: Tinjauan Khusus Nyeri Neuropatik, Yogyakarta: Aditya Media
- Raja, S. N., 2005, Combination Therapy for Neuropathic Pain – Which Drugs, Which Combination, Which Pain, N Engl J Med, Vol.352., No.13
- Slonimski M, Abram SE, Zuniga RE, 2004, Intrathecal Baclofen for Pain Management, Reg Anesth Pain Med, Vol. 29
- Tjokroprawiro, A., Hidup sehat dan bahagia bersama diabetes mellitus, Jakarta: PT. Gramedia Pustaka, hal. 6
- Tsutomu Suzuki *et al*, 2005, Effect of a selective GABA-B receptor agonist baclofen on the mu-opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects, Neuropharm, Vol. 49., No. 8
- WHO, 1986, Cancer Pain Relief, Geneva



- Widjaja, L., 2006, Mekanisme Terjadinya Rasa Nyeri dan Tatalaksana Pengobatannya, In: Partoatmodjo, L.R., Islam, MS., dan Haryono, Y., (eds). *Nyeri Kepala, Nyeri dan Vertigo*, Surabaya: Airlangga University Press, hal. 125 – 134
- Wiesenfeld-Hallin Z, Aldskogius H, Grant G, Hao JX, Hskfelt, Xu XJ, Central Inhibitory Dysfunction: Mechanism and Clinical Implications, [cited 2005 April 18], available at: <http://www.bbsonline.org/Preprints/OldArchive/bbs.neur5.wiesenfeld.html>
- Woolf, C.J., 2004, Pain: Moving from Symptom Control Toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 140, No. 6, p. 441 - 451
- Writing Group for Therapeutic Guidelines, 2002, *Therapeutic Guidelines: Analgesics, Version 4*, Therapeutic Guidelines Limited, Melbourne
- Yajima Y *et al*, 2000, Modulation of NMDA and (+) TAN-67-induced nociception by GABA B receptors in the mouse spinal cord, *Lif Sci*, Vol. 68

**LAMPIRAN 1****Hasil Analisa Statistik Hari ke-0 s.d. Hari ke-7****Data Lama Ketahanan Mencit Yang Diperoleh Dengan Metode Hot Plate Test****Univariate Analysis of Variance****Between-Subjects Factors**

		Value Label	N
Kelompok	1,00	NS-Sham	20
	2,00	Ligasi	68
Post Injeksi	1,00	Hari 0	22
	2,00	Hari 3	22
	3,00	Hari 5	22
	4,00	Hari 7	22

**Tests of Between-Subjects Effects**

Dependent Variable: Waktu

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	517,555 <sup>a</sup>	7	73,936	18,545	,000
Intercept	4178,361	1	4178,361	1048,003	,000
Kelompok	183,334	1	183,334	45,983	,000
Hari	119,547	3	39,849	9,995	,000
Kelompok * Hari	41,374	3	13,791	3,459	,020
Error	318,958	80	3,987		
Total	5502,994	88			
Corrected Total	836,513	87			

a. R Squared = ,619 (Adjusted R Squared = ,585)

## Post Hoc Tests Post Injeksi

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Waktu  
LSD

(I) Post Injeksi	(J) Post Injeksi	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Hari 0	Hari 3	2,5727*	,60204	,000	1,3746	3,7708
	Hari 5	4,4182*	,60204	,000	3,2201	5,6163
	Hari 7	4,4791*	,60204	,000	3,2810	5,6772
Hari 3	Hari 0	-2,5727*	,60204	,000	-3,7708	-1,3746
	Hari 5	1,8455*	,60204	,003	,6474	3,0436
	Hari 7	1,9064*	,60204	,002	,7083	3,1045
Hari 5	Hari 0	-4,4182*	,60204	,000	-5,6163	-3,2201
	Hari 3	-1,8455*	,60204	,003	-3,0436	-,6474
	Hari 7	,0609	,60204	,920	-1,1372	1,2590
Hari 7	Hari 0	-4,4791*	,60204	,000	-5,6772	-3,2810
	Hari 3	-1,9064*	,60204	,002	-3,1045	-,7083
	Hari 5	-,0609	,60204	,920	-1,2590	1,1372

Based on observed means.

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

**Lampiran 2**

Hasil Analisa Statistik Hari ke-9 s.d. Hari ke-14

Data Lama Ketahanan Mencit Yang Diperoleh Dengan Metode Hot Plate Test

**Univariate Analysis of Variance****Between-Subjects Factors**

	Value Label	N	
Kelompok	1,00	NS-Sham	14
	2,00	1 nmol	15
	3,00	10 nmol	12
	4,00	30 nmol	15
	5,00	NS-Ligation	9
Post Injeksi	1,00	Hari 9	22
	2,00	Hari 11	22
	3,00	Hari 14	21

**Tests of Between-Subjects Effects**

Dependent Variable: Waktu

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	311,216 <sup>a</sup>	14	22,230	3,979	,000
Intercept	4303,988	1	4303,988	770,392	,000
Kelompok	197,644	4	49,411	8,844	,000
Hari	55,455	2	27,728	4,963	,011
Kelompok * Hari	48,875	8	6,109	1,094	,383
Error	279,337	50	5,587		
Total	5265,069	65			
Corrected Total	590,554	64			

a. R Squared = ,527 (Adjusted R Squared = ,395)

## Post Hoc Tests Kelompok

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Waktu  
LSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
NS-Sham	1 nmol	3,5251*	,87835	,000	1,7609	5,2894
	10 nmol	2,0338*	,92985	,033	,1662	3,9015
	30 nmol	2,4198*	,87835	,008	,6556	4,1840
	NS-Ligation	5,6294*	1,00985	,000	3,6010	7,6577
1 nmol	NS-Sham	-3,5251*	,87835	,000	-5,2894	-1,7609
	10 nmol	-1,4913	,91543	,110	-3,3300	,3474
	30 nmol	-1,1053	,86308	,206	-2,8389	,6282
	NS-Ligation	2,1042*	,99659	,040	,1025	4,1059
10 nmol	NS-Sham	-2,0338*	,92985	,033	-3,9015	-,1662
	1 nmol	1,4913	,91543	,110	-,3474	3,3300
	30 nmol	,3860	,91543	,675	-1,4527	2,2247
	NS-Ligation	3,5956*	1,04226	,001	1,5021	5,6890
30 nmol	NS-Sham	-2,4198*	,87835	,008	-4,1840	-,6556
	1 nmol	1,1053	,86308	,206	-,6282	2,8389
	10 nmol	-,3860	,91543	,675	-2,2247	1,4527
	NS-Ligation	3,2096*	,99659	,002	1,2078	5,2113
NS-Ligation	NS-Sham	-5,6294*	1,00985	,000	-7,6577	-3,6010
	1 nmol	-2,1042*	,99659	,040	-4,1059	-,1025
	10 nmol	-3,5956*	1,04226	,001	-5,6890	-1,5021
	30 nmol	-3,2096*	,99659	,002	-5,2113	-1,2078

Based on observed means.

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

## Post Injeksi

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Waktu

LSD

(I) Post Injeksi	(J) Post Injeksi	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Hari 9	Hari 11	-1,5227*	,71266	,038	-2,9541	-,0913
	Hari 14	-2,3761*	,72110	,002	-3,6244	-,9277
Hari 11	Hari 9	1,5227*	,71266	,038	,0913	2,9541
	Hari 14	-,8533	,72110	,242	-2,3017	,5950
Hari 14	Hari 9	2,3761*	,72110	,002	,9277	3,8244
	Hari 11	,8533	,72110	,242	-,5950	2,3017

Based on observed means.

\*. The mean difference is significant at the ,05 level.

