

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

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN DOSEN PEMULA**

RINGKASAN DAN EXECUTIVE SUMMARY



**AKTIVITAS RESEPTOR NMDA SUBUNIT NR2B SETELAH PEMBERIAN
MINYAK JAHE (*Zingiber officinale*) PADA *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

FEBRUARI 2015

**Didanai DIPA Universitas Jember Tahun Anggaran 2014 Nomor : DIPA-
023.04.2.414995/2014 Tanggal 5 Desember 2013 Revisi-02 Tanggal 24 maret 2014**

RINGKASAN

Pada dasarnya nyeri merupakan suatu tanda adanya senyawa asing yang masuk ke dalam tubuh manusia. Hampir semua orang pernah mengalami suatu episode nyeri dan kurang lebih 90% penyakit selalu disertai dengan nyeri. Nyeri yang tidak diterapi dengan tepat akan mengarah pada suatu keadaan nyeri kronik. 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.

NR2B merupakan subunit dari reseptor NMDA yang paling penting, karena mempunyai peranan pada jalur sensoris pada *dorsal horn* spinal dan telah diidentifikasi sebagai protein utama dalam fosforilasi tirosin yang berperan penting dalam patofisiologi nyeri kronik. Pengobatan nyeri kronik saat ini ditujukan pada stimulasi dari reseptor GABA. Peningkatan aktivitas dari reseptor GABA akan menghambat aktivitas dari reseptor NMDA subunit NR2B sehingga menurunkan sensitasi nyeri.

Jahe atau dikenal dengan *Zingiber officinale* termasuk ke dalam famili Zingiberaceae mengandung 3% 6-dehydrogingerdione (DGE) sebagai komponen mayor. Minyak jahe memperlihatkan efek sedatif hipnotik, yang kemudian dihubungkan dengan mekanisme kerja pada agonis GABA_A.

Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan pengaruh minyak jahe dalam mengatasi nyeri kronik yang disebabkan oleh inflamasi dengan melihat pengaruhnya pada aktivitas reseptor NR2B di daerah *spinal cord* sebagai pusat nyeri. Berdasarkan data aktivitas tersebut dapat diketahui dosis minyak jahe yang dapat memberikan pengaruh paling besar terhadap penghambatan aktivitas reseptor NMDA subunit NR2B pada *spinal cord* sebagai pusat penghantaran nyeri.

Pada penelitian ini, hewan coba dibagi menjadi 5 kelompok (1 kelompok sham, 1 kelompok kontrol negatif dan 3 kelompok perlakuan), masing-masing 5 hewan coba. Nyeri inflamasi dibuat dengan cara menginduksi mencit menggunakan *completed freud's adjuvants* (CFA). Pada hari ke-7 setelah pemberian CFA, semua kelompok diberikan perlakuan minyak jahe dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Kelompok sham dan kontrol negatif diberikan normal salin.

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. Berdasarkan pengamatan kualitatif hasil imunohistokimia, pemberian minyak jahe menurunkan aktivitas reseptor NMDA subunit NR2B.

Penelitian ini memberikan kesimpulan bahwa pemberian minyak jahe dapat menurunkan aktivitas reseptor NMDA subunit NR2B pada *spinal cord* dan otak dari mencit dengan nyeri inflamasi.

AKTIVITAS RESEPTOR NMDA SUBUNIT NR2B SETELAH PEMBERIAN MINYAK JAHE (*Zingiber officinale*) PADA SPINAL CORD MENCIT DENGAN NYERI KRONIK YANG DIINDUKSI DENGAN COMPLETED FREUD'S ADJUVANTS (CFA)

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

Inflammatory pain is a spontaneous pain and hypersensitivity to pain in respon to tissue damage. Without an appropriate treatment, inflammatory pain leads to chronic pain condition. Pathophysiology of chronic pain involves imbalance between NMDA receptor NR2B subunit and GABA receptor activity. Patient with chronic pain shows increasing of NR2B activity. Indonesia is a country with widely natural source, one of them is ginger. Ginger oil has an activity as analgesic. This research was observed the influence of ginger oil to NR2B subunit activity in spinal cord in inflammatory-induced chronic pain.

Twenty five mice were divided into 5 groups i.e sham, negative control, ginger oil at three different doses (50,100,200 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. The expression of NMDA receptor NR2B subunit was examined with imunohistochemistry study using NR2B antibody.

The result showed that ginger oil administration significantly increased latency time of mice toward thermal stimulus compared to negative control. Activity of NR2B decreased after administration of ginger oil at doses 100 mg/kgBW.

The conclusion of this research was ginger oil decreased activity of NR2B subunit.

Keywords : Inflammatory pain, CFA, Ginger oil, NR2B subunit, Spinal cord.

ABSTRAK

Nyeri inflamasi merupakan nyeri spontan dan hipersensitifitas terhadap nyeri sebagai respon terjadinya kerusakan jaringan. Keadaan nyeri inflamasi tanpa pemberian terapi yang tepat dapat menyebabkan nyeri kronik, nyeri yang berlangsung lebih dari enam bulan. Nyeri kronik disebabkan oleh ketidakseimbangan antara aktivitas neurotransmitter eksitatori (NMDA) dan inhibitori (GABA). Penurunan aktivitas reseptor NMDA subunit NR2B merupakan salah satu titik tangkap kerja untuk nyeri kronik. Indonesia terkenal dengan melimpahnya sumber daya alam, salah satunya

adalah jahe. Minyak jahe telah banyak diteliti mempunyai aktivitas sebagai antinyeri. Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian minyak jahe terhadap aktivitas reseptor NMDA subunit NR2B pada keadaan nyeri kronik akibat inflamasi.

Dua puluh lima mencit terbagi menjadi lima kelompok, yaitu sham, kontrol negatif, minyak jahe dosis 50, 100 dan 200 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. Aktivitas reseptor NMDA subunit NR2B dianalisis dengan imunohistokimia menggunakan antibodi NR2B.

Pemberian minyak jahe meningkatkan waktu ketahanan terhadap stimulus panas secara signifikan dibandingkan kontrol. Aktivitas reseptor NMDA subunit NR2B menurun setelah pemberian minyak jahe dengan dosis 100 mg/kgBB.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian minyak jahe menurunkan aktivitas reseptor NMDA subunit NR2B pada mencit yang mengalami nyeri kronik akibat inflamasi dengan induksi CFA.

Kata kunci : Nyeri inflamasi, CFA, Minyak jahe, *Spinal cord*, NR2B.

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan proses adaptasi yang memberikan kontekstualisasi yang efektif terhadap kerusakan jaringan. *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). Hampir semua orang pernah mengalami episode nyeri dan kurang lebih 90% penyakit selalu disertai dengan nyeri. Nyeri yang tidak ditangani dengan tepat akan mengarah pada keadaan nyeri kronik.

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). Pemberian minyak jahe meningkatkan jumlah GABA pada daerah hippocampus dan korteks otak hewan coba (Hezagi and Ali, 2011).

Hilangnya hambatan GABA berkontribusi dalam patofisiologi nyeri kronik terutama nyeri neuropati, dimana terdapat ketidakseimbangan level GABA yang signifikan pada pasien nyeri kronik (Miletic, *et al.*, 2003). Agonis reseptor GABA akan mempengaruhi ekspresi dari reseptor nyeri, salah satunya NMDA subunit NR2B (Olsen, 2002). 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), alkohol 70% (Bratachem, p.a) dan antibodi NMDA subunit NR2B (BIOSS USA).

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 50,100 dan 200 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*).

Pengujian Imunohistokimia

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. Hasil dibandingkan antar kelompok perlakuan dengan kelompok *sham* dan kontrol negatif. Pengujian imunohistokimia terbagi dalam 5 tahap: Tahap I (deparafinisasi – rehidrasi), Tahap II (*blocking peroxidase endogenous*), Tahap III (*antigen retrieval*), Tahap IV (*blocking background*), Tahap V (pewarnaan utama, dan Tahap VI (*counter stain*). Jumlah antibodi yang terikat pada reseptor NMDA subunit NR2B dihitung dengan perbesaran 400 kali.

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. Jumlah antibodi yang terikat pada reseptor NMDA subunit NR2B dibandingkan antar kelompok perlakuan. Data yang didapat dinyatakan dalam rerata \pm SEM. Data ditampilkan dalam bentuk kurva dan dianalisis menggunakan *independent t-test* dengan derajat kepercayaan 95%.

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.

Gambar 1 menunjukkan bahwa pemberian minyak jahe dapat memperbaiki kondisi hiperalgesia pada mencit yang diinduksi CFA, ditandai dengan peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulasi panas. Gambar 2 memperlihatkan adanya perbaikan pada kondisi nyeri inflamasi pada mencit yang ditandai dengan penurunan tebal plantar.

Pengaruh pemberian minyak jahe selama tujuh hari terhadap nyeri inflamasi memperlihatkan penurunan aktivitas reseptor NMDA subunit NR2B. Secara kualitatif terjadi penurunan neuron yang memberikan warna coklat setelah pemberian minyak jahe, terutama terlihat mulai dosis 100 mg/kgBB seperti terlihat pada Gambar 3.

PEMBAHASAN

Nyeri kronik merupakan nyeri yang mempunyai durasi lebih dari enam bulan. Salah satu model induksi nyeri kronik adalah menggunakan CFA (*complete Freund's adjuvant*) yang diharapkan menyerupai dengan kondisi *in vivo* pada manusia. Lipopolisakarida dari *Mycobacterium tuberculosis* yang inaktif dalam CFA

menstimulasi proses fagositosis, sekresi sitokin oleh fagositosis mononuclear (Calder, 2006; Guyton and Hall, 2006).

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 jalur : *adenylate cyclase* (AC), *protein kinase C* (PKC), *calcium-calmodulin-dependent protein kinase II* (CaMKII), *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan NOS sehingga 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 menyebabkan pelepasan NO dan aktivasi fosfolipase akan menyebabkan aktivasi jalur asam arakidonat sehingga memperantarai terbentuknya PGE_2 yang kemudian memfasilitasi pelepasan asam amino eksitatori (glutamat) dan neuropeptida (substansi P) (Hudspith, 2003).

Pemberian minyak jahe dapat mengurangi kondisi hiperalgesia yang ditandai dengan peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulus panas dan penurunan ketebalan plantar. Aktivitas minyak jahe ini diperkirakan disebabkan kemampuan dalam menghambat aktivitas NMDA subunit NR2B, sehingga dapat menurunkan intensitas dari nyeri kronik.

Minyak jahe mengandung senyawa 6 gingerol yang diduga sebagai 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 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 dapat disimpulkan bahwa pemberian minyak jahe dapat menurunkan aktivitas NMDA subunit NR2B pada *spinal cord* 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

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

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

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]

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.

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.

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 (Rosca L) from Cuba. **J Essent Oil Res** 16:186-188.

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.

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.

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

Tabel 1 Waktu Ketahanan Mencit Terhadap Stimulus Panas Untuk Kelompok *Sham* dan CFA Pada Hari Ke-0, 1, 3, 5 dan 7

No	Kelompok	Rerata Waktu Ketahanan Panas pada Hari ke- (detik ± SEM)				
		0	1	3	5	7
1	<i>Sham</i> (n = 5)	9,1 ± 0,7	7,0 ± 0,4 ^{*)}	6,8 ± 0,2 ^{*)}	7,4 ± 0,4 ^{*)}	9,6 ± 0,4 ^{*)}
2	CFA (n = 25)	9,0 ± 0,3	5,8 ± 0,2 ^{*)}	4,2 ± 0,1 ^{*)}	3,1 ± 0,2 ^{*)}	2,9 ± 0,2 ^{*)}

Keterangan :

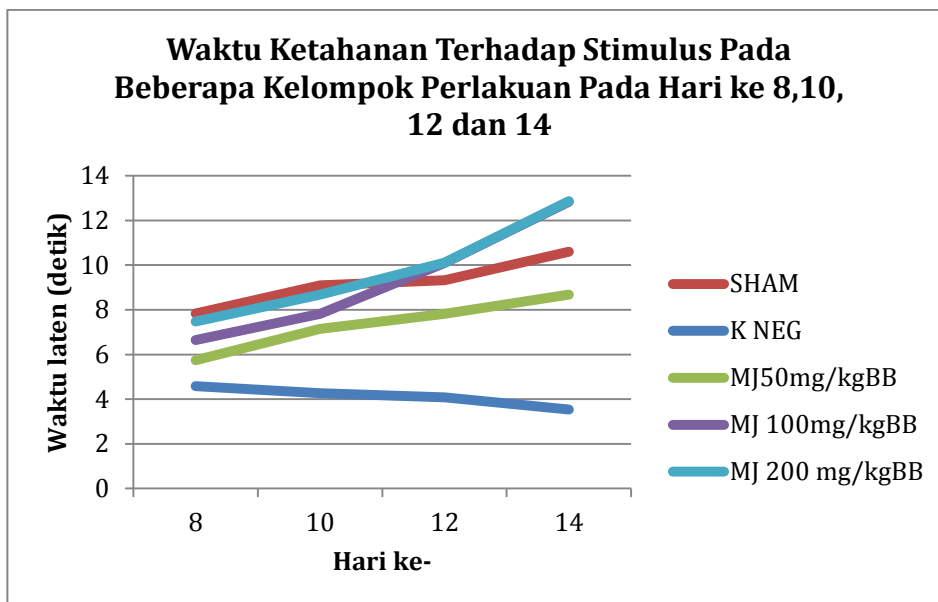
Tanda ^{*)} menunjukkan rerata waktu ketahanan panas terhadap stimulus panas yang berbeda bermakna antara kelompok *Sham* dan CFA pada hari ke-1, 3, 5 dan 7 ($p < 0,005$; dengan *independent t test* pada interval kepercayaan 95%).

Tabel 2 Tebal Plantar Mencit Untuk Kelompok *Sham* dan CFA Pada Hari Ke-0 sampai Hari Ke-7

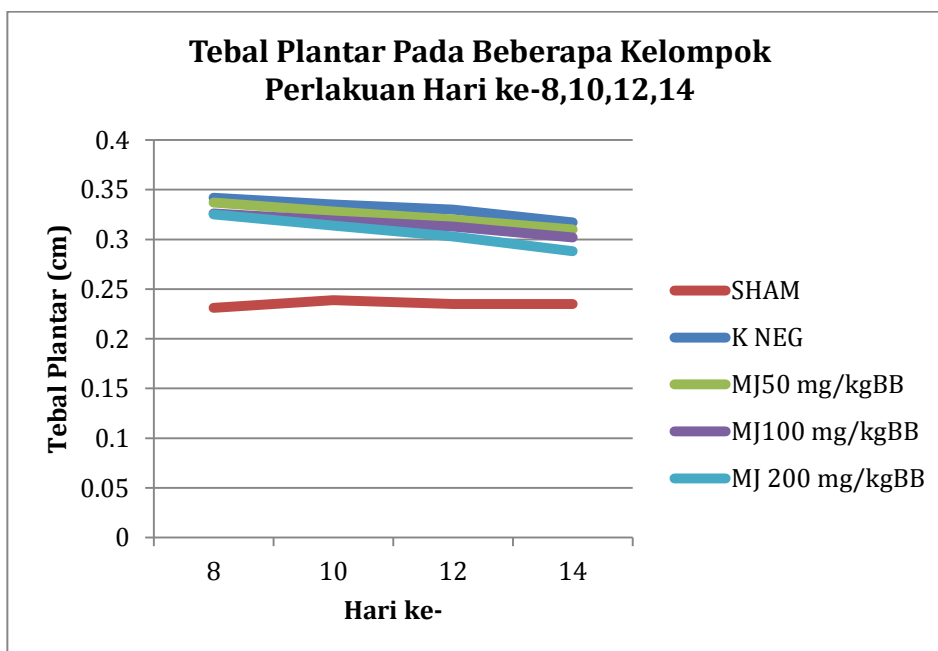
No	Kelompok	Rerata Tebal Plantar Mencit Hari ke- (cm ± SEM)							
		0	1	2	3	4	5	6	7
1	<i>Sham</i> (n = 5)	0,205 ± 0,006	0,242 ± 0,010 ^{*)}	0,258 ± 0,007 ^{*)}	0,236 ± 0,004 ^{*)}	0,234 ± 0,007 ^{*)}	0,235 ± 0,004 ^{*)}	0,238 ± 0,006 ^{*)}	0,240 ± 0,006 ^{*)}
2	CFA (n = 25)	0,201 ± 0,005	0,390 ± 0,010 ^{*)}	0,349 ± 0,007 ^{*)}	0,338 ± 0,006 ^{*)}	0,337 ± 0,006 ^{*)}	0,334 ± 0,008 ^{*)}	0,333 ± 0,004 ^{*)}	0,327 ± 0,005 ^{*)}

Keterangan :

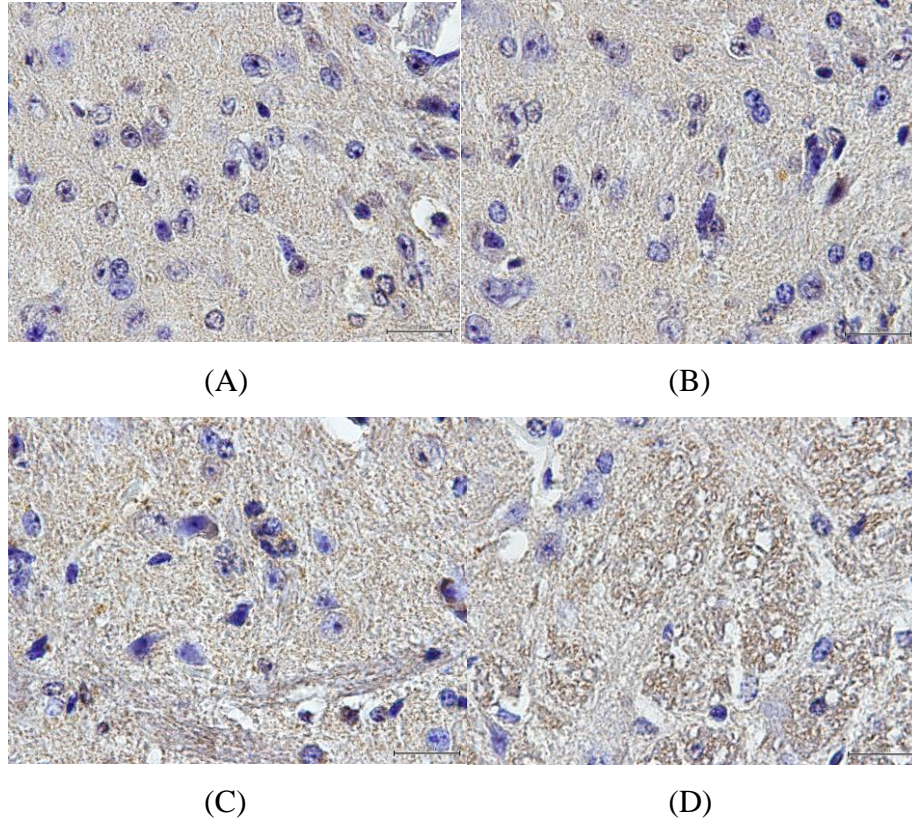
Tanda ^{*)} menunjukkan rerata tebal plantar mencit yang berbeda bermakna antara kelompok *Sham* dan CFA pada hari ke-0 sampai 7 ($p < 0,05$; dengan *independent t test* pada interval kepercayaan 95%)



Gambar 1 Pengaruh Pemberian Emulsi Minyak Jahe Terhadap Waktu Ketahanan Panas Mencit Pada Kelompok *Sham* dan CFA



Gambar 2 Pengaruh Pemberian Minyak Jahe Terhadap Tebal Plantar Mencit Pada Kelompok *Sham* dan CFA



Gambar 3 Hasil Imunohistokimia Bagian *Dorsal Horn* dari Jaringan *Spinal Cord* Mencit dengan menggunakan Antibodi NR2B pada Kelompok CFA (A), Minyak jahe dosis 100 mg/kgBB (B), Minyak jahe dosis 200 mg/kgBB (C) dan Minyak jahe dosis 400 mg/kgBB (D) dengan Perbesaran 1000x