

PENGARUH DEFISIENSI SENG TERHADAP RESPONS NYERI

(Pendekatan Molekuler pada penelitian menggunakan tikus Sprague Dawley)

Di negara berkembang termasuk Indonesia, khususnya di Nusa Tenggara Timur (NTT) defisiensi mikronutrien termasuk defisiensi Zn masih merupakan masalah yang penting (Hidayat,1997, Whittaker, 1998, Prasad, 2003). Seng merupakan unsur esensial untuk proses tumbuh-kembang, karena merupakan komponen esensial lebih dari 200 macam metaloenzim dengan berbagai macam aktivitas sintesis atau degradasi dari hampir seluruh metabolit (karbohidrat, protein, lemak, asam nukleat). Metaloenzim Zn memonitor replikasi, transkripsi dan translasi elemen genetik (Vallee., 1983, Bertini et al., 1986). Karena itu defisiensi Zn akan berdampak luas terhadap berbagai sistem tubuh. Seng berpengaruh terhadap nyeri terutama di proses modulasi melalui reseptor NMDA yang di dalamnya termasuk NO sebagai produk akhirnya. Karena NO yang sangat labil sulit dihitung maka nNOS yang memproduksi NO dipakai sebagai parameter nyeri (Mungiu.,et al., 2002.,González and Rustioni, 1998, Margaret et al., 1998). Penanggulangan nyeri terutama nyeri kronis masih belum dilakukan dengan memuaskan, bahkan di USA (Bennet, 1997,Brookoff, 2000, Rowbotham et al., 2000).

Proses nyeri nosisepsi terdiri dari 4 tahapan yaitu (a) transduksi, (b) transmisi, (c) modulasi dan (d) persepsi. Penelitian pada tahap transduksi dan transmisi telah banyak dilakukan, dan sebagian besar telah terungkap. Tahap Persepsi merupakan tahapan yang amat kompleks. Sangat banyak faktor yang mempengaruhinya secara berkaitan, karena itu penelitian ini difokuskan pada tahap modulasi di tingkat medula spinalis. Modulasi nyeri ditentukan oleh keseimbangan antara aktivitas reseptor penghambat (*inhibitory*) dan pemacu (*excitatory*). Reseptor NMDA berperan penting pada proses modulasi nyeri kronis

(Carpenter ,1999). Seng menghambat kerja reseptor NMDA melalui hambatan ikatan reseptor ini dengan glisin yang merupakan koagonis NMDA (Yeh et al., 1990), dan akan menghambat ikatan reseptor NMDA dengan glutamat sebagai ligannya sehingga aktivitas reseptor NMDA akan menurun. Defisiensi Zn akan memudahkan ikatan glisin dengan reseptor NMDA dan akan meningkatkan ikatan glutamat sebagai ligan yang akan meningkatkan eksitabilitas reseptor NMDA. Hal ini akan meningkatkan masuknya ion kalsium melalui katub ion terkait reseptor NMDA, yang selanjutnya mengaktivasi NOS dan berakhir dengan meningkatnya kadar NO (nitrik oksida) sitosol. Nitrik Oksida akan segera menyebar ke sel neuron presinaptik dan merangsang produksi glutamat yang meningkatkan rangsang pada reseptor NMDA sehingga menimbulkan hiperalgesia. Dalam keadaan normal rangsang noxius pada reseptor mGlu akan memecah PIP2 menjadi IP3 dan DAG yang kemudian akan mengaktifkan PKC- α serta menghasilkan NO melalui nNOS (Ohno and Suzuki, 1995). PKC- α ini merupakan enzim yang diperlukan untuk aktivitas reseptor NMDA melalui fosforilasi. PKC- α mengandung 4 atom Zn sehingga defisiensi Zn diperkirakan akan menghambat aktivitas PKC- α dalam memfosforilasi reseptor NMDA, dan sebagai akibatnya aktivitas reseptor NMDA akan menurun pula. Inositol Trifosfat yang dihasilkan reseptor mGlu akan merangsang keluarnya ion Ca^{++} dari Retikulum Endoplasma yang merupakan deposit ion Ca intrasel. Ion Ca^{++} ini setelah terikat Calmodulin akan mengaktivasi nNOS yang akan meningkatkan NO sitosol. Walaupun pada rangsang noxius transien tidak bisa membuka katub ion, reseptor NMDA tetap bisa menghasilkan ion Ca^{++} sitosol, dan NO melalui jalur ini.

Berdasarkan kajian diatas atom Zn dapat menurunkan respon nyeri (inhibitory) melalui hambatan pada glisin sebagai koagonis reseptor NMDA tetapi juga dapat meningkatkan respon nyeri (excitatory) melalui aktivasi PKC- α yang akan memfosforilasi reseptor NMDA. Sedangkan faktanya, pada keadaan normal Zn, nyeri kronis masih bisa

11,6 ± 1,5 sel/LP menjadi 16,8 ± 3,3 sel/LP (p=0,027). Pada kelompok defisiensi dengan rangsang noksius transien terjadi kenaikan nNOS yang tidak bermakna yaitu dari 4,4 ± 1,5 sel/LP menjadi 9,0 ± 3,4 sel/LP (p=0,055). Pada kelompok Zn normal, rangsang noksius kontinyu dibanding dengan rangsang noksius transien masih terjadi kenaikan nNOS yang bermakna yaitu dari 4,4 ± 1,5 sel/LP menjadi 11,6 ± 1,5 sel/LP (p=0,002).

Sehingga dapat disimpulkan, defisiensi Zn akan meningkatkan respon nyeri terutama pada nyeri kronis. Mengingat bahwa pada kecukupan Zn, rangsang noksius kontinyu masih menimbulkan nyeri walaupun ada hambatan Zn pada pengikatan glisin, maka dapat disimpulkan bahwa hambatan Zn pada reseptor NMDA tidak meniadakan tetapi hanya mengurangi aktivitas reseptor NMDA. Selanjutnya mengingat respon nyeri pada defisiensi Zn ternyata lebih tinggi dibandingkan dengan dalam keadaan kecukupan Zn (masing-masing 16,8 ± 3,3 sel/LP dan 11,6 ± 1,5 sel/LP, p=0.027) maka, diperkirakan fosforilasi reseptor NMDA tetap dapat terjadi dengan bantuan protein kinase lain dan bukan oleh PKC- α yang aktivitasnya memerlukan Zn.

Kata kunci : Defisiensi Zn, tes Plantar, nNOS, rangsang noksius kontinyu, rangsang noksius transien.