



**AKTIVITAS MINYAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var *Rubrum*)
TERHADAP NYERI INFLAMASI PADA MENCIT BALB-C DENGAN
INDUKSI CFA (*COMPLETED FREUND'S ADJUVANT*)**

SKRIPSI

Oleh :

GATI DWI SULISTYANINGRUM

NIM 122210101021

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2016



**AKTIVITAS MINYAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var *Rubrum*)
TERHADAP NYERI INFLAMASI PADA MENCIT BALB-C DENGAN
INDUKSI CFA (COMPLETED FREUND'S ADJUVANT)**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

GATI DWI SULISTYANINGRUM

NIM 122210101021

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Ayah dan ibu, Alm. Bagus Gatot Sutedjo, SE, dan Sutikah yang telah membesarkan saya dengan penuh kasih sayang, kesabaran, kerja keras, dan doa beliau, skripsi ini dapat diselesaikan;
2. Bude Ir. Niken sulistyaningsih, MS. yang berperan sebagai orang tua di kota rantau, yang telah membimbing dengan penuh kasih sayang, motivasi, dan doa beliau, skripsi ini dapat diselesaikan;
3. Kakak Novi Prasetyaningrum S.Farm., Apt, adik Bagus Guntur Tri Pamungkas, adik Bagus Kaluko Yudho Tamtomo dengan kasih sayang, motivasi, dan doa, skripsi ini dapat diselesaikan;
4. Guru, dosen, dan pendidik yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan sejak bangku taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi;
5. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

“Bermimpilah, karena Tuhan akan memeluk mimpi-mimpi itu”

(Andrea Hirata) *)

“Mulailah dari tempatmu berada saat ini,
Gunakanlah apa yang kamu miliki saat ini,
Lakukanlah apa yang bisa kamu lakukan saat ini.”

(Anonim)



*) Andrea Hirata. 2006. *Sang Pemimpi*. Yogyakarta; Bentang Pustaka

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Gati Dwi Sulistyaningrum

NIM : 122210101021

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Aktivitas Minyak Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var Rubrum) Terhadap Nyeri Inflamasi Pada Mencit Balb-C Dengan Induksi CFA (Completed Freund’s Adjuvant)” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 15 Juni 2016

Yang menyatakan,

Gati Dwi Sulistyaningrum

NIM. 122210101021

SKRIPSI

**AKTIVITAS MINYAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var *Rubrum*)
TERHADAP NYERI INFLAMASI PADA MENCIT BALB-C DENGAN
INDUKSI CFA (COMPLETED FREUND'S ADJUVANT)**

Oleh

Gati Dwi Sulistyaningrum
NIM 122210101021

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Fransiska Maria C., S.Farm., Apt., M.Farm.

Dosen Pembimbing Anggota : Diana Holidah, S.F., Apt., M.Farm.

PENGESAHAN

Karya ilmiah Skripsi berjudul “Aktivitas Minyak Jahe Merah (*Zingiber officinale* Var Rubrum) Terhadap Nyeri Inflamasi pada Mencit Balb-C dengan Induksi CFA (*Completed Freund’s Adjuvant*)” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 15 Juni 2016

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing:

Dosen Pembimbing utama,

Dosen Pembimbing Pendamping,

Fransiska Maria C., S.Farm., Apt., M.Farm.

Diana Holiday, S.F., Apt., M.Farm.

NIP 198404062009122008

NIP 197812212005012002

Tim Penguji:

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Indah Yulia Ningsih, S.Farm., Apt., M.Farm.

Indah Purnama Sary, S.Si., M.Farm., Apt.

NIP 198407122008122002

NIP 198304282008122004

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Aktivitas minyak jahe merah (*zingiber officinale* var *rubrum*) terhadap nyeri inflamasi pada mencit balb-c dengan induksi CFA (completed Freund's adjuvant); Gati Dwi Sulistyaningrum; 122210101021; 2016: 72 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman sensoris dan emosional tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial (Le Bars *et al.*, 2001). Nyeri kronik adalah nyeri yang berlangsung diluar periode pemulihan yang telah diperkirakan setelah mengalami trauma ataupun cedera, biasanya berlangsung lebih dari 6 bulan dan mengganggu pola tidur serta aktivitas sehari-hari penderita (Rodriguez, 2015). Johannes *et al.*, (2010) melaporkan bahwa prevalensi nyeri kronik menunjukkan peningkatan mulai dari 2% menjadi 55% di Amerika Serikat (AS). Di Indonesia sendiri, pada penduduk usia dengan usia lanjut, dilaporkan bahwa 25-50% diantaranya mengalami nyeri. Nyeri kronik dapat disebabkan oleh berbagai macam hal, salah satunya adalah inflamasi.

Jahe merah atau dikenal dengan *Zingiber officinale* var. *Rumbrum* termasuk ke dalam famili Zingiberaceae. Berdasarkan penelitian, senyawa utama volatil pada rimpang jahe merah yaitu seskuiiterpen hidrokarbon, yang terdiri dari zingiberen (35%), kurkumen (18%), farnesen (10%), β -bisabolen, dan β -seskuifelandren. Selain mengandung senyawa-senyawa tersebut, minyak jahe merah yang berasal dari rimpangnya didominasi oleh turunan monoterpen teroksigenasi (52,9%) (Herlina *et al.*, 2002; Sivasothy *et al.*, 2011; Gupta dan Sharma, 2014). Secara empiris jahe merah telah diresepkan sebagai terapi analgesik untuk nyeri artritis dalam pengobatan tradisonal di Indonesia (Shimoda, *et al.*, 2010). Minyak jahe merah memperlihatkan efek sedatif hipnotik, yang kemudian dihubungkan dengan mekanisme kerja pada agonis GABA yang menghambat

pelepasan neurotransmitter eksitatori seperti glutamat dan substansi P sehingga menyebabkan sensitisasi perifer tidak terjadi (Geiger, 2005).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aktivitas minyak jahe merah dalam mengatasi nyeri kronik yang disebabkan oleh inflamasi. Parameter yang digunakan untuk mengamati pengaruh minyak jahe merah meliputi peningkatan waktu ketahanan hewan coba (mencit) terhadap stimulus panas dengan uji *warm plate*, penurunan tebal plantar mencit dengan pengukuran menggunakan jangka sorong. Minyak jahe merah diberikan melalui peroral dengan dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB pada hari ke-7 sampai ke-13 setelah induksi inflamasi pada hari ke-0. Pengukuran waktu ketahanan panas dilakukan pada hari ke-0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, dan 14; sedangkan pengukuran tebal plantar dilakukan pada hari ke-0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, dan 14. Berdasarkan data aktivitas tersebut dapat diketahui apakah minyak jahe dapat memberikan efek anti nyeri.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa inflamasi terjadi setelah injeksi CFA yang ditandai dengan adanya penurunan waktu ketahanan panas dan peningkatan tebal plantar yang berbeda secara bermakna ($p < 0,05$) bila dibandingkan dengan kelompok *sham*. Hal ini menunjukkan bahwa mencit telah mengalami nyeri ditandai dengan terjadinya hiperalgesia dan inflamasi. Pada hari ke-7, mencit diinjeksi emulsi minyak jahe merah dengan tiga dosis yang berbeda untuk tiga kelompok. Analisis statistik menunjukkan bahwa pemberian minyak jahe merah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dapat menurunkan nyeri inflamasi yang ditandai dengan peningkatan waktu ketahanan panas yang bermakna ($p < 0,05$) untuk semua dosis. Pemberian emulsi minyak jahe merah juga dapat menurunkan tebal plantar, akan tetapi hanya menunjukkan adanya perbedaan ($p < 0,05$) pada dosis 200mg/kgBB. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian minyak jahe merah pada dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB secara peroral mampu menurunkan kondisi nyeri inflamasi.

PRAKATA

Alhamdulillahirabbil'alamin atas segala nikmat iman, Islam, serta kekuatan yang telah diberikan Allah SWT sehingga dengan izin-Nya pula penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Aktivitas minyak jahe merah (*Zingiber officinale* var *Rubrum*) terhadap nyeri inflamasi pada mencit balb-c dengan induksi CFA (*Completed Freund's Adjuvant*)”. Skripsi ini disusun guna memenuhi persyaratan untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis menyadari bahwa terselesaikannya skripsi ini berkat campur tangan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tiada terhingga kepada:

1. Ibunda Sutikah dan Alm. ayahanda Bagus Gatot Soetedjo, SE tercinta yang telah menjadi orangtua terbaik, yang selalu memberikan banyak motivasi dan nasihat, yang tiada lelah memberikan cinta, perhatian, kasih sayang, serta doa yang tiada henti di setiap langkah penulis;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Fransiska Maria C., S.Farm., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama, dan Ibu Diana Holiday, S.F., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga serta perhatiannya untuk memberikan ilmu, bimbingan, dan pengarahannya demi terselesaikannya penulisan skripsi ini;
4. Ibu Indah Yulia Ningsih, S.Farm., Apt., M.Farm. dan Ibu Indah Purnama Sary, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah berkenan untuk menguji skripsi ini dan memberikan masukan serta saran untuk perkembangan diri penulis dan skripsi ini;
5. Ibu Fifteen Aprilia Farjrin, S.Farm., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Penelitian dan Pembimbing PKM yang telah meluangkan kesempatan, waktu, pikiran, tenaga serta perhatiannya untuk

memberikan ilmu, bimbingan, dan pengarahan demi terselesaikannya penelitian ini;

6. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm, selaku Dosen Pembimbing akademik yang telah meluangkan banyak waktu untuk membimbing dalam masalah perkuliahan penulis;
7. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mengajarkan ilmu pengetahuan yang berguna dalam menyelesaikan skripsi;
8. Mbak Indri dan Mbak Dini, selaku teknisi laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah bersedia dengan sabar memberikan banyak bantuan selama menempuh penelitian ini;
9. Bapak Mustoffah selaku ketua kelompok tani yang telah bersedia membantu dengan setulus hati dan memberikan banyak pembelajaran selama menempuh penelitian ini;
10. Bapak mistar selaku teknisi laboratorium Rekayasa Proses Hasil Pertanian yang telah bersedia membantu dengan setulus hati dan memberikan banyak pembelajaran selama menempuh penelitian ini;
11. Saudaraku, Novi Prasetyaningrum, Bagus Guntur Tri Pamungkas, Bagus Kaluko Yudho Tamtomo terima kasih atas doa, canda tawa dan semangat di masa-masa sulit penyusunan skripsi ini;
12. Mas Aji Wijanarko, yang selalu mendukung dan menyemangati dalam berbagai keadaan;
13. Rekan kerja dalam penelitian ini, Nidia, Afifah, dan Tsabit untuk semangat, kerja keras, dan kebersamaannya dalam senang maupun susah;
14. Rekan kerja sesama laboratorium, Mbak Wilda, Yasmin, Winda, Auliyah, dan Ade untuk semangat dan kebersamaannya dalam senang maupun susah;
15. Sahabat Kopoks, Putri, Tsabit, Agus, Umam dan Cici untuk semuanya dukungan, semangat, motivasi, dan kebersamaan di bahagia ataupun susah;

16. Sahabat perjuangan, Bannan dan Hidayah untuk semua inspirasi dan semangat perjuangan yang telah dibagi;
17. Sahabat kampung halaman, Fitria untuk semua perjuangan bersama, semangat, cita, dan harapan yang telah dibagi;
18. Keluarga Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) Fakultas Farmasi atas semua pengertian, dukungan, semangat, doa, dan persaudaran yang indah ini;
19. Keluarga besar Petrok Rolas FF UJ Angkatan 2012 atas kekeluargaan, persaudaraan, dan pengalaman yang indah ini;
20. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu, dan untuk seluruh doa yang terucap tanpa sepengetahuan penulis. Terima kasih sedalam-dalamnya kepada semua pihak yang turut berbahagia atas keberhasilan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Tentunya sebagai manusia biasa, penyusunan dan penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharap kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya baik bagi perkembangan ilmu pengetahuan maupun penelitian di masa mendatang.

Jember, Juni 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN	
JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan tentang Nyeri	6
2.1.1 Definisi dan Prevalensi Nyeri	6
2.1.2 Etiologi Nyeri	7
2.1.3 Klasifikasi Nyeri	8
2.1.4 Mekanisme Inflamasi	10
2.1.5 Mekanisme Nyeri	14
2.1.6 Manifestasi Klinik Nyeri Inflamasi Kronik	16
2.1.7 Terapi Nyeri	17
2.2 Tinjauan tentang Jahe Merah	18
2.2.1 Klasifikasi Tanaman Jahe Merah	18

2.2.2 Deskripsi Tanaman Jahe Merah	18
2.2.3 Kandungan Kimia Tanaman Jahe Merah	19
2.2.4 Manfaat Jahe Merah	20
2.3 Metode Pengujian Efek Analgesik	21
2.4 Metode Pengujian Antiinflamasi	22
BAB III. METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian	24
3.2 Rancangan Penelitian	24
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	25
3.4 Jumlah Sampel Penelitian	25
3.5 Alat, Bahan, dan Hewan Uji yang Digunakan	26
3.5.1 Alat Penelitian	26
3.5.2 Bahan Penelitian	26
3.5.3 Hewan Uji	26
3.6 Variabel	26
3.6.1 Variabel Bebas	27
3.6.2 Variabel Terikat	27
3.6.3 Variabel Terkendali	27
3.7 Definisi Operasional	27
3.8 Pelaksanaan Penelitian dan Pengambilan Data	27
3.8.1 Pembuatan Minyak Jahe dengan Hidrodestilasi	28
3.8.2 Preparasi Emulsi Minyak Jahe	28
3.8.3 Adaptasi Hewan Coba	28
3.8.4 Pembuatan Model Nyeri Inflamasi dengan Induksi CFA	28
3.8.5 Perlakuan pada Hewan Coba	29
3.8.6 Pengujian Perilaku Respon terhadap Nyeri	29
3.8.7 Evaluasi Tebal Plantar	29
3.9 Analisa Data	30
3.10 Skema Rangkaian Kerja	30
3.10.1 Pembuatan Minyak Jahe Merah dan Emulsi Minyak jahe Merah	30

3.10.2 Pengujian Anti Nyeri Inflamasi	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil	32
4.1.1 Pengaruh Injeksi CFA pada Model Inflamasi	33
4.1.2 Pengaruh Pemberian Emulsi Minyak Jahe Merah pada Mencit yang Mengalami Nyeri Inflamasi	37
4.2 Pembahasan	41
BAB V PENUTUP	
5.1 Kesimpulan	42
5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Volume Rekomendasi Emulsi Antigen CFA (CFA-AE) pada Tiap Tempat Injeksi dan Rute Administrasi	23
4.1 Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas pada Kelompok <i>Sham</i> dan CFA pada Hari ke-0 sampai Hari ke-7.....	34
4.2 Tebal Plantar Mencit pada Kelompok <i>Sham</i> dan CFA pada Hari ke-0 sampai Hari ke-7	36
4.3 Pengaruh Pemberian Emulsi Minyak Jahe Merah pada Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas pada Hari ke-8 sampai Hari ke-14	38
4.4 Pengaruh Pemberian Emulsi Minyak Jahe Merah pada Tebal Plantar pada Hari ke-8 sampai Hari ke-14	39

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Klasifikasi dan Mekanisme nyeri	11
2.2 Mekanisme Inflamasi	12
2.2 Sintesis prostglandin.....	13
2.3 Mekanisme Nyeri	16
3.1 Skema Rancangan Penelitian.....	31
4.1 Perkembangan Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas pada Kelompok <i>Sham</i> dan CFA pada Hari ke-0, 1, 3, 5, dan 7.....	34
4.2 Perkembangan Tebal Plantar pada Kelompok <i>Sham</i> dan CFA pada Hari ke-0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, dan 7	36
4.3 Pengaruh Pemberian Emulsi Minyak Jahe Merah pada Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas pada hari ke-8, 10, 12, dan 14.....	38
4.4 Pengaruh Pemberian Emulsi Minyak Jahe Merah pada Tebal Plantar Hari ke-8, 10, 12, dan 14	39

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A Hasil Perhitungan Rendemen Minyak Jahe Merah	48
B Hasil Perhitungan Uji Berat Jenis Minyak Jahe Merah.....	48
C Hasil Perhitungan Dosis untuk Hewan Uji	49
D Hasil Pengamatan Dosis Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas.....	52
E Hasil Pengamatan Tebal Plantar	53
F Hasil Rata-Rata untuk Parameter Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas dan Tebal Plantar pada Hari ke-0 sampai Hari ke-14 ..	54
G Hasil Uji Statistika	57
G.1 Hasil Analisis Parameter Waktu Ketahanan Terhadap Stimulus Panas sebelum diberikan Perlakuan Minyak Jahe Merah	59
G.2 Hasil Analisis Parameter Tebal Plantar sebelum diberikan Perlakuan Minyak Jahe Merah	60
G.3 Hasil Analisis <i>two way</i> ANOVA untuk Parameter Waktu Ketahanan Mencit Terhadap Stimulus Panas pada Hari ke-8 sampai Hari ke-14	61
G.4 Hasil Analisis <i>two way</i> ANOVA untuk Parameter Tebal Plantar pada Hari ke-8 sampai Hari ke-14	63
H Dokumentasi	66
I Serifikat <i>Complete Freund's Adjuvant</i> (CFA)	67
J Sertifikat Determinasi Tanaman Jahe Merah dari Purwodadi	68

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman sensoris dan emosional tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial. Nyeri diklasifikasikan berdasarkan durasi meliputi nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut adalah nyeri dengan durasi sensasi nyeri pendek dan bertahan kurang dari 3 hingga 6 bulan. Nyeri akut memiliki fungsi peringatan pada tiap individu akan adanya penyakit maupun rangsangan yang membahayakan dan mengakibatkan kerusakan jaringan (Le Bars *et al.*, 2001). Nyeri kronik adalah nyeri yang berlangsung diluar periode pemulihan yang telah diperkirakan setelah mengalami trauma ataupun cedera, biasanya berlangsung lebih dari 6 bulan dan mengganggu pola tidur serta aktivitas sehari-hari penderita (Rodriguez, 2015).

Johannes *et al.*, (2010) melaporkan bahwa prevalensi nyeri kronik menunjukkan peningkatan mulai dari 2% menjadi 55% di Amerika Serikat (AS) dan secara keseluruhan di dunia meningkat dari 14,6% menjadi 64%. Prevalensi nyeri kronik pada pasien dewasa yang terdapat di 15 negara bagian di Amerika Serikat (AS) diperkirakan sebesar 22%. Nyeri kronik mengakibatkan 21% pasien didiagnosa depresi dan mengalami gangguan dalam pekerjaan mereka, 61% dari pasien nyeri kurang atau tidak mampu bekerja di luar rumah, 19% kehilangan pekerjaan mereka, dan 13% harus berganti pekerjaan (Breivik *et al.*, 2006). Penderita usia lanjut yang mengalami nyeri di Indonesia dilaporkan sebesar 25-50% dari total penderita nyeri (Kartini, 2007).

Nyeri merupakan suatu rangsangan homogen yang memiliki beberapa jenis tipe yaitu nyeri nosiseptif, inflamasi, neuropati, dan fungsional (Woolf, 2004). Nyeri inflamasi merupakan nyeri yang bersifat spontan atau dapat muncul karena adanya pemicu seperti kerusakan jaringan dan proses inflamasi. Nyeri jenis ini berguna untuk mempercepat proses penyembuhan jaringan yang rusak (Walton, 2008). Nyeri inflamasi terjadi karena stimulus yang kuat hingga merusak jaringan,

menyebabkan inflamasi, dan merubah fungsi berbagai komponen nosiseptif (Jain *et al.*, 2008).

Nyeri inflamasi terjadi sesuai dengan rangkaian jalur penghantaran nyeri. Jaringan yang mengalami inflamasi mengeluarkan berbagai mediator inflamasi (bradikinin, leukotrin, prostaglandin, serotonin, dan sitokin). Pada keadaan nyeri inflamasi terjadi pembebasan bradikinin dari plasma darah, sitokin dari jaringan dan sel-sel, serta *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) yang menyebabkan bebasnya interleukin-1 dan interleukin-8 yang diikuti dengan bebasnya produk siklooksigenase (COX). Mediator-mediator inflamasi yang dikeluarkan seperti prostaglandin, bradikinin, dan histamin akan berperan sebagai stimulus nyeri serta mengaktifasi atau mensensitisasi terminal perifer nosiseptor (reseptor nyeri) secara langsung maupun tidak langsung. Aktivasi nosiseptor menyebabkan nyeri, sedangkan sensitisasi nosiseptor menyebabkan hiperalgesia (Woolf, 2004; Jain *et al.*, 2008).

Salah satu metode yang digunakan dalam mengevaluasi efek antiinflamasi suatu senyawa adalah metode induksi oleh mikroba, dimana hewan uji diinjeksi dengan *Completed Freund's Adjuvant* (CFA). CFA adalah campuran mikobakteria yang telah mati berupa emulsi air dalam minyak (Turner, 1965). CFA mengandung komponen dinding sel mikobakteri yang biasanya adalah *Mycobacterium tuberculosis* atau *Mycobacterium butyricum* dan umumnya digunakan untuk imunopotensiasi (Anonim, 2008). Induksi dengan CFA dapat menyebabkan inflamasi perifer yang persisten. Keberhasilan induksi ditandai dengan peningkatan tebal plantar dan penurunan waktu ketahanan terhadap panas (Luo *et al.*, 2004).

Berdasarkan studi yang dilakukan Elfahmi *et al.* (2014) dilaporkan bahwa sebagian besar orang Indonesia khususnya di daerah pedesaan menggunakan obat-obatan herbal tradisional untuk mengobati penyakit. Tingginya penggunaan obat herbal dikarenakan banyak masyarakat beranggapan bahwa penggunaan tanaman memberikan efek samping yang relatif lebih kecil dan lebih ditoleransi dibandingkan obat sintesis (Juckett, 2004). Salah satu tanaman obat yang digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi penyakit seperti inflamasi adalah jahe khususnya jahe merah (Habib *et al.*, 2008). Pada pengobatan tradisional di

Indonesia, secara empiris meresepkan jahe merah sebagai terapi analgesik untuk nyeri artritis (Shimoda *et al.*, 2010).

Berdasarkan bentuk, warna, dan ukuran rimpang, ada 3 jenis jahe yang dikenal, yaitu jahe putih besar atau jahe gajah (*Zingiber officinale* Roscoe), jahe putih kecil atau emprit (*Zingiber officinale* var *Amarum*), dan jahe sunti atau jahe merah (*Zingiber officinale* var *Rubrum*) (Hernani dan Winarti, 2014). Rimpang jahe merah mengandung minyak atsiri, minyak lemak, resin, protein, selulosa, pentosan, pati, dan elemen mineral. Komposisi kandungan ini bervariasi dikarenakan perbedaan daerah penanaman, kondisi jahe, dan lain-lain (Vasala *et al.*, 2012). Rimpang jahe merah memiliki kandungan minyak atsiri yang tinggi dibandingkan jenis jahe lainnya. Kandungan minyak atsiri yang terdapat pada jahe merah (3,9%), jahe emprit (3,5%), dan jahe gajah (2,5%). Hal ini menyebabkan jahe merah memiliki peranan penting dalam dunia pengobatan (Hernani dan Winarti, 2014).

Berdasarkan penelitian, minyak jahe gajah memperlihatkan aktivitas antiinflamasi, antinoseptif, dan imunomodulator (Zou *et al.*, 2005; Nogueira de melo *et al.*, 2011). Efek antiinflamasi dari [8]-shogaol yang terdapat pada minyak jahe gajah ditunjukkan dengan pengeblokan jalur biosintesis enzimatis dari siklooksigenase (Geiger, 2005). Pada pengobatan Ayurveda, minyak jahe gajah dilaporkan bermanfaat untuk terapi inflamasi dan reumatoid. Salah satu mekanismenya adalah efek amelioratif yang dapat menghambat biosintesis prostaglandin dan leukotrin (Kiuchi *et al.*, 1992). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jeena *et al.* (2013) minyak jahe gajah memiliki efek antiinflamasi pada tikus model edema akut yang diinduksi oleh karagenan. Pemberian minyak jahe secara intraperitoneal (i.p) menunjukkan hasil adanya penurunan volume edema. Selain itu, minyak jahe juga menunjukkan penekanan yang signifikan terhadap peradangan pada model tikus inflamasi kronik yang diinduksi formalin.

Penelitian aktivitas minyak jahe merah terhadap nyeri inflamasi belum banyak dilakukan, namun beberapa penelitian yang disebutkan di atas menyatakan bahwa minyak jahe gajah memiliki aktivitas antiinflamasi. Hal ini memungkinkan jahe merah memiliki aktivitas yang sama dikarenakan kedekatan taksonomi dengan jenis jahe varietas jahe gajah dan dikarenakan adanya data yang menunjukkan

kandungan yang lebih tinggi pada jahe merah, salah satunya minyak atsiri. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini berfokus pada aktivitas minyak jahe merah dalam mengatasi nyeri inflamasi yang disebabkan oleh induksi CFA.

Penelitian ini akan dilakukan pada hewan coba mencit galur Balb-C yang dibuat model nyeri inflamasi dengan induksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) dengan parameter yang diamati adalah peningkatan waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas dengan uji *hot plate* dan penurunan tebal plantar mencit dengan pengukuran menggunakan jangka sorong. Pengukuran waktu ketahanan panas dilakukan pada hari ke-0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, dan 14; sedangkan pengukuran tebal plantar dilakukan pada hari ke-0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, dan 14. Minyak jahe merah diberikan secara peroral dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB pada hari ke-7 sampai ke-13 setelah induksi inflamasi pada hari ke-0.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan yang dapat dirumuskan antara lain:

1. Apakah pemberian minyak jahe merah dapat mempengaruhi waktu ketahanan terhadap stimulus panas pada mencit dengan nyeri inflamasi karena induksi CFA?
2. Apakah pemberian minyak jahe merah dapat mempengaruhi tebal plantar pada mencit dengan nyeri inflamasi karena induksi CFA ?
3. Bagaimanakah pengaruh perbedaan dosis minyak jahe merah terhadap waktu ketahanan stimulus panas pada mencit dengan nyeri inflamasi karena induksi CFA?
4. Bagaimanakah pengaruh perbedaan dosis minyak jahe merah terhadap tebal plantar mencit dengan nyeri inflamasi karena induksi CFA?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Menentukan pengaruh pemberian minyak jahe merah pada waktu ketahanan terhadap stimulus panas pada mencit dengan nyeri inflamasi karena induksi CFA.
2. Menentukan pengaruh pemberian minyak jahe merah terhadap tebal plantar pada mencit dengan nyeri inflamasi karena induksi CFA.
3. Mengetahui pengaruh perbedaan dosis minyak jahe merah dalam mempengaruhi waktu ketahanan terhadap stimulus panas pada mencit dengan nyeri inflamasi karena induksi CFA.
4. Mengetahui pengaruh perbedaan dosis minyak jahe merah dalam mempengaruhi tebal plantar pada mencit dengan nyeri inflamasi karena induksi CFA.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Memberikan informasi dan bukti ilmiah mengenai efek anti-nyeri inflamasi dari minyak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) terhadap mencit jantan galur balb-C ditinjau dari penurunan peradangan dan ketahanan terhadap stimulus panas.
2. Memberikan kontribusi dalam bidang kefarmasian melalui penelitian pengobatan baru dengan jahe merah yang efektif dengan efek samping yang lebih rendah.
3. Memberikan landasan penelitian lebih lanjut untuk pengobatan nyeri yang disebabkan oleh inflamasi.
4. Memberikan pengetahuan terhadap masyarakat tentang pemanfaatan jahe merah.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Nyeri

2.1.1 Definisi dan Prevalensi Nyeri

International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman sensoris dan emosional tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial (Rodriguez, 2015). Nyeri memiliki fungsi protektif karena merupakan suatu penanda awal adanya rangsangan yang membahayakan atau ada yang tidak normal di dalam tubuh yang menyebabkan seseorang memerlukan penanganan dengan obat atau harus berkonsultasi ke dokter. Nyeri merupakan persepsi yang kompleks, yang rasanya sangat bervariasi antara individu satu dengan lain (Woolf, 2004; Ikawati, 2011). Nyeri diklasifikasikan berdasarkan durasinya meliputi nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut adalah nyeri dengan durasi sensasi nyeri pendek dan bertahan kurang dari 3 hingga 6 bulan. Nyeri akut memiliki fungsi peringatan pada tiap individu akan adanya penyakit maupun rangsangan yang akan membahayakan dan mengakibatkan kerusakan jaringan (Le Bars *et al.*, 2001). Nyeri kronik adalah nyeri yang berlangsung diluar periode pemulihan yang telah diperkirakan setelah mengalami trauma ataupun cedera, biasanya berlangsung lebih dari 6 bulan dan mengganggu pola tidur serta aktivitas sehari-hari dari penderita (Rodriguez, 2015).

Johannes *et al.* (2010) melaporkan bahwa prevalensi nyeri kronik menunjukkan peningkatan mulai dari 2% menjadi 55% di Amerika Serikat (AS) dan secara keseluruhan di dunia meningkat dari 14,6% menjadi 64%. Prevalensi nyeri kronik pada pasien dewasa yang terdapat di 15 negara bagian di Amerika Serikat (AS) diperkirakan sebesar 22%. Nyeri kronik mengakibatkan 21% dari pasien didiagnosa depresi dan mengalami gangguan dalam pekerjaan mereka. Sebanyak 61% dari pasien nyeri, kurang atau tidak mampu bekerja di luar rumah, 19% kehilangan pekerjaan mereka, dan 13% harus berganti pekerjaan (Breivik *et al.*, 2006). Menurut studi kolaboratif terhadap nyeri yang dilakukan WHO menunjukkan bahwa nyeri persisten diderita 5,3% individu pada negara berkembang dan 33% individu pada negara maju. Sebuah studi yang lebih

terperinci mengenai prevalensi, tingkat keparahan, pengobatan, dan dampak sosial dari nyeri kronik pada 15 negara Eropa menunjukkan data prevalensi berkisar 12%-30% (WHO, 2006). Sementara itu, di Indonesia dilaporkan bahwa penderita usia lanjut yang mengalami nyeri sebesar 25%-50% dari total penderita nyeri. Nyeri memberikan dampak negatif bagi kualitas hidup usia lanjut, salah satunya terhadap aktivitas interpersonal yang mencakup hubungan dengan orang lain dan partisipasi sosial (Kartini, 2007).

2.1.2 Etiologi Nyeri

Pengalaman sensoris nyeri muncul karena adanya stimulus yang memiliki energi yang cukup untuk melampaui ambang batas nosiseptor. Nosiseptor adalah reseptor ujung saraf bebas yang ada di kulit, otot, persendian, viseral, dan vaskular. Nosiseptor-nosiseptor ini bertanggung jawab terhadap adanya rangsangan *noxious* yang berasal dari kimia, termal, atau mekanik (Julius dan Basbaum, 2001). Rangsangan kimiawi antara lain oleh zat-zat kimiawi yang bersifat iritatif seperti *capsaicin*, ataupun mediator-mediator inflamasi seperti prostaglandin, bradikinin, serotonin, dan histamin. Rangsangan termal dapat berupa panas ($>42^{\circ}\text{C}$) ataupun dingin ($<10^{\circ}\text{C}$). Rangsangan mekanik dapat berupa tekanan, pembedahan, atau luka goresan (Woolf, 2004).

Dalam menghasilkan sesuatu yang spesifik dari nyeri tidak hanya satu stimulus yang berperan, tetapi nyeri memiliki suatu etiologi multimodal. Nyeri biasanya dihubungkan dengan beberapa proses patologis spesifik. Kelainan yang mengakibatkan rasa nyeri mencakup infeksi, inflamasi, trauma, kelainan genetik, keadaan toksik metabolik, atau neoplasma (Le Bars *et al.*, 2001). Munculnya nyeri pada inflamasi kronik dapat dikaitkan dengan beberapa keadaan trauma, misalnya trauma pasca pembedahan, ataupun adanya peradangan seperti osteoarthritis, reumatoid arthritis, *Chron's disease*, dan *inflammatory bowel disease* (Brenner, 2002; Woolf, 2004).

2.1.3. Klasifikasi Nyeri

Terdapat dua macam tipe nyeri berdasarkan durasi, yaitu :

a. Nyeri akut

Nyeri akut adalah nyeri dengan durasi sensasi nyeri pendek dan bertahan kurang dari 3 hingga 6 bulan. Nyeri akut memiliki fungsi peringatan pada tiap individu akan adanya penyakit maupun rangsangan yang akan membahayakan dan mengakibatkan kerusakan jaringan (Le Bars *et al.*, 2001). Intensitas nyeri akut adalah antara ringan hingga berat. Pengalaman sensorik nyeri akut terjadi karena adanya rangsangan *noxious* pada reseptor nyeri saraf A δ dan C (Woolf, 2004). Nyeri akut pada perlukaan biasanya akan hilang seiring sembuhnya perlukaan. Nyeri akut biasanya bersifat terbatas dan dapat diobati dengan baik menggunakan obat golongan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs) atau opioid (Carr dan Goudas, 1999).

Nyeri akut meliputi nyeri nosiseptif, nyeri somatik, atau viseral setelah pra medikasi, nyeri pra operasi, nyeri pasca operasi, nyeri pasca traumatis, nyeri luka bakar, nyeri akut setelah melahirkan, perlukaan pada sumsum tulang belakang, sakit kepala akut, nyeri pada neuralgia trigeminal (*Tic Doloroux*), nyeri intervensional (akibat prosedur diagnostik dan terapeutik), pankreatitis, dan nyeri kolik lainnya, infark miokard, dan penyakit lain terkait jantung (Kumar, 2007).

b. Nyeri kronik

Nyeri kronik dapat terkait dengan keganasan maupun tidak terkait dengan keganasan (Kumar, 2007). Nyeri kronik bertahan lebih lama hingga tenggang waktu lebih dari 6 bulan dan berkisar antara intensitas ringan hingga berat. Nyeri ini muncul karena adanya kerusakan atau perubahan patofisiologi pada sistem saraf, baik saraf sentral maupun perifer. Nyeri kronik yang berkepanjangan dapat menimbulkan berbagai perubahan yang signifikan dalam hal perilaku, gaya hidup, dan kemampuan (Jennings, 2003).

Nyeri kronik yang diasosiasikan dengan keganasan meliputi nyeri akibat kanker, *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), multipel sklerosis, anemia sel sabit, sklerosis amiotropik lateral, obstruksi paru yang parah, gagal jantung yang parah, kegagalan sistem organ pada tahap akhir, dan Parkinson. Nyeri kronik yang tidak terkait dengan keganasan dapat disebabkan oleh penyakit yang diketahui

ataupun tidak diketahui. Nyeri tipe ini meliputi nyeri yang diasosiasikan dengan berbagai kelainan neuropati akibat penekanan pada saraf (Kumar, 2007).

Nyeri kronik yang disebabkan inflamasi akan berlanjut menjadi nyeri neuropati hal ini terjadi karena adanya lesi pada saraf perifer maupun saraf pusat yang disebabkan oleh sensitisasi terus-menerus dari mediator inflamasi. Nyeri sering bertambah parah oleh adanya stress, emosi atau fisik (dingin atau kelelahan), dan mereda oleh relaksasi (O'Neil, 2008).

Berdasarkan mekanisme terjadinya, nyeri dapat dikategorikan menjadi :

a. Nyeri nosiseptif

Nyeri nosiseptif adalah nyeri yang disebabkan oleh stimulasi langsung pada reseptor nyeri (nosiseptor), baik secara mekanis, atau melalui rangsang kimia maupun panas (Ikawati, 2011). Nyeri nosiseptif merupakan peringatan awal terhadap adanya stimulus yang dapat membahayakan ataupun merusak jaringan normal tubuh, oleh karena itu nyeri ini merupakan sensasi fisiologis yang vital. Nyeri nosiseptif meliputi nyeri somatik dan nyeri viseral. Nyeri somatik disebabkan karena aktivasi reseptor nyeri pada permukaan tubuh ataupun jaringan dalam/jaringan *musculoskeletal*. Nyeri viseral muncul setelah aktivasi nosiseptor oleh infiltrasi mediator nyeri, kompresi, distensi, ataupun ekstensi dari visera. Nyeri nosiseptif memberikan respon baik pada pemberian obat anti nyeri meliputi NSAIDs dan analgesik opioid (Woolf, 2004).

b. Nyeri inflamasi

Nyeri inflamasi merupakan karakteristik dari adanya perlukaan jaringan yang akan berkurang seiring dengan sembuhnya perlukaan. Nyeri yang muncul pada inflamasi merupakan usaha tubuh untuk melakukan perbaikan terhadap jaringan yang rusak. Nyeri pada inflamasi kronik bersifat spontan dan sering dikarakterisasikan sebagai kondisi hipersensitivitas terhadap nyeri sebagai respon terhadap kerusakan jaringan serta inflamasi (Woolf, 2004). Inflamasi muncul karena adanya kerusakan jaringan yang mengakibatkan gangguan pada membran sel. Fosfolipid membran sel akan diubah menjadi asam arakidonat oleh enzim fosfolipase, selanjutnya asam arakidonat akan diubah oleh enzim siklooksigenase-

2 menjadi prostaglandin E₂ yang menyebabkan terjadinya sensitisasi perifer (Woolf, 2004).

c. Nyeri neuropati

Nyeri neuropati muncul akibat disfungsi atau kerusakan sistem saraf perifer yang dikarakterisasikan oleh kombinasi rasa nyeri yang spontan, hiperalgesia, dan alodinia. Nyeri neuropati menimbulkan gejala seperti terbakar dan kesemutan. Nyeri ini dapat terjadi akibat dari multipel sklerosis, stroke, pengikatan serabut saraf perifer, ataupun *spinal cord injury* (Kim *et al.*, 2004).

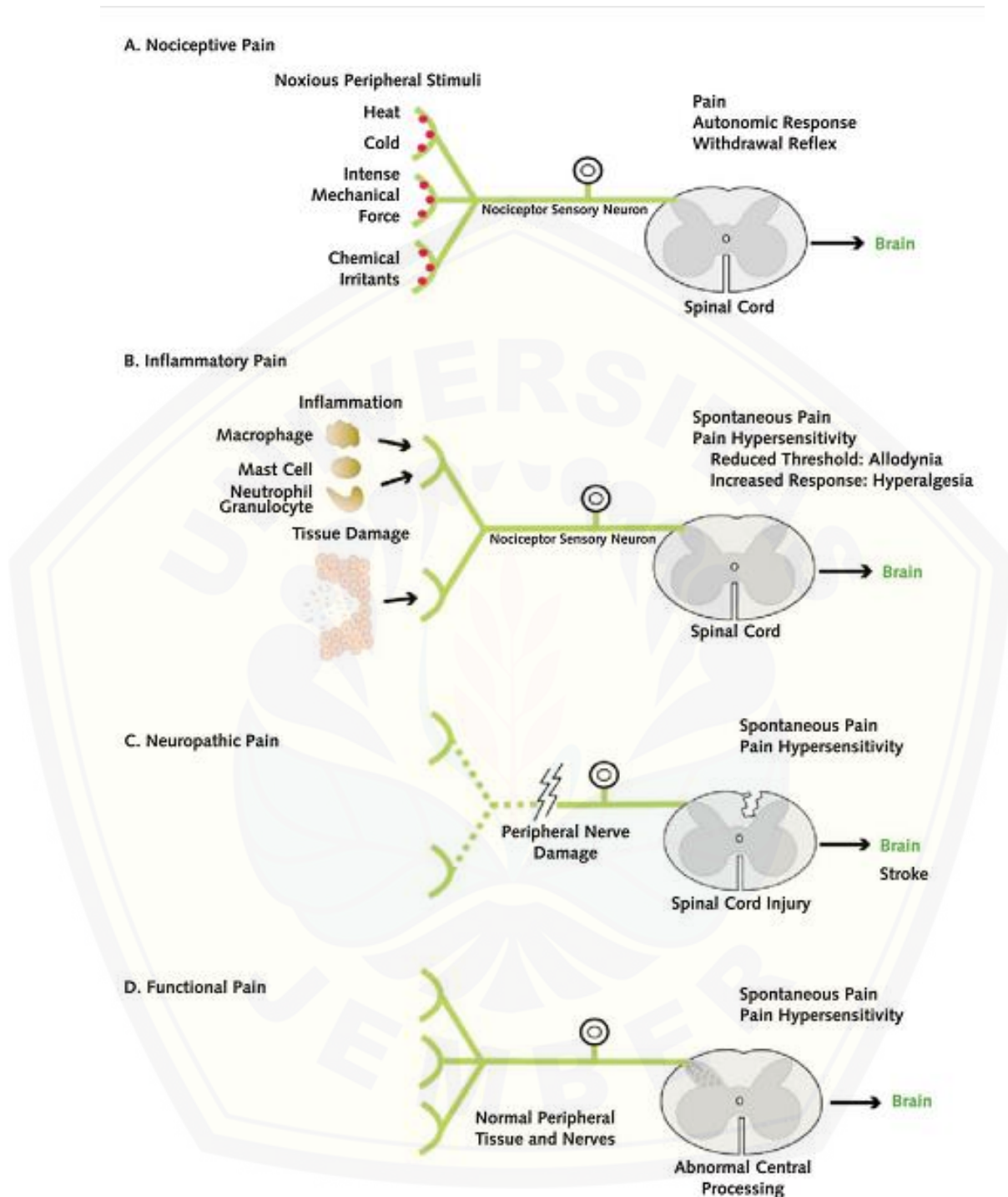
d. Nyeri fungsional

Nyeri fungsional adalah sebuah konsep baru yang belum begitu jelas. Seperti nyeri neuropatik, nyeri ini ditandai dengan adanya sensitisasi abnormal atau hiperresponsivitas dari sistem saraf pusat. Namun tidak seperti nyeri neuropati, nyeri fungsional tidak disebabkan oleh kerusakan sistem saraf pusat atau perifer, tetapi karena fungsi abnormalitas sistem saraf itu sendiri. Mekanisme yang mendasari jenis rasa sakitnya belum dipahami. Beberapa gangguan nyeri yang mungkin berada dalam kategori ini, misalnya *fibromyalgia*, *irritable bowel syndrome*, dan beberapa bentuk nyeri dada non-kardiak (Ikawati, 2011).

Klasifikasi nyeri serta perbedaan pada setiap jenis nyeri dapat dilihat pada Gambar 2.1.

2.1.4. Mekanisme inflamasi

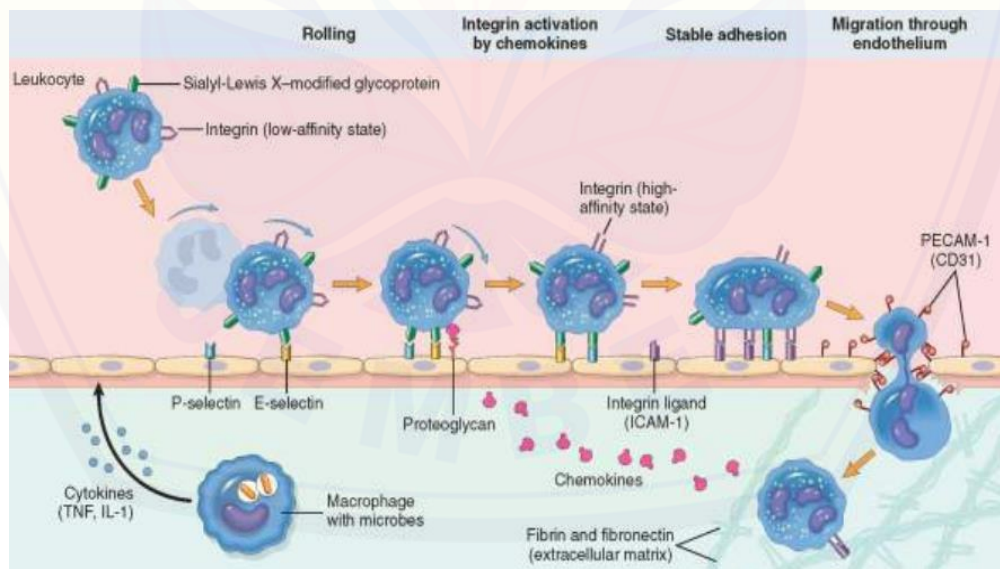
Reaksi inflamasi muncul akibat adanya kerusakan jaringan. Inflamasi dimulai dengan inflamasi akut yang merupakan respon awal terhadap kerusakan jaringan yaitu pelepasan mediator inflamasi prostaglandin, histamin, serotonin, bradikinin, dan leukotrin. Inflamasi akut ini dilanjutkan dengan respon imun yang terjadi karena Bergeraknya sel penginduksi inflamasi seperti leukosit dari berbagai sub tipe menuju ke jaringan yang rusak. Pada inflamasi, respon imun ini bertujuan untuk melawan organisme asing atau substansi antigenik yang terlepas selama respon terhadap inflamasi akut atau kronik, selain itu untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Perbaikan jaringan ini melalui tiga tahapan yaitu inflamasi, pembentukan



Gambar 2.1. Klasifikasi dan mekanisme nyeri (Sumber: Woolf, 2004)

jaringan, dan *remodelling* jaringan. Respon imun yang gagal mengarah ke perbaikan jaringan dapat menyebabkan timbulnya inflamasi kronik, hal ini dimungkinkan karena ketidakseimbangan antara aktivitas proteolitik dibandingkan dengan aktivitas perbaikan jaringan (Eming *et al.*, 2007).

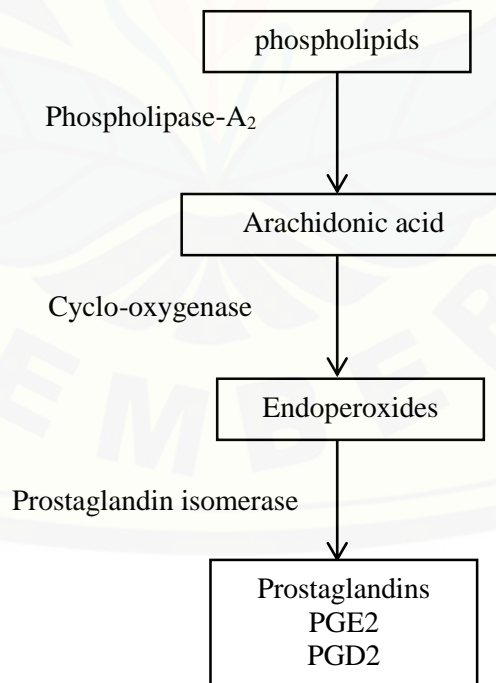
Setelah terjadi kerusakan sel, pada permukaan sel endotel akan terjadi upregulasi berbagai molekul adhesi seperti *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), dan E-Selectin yang memudahkan sel penguksi inflamasi bergerak menuju dan menempel di permukaan sel endotel. Sel penguksi inflamasi yang pertama kali muncul pada jaringan yang rusak adalah granulosit, monosit, dan makrofag. Ketiga sel penguksi inflamasi ini berperan pada pembasmian patogen, penghilangan jaringan yang rusak, dan perbaikan jaringan. Sel penguksi inflamasi ini kemudian akan mengeluarkan berbagai komponen biokimiawi yang merupakan mediator inflamasi sehingga terjadi inflamasi dan muncul berbagai gejala inflamasi (Calder, 2006). Mekanisme inflamasi dapat dilihat pada Gambar 2.2



Gambar 2.2 Mekanisme inflamasi (Sumber: Kumar *et al.*, 2013)

Kerusakan sel pada jaringan yang rusak akan menyebabkan leukosit mengeluarkan enzim lisosomal asam arakidonat kemudian berbagai *eicosanoid* disintesis. Asam arakidonat terbentuk dari fosfolipid melalui perubahan oleh enzim fosfolipase A₂. Selanjutnya asam arakidonat akan diubah menjadi prostaglandin H oleh enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Prostaglandin H selanjutnya akan diubah menjadi prostanoid spesifik seperti prostaglandin E₂ yang menyebabkan terjadinya inflamasi dan hiperalgesia seperti pada Gambar 2.3 (Woolf, 2004).

Kinin, neuropeptida, dan histamin dikeluarkan di tempat cedera jaringan sebagaimana juga komponen komplemen, sitokin, dan produk lain dari leukosit dan platelet. Rangsangan dari selaput neutrofil menghasilkan radikal bebas yang berasal dari oksigen. Anion superoksida dibentuk melalui reduksi dari oksigen molekuler, yang bisa merangsang produksi molekul-molekul reaktif lainnya seperti halnya hidrogen peroksida dan radikal hidroksil. Interaksi dari bahan-bahan ini dengan asam arakidonat menghasilkan pembentukan substansi-substansi kemotaksis, selanjutnya secara berkesinambungan meneruskan proses inflamasi (Furst & Munster, 2002).



Gambar 2.3 Sintesis prostaglandin (Sumber: Neal, 2002)

2.1.5 Mekanisme Nyeri

a. Stimulasi atau transduksi

Penghantaran nyeri dimulai dari aktivasi reseptor nyeri di perifer yang dikenal dengan nosiseptor. Adanya kerusakan jaringan akan menyebabkan perubahan lingkungan kimia terminal perifer nosiseptor akibat pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandin, dan substansi P. Berbagai komponen biokimiawi yang dilepaskan selama inflamasi akan mengaktifkan atau meningkatkan sensitivitas reseptor tersebut (Woolf, 2004; Ikawati, 2011).

b. Transmisi

Sinyal elektrik tersebut kemudian ditransmisikan sepanjang membran sel saraf aferen primer. Caranya, stimulus akan menyebabkan terjadinya perubahan permeabilitas pada membran sel, membuka kanal Na^+ yang ada disepanjang akson, sehingga menyebabkan depolarisasi yang diperlukan dalam transmisi implus saraf. Impuls saraf dihantarkan menuju *spinal cord* melalui dua jenis saraf aferen primer, yaitu serabut A- δ termielinasi (*A- δ fiber*) dan serabut C termielinasi (*C-fiber*). *A- δ fiber* bertanggung jawab terhadap penerusan sinyal yang cepat yang berkaitan dengan stimulus termal dan mekanik. Serabut A- δ ini melepaskan asam amino eksitatorik yaitu glutamat, yang akan mengaktifkan reseptor AMPA di *dorsal horn*. Sementara itu, serabut C berespon terhadap stimulus mekanik, termal, dan kimiawi serta menghantarkan sinyal nyeri ke korda spinal dengan kecepatan yang lebih kecil dibandingkan serabut A- δ . Serabut ini, yang juga berujung di *dorsal horn* pada *spinal cord*, melepaskan asam amino eksitatorik glutamat dan aspartat. Serabut C juga melepas senyawa peptida seperti substansi P, neurokinin A, somastostatin, galanin, dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) (Ikawati, 2011).

Stimulasi terhadap serabut C secara terus menerus oleh stimulus *noxious* disertai pelepasan peptida transmitter seperti substansi P yang ditemukan di serabut saraf C bersama dengan glutamat bertanggung jawab terhadap terjadinya depolarisasi neuron yang lebih lambat dan lama (Brenner, 2002). Neurotransmitter glutamat yang dilepaskan dari saraf sensoris aferen sebagai respon terhadap

rangsangan *noxious* akan berikatan dengan reseptor NMDA maupun reseptor AMPA di pasca-sinaps. Aktivasi reseptor AMPA oleh neurotransmitter glutamat bertanggung jawab terhadap pengaturan respon basal neuron *dorsal horn* terhadap rangsangan *noxious* ataupun rangsangan yang tidak membahayakan sedangkan rangsangan akut, rangsangan *noxious* dengan frekuensi rendah, atau rangsangan yang tidak membahayakan tidak akan mengaktivasi reseptor NMDA. Reseptor NMDA akan teraktivasi apabila ada rangsangan yang bersifat kronik (D'Mello & Dickenson, 2008).

Dalam kondisi fisiologis normal, kanal ion reseptor NMDA diblok oleh ion Mg^{2+} pada konsentrasi normal yang dapat ditemukan pada jaringan saraf. Dibutuhkan depolarisasi membran yang terus menerus untuk memindahkan ion Mg^{2+} dari kanal ion sehingga reseptor NMDA akan teraktifkan. Ikatan glutamat dengan reseptor NMDA akan membuka kanal ion yang bersifat spesifik terhadap mineral sehingga akan terjadi efluks Mg^{2+} dan influks Ca^{2+} (Page *et al.*, 2002; D'Mello & Dickenson, 2008). Masuknya ion kalsium dalam sel akan mengaktifkan berbagai jalur intraseluler antara lain induksi onkogen, produksi nitrit oksida, dan aktivasi *second messenger*. Hal ini mengakibatkan terjadinya sensitisasi sentral yang akan menimbulkan hiperalgesia dan alodinia pada nyeri kronik termasuk nyeri inflamasi (Flossos, 2004; D'mello & Dickenson, 2008).

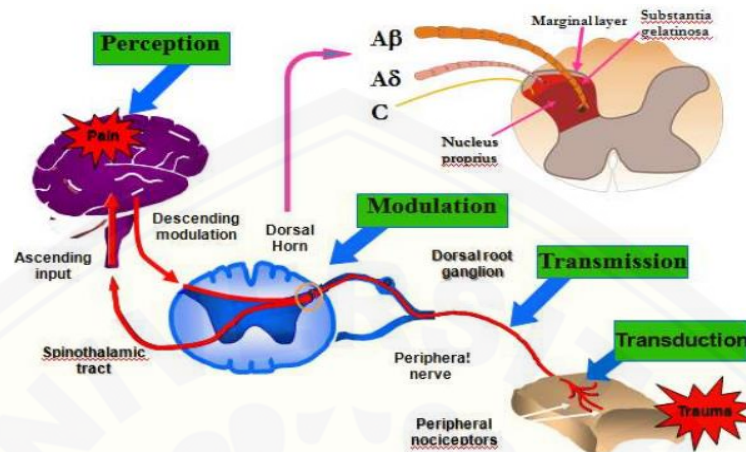
c. Modulasi

Tubuh akan memodulasi nyeri melalui sejumlah proses yang kompleks. Saraf dari thalamus dan batang otak akan melepaskan berbagai neurotransmitter inhibisi, seperti norepinefrin, serotonin, GABA, glisin, endorpin, dan enkefalin yang akan memblok substansi P dan neurotransmitter eksitatori pada serabut saraf aferen primer (Ikawati, 2011).

d. Persepsi

Persepsi atau kesadaran akan rasa nyeri merupakan hasil akhir dari rangkaian penghantaran impuls. Persepsi nyeri tidak hanya meliputi proses nosiseptif, tetapi merupakan respon fisiologis dan emosi yang akan dirasakan oleh seorang individu. Persepsi ini juga dipengaruhi oleh pengalaman atau kondisi individu seseorang

sehingga bersifat subjektif (Ikawati, 2011). Mekanisme nyeri dapat dilihat pada Gambar 2.4



Gambar 2.4 Mekanisme nyeri (Wu, 2012)

2.1.6 Manifestasi Klinik Nyeri Inflamasi Kronik

Nyeri inflamasi memiliki manifestasi meliputi *rubor* (kemerahan), *calor* (panas), *dolor* (nyeri), *tumor* (bengkak), dan *functio laesa* (hilangnya fungsi) (Woolf, 2004). Jaringan yang mengalami kerusakan mengakibatkan aktivasi nosiseptor. Aktivasi nosiseptor terus menerus akan menyebabkan terjadinya sensitisasi baik perifer maupun sentral. Sensitisasi ini meliputi penurunan nilai ambang nyeri maupun hiperalgesia yaitu peningkatan respon pada rangsangan *noxious* (Woolf, 2004). Hiperalgesia dan alodinia dapat timbul karena rangsangan yang berlebihan pada saraf perifer atau saraf pusat (Brenner, 2002).

Terdapat empat efek utama dari nyeri antara lain efek pada fungsi fisik, perubahan psikologis, konsekuensi sosial, dan konsekuensi sosieta. Efek nyeri kronik pada fungsi fisik antara lain gangguan pada aktivitas sehari-hari dan gangguan tidur (Kartini, 2007). Efek psikologis dapat memunculkan nyeri psikogenik yang dapat dialami beberapa pasien dimana nyeri menyebabkan perasaan tidak menyenangkan pada pasien, depresi, kecemasan, rasa bersalah, menarik diri dari lingkungan, bahkan meningkatkan keinginan untuk bunuh diri

(Brenner, 2002). Akibat dari efek fisik dan psikis, dapat terjadi perubahan aktivitas interpersonal dan hubungan sosial (Kartini, 2007).

2.1.7 Terapi Nyeri

a. Terapi Non Farmakologis

Terapi non farmakologis seperti intervensi psikologi dan terapi fisik biasa digunakan terlebih dahulu daripada terapi farmakologis. Intervensi psikologi dapat mengurangi nyeri maupun kecemasan, depresi, ketakutan, dan amarah yang terkait dengan nyeri. Sedangkan terapi fisik merupakan bagian yang esensial dari berbagai situasi nyeri, meliputi terapi dengan panas, dingin, air, *ultrasound*, TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*), pemijatan, dan terapi berupa latihan fisik (O'Neil, 2008).

b. Terapi Farmakologis

Penatalaksanaan terapi farmakologis untuk mengatasi nyeri kronik menurut *World Health Organization* (WHO) dapat dibagi menjadi 3 tahap:

1. Analgesik non-opioid dengan atau tanpa adjuvan

Terapi ini ditujukan untuk mengatasi nyeri ringan sampai sedang. Analgesik non-opioid yang paling sering digunakan adalah parasetamol/asetaminofen, dan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs) seperti aspirin (*acetyl salicylic acid*) dan ibuprofen (WHO, 2004).

2. Analgesik opioid lemah dengan atau tanpa adjuvan atau kombinasinya dengan NSAIDs.

Jika penggunaan NSAIDs dan analgesik tidak meredakan nyeri pasien, maka langkah pengobatan selanjutnya adalah dengan analgesik opioid lemah. Analgesik opioid dengan kekuatan yang lemah meliputi dekstropoksifen, kodein, hidroksidon, oksikodon, meperidin, dan metadon (WHO, 2004).

3. Opioid kuat dengan atau tanpa adjuvan atau kombinasinya dengan NSAIDs

Jika penggunaan analgesik opioid lemah masih belum mampu meredakan nyeri maka berikutnya diberikan analgesik opioid kuat hingga pasien terbebas dari nyeri yang dirasakannya. Analgesik opioid kuat yang dapat digunakan antara lain morfin atau petidin. Morfin merupakan standar pembanding analgesik opioid untuk

meningkatkan efikasi dari obat-obat tersebut, dapat ditambahkan adjuvan. Adjuvan analgesik pada umumnya berupa antidepresan, antikonvulsan, antiaritmik, anestesi lokal, ataupun agen topikal. Adjuvan yang dapat digunakan antara lain, karbamazepin, diazepam, amitriptilin, duloksetin, gabapentin, lidokain, prednisolon, fenitoin, klorpromazin, dan deksametason (WHO, 2004).

2.2 Tinjauan Tentang Jahe Merah

2.2.1 Klasifikasi Tanaman Jahe Merah

Taksonomi dari tanaman jahe merah adalah sebagai berikut (Arctos Database Museum, 2015; ITIS, 2015) :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Viridiplantae
Infrakingdom	: Streptophyta
Superdivisi	: Embryophyta
Divisi	: Tracheophyta
Subdivisi	: Spermatophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Superordo	: Lilianae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: <i>Zingiber</i>
Spesies	: <i>Zingiber officinale</i>
Varietas	: Rubrum
Nama Ilmiah	: <i>Zingiber officinale</i> var. Rubrum

2.2.2 Deskripsi Tanaman Jahe Merah

Tanaman jahe merah (*Zingiber officinale* var. Rubrum) termasuk dalam keluarga tumbuhan berbunga (temu-temuan). Tanaman ini sudah lama dikenal baik sebagai bumbu masak maupun untuk pengobatan. Jahe merah memiliki rimpang kecil, ramping, kurang mengandung air, berwarna merah atau jingga, dan rasanya pedas (Lukito, 2007).

Jahe merah termasuk tanaman tahunan, berbatang semu, dan berdiri tegak dengan ketinggian mencapai 0,75 meter. Batang berbentuk bulat, berwarna hijau kemerahan, dan agak keras karena diselubungi oleh pelepah daun. Perakaran tanaman jahe merah merupakan akar tunggal yang semakin membesar seiring dengan umurnya, hingga membentuk rimpang serta tunas-tunas yang akan tumbuh menjadi tanaman baru (BPTOA, 2011). Daun terdiri atas pelepah dan helaian. Pelepah daun melekat membungkus satu sama lain sehingga membentuk batang. Helaian daun tersusun berseling, tipis berbentuk bangun garis sampai lanset, berwarna hijau gelap pada bagian atas dan lebih pucat pada bagian bawah, tulang daun sangat jelas, tersusun sejajar (Ajijah *et al.*, 1997). Rimpang pada jahe merah kecil berlapis, aroma sangat tajam, berwarna jingga muda sampai merah dengan diameter 4,20-4,26 dan memiliki panjang rimpang 12,33-12,60 cm; tinggi 5,86-7,03 cm; dan berat rata-rata 0,29-1,17 kg (Herlina *et al.*, 2002).

2.2.3 Kandungan Kimia Tanaman Jahe Merah

Berdasarkan bentuk, warna, dan ukuran rimpang, ada 3 jenis jahe yang dikenal, yaitu jahe putih besar atau jahe gajah (*Zingiber officinale* Roscoe), jahe putih kecil atau emprit (*Zingiber officinale* var *Amarum*) dan jahe sunti atau jahe merah (*Zingiber officinale* var *Rubrum*) (Hernani dan Winarti, 2014). Secara umum, komponen senyawa kimia yang terkandung dalam jahe terdiri dari minyak menguap (*volatile oil*), minyak tidak menguap (*non volatile oil*), dan pati (Herlina *et al.*, 2002). Rimpang jahe segar mengandung 9% lipid atau glikolipid dan minyak essensial sebanyak 3%, terhitung untuk 20-25 % dari oleoresin (Chrubasik *et al.*, 2004). Komposisi kandungan ini bervariasi dikarenakan perbedaan daerah penanaman, kondisi jahe, dan lain-lain (Vasala *et al.*, 2012).

Jahe merah mempunyai kandungan pati (52,9%), minyak atsiri (3,9%), dan ekstrak yang larut dalam alkohol (9,93%) lebih tinggi dibandingkan jahe emprit (41,48% untuk pati, 3,5% untuk minyak atsiri dan 7,29% untuk ekstrak yang larut dalam alkohol), dan jahe gajah (44,25% untuk pati, 2,5% untuk minyak atsiri dan 5,81% untuk ekstrak yang larut dalam alkohol) (Herlina *et al.*, 2002). Minyak atsiri termasuk jenis minyak menguap dan memberikan bau yang khas. Kandungan

minyak yang tidak menguap disebut oleoresin, yakni suatu komponen yang memberikan rasa pahit dan pedas (Herlina *et al.*, 2002).

Berdasarkan penelitian, senyawa volatil pada rimpang jahe merah terdiri dari utamanya seskuiterpen hidrokarbon, yaitu zingiberen (35%), kurkumen (18%), farnesen (10%), β -bisabolen, dan β -seskuifelandren (Sivasothy *et al.*, 2011; Gupta dan Sharma, 2014). Selain mengandung senyawa-senyawa tersebut, minyak jahe merah yang berasal dari rimpangnya didominasi oleh turunan monoterpen teroksigenasi (52,9%) yang utamanya terdiri dari *E*-citral (21%), β -sitronelol (17,4%), *trans*-geraniol (6,9%), dan borneol (2,8%). Bahan-bahan tersebut merupakan sumber bahan baku terpenting dalam industri farmasi atau obat-obatan (Herlina *et al.*, 2002; Sukari *et al.*, 2008).

Kandungan minyak atsiri jahe merah sekitar 2,58-2,72% dihitung berdasarkan berat kering. Kandungan minyak atsiri jenis jahe lain jauh lebih kecil. Pada jahe besar atau jahe gajah berkisar 0,82-1,68% dan pada jahe emprit berkisar 1,5-3,3% (Herlina *et al.*, 2002).

2.2.4 Manfaat Jahe Merah

Jahe telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi beberapa penyakit termasuk di dalamnya inflamasi (Habib *et al.*, 2008). Secara empiris jahe merah telah diresepkan sebagai analgesik untuk nyeri artritis dalam pengobatan tradisional di Indonesia (Shimoda *et al.*, 2010). Pada pengobatan Ayurveda, minyak jahe dilaporkan bermanfaat untuk terapi inflamasi dan rheumatoid. Salah satu mekanismenya adalah efek amelioratif yang dapat menghambat biosintesis prostaglandin dan leukotrin (Kiuchi *et al.*, 1992).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mengonsumsi bahan segar dan olahan jahe setiap hari akan menurunkan sakit otot dan mencegah salah otot akibat olah raga. Selain itu, jahe dapat mengurangi kolesterol yang dapat merusak kesehatan jantung (Akoachere *et al.*, 2002). Singh *et al.*, (2009) meneliti pengaruh pemberian jahe sebagai antiglikemik, dapat menurunkan lemak darah dan sebagai agen antioksidan untuk diabetes tipe 2. Berdasarkan penelitian, minyak jahe gajah memperlihatkan aktivitas antiinflamasi, antinosiseptif, dan imunomodulator (Zou

et al., 2005; Nogueira de melo *et al.*, 2011). Efek antiinflamasi dari [8]-shogaol yang terdapat di minyak jahe gajah ditunjukkan dengan pengeblokan jalur biosintesis enzimatis dari siklooksigenase (Geiger, 2005). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jeena *et al.*, (2013) minyak jahe gajah memiliki efek antiinflamasi pada tikus model edema akut yang diinduksi oleh karagenan. Pemberian minyak jahe secara intraperitoneal (i.p) menunjukkan hasil adanya penurunan edema. Selain itu, minyak jahe juga menunjukkan penekanan yang signifikan terhadap peradangan pada model tikus inflamasi kronik yang diinduksi formalin. Penelitian *in vitro* jahe merah yang mengandung gingerol merupakan komponen kimia yang memiliki khasiat analgesik, antipiretik, dan anti inflamasi yang dapat mengurangi rasa nyeri yang ditimbulkan dengan cara menghambat aktivitas siklooksigenase dan lipooksigenase dalam asam arakidonat sehingga menyebabkan penurunan prostaglandin dan leukotrin yang merupakan mediator inflamasi (Mudrikah, 2006).

2.3 Metode Pengujian Efek Analgesik

Pengujian efek analgesik dapat dilakukan pada hewan coba dalam kondisi sadar, untuk kepentingan tersebut diperlukan pemberian rangsangan nosiseptif pada hewan coba. Studi eksperimental pada hewan coba dalam kondisi sadar didesain sebagai “studi perilaku”. Perilaku yang dimaksud adalah perilaku dari hewan coba, termasuk refleks *withdrawal*, sebagai respon atas rangsangan yang diberikan pada hewan tersebut. Efek analgesia dari senyawa obat dinilai dari kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan respons nyeri dari induksi yang dilakukan pada hewan coba. Daya kerja analgesik pada hewan dievaluasi dengan (Le Bars *et al.*, 2001):

1. Mengukur besarnya peningkatan stimulus nyeri yang harus diberikan sampai timbulnya respon nyeri.
2. Jangka waktu ketahanan hewan terhadap stimulus nyeri (rangsangan termal seperti *hot plate test*, *tail flick test*, *summer stimulation test*).
3. Peranan frekuensi respon nyeri (rangsangan kimiawi seperti penggunaan formalin, *capsaicin*, larutan asam, atau listrik).

2.4 Metode Pengujian Anti inflamasi

Metode pengujian aktivitas antiinflamasi suatu obat dilakukan berdasarkan kemampuan obat dalam mengurangi atau menekan inflamasi pada hewan coba. Ada beberapa metode yang diperkenalkan dalam mengevaluasi efek antiinflamasi suatu senyawa yaitu metode induksi inflamasi pada telapak kaki dengan menggunakan bahan kimia, metode implantasi pelet, metode kantong granuloma, metode eritema, dan metode induksi oleh mikroba (*Freund's Adjuvant*) (Turner, 1965).

Pada metode induksi *Freund's Adjuvant*, terdapat dua macam *Freund's Adjuvant* yaitu CFA dan *Incomplete Freund's Adjuvant* (IFA) (Anonim, 2008). CFA adalah campuran mikobakteria yang telah mati berupa emulsi air dalam minyak. Fase minyak yang dapat digunakan antara lain *paraffin liquidum*, *mineral oil*, dan minyak sayur (Turner, 1965). CFA mengandung komponen dinding sel mikobakteria yang biasanya adalah *Mycobacterium tuberculosis* atau *Mycobacterium butyricum* dan biasanya digunakan untuk imunopotensiasi. Sedangkan IFA tidak mengandung mikobakteria (Anonim, 2008). Induksi dengan CFA dapat menyebabkan inflamasi perifer yang persisten. Keberhasilan induksi ditandai dengan peningkatan tebal plantar dan penurunan waktu ketahanan terhadap panas. Penurunan waktu ketahanan terhadap stimulus panas mulai terlihat pada hari ke-3 setelah injeksi. Terjadinya penurunan waktu ketahanan terhadap stimulus panas menunjukkan terjadinya hiperalgesia yang merupakan tanda berkembangnya nyeri kronik. Peningkatan tebal plantar juga terjadi pada tempat injeksi CFA yang mulai terlihat pada hari ke-1 dan mencapai puncak pada hari ke-7 setelah injeksi CFA serta bertahan hingga hari ke-14 (Luo *et al.*, 2004).

Konsentrasi mikobakteria dalam emulsi CFA adalah 0,5 mg/mL. Pemberian dengan dosis >0,5 mg/mL harus melalui persetujuan dari komisi etik hewan. Saat digunakan, CFA harus diresuspensi dengan menggunakan vortex atau mengocok ampul/vial kemudian CFA dikeluarkan dari wadah primernya dengan teknik aseptis. CFA tidak boleh diinjeksikan secara intradermal sebab dapat menyebabkan ulser yang permanen, nekrosis kulit kecuali setelah dilakukan rasionalisasi secara ilmiah, dan tidak boleh diberikan secara intravena karena dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah. Keadaan patologi yang lebih ringan muncul pada

injeksi secara intramuskular, sehingga penggunaan melalui rute ini diperbolehkan. Injeksi subkutan pada salah satu telapak kaki (intraplantar) ataupun injeksi intraperitoneal diperbolehkan untuk pemberian CFA (Anonim, 2008). Volume CFA yang direkomendasikan oleh IACUC dengan berbagai rute tertera pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Volume Rekomendasi Emulsi Antigen CFA (CFA-AE) pada Tiap Tempat Injeksi dan Rute Administrasi (Anonim, 2008)

Spesies	Rute Pemberian				
	Subkutan (mL)	Intradermal (mL)	Intraperitoneal (mL)	Intraplantar (mL)	Intramuscular (mL)
Mencit	<0,1	*	<0,2	<0,05**	<0,05
Tikus	<0,1	<0,05**	<0,05	<0,1	<0,1
Kelinci	<0,25	<0,05**	*	*	<0,25***
Kambing	<0,1	<0,1**	*	NA	<0,5

* Tidak direkomendasikan

** Hanya jika dilakukan penyesuaian

*** Dapat digunakan tanpa penyesuaian hanya pada tungkai

NA Tidak diperbolehkan

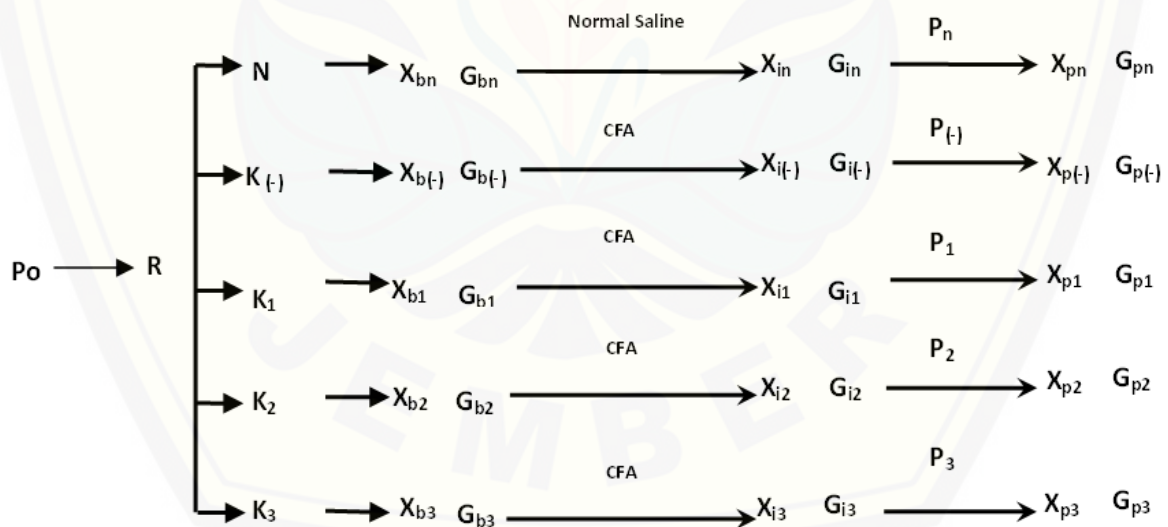
BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian *true experimental laboratories* yang bertujuan untuk mengetahui suatu pengaruh yang timbul akibat adanya perlakuan tertentu atau eksperimen tertentu yang nantinya akan diberikan kelompok kontrol sebagai pembanding (Notoatmodjo, 2010).

3.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian *pretest posttest with control group design*. Penilaian dilakukan pada saat *pretest* yaitu sebelum mencit mendapatkan perlakuan apapun dan saat *posttest* yaitu setelah mendapat perlakuan berupa pemberian emulsi minyak jahe merah. Hasil penelitian dibandingkan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Secara sistematis rancangan penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1. Skema rancangan penelitian

Keterangan :

Po : Populasi

R : Randomisasi

K : Kelompok

N : Kelompok *sham* → tween 0,5 %

(-) : Kelompok negatif → tween 0,5 %

1 : Perlakuan 1 → minyak jahe merah dosis 100 mg/kgBB

2 : Perlakuan 2 → minyak jahe merah dosis 200 mg/kgBB

3 : Perlakuan 3 → minyak jahe merah dosis 400 mg/kgBB

X_b : Respon nyeri berupa waktu ketahanan mencit terhadap stimulus sebagai nilai *baseline*

G_b : Nilai tebal plantar mencit sebagai nilai *baseline*

X_{i,n} : Respon nyeri N setelah penginduksian normal salin 40 µl secara intraplantar

X_i : Respon nyeri K setelah induksi CFA dosis 40 µl secara intraplantar

G_{i,n} : Nilai tebal plantar N setelah penginduksian normal salin pada bagian plantar kaki mencit

G_i : Nilai tebal plantar K setelah induksi inflamasi dengan metode CFA

P : Perlakuan

X_p : Respon nyeri berupa waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas setelah perlakuan

G_p : Nilai tebal plantar mencit setelah diberikan perlakuan.

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Bagian Farmasi Klinik Komunitas Fakultas Farmasi dan Laboratorium Rekayasa Proses Hasil Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Jember dimulai dari bulan Oktober 2015.

3.4 Jumlah Sampel

Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan rumus Federer : $\{(p-1)(n-1)\} \geq 15$.

Ket.: p = jumlah kelompok

n = jumlah hewan coba

Jika dalam penelitian ini digunakan sebanyak 5 kelompok perlakuan yang berbeda, maka jumlah minimal hewan coba yang dibutuhkan adalah :

$$\{(p-1)(n-1)\} \geq 15$$

$$\{(5-1)(n-1)\} \geq 15$$

$$\{4(n-1)\} \geq 15$$

$$n \geq 4,75$$

Jadi jumlah minimal sampel hewan coba yang digunakan adalah 5 ekor. Dalam penelitian ini digunakan sebanyak 5 ekor tikus masing-masing kelompok sehingga total tikus yang digunakan adalah 25 ekor.

3.5 Alat, Bahan dan Hewan Uji yang Digunakan

3.5.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *hot cold plate* (Ugo Basile), *syringe*, jarum suntik 26 G, kandang mencit beserta tutupnya, neraca analitik, jarum sonde, spuit, dan jangka sorong.

3.5.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah jahe merah diperoleh dari pertanian *Peci Farm* bertempat di Kencong Kabupaten Jember, CFA *p.a.*, normal saline, tween 80, alkohol 70%, dan aquadest.

3.5.3 Hewan Uji

Mencit (*Mus musculus*) strain Balb-C, jenis kelamin jantan usia 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram sehat, dan tidak ada kelainan yang tampak pada bagian tubuh.

3.6 Variabel

3.6.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis emulsi minyak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) yakni 100 mg/kgBB/hari, 200 mg/kgBB/hari, dan 400 mg/kgBB/hari.

3.6.2 Variabel Terikat

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah respon terhadap nyeri berupa waktu ketahanan stimulus panas dan tebal plantar dari mencit.

3.6.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah kriteria hewan coba, pemeliharaan hewan coba, waktu perlakuan, proses pengujian waktu ketahanan terhadap stimulasi panas, dan proses evaluasi tebal plantar.

3.7 Definisi Operasional

Adapun definisi operasional yang dari variabel yang telah disebutkan adalah sebagai berikut :

- a. Minyak jahe diperoleh dari hasil hidrodestilasi stahl dari jahe merah (*Zingiber officinale* var *Rubrum*) dengan menggunakan air dengan perbandingan 1 : 2. Jahe yang digunakan adalah jahe merah segar yang berumur kurang lebih 1 tahun yang didapat dari Kencong Kabupaten Jember.
- b. Nyeri inflamasi yang diakibatkan induksi CFA secara intraplantar sebanyak 40 µl pada telapak kaki mencit, parameter pengujian respon terhadap nyeri inflamasi diperoleh dari hasil pengujian waktu ketahanan terhadap stimulus panas menggunakan *hot cold plate* dan penurunan tebal plantar menggunakan jangka sorong pada masing-masing mencit

3.8 Pelaksanaan Penelitian dan Pengambilan Data

3.8.1 Pembuatan Minyak Jahe dengan Hidrodestilasi

Proses hidrodestilasi minyak jahe menggunakan instrumen destilasi dengan prinsip destilasi Stahl. Sebanyak 6 kilogram jahe merah yang telah diiris tipis dihidrodestilasi dalam pelarut air dengan total pelarut sebanyak 1: 2 dari berat jahe. Proses hidrodestilasi dilakukan selama 6 jam dengan suhu 100° C sampai tidak lebih dari 121° C.

3.8.2 Preparasi Emulsi Minyak Jahe

a. Pembuatan emulsi minyak jahe merah dosis 100 mg/kgBB

Minyak jahe sebanyak 0,11 mL diemulsikan ke dalam 0,075 mL tween dan diaduk sampai homogen. Kemudian aquades ditambahkan sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga volume 15 mL.

b. Pembuatan emulsi minyak jahe merah dosis 200 mg/kgBB

Minyak jahe sebanyak 0,22 mL diemulsikan ke dalam 0,075 mL tween dan diaduk sampai homogen. Kemudian aquades ditambahkan sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga volume 15 mL.

c. Pembuatan emulsi minyak jahe merah dosis 400 mg/kgBB

Minyak jahe sebanyak 0,46 mL diemulsikan ke dalam 0,075 mL tween dan diaduk sampai homogen. Kemudian aquades ditambahkan sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga volume 15 mL.

3.8.3 Adaptasi Hewan Coba

Tahap ini membiarkan hewan coba beradaptasi selama tujuh hari. Semua mencit diberikan pakan komersial dan air *ad libitum* (bebas). *Bedding* (alas) mencit berasal dari sekam padi dan dilakukan penggantian seminggu 2 kali. Pencahayaan menggunakan cahaya alami (dari jendela) dengan suhu ruang (normal).

3.8.4 Pembuatan Model Nyeri Inflamasi dengan Induksi CFA

Mencit terlebih dahulu dianastesi menggunakan eter kemudian ditempatkan pada papan bedah dengan posisi telentang. Mencit kemudian diinduksi nyeri inflamasi dengan injeksi intraplantar CFA. CFA sebanyak 40 µl disuntikan kedalam ruang antara kulit dan otot kaki secara perlahan dan hati-hati. Injeksi yang dilakukan tidak boleh menciderai jaringan di bawah kulit untuk mencegah efek sistemik dari CFA yang masuk ke dalam pembuluh darah. Setelah injeksi dilakukan, mencit dimasukkan ke dalam kandang sesuai dengan kelompoknya. Keadaan inflamasi didapatkan pada hari pertama setelah induksi dan akan

mencapai puncaknya pada hari ke-7. Pada kelompok *sham* diberikan injeksi normal salin sebagai pengganti CFA.

3.8.5 Perlakuan pada Hewan Coba

Pengujian dilakukan secara *in vivo* menggunakan 5 kelompok hewan coba. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Kelompok I adalah kelompok *sham* yang diberi perlakuan dengan tween 0,5%. kelompok II adalah kelompok kontrol negatif yang diinduksi inflamasi dan diberikan perlakuan dengan tween 0,5%. Kelompok III-V adalah kelompok perlakuan yang diinduksi inflamasi dan diberikan minyak jahe dengan 3 tingkatan dosis. Minyak jahe merah diberikan secara per oral dengan dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB yang telah diemulsikan dengan tween 0,5%. Pemberian minyak jahe dilakukan mulai hari ke-7, satu kali setiap hari selama 7 hari.

3.8.6 Pengujian Perilaku Respon Terhadap Nyeri

Pengujian waktu ketahanan terhadap stimulasi panas dilakukan menggunakan *hot cold plate*. Mencit ditempatkan pada *hot cold plate* yang diatur pada suhu $50 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Penghitung waktu dimulai saat mencit ditempatkan dalam *hot cold plate* kemudian perilaku mencit diamati, bila mencit telah menunjukkan respon nyeri maka penghitung waktu dimatikan dan mencit segera dikeluarkan dari *hot cold plate*. Pengujian waktu ketahanan terhadap stimulus panas dilakukan pada hari ke 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, dan 14. *Baseline* juga ditentukan terlebih dahulu sebelum injeksi pada hari ke-0.

3.8.7. Evaluasi Tebal Plantar

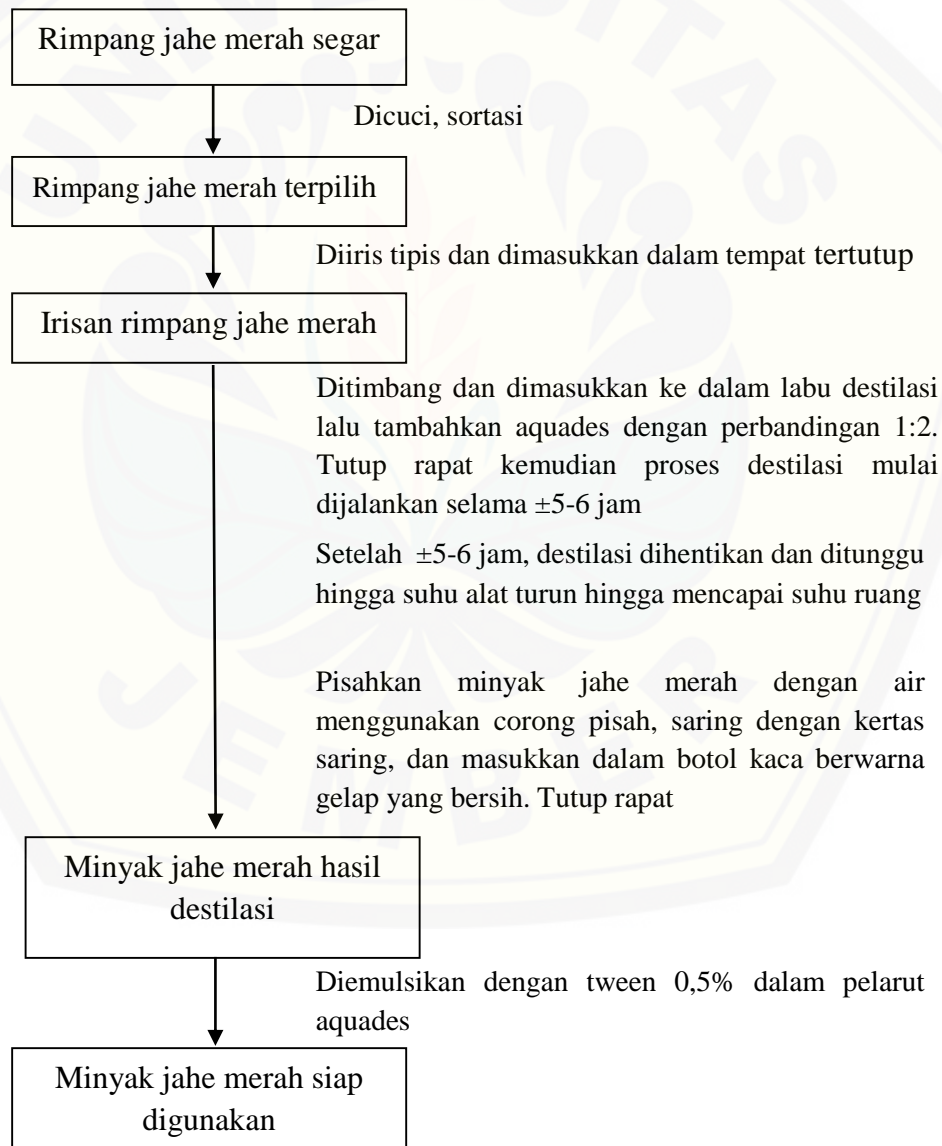
Evaluasi ini dilakukan dengan menggunakan jangka sorong. Pengukuran tebal plantar dilakukan pada hari ke-0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 dan 7, 8, 10, 12, dan 14 setelah injeksi intraplantar CFA dan normal salin. Nilai *baseline* ditentukan terlebih dahulu sebelum injeksi dan dilakukan pada hari ke-0.

3.9 Analisis Data

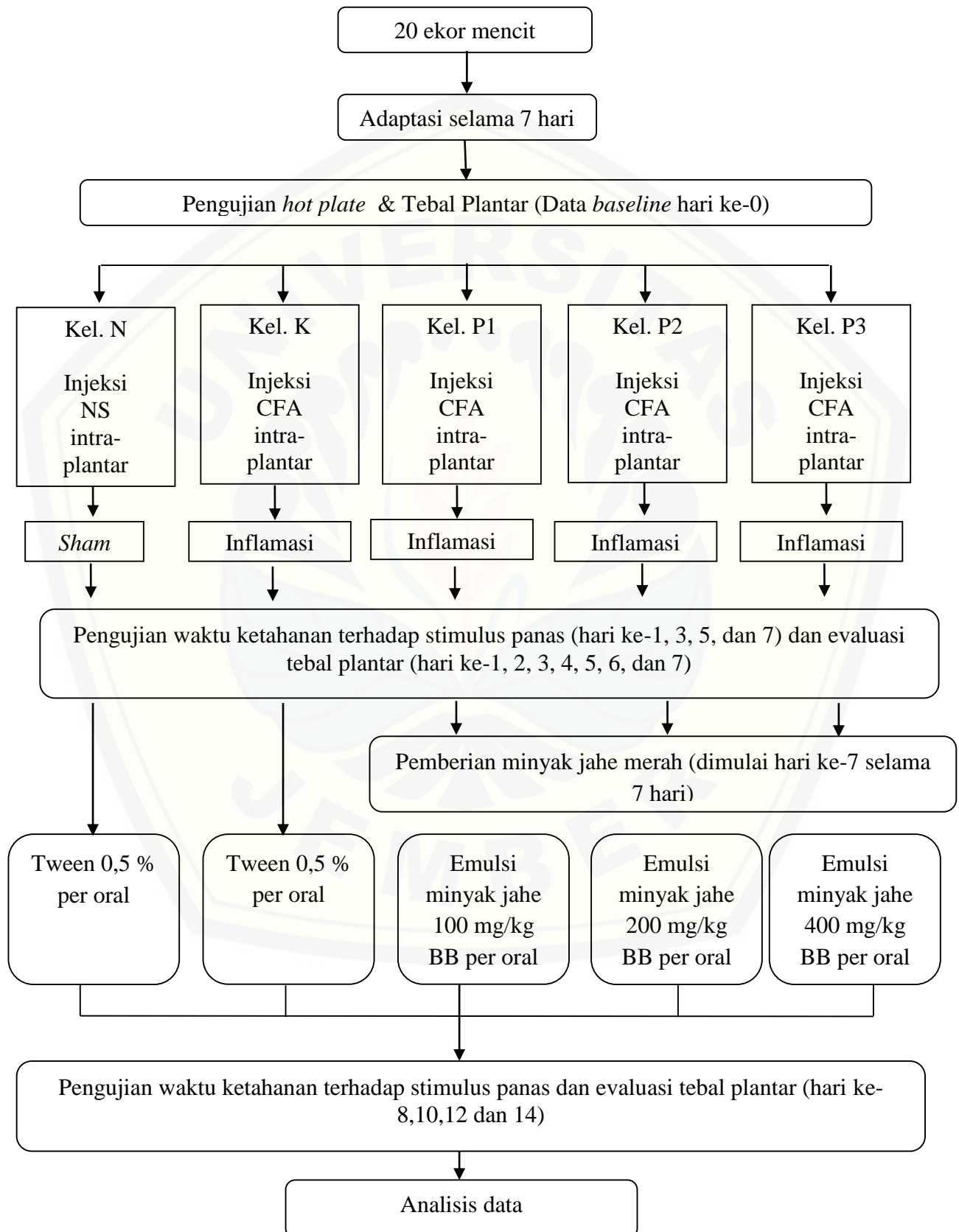
Data penelitian yang diperoleh meliputi waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas dan nilai tebal plantar mencit. Waktu ketahanan mencit terhadap stimulus panas serta tebal plantar dinyatakan dalam rerata \pm SEM. Data ditampilkan dalam bentuk kurva dan dianalisis menggunakan uji t tidak berpasangan dan Anova dua arah dengan derajat kepercayaan 95.

3.10 Skema Rangkaian Kerja

3.10.1 Pembuatan Minyak Jahe Merah dan Emulsi Minyak Jahe Merah



3.10.2. Skema pengujian Anti nyeri inflamasi



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian minyak jahe merah mampu mempengaruhi waktu ketahanan terhadap stimulus panas pada mencit dengan nyeri inflamasi karena induksi CFA.
2. Pemberian minyak jahe merah mampu mempengaruhi tebal plantar pada mencit dengan nyeri inflamasi karena induksi CFA.
3. Pemberian minyak jahe merah dengan dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB memberikan pengaruh terhadap peningkatan waktu ketahanan terhadap stimulus panas pada mencit nyeri inflamasi.
4. Pemberian minyak jahe merah dosis 200 mg/kgBB memberikan pengaruh paling besar terhadap penurunan inflamasi pada tebal platar mencit nyeri inflamasi.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan oleh peneliti dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan senyawa aktif yang berperan dalam aktivitas anti inflamasi dan analgesik dalam minyak jahe merah.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji toksisitas minyak jahe merah pada hewan uji untuk mengevaluasi batas keamanannya jika digunakan dalam jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajjah, N. B., Martono, N. B., dan Hadad. 1997. Botani dan Karakteristik didalam : Sitepu D., Sudiarto, N. Bermawie., Supriadi, D. Soetopo., Rosita, S.M.D., Hernani, A.M., Rivai, editors. *Monograf no 3: Jahe*. Balai penelitian Tanaman Rempah dan Obat, Badan Litbag Deptan. Hal 10-17
- Akoachere, Chenwi, Njock, dan Anong. 2002. Antibacterial Effect of *Zingiber officinale* and *Garcinia kola* on Respiratory Tract Pathogens. *East African Medical journal*. Vol.79: 588-592
- Anonim. 2008. *Use of Complete Freund's Adjuvant in Laboratory Animals*.<http://www.upenn.edu> [29 november 2015]
- Arctose Database Museum. 2015. *Zingiber officinae var Rubrum*. <http://arctose.database.museum/.htm> [2 Desember 2015]
- Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik. 2011. *Jahe (Zingiber officinale Rosc.) Status Teknologi Hasil Penelitian Jahe*. Bogor: Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian
- Batista, Werner, Oliveira, Burgos, Pereira, Brum, Story, dan Santos. 2010. The Antinociceptive Effect of (-)-Linalool in Models of Chronic Inflammatory and Neuropathic Hypersensitivity in Mice. *the Journal of Pain*. Vol. 11 (11); 1222-1229
- Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen, dan Gallacher. 2006. Survey of Chronic Pain in Europe : Prevalence, Impact on Daily Life, and Treatment. *European Journal of Pain*. Vol. 10(2): 287-333
- 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. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 83: 1505-1519
- Carr, D. B. dan Goudas, L. C. 1999. Acute pain. *Lancet*. Vol. 353: 2051-2058
- Churbasik, S., Pittler, M. H., dan Roufogalis, B. D. 2004. *Zingiber rhizoma : A Comperhensive Review on The Ginger Effect and Effeicacy Profiles*. *Journal Phytomedicine*. Vol. 12: 684-701
- D'Mello, R. dan Dickenson, A. H. 2008. Spinal Cord Mechanisms of Pain. *British Journal of Anaesthesia*. Vol. 100(4): 1-9

- Elfahmi, Woerdenbag, H.J, dan Kayser, O. 2014. Jamu: Indonesia Traditional Herbal Medicine Toward Rational Phytopharmacological use. *Journal of Herbal Medicine*. Vol. 4(2): 51-73
- Eming, S. A., Krieg, T., dan Davidson, J. M. 2007. Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*. Vol.127: 514-525
- Flossos, A. 2004. An Introduction to the Neurobiology of Pain. *The Greek E-Journal of Perioperative Medicine*, Vol. 2: 2-10
- Furst, D. E., dan Munster, T. 2002. Obat-obat Antiinflamasi Nonsteroid, Obat-obat Antireumatik Pemodifikasi-Penyakit, Analgesik Opioid, dan Obat-obat untuk Pirai. *Dalam : Dripa Sjabana, Endang Isbandiati, Achmad Basori, Moch. Soedjak. N., Indriyatni Uno, Ramadhani, R. B., dan Sunarni Zakaria (Eds). Farmakologi Dasar dan Klinik, Jilid II*. Edisi ke-8, Jakarta: Penerbit Salemba Medika, hal. 449-471
- Geiger, J. L. 2005. The Essential Oil of Ginger, *Zingiber officinale*, and Anaesthesia, *The International Journal of Aromatherapy*. Vol. 15: 7-14
- Guo, H., dan Huang, L-Y., M. 2001. Alteration in the Voltage Dependence of NMDA Receptor Channels in Rat Dorsal Horn Neurones Following Peripheral Inflammation. *Journal of Physiology*. Vol. 537(1) : 115-123
- Gupta, S. K., dan Sharma, A. 2014. Medicinal Properties of *Zingiber officinale* Roscoe- A Riview. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. Vol. 9(5); 124-129
- Guyton, A. C., dan Hall, J. E. 2011. *Textbook of Medical Physiology 12th Ed*. Philadelphia: W.B Saunders Company.
- Habib, Makpol, Hamid, Das, Ngah, dan Yusof. 2008. Ginger Extract (*Zingiber Officinale*) has Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Effects on Ethionine-Induces Hepatoma Rats. *Clinics*. Vol. 63(6): 807-813
- Hegazy, H, G., dan Ali, E. H. A. 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*. Vol. 5 (8): 1080- 85
- Helyes, Bolcskei, Szabo, Sandor, Elekes, Nemeth, Almasi, Pinter, Petho, dan Szolcsanyi. 2005. Investigation of the Role Of TRPV1 Receptors in Acute and Chronic Nociceptive Processes Using Gene-Deficient Mice. *Pain*. Vol.117 : 368-376
- Herlina, Murhanarto, Listyani, dan Pribadi. 2002. *Khasiat dan Manfaat Jahe Merah: Si Rimpang Ajaib*. Jakarta: AgroMedia Pustaka

- Hernani dan Winarti, C. 2014. *Kandungan Bahan Aktif Jahe dan Pemanfaatannya dalam Bidang kesehatan*. Bogor: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Pascapanen Pertanian
- Ikawati, Z. 2011. *Farmakoterapi Penyakit Sistem Saraf Pusat*. Jakarta; Bursa Ilmu. Hal. 23-32
- ITIS Report. 2015. *Zingiber officinale Roscoe*. <http://www.itis.gov>. [23 Januari 2016]
- Jain, Ishikawa, Spigelman, dan Herschman. 2008. COX-2 Expression and Function in The Hyperalgesic Response to Paw. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential fatty Acids*. Vol. 79: 183-190
- Jeena, K., Liju, V. B., dan Kuttan, R. 2013. Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antinociceptive Activities of Essential Oil from Ginger. *Indian Physiol Pharmacol*. Vol. 57(1): 51-62
- Jennings, P. J. 2003. The Epidemiology of Pain. *Home Health Care Management & Practice*. Vol. 15(3): 192-197
- Johannes, Lee, Zhou, Johnston, dan Dwornkin. 2010. The Prevalence of Chronic Pain in United States Adults: Results of an Internet-Based Survey. *The Journal of Pain*. Vol. 11(1): 1230-1239
- Juckett, G. 2004. *Herbal Medicine in Modern Pharmacology with Clinical Application 6th edition*. Philadelphia: Oceana Publications, Inc
- Julius, D. dan Basbaum, A. L. 2001. Molecular Mechanisms of Nociception. *Nature*. Vol. 413: 203-210
- Kartini. 2007. “*Hubungan Nyeri dengan Gangguan Aktivitas Interpersonal pada Individu Usia 50 Tahun Keatas di Kabupaten Purworejo*”. Tidak diterbitkan. Tesis. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada
- Khotib, J., dan Zulkarnain, B., S. 2008. Pivotal Role Reelin Signaling Pathway in The Development of Tolerance to Morphine-Induced Antinociception. *Majalah Farmasi Indonesia*. Vol.19(03) : 157-164
- Kim, Min, Na, dan Park. 2004. Relieving Effects of Electroacupuncture on Mechanical Allodynia in Neuropathic Pain Model of Inferior Caudal Trunk Injury in Rat: Mediation by Spinal Opioid Receptors. *Brain Research*. Vol. 998: 230–236
- Kiuchi, Iwakami, Sibuya, Hanaoka, dan Sankawa. 1992. Inhibition of Prostaglandin and Leukotriene Biosynthesis by Gingerol and Diarylheptanoids. *Chemical, Pharmaceutical*. Vol. 40(20): 387-391

- Kumar, N. 2007. *WHO Normative Guidelines on Pain Management*. Geneva: WHO Press, hal. 7-11
- Kumar, Robbins, Aster, dan Abbas. 2013. *Robbins Basic Pathology (Ninth edition)*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders
- Kumari, Venkateshwarlu, Choukse, dan Anandan. 2014. Effect of Essential Oil and Aqueous Extract of Ginger (*Zingiber Officinale*) on Oxidative Stability of Fish oil-in-Water Emulsion. *Food Processing & Technology*. Vol. 6 (1) : 1-5
- Le Bars, D., Gozariu, M., dan Cadden, S. W. 2001. Animal Models of Nociception. *Pharmacological Reviews*. Vol. 53(4): 593-652
- Lukito, A. M. 2007. *Petunjuk Praktis Bertanam Jahe*. Jakarta: Agromedia Pustaka
- Luo, Cheng, Ji, dan Wan. 2004. Change of Vanilloid Receptor 1 Expression in Dorsal Root Ganglion and Spinal Dorsal Horn During Inflammatory Nociception Induced by Complete Freund's Adjuvant in Rats. *Neuro Report*. Vol. 159(4): 655-658
- Mudrikah. 2006. "Potensi Ekstrak Jahe Merah (*zingiber officinale* Rosc.) dan Campurannya Dengan Herba Suruhan (*Peperomia pellucida* [L]) Sebagai Antihiperurisemia Pada Tikus" Tidak Diterbitkan. skripsi. Bogor: Institut Pertanian Bogor, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
- Neal, M. J. 2002. *Medical Pharmacology at a Glance*. 4th edition. London: Blackwell Publishing Company
- Nogueira de Melo, Grespan, Fonseca, Farinha, da Silva, Romero, Bersani-Amado, dan Cuman. 2011. Inhibitory Effects of Ginger Essential Oil on Leukocyte Migration in vivo and in vitro. *Journal of Natural Medicines*. Vol. 65 (1): 241-6
- Notoatmodjo, S. 2010. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : Rineka Cipta
- O'Neil, C. K. 2008. Pain Management. *Dalam: Marie A. Chisholms-Burns, Barbara G. Wells, Terry Schwinghammer, Patrick M. Malone, Jill M. Kolesar, John C. Rotschafer, Joseph T. DiPiro (Eds.)*. *Pharmacotherapy Principles & Practice*. Edisi ke-7, New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division. Hal. 1089-1104
- Olsen, R., W. 2002. GABA dalam Davis, KL., Charney, D., Coyle, JT and Nemeroff, C (Eds), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, Philadelphia: Philadelphia: Lippincott William&Wilkins

- Page, Curtis, Suter, Walker, dan Hoffmann. 2002. *Integrated Pharmacology*. Edisi ke-2, London: Mosby
- Peana, Marzocco, Popolo, dan Pinto. 2005. (-)-Linalool Inhibits in Vitro NO Formation: Probable Involvement in The Antinociceptive Activity of This Monoterpene Compound. *Life Sciences*. Vol. 78: 719 – 723
- Petrenko, Yamakura, Baba, dan Shimoji. 2003. The Role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. *Anaesthesia Analgesia*. Vol. 97(4): 1108-1116
- Rodriguez, L. 2015. Pathophysiology of Pain: Implications for Perioperative Nursing. *AORN journal*. Vol. 101(1)
- Rufino, Ribeiro, Judas, Salgueiro, Lopes, Cavaleir, dan Mendes. 2014. Anti-inflammatory and Chondroprotective Activity of (+)- α -Pinene: Structural and Enantiomeric Selectivity. *Journal of Natural Products*. Vol. 77: 264–269
- Santos, F. A. dan Rao, V. S. N. 2000. Antiinflammatory and Antinociceptive Effects of 1,8-Cineole a Terpenoid Oxide Present in many Plant Essential Oils. *Phytotherapy Research*. Vol. 14: 240–244
- Santoso, L. G. 2010. “Pengaruh Pemberian Antagonis Reseptor N-Metil-D-spartat (Nmda) Mk-801 Terhadap Penurunan Sensasi Nyeri Inflamasi (Studi Nyeri Kronik Pada Mencit)” Tidak diterbitkan. Skripsi. Surabaya: Universitas Airlangga
- Sastrohamidjojo, H. 2004. *Kimia Minyak Atsiri*. Yogyakarta: Penerbit Gadjah Mada University Press
- Sharma, J.N., Srivastava K.C., Gan E.K. 1994. Suppressive effects of eugenol and ginger oil on arthritic rats. *Pharmacology*. Vol. 49: 314–31
- Shimoda, Shan, Tanaka, Seki, Seo, Kasajima, Tamura, Ke, dan Murakami. 2010. Anti-Inflammatory Properties of Red Ginger (*Zingiber officinale* var. *Rubra*) Extract and Suppression of Nitric Oxide Production by Its Constituents. *Journal of Medicinal Food*. Vol. 13: 156-162
- Singh, Akankshsa, Sighn, Maurya dan Srivastava. 2009. Anthihyperglycaemic, lipid lowering and antioxidant properties of [6]-gingerol; in db/db mice. *Journal Medicine and Medical Sciences*. Vol. 1: 536-544
- Sivasothy, Ching, Hamid, Eldeen, Sulaiman, dan Awang. 2011. Essential Oils of Zingiber Officinale Var. Rubrum Theilade And their Antibacterial Activities. *Food chemistry*. Vol. 124; 514-517
- Sukari, Sharif, Yap, Tang, Neoh, Rahmani, Taufiq-yap, dan Yusof. 2008. Chemical Constituents variations of Essential Oil From Rhizomes of Four

- Zingiberaceae Species. *The Malaysian Journal of Analytical Sciences*. Vol. 12(3): 638-644
- Suroto. 2006. Aspek Neurobiologi Nyeri dan Inflamasi. *Dalam: Leksmono. P., Mohammad Saiful Islam, dan Yudha Haryono (Eds.). Kumpulan Makalah Pertemuan Ilmiah Nasional II Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*. Surabaya: Airlangga University Press
- Turner, R.A. 1965. *Screening Method in Pharmacology*. New York: Academic Press
- Vasala, Rajan, Jency, Priyesh, Rethidevi, dan Nazeem. 2012. Indirectorganogenesis in Ginger Seed Embryo Developed Through *In Vitro* Pollination And Fertilization In Yesodharan EP (Ed.). *Journal Science Technology and Environment*.
- Vendruscolo, Takaki, Bersani-Amado, Dantas, Bersani-Amado, dan Cuman. 2006. Antiinflammatory and Antinociceptive Activities of *Zingiber officinale* Roscoe Essential Oil in Experimental Animal Model. *Indian Journal of Pharmacology*. Vol. 38(1): 58-59
- Walton, R. E. 2008. *Principles and practice of endodontics, 3ed*. Jakarta: EGC
- Woolf, C.J. 2004. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 140: 441-451
- World Health Organization (WHO). 2004. *Paliative Care: Symptom Management and End-of-Life Care*, Geneva: WHO Press, hal. 127-139
- World Health Organization (WHO). 2006. *Neurological Disorders, Public Health Challenges*, Geneva: WHO Press, hal. 127-139. 89 Yang, X., Yang, H. B., Xie, Q. J., Liu, X. H., dan Hu, X. H., 2009. Peripheral inflammation increased the synaptic expression of NMDA receptors in spinal dorsal horn. *Pain*, Vol. 144(1): 162-169
- Wu, Dominic. 2012. Pain management. [on line]. <http://www.flasbleep.com/mediacalnotes/other/15/31/511/index/html>. [24 Januari 2016]
- Yu, Yang, Luo, Liu, Han, Xing, dan Wan. 2008. The Role Of TRPV1 In Different Subtypes Of Dorsal Root Ganglion Neurons In Rat Chronic Inflammatory Nociception Induced By Complete Freund's Adjuvant. *Molecular Pain*. Vol. 4(1): 61

- Zastrow, V. M., dan Bourne, R. H. 2001. *Reseptor dan Farmakodinamika obat. Dalam : Bertam G. Katzung (Editor). Farmakologi dasar dan Klinik. Edisi I. Jakarta : Salemba Medika*
- Zou, L. Z., Dieng, Y.M., dan Xie, Q.M. 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*. Vol. 105: 301–305
- Zuo, Wu, dan Wu. 2011. Neuronal and Microglial Mechanism of neurophatic Pain (Review). *Molecular Brain*. Vol.31(4) : 1-12



Lampiran A. Hasil Perhitungan Rendemen Minyak Jahe Merah

$$\begin{aligned}
 \text{Massa rimpang jahe} &= 6 \text{ kg} \\
 \text{Volume minyak hasil destilasi I} &= 14.5 \text{ mL} \\
 \text{Volume minyak hasil destilasi II} &= 15.8 \text{ mL} \\
 \text{Volume minyak total} &= 30.3 \text{ mL} \\
 \text{Massa minyak} &= \text{vol} \times \rho \\
 &= 30.3 \text{ mL} \times 0,8812 \text{ g/mL} \\
 &= 26.7 \text{ g} = 0,0267 \text{ kg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Rendemen minyak} &= (\text{Massa minyak/massa rimpang jahe merah}) \times 100 \% \\
 &= (0,0267 \text{ kg} / 6 \text{ kg}) \times 100 \% \\
 &= 0,44 \%
 \end{aligned}$$

Lampiran B. Hasil Perhitungan Uji Berat Jenis Minyak Jahe Merah

1. Replikasi 1

$$\begin{aligned}
 \text{Massa piknometer kosong (M1)} &= 28,9625 \text{ g} \\
 \text{Massa pikno+minyak (M2)} &= 37,5565 \text{ g} \\
 \text{Massa minyak} &= M2 - M1 \\
 &= 8,5940 \text{ g} \\
 \text{Volume piknometer kosong} &= 9,849 \text{ mL} \\
 \rho_1 &= m/v \\
 &= 8,5940 \text{ g} / 9,849 \text{ mL} \\
 &= 0,8726 \text{ g/mL}
 \end{aligned}$$

2. Replikasi II

$$\begin{aligned}
 \text{Massa piknometer kosong (M1)} &= 28,9625 \text{ g} \\
 \text{Massa pikno+minyak (M2)} &= 37,6848 \text{ g} \\
 \text{Massa minyak} &= M2 - M1 \\
 &= 8,7223 \text{ g} \\
 \text{Volume piknometer kosong} &= 9,849 \text{ mL} \\
 \rho_2 &= m/v \\
 &= 8,7223 \text{ g} / 9,849 \text{ mL}
 \end{aligned}$$

$$= 0,8856 \text{ g/mL}$$

3. Replikasi III

$$\text{Massa piknometer kosong (M1)} = 28,9625 \text{ g}$$

$$\text{Massa pikno+minyak (M2)} = 37,6837 \text{ g}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa minyak} &= M2 - M1 \\ &= 8,7212 \text{ g} \end{aligned}$$

$$\text{Volume piknometer kosong} = 9,849 \text{ mL}$$

$$\begin{aligned} \rho_3 &= m/v \\ &= 8,7212 \text{ g}/9,849 \text{ mL} \\ &= 0,8854 \text{ g/mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Berat jenis rata-rata} &= (\rho_1 + \rho_2 + \rho_3) \div 3 \\ &= (0,8726 + 0,8856 + 0,8854) \div 3 \\ &= 0,8812 \text{ g/mL} \end{aligned}$$

Lampiran C. Hasil Perhitungan Dosis untuk Hewan Uji

C.1 Tween 80 Sediaan 0.5 %

- 0,5% ~ 0,5 mL dalam 100 mL air
 - Berat mencit secara umum = 20 g
 - 1 kali injeksi untuk mencit 20 g = 0,2 mL
 - untuk 10 mencit selama 7 hari maka $10 \times 7 = 70$ kali injeksi
 - $70 \times 0,2 \text{ mL} = 14 \text{ mL} \rightarrow 20 \text{ mL}$
 - Jika 0,5 mL dalam 100 mL air,
 - maka dalam 20 mL
- $$x/20 \text{ mL} = 0,5 \text{ mL}/100 \text{ mL}$$
- $$\Leftrightarrow X = (0,5 \text{ mL} \times 20 \text{ mL})/100 \text{ mL}$$
- $$\Leftrightarrow X = 0,1 \text{ mL} \Leftrightarrow 100 \mu\text{L} \text{ dalam } 20 \text{ mL air}$$

C.2 Emulsi Minyak Jahe Merah Dosis 100 mg/kg BB

- $100 \text{ mg/kgBB} \rightarrow 100 \text{ mg}/1000 \text{ g}$
- $\Leftrightarrow 2 \text{ mg}/20 \text{ g}$ (berat mencit secara umum)

- 1 kali injeksi untuk mencit 20 g = 0,2 mL
- ⇔ Maka 2 mg ~ 0,2 mL
- ⇔ untuk 100 mg maka : $(100 \text{ mg} \times 0,2 \text{ mL}) / 2 \text{ mg} = 10 \text{ mL}$
- ⇔ Jadi 100 mg dalam 10 mL (kadar jahe merah untuk dosis 100 mg/kgBB adalah 1%)
- ⇔ 1 kali injeksi ~ 0,2 mL
- ⇔ untuk 5 mencit selama 8 hari maka $5 \times 8 = 40$ kali injeksi
- ⇔ $40 \times 0,2 \text{ mL} = 8 \text{ mL} \Leftrightarrow 15 \text{ mL}$
- ⇔ Jumlah untuk 15 mL : $(15 \text{ mL} \times 100 \text{ mg}) / 10 \text{ mL} = 150 \text{ mg} \sim 0,15 \text{ g}$
 - Berat jenis minyak jahe merah = 0,8812
 - $\rho = m/v \Leftrightarrow v = m/\rho$
 - ⇔ $v = 0,15 \text{ g} / 0,8812 \text{ g mL}^{-1}$
 - ⇔ $v = 0,170 \text{ mL}$ (volume minyak jahe merah)
 - Tween yang ditambahkan
 - = $0,5/100 \times 15 \text{ mL}$
 - = $0,075 \text{ mL} \sim 75 \mu\text{L}$

C.3 Emulsi Minyak Jahe Merah Dosis 200 mg/kg BB

- 200 mg/kgBB → 200 mg/ 1000 g
- ⇔ 4 mg/20 g (berat mencit secara umum)
- 1 kali injeksi untuk mencit 20 g = 0,2 mL
- ⇔ Maka 4 mg ~ 0,2 mL
- ⇔ untuk 200 mg maka : $(200 \text{ mg} \times 0,2 \text{ mL}) / 4 \text{ mg} = 10 \text{ mL}$
- ⇔ Jadi 200 mg dalam 10 mL (kadar jahe merah untuk dosis 200 mg/kgBB adalah 2%)
- ⇔ 1 kali injeksi ~ 0,2 mL
- ⇔ untuk 5 mencit selama 8 hari maka $5 \times 8 = 40$ kali injeksi
- ⇔ $40 \times 0,2 \text{ mL} = 8 \text{ mL} \Leftrightarrow 15 \text{ mL}$
- ⇔ Jumlah untuk 15 mL : $(15 \text{ mL} \times 200 \text{ mg}) / 10 \text{ mL} = 300 \text{ mg} \sim 0,30 \text{ g}$
 - Berat jenis minyak jahe merah = 0,8812

$$\rho = m/v \Leftrightarrow v = m/\rho$$

$$\Leftrightarrow v = 0,30 \text{ g}/0,8812 \text{ gmL}^{-1}$$

$$\Leftrightarrow v = 0,340 \text{ mL (volume minyak jahe merah)}$$

- Tween yang ditambahkan
= $0,5/100 \times 15 \text{ mL}$
= $0,075 \text{ mL} \sim 75 \mu\text{L}$

C.3 Emulsi Minyak Jahe Merah Dosis 400 mg/kg BB

- $400 \text{ mg/kgBB} \rightarrow 400 \text{ mg}/1000 \text{ g}$
- $\Leftrightarrow 8 \text{ mg}/20 \text{ g}$ (berat mencit secara umum)
- 1 kali injeksi untuk mencit $20 \text{ g} = 0,2 \text{ mL}$
- \Leftrightarrow Maka $8 \text{ mg} \sim 0,2 \text{ mL}$
- \Leftrightarrow untuk 400 mg maka : $(400 \text{ mg} \times 0,2 \text{ mL})/8 \text{ mg} = 10 \text{ mL}$
- \Leftrightarrow Jadi 400 mg dalam 10 mL (kadar jahe merah untuk dosis 200 mg/kgBB adalah 4%)
- \Leftrightarrow 1 kali injeksi $\sim 0,2 \text{ mL}$
- \Leftrightarrow untuk 5 mencit selama 8 hari maka $5 \times 8 = 40$ kali injeksi
- $\Leftrightarrow 40 \times 0,2 \text{ mL} = 8 \text{ mL} \Leftrightarrow 15 \text{ mL}$
- \Leftrightarrow Jumlah untuk 15 mL : $(15 \text{ mL} \times 400 \text{ mg})/10 \text{ mL} = 600 \text{ mg} \sim 0,60 \text{ g}$
 - Berat jenis minyak jahe merah = $0,882$
 - $\rho = m/v \Leftrightarrow v = m/\rho$
 - $\Leftrightarrow v = 0,60 \text{ g}/0,8812 \text{ gmL}^{-1}$
 - $\Leftrightarrow v = 0,681 \text{ mL (volume minyak jahe merah)}$
 - Tween yang ditambahkan
= $0,5/100 \times 15 \text{ mL}$
= $0,075 \text{ mL} \sim 75 \mu\text{L}$

Lampiran D. Hasil Pengamatan Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas

Kel	Data Uji Waktu Ketahanan Panas (s)									
	0	1	3	5	7	Treatment	8	10	12	14
Sham (n=5)	7.4	11.2	8.5	10.2	8.5	Tween 0.5 %	7.8	8.7	6.2	6.9
	10.2	8.3	8.4	7.8	7.8		10.2	6.8	5.3	9.9
	9.3	8.4	7.6	7.0	6.5		6.1	7.3	7.6	8.0
	8.1	8.5	7.8	8.5	10.3		9.6	7.7	3.7	10.5
	9.2	10.5	9.7	9.6	9.1		6.9	10.6	8.8	9.1
CFA (n=20)	8.8	7.6	5.6	5.4	4.8	Tween 0.5 %	4.0	5.4	3.3	4.7
	7.8	6.9	5.4	5.3	4.1		6.0	4.2	3.6	4.5
	8.6	6.1	6.7	7.0	5.3		4.2	5.1	3.7	4.4
	7.6	7.3	4.3	4.4	4.7		3.4	4.6	4.8	5.0
	10.0	6.1	5.9	5.6	4.8		6.0	4.7	3.9	3.0
	8.7	8.6	7.1	5.9	7.5	Minyak Jahe dosis 100	8.2	9.6	10.6	11.2
	5.4	4.7	6.2	7.4	4.4		6.2	6.6	6.8	7.0
	9.7	8.7	8.1	6.9	6.2		5.8	5.6	6.8	7.8
	10.8	5.2	8.3	7.8	4.1		6.5	7.0	5.7	6.7
	5.7	6.0	7.6	7.6	5.4		6.7	8.6	8.0	9.0
	8.6	7.9	5.9	5.1	3.9	Minyak jahe dosis 200	5.3	6.6	7.7	8.3
	8.6	5.3	5.5	5.9	5.2		5.1	6.1	7.4	8.1
	8.2	8.2	6.0	5.0	4.7		6.9	7.4	8.9	7.5
	6.5	5.7	7.0	7.6	6.0		8.0	8.9	9.0	7.4
	7.9	6.0	9.7	7.9	7.2		6.6	7.7	7.7	7.8
	11.1	10.5	9.0	7.4	6.9	Minyak jahe dosis 400	6.0	6.9	7.1	6.6
	10.6	10.0	9.3	8.1	5.5		6.8	7.9	8.1	7.9
	5.9	4.6	3.3	3.4	2.5		6.4	7.7	8.1	9.1
	9.3	9.5	8.6	8.2	5.6		6.2	6.1	7.7	6.7
	11.7	10.9	7.9	6.5	5.3		9.0	8.6	8.5	7.3

Lampiran E. Hasil pengamatan tebal plantar mencit

Kel	Data Uji Tebal Plantar (cm)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	Treatment	8	10	12	14
Sham (n=5)	0.187	0.2	0.197	0.183	0.18	0.192	0.207	0.195	Tween 0.5%	0.2	0.209	0.197	0.198
	0.2	0.198	0.193	0.202	0.198	0.198	0.198	0.198		0.202	0.2	0.197	0.2
	0.198	0.2	0.2	0.203	0.203	0.202	0.2	0.207		0.203	0.207	0.198	0.195
	0.182	0.187	0.19	0.157	0.18	0.178	0.192	0.197		0.188	0.2	0.2	0.2
	0.197	0.197	0.197	0.197	0.2	0.198	0.198	0.197		0.198	0.2	0.198	0.198
CFA (n=20)	0.197	0.235	0.255	0.268	0.223	0.255	0.288	0.303	Tween 0.5%	0.302	0.292	0.293	0.27
	0.212	0.25	0.257	0.265	0.307	0.318	0.325	0.317		0.328	0.297	0.3	0.295
	0.198	0.305	0.292	0.282	0.313	0.278	0.293	0.313		0.317	0.3	0.302	0.303
	0.2	0.363	0.38	0.377	0.385	0.373	0.357	0.347		0.352	0.345	0.34	0.343
	0.2	0.407	0.397	0.37	0.348	0.322	0.313	0.3		0.292	0.3	0.293	0.298
	0.193	0.39	0.362	0.315	0.313	0.33	0.327	0.3	Minyak Jahe dosis 100	0.298	0.302	0.318	0.303
	0.208	0.417	0.393	0.362	0.36	0.368	0.38	0.382		0.357	0.355	0.333	0.298
	0.175	0.313	0.288	0.278	0.28	0.312	0.318	0.313		0.305	0.295	0.277	0.275
	0.195	0.38	0.368	0.378	0.373	0.368	0.36	0.37		0.35	0.333	0.323	0.32
	0.19	0.348	0.353	0.322	0.328	0.32	0.307	0.307		0.288	0.273	0.267	0.257
	0.172	0.288	0.277	0.277	0.223	0.27	0.282	0.292	Minyak jahe dosis 200	0.282	0.277	0.292	0.272
	0.198	0.393	0.393	0.343	0.338	0.32	0.31	0.31		0.297	0.31	0.312	0.303
	0.167	0.29	0.273	0.287	0.258	0.302	0.313	0.307		0.295	0.277	0.272	0.26
	0.167	0.302	0.282	0.278	0.272	0.298	0.312	0.309		0.305	0.288	0.302	0.288
	0.173	0.305	0.298	0.3	0.27	0.317	0.323	0.312		0.3	0.262	0.24	0.252
0.203	0.423	0.422	0.422	0.395	0.367	0.355	0.333	Minyak jahe dosis 400	0.327	0.293	0.28	0.272	
0.215	0.325	0.322	0.317	0.337	0.355	0.368	0.373		0.315	0.305	0.312	0.298	
0.205	0.36	0.367	0.353	0.378	0.357	0.358	0.365		0.327	0.322	0.325	0.312	
0.215	0.405	0.403	0.362	0.365	0.39	0.39	0.39		0.358	0.35	0.34	0.313	
0.205	0.38	0.377	0.357	0.36	0.373	0.362	0.353		0.352	0.33	0.317	0.322	

Lampiran F. Hasil Rata-Rata untuk Parameter Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas dan Tebal Plantar pada hari ke-0 sampai hari ke-14

1. Rata – Rata waktu ketahanan Panas hari ke-0 sampai dengan hari ke-7

Means

Waktu Ketahanan Panas			Waktu Ketahanan Panas		
Sham			CFA		
Hari	Mean	Std. Error of Mean	Hari	Mean	Std. Error of Mean
Hari ke 0	8.850	0.49	Hari ke 0	8.576	0.40
Hari ke 1	9.370	0.62	Hari ke 1	7.290	0.43
Hari ke 3	8.400	0.36	Hari ke 3	6.860	0.38
Hari ke 5	8.632	0.53	Hari ke 5	6.410	0.30
Hari ke 7	8.430	0.64	Hari ke 7	5.210	0.26

2. Rata – Rata Tebal Plantar hari ke-0 sampai dengan hari ke-7

Means

Tebal Plantar			Tebal Plantar		
Sham			CFA		
Hari	Mean	Std. Error of Mean	Hari	Mean	Std. Error of Mean
Hari ke 0	0.192	0.0030	Hari ke 0	0.194	0.0030
Hari ke 1	0.196	0.0020	Hari ke 1	0.343	0.0012
Hari ke 2	0.195	0.0010	Hari ke 2	0.338	0.0012
Hari ke 3	0.188	0.0080	Hari ke 3	0.325	0.0010
Hari ke 4	0.192	0.0050	Hari ke 4	0.321	0.0017
Hari ke 5	0.193	0.0040	Hari ke 5	0.329	0.0080
Hari ke 6	0.199	0.0020	Hari ke 6	0.322	0.0070
Hari ke 7	0.197	0.0008	Hari ke 7	0.329	0.0070

3. Rata – Rata Waktu Ketahanan Panas hari ke-8 sampai dengan hari ke-14

Means**Waktu Ketahanan Panas**

Sham

Hari	Mean	Std. Error of Mean
hari ke-8	8.132	0.7845
hari ke-10	8.208	0.6732
hari ke-12	6.316	0.8764
hari ke-14	8.874	0.6469

Waktu Ketahanan Panas

CFA+ Tween

hari	Mean	Std. Error of Mean
hari ke-8	4.714	0.5476
hari ke-10	4.788	0.2106
hari ke-12	3.860	0.2516
hari ke-14	4.338	0.3436

Waktu Ketahanan Panas

CFA+ Minyak jahe dosis 100

Hari	Mean	Std. Error of Mean
hari ke-8	6.692	0.4086
hari ke-10	7.474	0.7108
hari ke-12	7.592	0.8424
hari ke-14	8.358	0.8233

Waktu Ketahanan Panas

CFA+ Minyak Jahe dosis 200

hari	Mean	Std. Error of Mean
hari ke-8	6.368	0.5383
hari ke-10	7.340	0.4944
hari ke-12	8.146	0.3396
hari ke-14	7.814	0.1685

Waktu Ketahanan Panas

CFA+ Minyak jahe dosis 400

Hari	Mean	Std. Error of Mean
hari ke-8	6.898	0.5512
hari ke-10	7.458	0.4292
hari ke-12	7.918	0.2395
hari ke-14	7.532	0.4593

4. Rata – Rata Tebal Plantar hari ke-8 sampai dengan hari ke-14

Means

Tebal Plantar

Sham

Hari	Mean	Std. Error of Mean
hari ke-8	0.1982	0.002
hari ke-10	0.2032	0.001
hari ke-12	0.1980	0.005
hari ke-14	0.1982	0.009

Tebal Plantar

CFA+ Tween

hari	Mean	Std. Error of Mean
hari ke-8	0.3182	0.010
hari ke-10	0.2068	0.009
hari ke-12	0.3056	0.008
hari ke-14	0.3018	0.011

Tebal Plantar

CFA+ Minyak jahe dosis 100

Hari	Mean	Std. Error of Mean
hari ke-8	0.3196	0.014
hari ke-10	0.3116	0.014
hari ke-12	0.3036	0.013
hari ke-14	0.2906	0.011

Tebal Plantar

CFA+ Minyak Jahe dosis 200

hari	Mean	Std. Error of Mean
hari ke-8	0.2958	0.003
hari ke-10	0.2828	0.007
hari ke-12	0.2836	0.012
hari ke-14	0.2750	0.009

Tebal Plantar

CFA+ Minyak jahe dosis 400

Hari	Mean	Std. Error of Mean
hari ke-8	0.3358	0.008
hari ke-10	0.3200	0.009
hari ke-12	0.3148	0.009
hari ke-14	0.3034	0.008

Lampiran G. Hasil Uji Statistika

G. 1 Hasil Analisis Parameter Waktu Ketahanan Terhadap Stimulus Panas sebelum diberikan perlakuan minyak jahe merah

1. *Independent t-test* untuk Parameter Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas pada hari ke-0 dan hari ke-7

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Hari0	Equal variances assumed	.836	.370	.332	23	.743	.2820	.8506	-1.4775	2.0415
	Equal variances not assumed			.441	10.057	.669	.2820	.6398	-1.1424	1.7064
hari7	Equal variances assumed	.161	.692	5.208	23	.000	3.2270	.6197	1.9452	4.5088
	Equal variances not assumed			4.634	5.461	.005	3.2270	.6964	1.4814	4.9726

2. *Dependent t-test* membandingkan Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas antara *baseline* dan hari ke-7 pada Kelompok *Sham*

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Baseline - Hari7	.4200	2.1997	.9838	-2.3114	3.1514	.427	4	.691

3. *Dependent t-test* membandingkan Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas antara *baseline* dan hari ke-7 pada Kelompok CFA

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Hari7 - Baseline	-3.3650	1.8662	.4173	-4.2384	-2.4916	-8.064	19	.000

G. 2 Hasil Analisis Parameter Tebal Platar sebelum diberikan perlakuan minyak jahe merah

1. *Mann-Whitney Test* untuk Parameter tebal plantar pada hari ke-0 dan hari ke-7

Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hari0	Non CFA	5	11.10	55.50
	CFA	20	13.48	269.50
	Total	25		
Hari7	Non CFA	5	3.00	15.00
	CFA	20	15.50	310.00
	Total	25		

Test Statistics^b

	Hari0	Hari7
Mann-Whitney U	40.500	.000
Wilcoxon W	55.500	15.000
Z	-.647	-3.399
Asymp. Sig. (2-tailed)	.518	.001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.530 ^a	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

2. Uji *Wilcoxon* Membandingkan Tebal Plantar antara *baseline* dan hari ke-7 pada Kelompok *Sham*

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hari7 - Baseline	Negative Ranks	1 ^a	1.00	1.00
	Positive Ranks	3 ^b	3.00	9.00
	Ties	1 ^c		
	Total	5		

a. Hari7 < Baseline

b. Hari7 > Baseline

c. Hari7 = Baseline

Test Statistics^b

		Hari7 - Baseline
Z		-1.461 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)		.144

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

3. Uji *Wilcoxon* Membandingkan Tebal Plantar antara *baseline* dan hari ke-7 pada Kelompok *CFA*

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hari7 - Baseline	Negative Ranks	0 ^a	.00	.00
	Positive Ranks	20 ^b	10.50	210.00
	Ties	0 ^c		
	Total	20		

a. Hari7 < Baseline

b. Hari7 > Baseline

c. Hari7 = Baseline

Test Statistics^b

		Hari7 - Baseline
Z		-3.920 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

G. 3 Hasil Analisis *two way* ANOVA untuk parameter Waktu Ketahanan Mencit terhadap Stimulus Panas pada hari ke-8 sampai hari ke-14

Univariate Analysis of Variance

Between-Subjects Factors			
		Value Label	N
Perlakuan	2.0	Kontrol	20
		Negative	
	3.0	Dosis 100	20
		Dosis 200	20
4.0	Dosis 400	20	
	Dosis 200	20	
Hari	1.0	Hari ke-8	20
	2.0	Hari ke-10	20
	3.0	Hari ke-12	20
	4.0	Hari ke-14	20

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

Dependent Variable: Tran_WL

F	df1	df2	Sig.
1.652	15	64	.085

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + Perlakuan + Hari +
Perlakuan * Hari

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Tran_WL

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	6.700 ^a	15	.447	10.125	.000	.704
Intercept	526.477	1	526.477	11934.472	.000	.995
Perlakuan	5.907	3	1.969	44.636	.000	.677
Hari	.269	3	.090	2.031	.118	.087
Perlakuan * Hari	.524	9	.058	1.319	.245	.157
Error	2.823	64	.044			
Total	536.000	80				
Corrected Total	9.523	79				

a. R Squared = .704 (Adjusted R Squared = .634)

Post Hoc Tests

Perlakuan

Multiple Comparisons

Tran_WL

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Negative	Dosis 100	-.6339*	.06642	.000	-.8091	-.4587
	Dosis 200	-.6220*	.06642	.000	-.7972	-.4468
	Dosis 400	-.6265*	.06642	.000	-.8017	-.4513
Dosis 100	Kontrol Negative	.6339*	.06642	.000	.4587	.8091
	Dosis 200	.0119	.06642	.998	-.1633	.1871
	Dosis 400	.0074	.06642	1.000	-.1678	.1826
Dosis 200	Kontrol Negative	.6220*	.06642	.000	.4468	.7972
	Dosis 100	-.0119	.06642	.998	-.1871	.1633
	Dosis 400	-.0046	.06642	1.000	-.1798	.1706
Dosis 400	Kontrol Negative	.6265*	.06642	.000	.4513	.8017
	Dosis 100	-.0074	.06642	1.000	-.1826	.1678
	Dosis 200	.0046	.06642	1.000	-.1706	.1798

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .044.

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

G.4 Hasil Analisis *two way* ANOVA untuk parameter Tebal Plantar pada hari ke-8 sampai hari ke-14

Between-Subjects Factors

	Value Label	N
Perlakuan	2.00 Kontrol	20
	3.00 Dosis 100	20
	4.00 Dosis 200	20
	5.00 Dosis 400	20
Hari	1.00 Hari ke-8	20
	2.00 Hari ke-10	20
	3.00 Hari ke-12	20
	4.00 Hari ke-14	20

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

Dependent Variable: Trans_1

F	df1	df2	Sig.
1.050	15	64	.419

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + Perlakuan + Hari + Perlakuan * Hari

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Trans_1

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	.040 ^a	15	.003	2.317	.011	.352
Intercept	21.491	1	21.491	18771.493	.000	.997
Perlakuan	.026	3	.009	7.557	.000	.262
Hari	.013	3	.004	3.713	.016	.148
Perlakuan * Hari	.001	9	.000	.105	.999	.014
Error	.073	64	.001			
Total	21.604	80				
Corrected Total	.113	79				

a. R Squared = .352 (Adjusted R Squared = .200)

Post Hoc Tests

Perlakuan

Multiple Comparisons

Trans_1

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Negative	Dosis 100	.0034	.01070	.989	-.0249	.0316
	Dosis 200	.0350*	.01070	.009	.0067	.0632
	Dosis 400	-.0144	.01070	.538	-.0426	.0138
Dosis 100	Kontrol Negative	-.0034	.01070	.989	-.0316	.0249
	Dosis 200	.0316*	.01070	.022	.0034	.0598
	Dosis 400	-.0178	.01070	.354	-.0460	.0105
Dosis 200	Kontrol Negative	-.0350*	.01070	.009	-.0632	-.0067
	Dosis 100	-.0316*	.01070	.022	-.0598	-.0034
	Dosis 400	-.0494*	.01070	.000	-.0776	-.0211
Dosis 400	Kontrol Negative	.0144	.01070	.538	-.0138	.0426
	Dosis 100	.0178	.01070	.354	-.0105	.0460
	Dosis 200	.0494*	.01070	.000	.0211	.0776

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .001.

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

Hari

Multiple Comparisons

Trans_1

Tukey HSD

(I) Hari	(J) Hari	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Hari ke-8	Hari ke-10	.0171	.01070	.389	-.0112	.0453
	Hari ke-12	.0220	.01070	.179	-.0062	.0502
	Hari ke-14	.0353*	.01070	.009	.0070	.0635
Hari ke-10	Hari ke-8	-.0171	.01070	.389	-.0453	.0112
	Hari ke-12	.0050	.01070	.967	-.0233	.0332
	Hari ke-14	.0182	.01070	.331	-.0100	.0464
Hari ke-12	Hari ke-8	-.0220	.01070	.179	-.0502	.0062
	Hari ke-10	-.0050	.01070	.967	-.0332	.0233
	Hari ke-14	.0133	.01070	.605	-.0150	.0415
Hari ke-14	Hari ke-8	-.0353*	.01070	.009	-.0635	-.0070
	Hari ke-10	-.0182	.01070	.331	-.0464	.0100
	Hari ke-12	-.0133	.01070	.605	-.0415	.0150

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .001.

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

Lampiran H. Dokumentasi



(a)



(b)



(c)



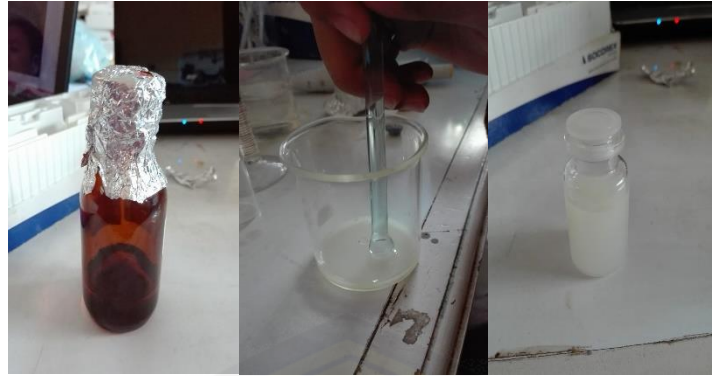
(d)

(a) Rimpang segar jahe merah; (b) Irisan rimpang; (c) Proses destilasi; (d) Minyak jahe merah

Gambar 1. Proses mendapatkan minyak jahe merah dengan menggunakan metode hidrodestilasi Stahl



Gambar 2. Uji berat jenis minyak jahe merah dengan piknometer



Gambar 3. Proses pembuatan emulsi minyak jahe merah



(a)



(b)



(c)



(d)

(a) Injeksi Intraplantar CFA/ NS ; (b) Induksi oral emulsi minyak jahe / tween ; (c) pengamatan waktu latensi; (d) pengukuran tebal plantar

Gambar 4. Perlakuan pada hewan coba

I. Sertifikat Complete Freund's Adjuvant (CFA)

SIGMA-ALDRICH® sigma-aldrich.com

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA
 Website: www.sigmaaldrich.com
 Email USA: techserv@sial.com
 Outside USA: eurtechserv@sial.com

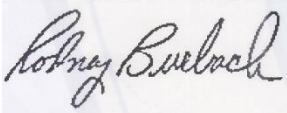
Certificate of Analysis

Product Name: Freund's Adjuvant, Complete - cell suspension

Product Number: F5881
 Batch Number: SLBM9312V
 Brand: SIGMA
 MDL Number: MFCD00131105
 Storage Temperature: Store at 2 - 8 °C
 Quality Release Date: 15 APR 2015

Test	Specification	Result
Appearance (Color)	Light Yellow to Yellow	Light Yellow
Appearance (Form) with particulates	Liquid	Liquid
Appearance (Turbidity)	Clear to Slightly Hazy	Slightly Hazy
Emulsification Forms emulsion with 0.85% NaCl	Pass	Pass


Note
 Each mL contains 1 mg Mycobacterium tuberculosis(H 37RA, ATCC 25177), heat killed and dried, 0.85 mL paraffin oil and 0.15 mL mannide monooleate.


 Rodney Burbach, Manager
 Analytical Services
 St. Louis, Missouri US

Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information
 ed in this publication. The current Specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact
 al Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing
 additional terms and conditions of sale.



Number: 1 Page 1 of 1

J. Sertifikat Determinasi Tanaman Jahe Merah dari LIPI Purwodadi



LEMBAGA ILMU PENGETAHUAN INDONESIA
(INDONESIAN INSTITUTE OF SCIENCES)
UPT BALAI KONSERVASI TUMBUHAN
KEBUN RAYA PURWODADI

JL. Raya Surabaya - Malang Km. 65 Purwodadi - Pasuruan 67163
Telp. (+62 343) 615033, (+62 341) 426046, Faks. (+62 343) 615033, (+62 341) 426046
website: <http://www.krpurwodadi.lipi.go.id>

CERT NO.: 105-067-8-14
ISO 9001 : 2008

Komite Akreditasi Nasional
Lembaga Sertifikasi Sistem Mutu
LSSM-040-IDN

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI
No. 1455 /IPH.6/HM/X/2015

Kepala UPT Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi dengan ini menerangkan bahwa material tanaman yang dibawa oleh :

Gati Dwi Sulistyaningrum, NIM :122210101021

Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Jember, datang di UPT Balai Konservasi Tumbuhan Kebun Raya Purwodadi pada tanggal 16 Oktober 2015, berdasarkan buku Flora of Java, karangan C.A. Backer dan R.C. Bakhuizen van den Brink jr., volume III, tahun 1968, halaman 44,46 dan buku PROSEA (Plants Resources of South-East Asia) No 13; Spices, editor C.C.de Guzman dan J.S. Siemonsma, tahun 1999, halaman 238, nama ilmiahnya adalah :


Genus : *Zingiber*
Species : *Zingiber officinale* Roscoe

Adapun menurut buku An Integrated System of Classification of Flowering plants, karangan Arthur Cronquist tahun 1981, halaman XIV, klasifikasinya adalah sebagai berikut :

Divisio : *Magnoliophyta*
Class : *Liliopsida*
Subclass : *Zingiberidae*
Ordo : *Zingiberales*
Family : *Zingiberaceae*

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Purwodadi, 21 Oktober 2015
An.Kepala
Kepala Seksi Konservasi Ex-situ,



Deden Mudiana, S.Hut, M.Si