

## RINGKASAN

Lebih dari 90% penyakit selalu diikuti oleh timbulnya rasa nyeri. Dari kasus tersebut hampir 40% berkembang menjadi nyeri yang bersifat kronik. Di negara-negara maju seperti Amerika dan Inggris, ini menjadi salah satu masalah utama di bidang kesehatan karena menimbulkan penurunan kualitas hidup, biaya pengobatan yang sangat besar dan menyebabkan penurunan produktivitas bagi penderita.

Masalah menjadi lebih serius dengan timbulnya toleransi pada penggunaan obat-obat anti nyeri. Penurunan potensi obat-obat anti nyeri poten seperti morfin, fentanil dan oksikodon selalu dihubungkan dengan penurunan sensitifitas reseptor (*desensitization*) dan penurunan jumlah reseptor yang bertanggung jawab untuk mengatasi nyeri seperti reseptor opioid mu, delta dan kappa pada permukaan sel (*down regulation*) dari reseptor. Selain itu, dilaporkan bahwa pemberian opioid jangka lama akan menghasilkan peningkatan ekspresi dan pelepasan *neuronal migrating factor (reelin)*. Ikatan *reelin* dengan reseptor *Apolipoprotein A* akan menghasilkan aktivasi *protein tyrosin kinase* yang terikat pada protein adapter (DAB). Selanjutnya akan mengaktifkan beberapa protein kecil yang termasuk dalam jalur *reelin signaling pathway*. Ini akan mengakibatkan terjadinya perubahan sintesis protein tertentu, perubahan morfologi sel-sel syaraf, sinaptogenesis dan neuroplastisitas. Dengan demikian *protein tyrosine kinase* memegang peran yang sangat penting pada proses pengembangan toleransi obat anti nyeri. Untuk itu pada penelitian ini akan diuji efektivitas *protein tyrosine kinase inhibitor* seperti K252a dan genistein dalam mencegah terjadinya proses desensitisasi reseptor opioid, yang pada akhirnya akan menghambat terjadinya pengembangan toleransi obat-obat anti nyeri opioid.

Pemberian subkutan agonis reseptor opioid mu morfin 10 mg/kg pada hewan coba mencit galur Balb-C menghasilkan potensi anti nyeri yang kuat yang diukur baik dengan metode *tail flick test* maupun *hot plate test*. Pemberian berulang sehari sekali selama 7 hari akan menimbulkan penurunan secara bermakna potensi morfin sebagai anti nyeri.

Pada penelitian ini dilakukan upaya untuk mendapatkan senyawa aktif yang dapat menghambat terjadinya toleransi anti nyeri yang ditimbulkan oleh morfin secara kronik dengan menggunakan *tyrosine kinase inhibitor* seperti K252a dan genistein. Dengan metode *hot plate test*, praperlakuan injeksi K252a secara *intracerebroventricular (icv)* pada dosis 0.1 nmol per mencit sehari sekali selama 7 hari tidak mampu menghambat terjadinya toleransi anti nyeri yang ditimbulkan oleh morfin ( $F_{(1,12)}=1.57$ ;  $p=0.24$ ). Pada peningkatan dosis K252a menjadi 1 nmol dapat menghambat secara bermakna terjadinya pengembangan toleransi anti nyeri yang diinduksi oleh pemberian morfin secara kronik ( $F_{(1,14)}=6.53$ ;  $p=0.02$ ). Penghambatan mulai terjadi pada hari ke 5 setelah pemberian K252a. Hal yang sama terjadi pada pengamatan dengan metode *tail flick test*, dimana kelompok yang mendapatkan K252a secara *icv* pada dosis 0.1 nmol/mencit sehari sekali selama 7 hari tidak mampu menghambat secara bermakna terjadinya toleransi anti nyeri yang disebabkan oleh pemberian morfin kronik ( $F_{(1,12)}=3.35$ ;  $p=0.09$ ). Sementara kelompok yang mendapatkan K252a pada dosis 1 nmol/mencit menunjukkan efektifitas penghambatan pada pengembangan toleransi anti nyeri yang diinduksi oleh morfin ( $F_{(1,14)}=15.24$ ;  $p=0.002$ ). Ini menunjukkan bahwa K252a mampu menghambat terjadinya pengembangan toleransi yang ditimbulkan oleh morfin.

Penggunaan *tyrosine kinase inhibitor* yang lain yaitu genistein, juga menghasilkan data yang konsisten. Pengamatan dengan menggunakan *hot plate* menunjukkan bahwa pemberian genistein dengan dosis 10 nmol/mencit secara icv sehari sekali selama 7 hari dapat menghambat secara signifikan terjadinya toleransi anti nyeri yang ditimbulkan oleh penggunaan morfin kronik ( $F_{(1,14)}=3.49$ ;  $p=0.02$ ), sementara pada dosis 1 nmol/mencit tidak memberikan aktivitas penghambatan pada pengembangan toleransi anti nyeri ( $F_{(1,15)}=1.58$ ;  $p=0.23$ ). Pengamatan dengan menggunakan metode tail flick test menunjukkan bahwa pemberian genistein dengan dosis 1 dan 10 nmol/mencit dapat secara efektif menghambat pengembangan toleransi anti nyeri yang ditimbulkan oleh morfin ( $F_{(1,15)}=4.73$ ;  $p=0.05$  untuk dosis 1 nmol dan  $F_{(1,14)}=20.35$ ;  $p=0.0005$  untuk dosis 10 nmol).

Berdasarkan data farmakologi diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian *tyrosine kinase inhibitor* K252a atau genistein dapat secara efektif menghambat pengembangan toleransi anti nyeri morfin.

Penelitian ini telah dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi, Universitas Airlangga.

