

Kode>Nama Rumpun Ilmu: 402/Farmakologi dan Farmasi Klinik

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN DOSEN PEMULA**

RINGKASAN DAN EXECUTIVE SUMMARY



**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK JAHE (*Zingiber officinale*) PADA
HISTOLOGI OTAK DAN *SPINAL CORD* MENCIT DENGAN NYERI KRONIK
YANG DIINDUKSI DENGAN COMPLETED FREUD'S ADJUVANTS (CFA)**

Tahun ke 1 dari rencana 1 tahun

PENGUSUL

Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., M.Farm., Apt (0015048203)

UNIVERSITAS JEMBER

DESEMBER

**Didanai DIPA Universitas Jember Tahun Anggaran 2013 Nomor : DIPA-
023.04.2.414995/2013**

RINGKASAN

International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman sensoris dan emosional tidak menyenangkan yang berhubungan dengan terjadinya kerusakan jaringan baik secara aktual maupun potensial. Nyeri kronik menjadi suatu masalah yang serius sehubungan dengan tingginya angka prevalensi. Nyeri kronik merupakan satu dari gejala yang paling sering dilaporkan terjadi pada satu dari enam orang dalam populasi dan diestimasikan terjadi pada 2-40% populasi dewasa. Di Indonesia sendiri, pada penduduk dengan usia lanjut, dilaporkan bahwa 25-50% diantaranya mengalami nyeri. Kondisi nyeri kronik berdampak pada peningkatan biaya kesehatan. Penelitian di Amerika Serikat menyatakan bahwa biaya tahunan untuk nyeri kronik diperkirakan mencapai 100 miliar dolar. Nyeri kronik dapat disebabkan oleh berbagai macam hal, salah satunya adalah inflamasi.

Jahe atau dikenal dengan *Zingiber officinale* termasuk ke dalam famili Zingiberaceae. Jahe mengandung 9% lipid dan 5-8% oleoresin. Minyak jahe memperlihatkan efek sedatif hipnotik, yang kemudian dihubungkan dengan mekanisme kerja pada agonis GABA_A. Pemberian minyak jahe meningkatkan jumlah GABA pada daerah hippocampus dan korteks otak hewan coba. Hilangnya hambatan GABA berkontribusi dalam patofisiologi nyeri kronik terutama nyeri neuropati, dimana terdapat ketidakseimbangan level GABA yang signifikan pada pasien nyeri kronik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aktivitas minyak jahe dalam mengatasi nyeri kronik yang disebabkan oleh inflamasi dengan melihat pengaruhnya pada otak dan *spinal cord* sebagai pusat nyeri. Berdasarkan data aktivitas tersebut dapat diketahui dosis minyak jahe yang dapat memberikan efek anti nyeri serta menjelaskan bagaimana pengaruhnya pada histologi otak dan *spinal cord* sebagai pusat penghantaran nyeri.

Pada penelitian ini mencit dibagi ke dalam 5 kelompok, masing-masing 5 ekor mencit. Mencit diinduksi nyeri inflamasi menggunakan CFA secara intraplantar kecuali pada kelompok sham diberikan normal salin. Pada hari ke-7, semua mencit diberikan perlakuan tween 0,5% (kelompok sham dan kontrol negatif) dan minyak jahe dengan dosis 3 dosis yang berbeda.

Hasil menunjukkan bahwa pemberian minyak jahe akan memperbaiki kondisi hiperalgesia mencit dengan nyeri inflamasi dengan meningkatkan waktu ketahanan terhadap panas. Pemberian minyak jahe juga menurunkan ketebalan plantar mencit, namun tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol negatif. Minyak jahe juga memperbaiki morfologi *white matter* dan *grey matter* dari *spinal cord* dengan menurunkan sel inflamatori, peningkatan bentukan neuron, penurunan vasodilatasi dan penurunan penampakan nukleolus yang *prominent*. Pada morfologi otak, pemberian minyak jahe meningkatkan pembentukan neuron dan penurunan sel inflamatori dari mencit yang mengalami nyeri inflamasi.

Penelitian ini memberikan kesimpulan bahwa pemberian inflamasi memperbaiki keadaan hiperalgesia mencit dengan nyeri inflamasi melalui peningkatan waktu ketahanan terhadap panas. Pemberian minyak jahe juga memperbaiki morfologi *spinal cord* dan otak dari mencit dengan nyeri inflamasi.

HISTOLOGI *SPINAL CORD* DAN OTAK MENCIT YANG MENGALAMI NYERI INFLAMASI AKIBAT INDUKSI CFA (COMPLETE FREUD'S ADJUVANT) SETELAH PEMBERIAN MINYAK JAHE

Fifteen Aprila Fajrin*

* Bagian Farmasi Klinik dan Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember

* Alamat korespondensi :

Fifteen Aprila Fajrin

Bagian Farmasi Klinik dan Komunitas Fakultas Farmasi Universitas Jember

Alamat Kantor : Jl. Kalimantan I/2A Kampus Tegalboto Jember 68121 Jawa Timur

Telp Kantor/Fax : 0331 324736/ 0331 324736

Email fiezz_15@yahoo.co.id/HP 08563175010

ABSTRACT

Pain is a multidimensional experience, generally most of chronic disease followed by pain incidence. Chronic pain can be caused by inflammation condition and change the imbalance of *N-methyl-D-aspartate* receptor 2B (NR2B) subunit. This research was observed the influence of ginger oil to spinal cord and brain histology in inflammatory-induced chronic pain.

Twenty five mice were divided into 5 groups i.e sham, negative control, ginger oil at three different doses (25,50,100 mg/kgBW). Inflammatory condition was induced by intraplantar injection of CFA (*Completed Freud's Adjuvant*). Ginger oil were administrated per oral once a day for seven consecutive days, at a week after CFA injection. Latency time toward thermal stimulus was measured on days 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12 and 14 after CFA injection. Paw thickness at the ipsilateral site was also measured on days 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 and 14 after CFA injection. Histology of spinal cord and brain tissue was examined by haematoxylline-eosin staining.

The result showed that ginger oil administration significantly increased latency time of mice toward thermal stimulus compared to negative control. Whereas ginger oil administration could decrease inflammatory cell, vasodilatation and increase neuron forming of the spinal cord and brain histology compare to negative control.

The conclusion of this research was ginger oil had an antinociceptic effect by increased latency time toward thermal stimulus and recoved histology of spinal cord and brain from mice with inflammatory pain

Keywords : Inflammatory pain, CFA, Ginger oil, Spinal cord, Brain.

ABSTRAK

Nyeri merupakan pengalaman yang multidimensional. Umumnya kebanyakan penyakit kronis selalui disertai dengan nyeri. Nyeri kronik dapat disebabkan oleh inflamasi dengan patofisiologi yang berhubungan dengan aktivitas reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) subunit 2B (NR2B). Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian minyak jahe terhadap histologi spinal cord dan otak pada keadaan nyeri kronik akibat inflamasi.

Dua puluh lima mencit terbagi menjadi lima kelompok, yaitu sham, kontrol negatif, minyak jahe dosis 25,50 dan 100 mg/kgBB. keadaan inflamasi diinduksi oleh injeksi intraplantar CFA (*Completed Freud's Adjuvants*). Minyak jahe diberikan secara per oral sehari sekali selama tujuh hari, pada hari ketujuh setelah induksi CFA. Waktu ketahanan terhadap stimulus panas diukur pada hari ke 0, 1, 3, 5, 7, 8,10, 12 dan 14 setelah induksi. Tebal plantar diukur pada hari ke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 dan 14 setelah induksi. Histologi bagian spinal cord dan otak diamati menggunakan pewarnaan haematoxyllin-eosin.

Pemberian minyak jahe meningkatkan waktu ketahanan terhadap stimulus panas secara signifikan dibandingkan kontrol. Secara histologi, minyak jahe menurunkan sel inflamatori, menurunkan vasodilatasi dan meningkatkan bentukan neuron pada *spinal cord* dan otak dibandingkan dengan kontrol.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian minyak jahe meningkatkan waktu ketahanan terhadap stimulus panas serta memperbaiki histologi spinal cord dan otak mencit dengan nyeri inflamasi setelah induksi CFA.

Kata kunci : Nyeri inflamasi, CFA, Minyak jahe, Spinal cord, Otak.

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan suatu pengalaman sensoris yang multidimensional (Woolf, 2004). *International Association for the Study of Pain* (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman sensoris dan emosional tidak menyenangkan yang berhubungan dengan terjadinya kerusakan jaringan baik secara aktual maupun potensial (IASP, 2011; Xie, 2011). Nyeri kronik menjadi suatu masalah yang serius sehubungan dengan tingginya angka prevalensi. Nyeri kronik merupakan satu dari gejala yang paling sering dilaporkan terjadi pada satu dari enam orang dalam populasi dan diestimasikan terjadi pada 2-40% populasi dewasa (Mallen, *et al.*, 2005; Xie, 2011). Di Indonesia, pada penduduk dengan usia lanjut, dilaporkan bahwa 25-50% diantaranya mengalami nyeri (Kartini, 2007). Kondisi nyeri kronik berdampak pada peningkatan biaya kesehatan (Mallen, *et al.*, 2005). Penelitian di Amerika Serikat menyatakan bahwa biaya tahunan untuk nyeri kronik diperkirakan mencapai 100 miliar dolar (Zhuo, *et al.*, 2011).

Indonesia merupakan suatu negara dengan kekayaan alam yang tersebar luas. Hingga saat ini, pemanfaatan mengenai tanaman obat masih terus dikembangkan. Jahe, merupakan tanaman yang awalnya hanya digunakan sebagai bumbu dapur, namun saat ini banyak penelitian yang memperlihatkan aktivitas tanaman jahe pada berbagai macam penyakit. Jahe atau dikenal dengan *Zingiber officinale* termasuk ke dalam famili Zingiberaceae. Jahe mengandung 9% lipid dan 5-8% oleoresin. Persentase dari minyak esensial pada jahe adalah 3%. Senyawa 6-dehydrogingerdione (DGE) sebagai komponen mayor dari jahe (Chrubasic, *et al.*, 2005).

Felipe *et al* (2008) membuktikan bahwa minyak jahe dapat mempengaruhi memori dan tingkah laku hewan coba dan hal ini dihubungkan dengan sistem kolinergik. Minyak jahe juga memperlihatkan efek anestesi diperantarai dengan menurunkan aktivitas serotonin (5HT-3) dan memberikan efek analgesik dengan menghambat substansi P di otak (Geiger, 2005). Penelitian lain memperlihatkan bahwa minyak jahe mempunyai efek sedatif hipnotik, yang kemudian dihubungkan dengan mekanisme kerja pada agonis GABA_A (Lim, *et al.*, 2005). Pemberian minyak jahe meningkatkan jumlah GABA pada daerah hippocampus dan korteks otak hewan coba (Hezagi and Ali, 2011). Penelitian *in vitro* memperlihatkan bahwa reseptor GABA merupakan salah satu target kerja yang digunakan untuk mengatasi terjadinya nyeri kronik (Chandra, *et al.*, 2005). Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian ini

akan difokuskan pada aktivitas minyak jahe dalam mengatasi nyeri kronik yang disebabkan oleh inflamasi dengan melihat pengaruhnya pada otak dan *spinal cord* sebagai pusat nyeri.

BAHAN DAN METODE

Bahan : Minyak jahe, *Complete Freund's Adjuvant p.a* (Sigma), *normal saline* (Bratachem, p.a), *neutral buffered formalin 10%p.a* (Sigma), *hematoxylin-eosin* (Baxter), Eter p.a (E. Merck), tween 80 (Bratachem, p.a) dan alkohol 70% (Bratachem, p.a).

Alat : *Warm plate 35100* (Ugo Basile), *syringe* (Hamilton) , jarum suntik 30G (BD PrecisionGlide™ Needle) dan 26G (Terumo), kandang mencit beserta tutupnya, mikroskop cahaya beserta kamera (Olympus CX 31), dan neraca analitik (Sartorius).

Hewan Uji : Mencit putih (*Mus musculus*) strain Balb-C yang diperoleh dari Laboratorium Hewan, Fakultas Farmasi Universitas Jember, jenis kelamin jantan usia 2-3 bulan dengan berat badan 20-25 gram sehat, dan tidak ada kelainan yang tampak pada bagian tubuh. Hewan coba diadaptasikan selama 1 minggu sebelum digunakan untuk percobaan.

Induksi Nyeri Kronik Menggunakan CFA

Mencit dianestesi menggunakan eter kemudian ditempatkan pada papan bedah dengan posisi telentang, dan diinduksi nyeri inflamasi dengan injeksi intraplantar *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) sebanyak 40 µl disuntikan kedalam ruang antara kulit dan otot secara hati-hati. Pada kelompok *Sham* diberikan perlakuan yang sama dengan injeksi *normal saline* sebagai pengganti CFA.

Pemberian Minyak Jahe

Minyak jahe diberikan secara per oral dengan dosis 25,50,100 mg/kgBB yang diemulsikan dengan tween 0,5%. Pemberian minyak jahe dilakukan mulai hari ke-7, satu kali setiap hari selama 7 hari.

Evaluasi Hiperalgnesia dan Respon Anti Nyeri

Pengujian waktu ketahanan terhadap stimulasi panas dilakukan menggunakan alat *hot/cold plate*. Mencit ditempatkan pada *hot/cold plate* diatur pada suhu $48 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Perilaku mencit kemudian diamati, bila mencit telah menunjukkan respon nyeri maka penghitung waktu dimatikan dan mencit segera dikeluarkan dari *warm plate*. Pengujian waktu ketahanan terhadap stimulus panas dilakukan pada hari ke 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, dan 14. Pengujian waktu ketahanan terhadap stimulus panas pada hari ke-0 digunakan sebagai data awal (*baseline*). Evaluasi respon nyeri yang dilihat berdasarkan pengamatan visual terhadap beberapa perilaku seperti : mendekatkan kedua tungkai kaki ke depan, menjilat tungkai kaki ke depan, gerakan meliuk, berusaha melompat keluar *hot/cold plate*, dan menghentakkan tungkai belakang.

Evaluasi Tebal Plantar

Tebal plantar dievaluasi menggunakan jangka sorong. Tebal plantar diukur pada hari ke-0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 dan 7, 8, 10, 12, dan 14 setelah injeksi intraplantar CFA dan *normal saline*. Pengukuran tebal plantar hari ke-0 merupakan tebal plantar sebelum diinjeksi menggunakan CFA dan digunakan sebagai data awal (*baseline*).

Pengamatan Histologi

Mencit yang akan diambil jaringannya dimatikan pada hari ke-15 dengan dislokasi leher, hewan coba dibedah untuk mengambil jaringan *spinal cord* dan otak. Jaringan *spinal cord* dan otak yang telah diambil difiksasi dalam *neutral buffered formalin* (NBF) 10% dalam dapar fosfat dengan pH 7,4. Pewarnaan menggunakan pereaksi *hematoxylin-eosin*. Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 100x dan 400x. Diamati morfologi sel neuron dan infiltrasi dari sel inflamatori pada daerah *white matter* dan *grey matter* dari *spinal cord* serta hipokampus dari otak. Hasil dibandingkan antar kelompok perlakuan dengan kelompok *sham* dan kontrol negatif.

Analisis Data

Waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok *sham* dan kontrol negatif pada hari ke-0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12 dan 14. Tebal plantar kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok *sham* dan kontrol negatif pada hari ke-0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 dan 14. Data yang didapat dinyatakan dalam rerata \pm SEM. Data ditampilkan dalam bentuk kurva dan dianalisis menggunakan *independent t-test* dan *one way anova* dengan derajat kepercayaan 95%. Hasil histologi *spinal cord* dan otak dijelaskan secara deskriptif

HASIL

Keberhasilan pembuatan model inflamasi berupa penurunan waktu ketahanan terhadap stimulus panas dan peningkatan tebal plantar yang menandakan terjadinya hiperalgesia dibandingkan dengan data awal pada hari ke-0 (tabel 1). Uji statistika menggunakan *independent t test* memperlihatkan waktu ketahanan panas yang tidak berbeda bermakna antara kelompok *Sham* dan CFA pada hari ke-0 ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa hewan coba berada dalam kondisi awal yang sama. Setelah pemberian CFA, terlihat adanya penurunan waktu ketahanan panas yang bermakna pada kelompok CFA dibandingkan kelompok *Sham* pada hari ke 1, 3, 5 dan 7 ($p < 0,05$), yang menandakan telah terjadi nyeri inflamasi pada kelompok CFA.

Pada hari ke-0 sampai hari ke-7, mencit pada kelompok CFA mengalami peningkatan tebal plantar dibandingkan dengan *baseline* pada hari ke-0 (tabel 2). Uji statistika menggunakan *independent t test* memperlihatkan tebal plantar pada kelompok *Sham* dan CFA pada hari ke-0 tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa hewan coba berada dalam kondisi awal yang sama. Peningkatan tebal plantar kelompok CFA berbeda secara bermakna dibandingkan kelompok *Sham* pada pada hari ke 1, 3, 5 dan 7 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa setelah injeksi CFA, kelompok CFA telah mengalami nyeri inflamasi.

Tabel 3 menjelaskan bahwa pemberian minyak jahe dapat memperbaiki kondisi hiperalgesia pada mencit yang diinduksi CFA, ditandai dengan peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulasi panas. Analisis statistik dengan metode *one way anova* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan minyak jahe dengan kelompok yang mengalami nyeri inflamasi ($p < 0,05$). Semua kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulus panas yang tidak berbeda bermakna dengan kelompok *Sham* ($p > 0,05$). Pada kelompok *Sham*, waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas tetap berada pada nilai *baseline*, dimana hal ini menunjukkan bahwa injeksi intratekal *normal saline* tidak memberikan pengaruh terhadap waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif, waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas semakin menurun. Hal ini disebabkan pada kelompok kontrol negatif tidak mendapatkan terapi obat untuk mengatasi nyeri kronik.

Selain waktu ketahanan terhadap panas, parameter yang juga diukur adalah ketebalan plantar mencit. Tabel 4 memperlihatkan adanya perbaikan pada kondisi nyeri inflamasi pada mencit yang ditandai dengan penurunan tebal plantar. Hasil analisis statistik dengan *one way anova* menunjukkan pemberian injeksi intratekal gabapentin dan baclofen untuk semua dosis tidak menyebabkan penurunan tebal plantar yang bermakna jika dibandingkan dengan kelompok yang mengalami inflamasi ($p > 0,05$).

Terjadinya nyeri kronik akibat adanya inflamasi dapat dilihat dari terjadinya perubahan pada morfologi jaringan *spinal cord* yang diwarnai dengan *hematoxylin-eosin* dan diamati menggunakan mikroskop. Dari Gambar 1 terlihat adanya perbedaan morfologi bagian *grey matter* dan *white matter* dari jaringan *spinal cord* antara kelompok *Sham* dan kelompok CFA. Pada Kelompok *Sham* (A) terlihat sedikit sel inflamatori dan dijumpai bentukan neuron dengan keadaan nukleus yang tidak berbeda jauh dengan nukleolus. Hal ini berkebalikan dengan kelompok CFA (B), dimana terlihat lebih banyak sel inflamatori, banyak terlihat vasodilatasi pembuluh darah dan hampir tidak dijumpainya bentukan neuron.

Pengaruh pemberian minyak jahe selama tujuh hari terhadap nyeri inflamasi memperlihatkan perbaikan morfologi jaringan *spinal cord* pada bagian *dorsal horn* seperti yang terlihat pada Gambar 2. Kelompok dengan pemberian minyak jahe dosis 100 mg/kgBB memperlihatkan pengaruh yang lebih baik, dimana terdapat lebih sedikit infiltrasi sel inflamatori dan terjadi peningkatan bentukan neuron dengan nukleolus yang tidak menonjol (*prominent*) pada bagian *white matter* dan *grey matter* mencit. Selain itu pemberian minyak jahe dosis 100 mg/kgBB juga memperbaiki morfologi hipokampus dari otak, dimana terjadi penurunan sel inflamatori dan peningkatan jumlah neuron.

PEMBAHASAN

Pada model inflamasi, mencit akan diinduksi inflamasi menggunakan CFA (*complete Freud's adjuvant*) pada kaki kanan (ipsilateral) secara intraplantar. Edema yang terjadi diamati 24 jam setelah pemberian CFA yang ditandai dengan peningkatan tebal plantar mencit. Inflamasi yang disebabkan oleh CFA menyerupai dengan kondisi *in vivo* pada manusia. Lipopolisakarida dari *Mycobacterium tuberculosis* yang inaktif dalam CFA bertanggung jawab atas terjadinya inflamasi pada hewan coba. Pemberian

CFA akan menstimulasi fagositosis, sekresi sitokin oleh fagositosis mononuclear. Pada keadaan ini, berbagai macam sitokin seperti $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, PGE-2, NO, MMP dan mediator lainnya akan dilepaskan (Calder, 2006; Guyton and Hall, 2006). Proses selanjutnya akan berhubungan dengan aktivasi dan proliferasi dari CD4^+ di limfosit sehingga akan menstimulasi aktivitas limfosit T. Limfosit T akan mengeluarkan limfokin dan menyebabkan aktivasi dari Limfosit T-helper ($\text{T}_{\text{H}1}$). Proses ini kemudian akan diikuti dengan peningkatan rilis senyawa sitokin dan sitotoksin yang berperan dalam memfagositosis stimulus asing (Mattys and Billiau (2001).

CFA akan menyebabkan proses transduksi sinyal yang diikuti pelepasan mediator inflamasi (seperti prostaglandin, bradikinin, histamin dan serotonin) sehingga terjadi aktivasi nosiseptor (Woolf, 2004). Proses ini kemudian diikuti oleh transmisi stimulus nyeri melalui serat saraf A_δ dan C. Transmisi sinyal dari bagian *dorsal horn* dari *spinal cord* kemudian diteruskan ke otak. Proses ini akan menginduksi rilis neurotransmitter glutamat dan substansi P. Glutamat akan berikatan pada reseptor non NMDA (yaitu AMPA dan kainat), sedangkan substansi P akan berikatan dengan reseptor NK-1 sehingga menyebabkan depolarisasi *dorsal horn* dan aktivasi jalur pusat (*central pathway*) (Petrenko, *et al.*, 2003). Depolarisasi yang berlangsung terus menerus menyebabkan hilangnya penghambatan Mg^{2+} pada kanal reseptor NMDA sehingga menyebabkan masuknya Ca^{2+} dari ekstraseluler ke intraseluler dan terjadi peningkatan Ca^{2+} intraseluler (Petrenko, *et al.*, 2003; Riley and Boulis, 2006; Zhuo, *et al.*, 2011). Ca^{2+} akan berikatan dengan *Calcium Calmodulin* (CaM) dan menstimulasi aktivasi dari *calcium-stimulated signaling pathways* (Zhuo, *et al.*, 2011). Proses ini akan menyebabkan aktivasi dua jalur, yaitu : *adenylate cyclase* (AC) dan *protein kinase C* (PKC), termasuk *calcium-calmodulin-dependent protein kinase II* (CaMKII) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Proses ini juga mengaktivasi *nitrous oxide system* (NOS) dan fosfolipase. Aktivasi PKC menyebabkan fosforilasi dari NMDA subunit NR2B (Petrenko, *et al.*, 2003). Sedangkan aktivasi AC akan menstimulasi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) untuk aktivasi *protein kinase A* (PKA) yang kemudian melakukan translokasi ke nucleus dan memfosforilasi *cAMP response element-binding* (CREB). Aktivasi CaMKII akan menstimulasi ikatan dengan bagian sitoplasmik dari reseptor NMDA subunit NR2B. Interaksi antara CaMKII dengan NR2B menyebabkan penjeratan dari CaM yang menyebabkan berkurangnya *down-*

regulation dari aktivitas reseptor NMDA (Petrenko, *et al.*, 2003). Di lain pihak, aktivasi dari NOS akan menyebabkan pelepasan NO dan aktivasi fosfolipase akan menyebabkan aktivasi jalur asam arakidonat sehingga memperantarai terbentuknya PG, dalam hal ini PGE₂. NO yang dikeluarkan bersama PGE₂ yang kemudian memfasilitasi pelepasan asam amino eksitatori (glutamat) dan neuropeptida (substansi P) (Hudspith, 2003).

Inflamasi oleh CFA pada awalnya akan menyebabkan kerusakan pada akson sehingga menyebabkan kematian pada neuron dan merangsang aktivasi dari sel inflamatori (Chan, 2008). Keadaan ini akan menyebabkan penurunan dari neuron dan peningkatan infiltrasi dari sel inflamatori seperti yang terlihat pada pewarnaan HE. Selain itu keadaan inflamasi akan menstimulasi pembentukan prostaglandin (PGE₂) sebagai hasil aktivasi fosfolipase A₂. Pembentukan PGE₂ akan menyebabkan vasodilatasi pada pembuluh darah, sehingga terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah (Khotib, *et al.*, 2009). Vasodilatasi pembuluh darah akan mengaktifasi infiltrasi dari sel inflamatori intrinsik (mikroglia) dan ekstrinsik (neutrofil, makrofag, limfosit, *NK cell*) sehingga terjadi peningkatan jumlah sel inflamatori (Chan, 2008). Sel-sel inflamatori ini melepaskan berbagai sitokin seperti *interleukin* (IL)-1, IL-6, IL-10, *interferon* (INF)- γ , *transforming growth factor* (TGF)- β 1, dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Selain itu *Reactive Oxygen Species* (ROS), enzim oksidatif dan *metalloproteinase* yang ikut bertanggung jawab pada kerusakan sekunder seperti nekrosis dan apoptosis dari neuron (Mautes, *et al.*, 2000; Chan, 2008). Disamping itu, kematian sel glia (dalam hal ini astrosit dan oligodendrosit), yang merupakan sel pendukung neuron juga berhubungan dengan kematian neuron sehingga terjadi penurunan pada jumlah neuron.

Peningkatan rilis glutamat oleh astrosit ini berhubungan dengan aktivasi dari D-*serine*. Berdasarkan Wolosker (2006), D-*serine* merupakan asam amino yang berperan dalam peningkatan aktivasi reseptor NMDA. Dalam keadaan patologi pada nyeri inflamasi dan nyeri neuropati, akan terjadi peningkatan perubahan L-*serine* menjadi D-*serine* oleh *serine racemase* sehingga terjadi peningkatan produksi D-*serine* oleh astrosit dan neuron sehingga akan menyebabkan peningkatan aktivasi dari reseptor NMDA. Pada keadaan morfologi sel neuron pada *spinal cord* akan teramati sebagai keadaan nucleolus yang menyolok (*prominent*) yang disebabkan oleh peningkatan

aktivitas baik neuron maupun astrosit dalam pengeluaran dan ambilan kembali neurotransmitter glutamat (Khotib, *et al.*, 2009).

Pemberian minyak jahe dapat memberikan hasil yang diharapkan yaitu meningkatkan waktu ketahanan terhadap stimulasi panas, perbaikan morfologi dari *spinal cord*. Hal ini kemungkinan karena minyak jahe mengandung senyawa yang merupakan agonis GABA yang bekerja mengaktivasi GABA. Peningkatan rilis neurotransmitter GABA akan menyebabkan hambatan pada rilis neurotransmitter eksitatori di *dorsal horn* pada *spinal cord*, diantaranya glutamat dan substansi P dan menyebabkan hambatan masuknya Ca^{2+} dari ekstraseluler ke intraseluler sehingga tidak terjadi peningkatan Ca^{2+} intraseluler sehingga terjadi penurunan aktivitas NR2B dan sensitiasi nyeri (Laughlin, *et al.*, 2002; Moskowitz, 2002; Olsen, 2002; Urban, *et al.*, 2005).

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dan masih berlangsung saat ini dapat disimpulkan bahwa pemberian minyak jahe dapat menurunkan kondisi hiperalgesia mencit yang mengalami nyeri inflamasi dengan meningkatkan waktu ketahanan terhadap stimulasi panas serta memperbaiki morfologi *spinal cord* dan otak dari mencit yang mengalami nyeri inflamasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada Lembaga Penelitian Universitas Jember atas bantuan dana yang menunjang penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

American Medical Assosiation (AMA), 2010. **Pathophysiology of Pain and Pain Assessment**, Chicago : Scott Bodell Communications, Inc, p. 1-22.

Baumann, T.J., and Strickland, J., 2008. Pain Managemen, *In* Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., and Posey, L.M. (Eds), **Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach**. 7th Edition, New York : Mc Graw Hill Companies Inc, p. 989-1003.

Brenner, G. J., 2002. Neuronal Basis of Pain. Dalam: Ballantyne, J., Fishman, S., dan Abdi, S. (Eds). **The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management**. Edisi ke-2, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publisher, hal. 7.

Calder, P.C., 2006. N 3 Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation, and Inflammatory Diseases, **The American Journal of Clinical Nutrition**, 83(suppl) : 1505S-1519S.

Chandra, D., Korpi, ER., Miralles, CP., de Blas, AL., Homanics, GE., 2005. GABAA Receptor $\gamma 2$ Subunit Knockdown Mice Have Enhanced Anxiety-like Behaviour but Unaltered Hypnotic Response to Benzodiazepines, *BMC Neuroscience*, 6(30): 1-13.

Chrubasic, S., Pittler, MH., Roufogalis, BD., 2005. Zingiberis Rhizoma: a Comprehensive Review on the Ginger Effect and Efficacy Profiles, *Phytomedicine*, 12(9): 684-701.

Duke JA et al. 2002. CRC Handbook of Medicinal Herbs. Boca Raton: CRC Pr.

Geiger, JL., 2005. The Essential Oil of Ginger, *Zingiber officinale*, and Anaesthesia, *The International Journal of Aromatherapy*, 15: 7-14.

Guyton, A.C., and Hall, J.E., 2006. **Textbook of Medical Physiology**, 11st Ed., Pennsylvania : Elsevier Inc., p. 598-609.

Harstall, C., and Ospina, M., 2003. How Prevalent is Chronic Pain?, **Clinical Updates (IASP)**, 11(2) : 1-4.

Hegazy, HG., and Ali, EHA., 2011. Modulation of Monoamines and Amino-acids Neurotransmitters in Cerebral Cortex and Hippocampus of Female Senile Rats by Ginger and Lipoic Acid, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(8): 1080-85.

International Association for the Study of Pain (IASP), 2011. **IASP Taxonomy**, <http://www.iasp-pain.org> [diakses tanggal 15 Oktober 2011]

Julius, D., and Basbaum, A.I., 2001. Molecular Mechanism of Nociception (Insight Review Article), *Nature*, 431 : 203-210.

Kartini, 2007. **Hubungan Nyeri dengan Gangguan Aktivitas Interpersonal pada Individu Usia 50 Tahun Keatas di Kabupaten Purworejo**. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.

Katzung, B. G. 2007. **Basic & Clinical Pharmacology**, 10th Edition. United States : Lange Medical Publications, pp. 333-489.

Lim WC, Seo JM, Lee CI, Pyo HB, Lee BC (2005). Stimulative and sedative effects of essential oils upon inhalation in mice. *Arch. Pharm. Res.* 28(7): 770-4.

Macintyre, P.E., Scott, D.A., Schug, S.A., Visser, E.J., and Walker, S.M., 2010. **Acute Pain Management : Scientific Evidence**, 3rd Ed, Melbourne : ANZCA & FPM, p. 1-98.

Mallen, C., Peat, G., Thomas, E., and Croft, P., 2005. Severely Disabling Chronic Pain in Young Adults : Prevalence from a Population-based Postal Survey in North Staffordshire, **BMC Musculoskeletal Disorders**, 42(6) : 1-9.

Muhlisah F. 1999. Temu-temuan dan Empon- empon, Budi Daya dan Manfaatnya. Yogyakarta: Kanisius.

Nogueira de Melo, G., Grespan, R., Fonseca, J., Farinha, T., da Silva, E, Romero, A., Bersani-Amado, C., Cuman, R., 2011. Inhibitory Effects of Ginger Essential Oil on Leukocyte Migration in vivo and in vitro, *Journal of Natural Medicines*, 65(1): 241-6.

Olsen, RW., 2002. GABA in Davis, KL., Charney, D., Coyle, JT and Nemeroff, C (Eds), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, Philadelphia: Philadelphia: Lippincott William&Wilkins, p.159-167.

O'Neal, C.K., 2008. Pain Management, *In* Chisholm-Burns, M.A., Wells, B.G., Schwinghammer, T.L., Malone, P.M., Kolesar, J.M., Rotschafer, J.C., Dipiro, J.T. (Eds), **Pharmacotherapy : Principles & Practice**, New York : Mc Graw Hill Companies Inc, p. 487-500.

Picavet, H.S.J., and Schouten, J.S.A.G., 2003. Musculoskeletal Pain in the Netherlands ; Prevalences, Consequences and Risk Groups, the DMC3-study, **Pain**, 102 : 167-178.

Pino JA, Marbot R, Rosado A, Batista A. 2004. Chemical composition of *Zingiber officinale* (Rosco L) from Cuba. *J Essent Oil Res* 16:186-188.

Rukmana R. 2000. Usaha Tani Jahe. Yogyakarta: Kanisius.

Sari HC, Darmanti S, Hastuti ED. 2006. Pertumbuhan tanaman jahe emprit (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) pada media tanam pasir dengan salinitas yang berbeda. *Buletin Anatomi dan Fisiologi* 14:19-29.

Vernin G, and Parkanyi C. 2005. Chemistry of Ginger. Di dalam: Ravindran PN, Babu KN, editor. *Ginger: The Genus Zingiber*. Boca Raton: CRC Pr. hlm. 87-180.

Wijayakusuma H. 2006. *Atasi Asam Urat dan Rematik Ala Hembing*. Jakarta: Puspa Swara.

Woolf, C. J., 2004. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 140, p. 441-451.

Xie, W., 2011. Assessment of Pain in Animals *In Ma, C., and Zhang, J.M. (Eds). Animal Models of Pain*, New York : Humana Press, p. 23-76.

Zhuo, M., Wu, G., and Wu, L.J., 2011. Neuronal and Microglial Mechanism of Neurophatic Pain (Review), *Molecular Brain*, 31(4) : 1-12.

Zou, LZ., Yang, MD., Qiang, MX., 2005. The Modulatory Effects of the Volatile Oil of Ginger on the Cellular Immune Response in vitro and in vivo in Mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 105(2006): 301–5.