

Aktivitas Minyak Jahe Merah (*Zingiber Officinale* var. *rubrum*) Terhadap Nyeri Inflamasi pada Mencit Balb-C dengan Induksi CFA (*Completed Freund's Adjuvant*) (*Activity of Red Ginger Oil (Zingiber officinale* var. *rubrum*) on *Inflammatory Pain in Mice Balb-C With CFA Induced*)

Fransiska Maria Christianty, Gati Dwi Sulistyaningrum, Fifteen Aprila Fajrin, Diana Holiday
Fakultas Farmasi, Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail korespondensi : fransiska.farmasi@unej.ac.id

Abstract

*Pain is a multidimensional experiences. Chronic pain is caused by inflammation. Nowadays, the treatment of chronic pain is still a challenge. Plants that known to have analgetic activity is red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*). This research observed the effect of red ginger oil on inflammatory pain. Inflammatory condition was induced by intraplantar injection of CFA (*Completed Freund's Adjuvant*). Twenty mice were divided into 4 groups i.e sham, negative control, red ginger oil in two different doses (100 and 200 mg/kg BW). Red ginger oil was administrated per oral once a day for seven consecutive days, a week after CFA injection. Latency time toward thermal stimulus was measured on days 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, and 14 after CFA injection. Paw thickness at the ipsilateral site was also measured on days 0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12 and 14 after CFA injection. The result showed that the administration of red ginger oil significantly increased latency time toward thermal stimulus compared to negative control. It also significantly reduced paw thickness especially at dose of 200 mg/kg BW. These findings suggested that administration of red ginger oil could treat the inflammatory pain, caused by CFA injection.*

Keywords: *red ginger oil, inflammatory pain, CFA, hyperalgesia*

Abstrak

Nyeri merupakan pengalaman multidimensional. Nyeri kronik dapat disebabkan oleh inflamasi. Sampai saat ini pengobatan nyeri kronik masih menjadi tantangan. Tanaman yang diketahui digunakan sebagai pengatasan nyeri adalah jahe merah, yang dilaporkan mempunyai aktivitas untuk penghambatan proses nyeri. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas minyak jahe merah dalam mengatasi nyeri inflamasi. Dua puluh mencit dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu sham, kontrol negatif, serta 2 kelompok minyak jahe dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB. Keadaan nyeri inflamasi diinduksi oleh injeksi intraplantar CFA (*Completed Freund's Adjuvant*). Emulsi minyak jahe merah diberikan secara peroral sehari sekali selama tujuh hari, pada hari ketujuh setelah injeksi CFA. Waktu ketahanan terhadap stimulus panas diukur menggunakan *hot/cold plate* pada hari ke-0, 1, 3, 5, 7, 8, 12, dan 14 setelah injeksi CFA. Tebal plantar diukur pada hari ke-0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, dan 14 setelah injeksi CFA. Hasil menunjukkan pemberian minyak jahe merah meningkatkan waktu ketahanan terhadap stimulus panas secara signifikan dibanding kontrol dan dapat menurunkan tebal plantar secara maksimal pada dosis 200 mg/kg BB. kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian minyak jahe merah dapat mengatasi nyeri inflamasi dikarenakan injeksi CFA.

Kata kunci: minyak jahe merah, nyeri inflamasi, CFA, hiperalgesia

Pendahuluan

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 [1]. Nyeri kronik merupakan nyeri yang berlangsung lebih dari 6 bulan dan mengganggu pola tidur serta aktivitas sehari-hari dari penderita [2]. Nyeri kronik mengakibatkan 21% dari pasien didiagnosa depresi dan mengalami gangguan dalam pekerjaan mereka. Selain itu, 61 % dari pasien nyeri, kurang atau tidak mampu bekerja di luar rumah, 19% kehilangan pekerjaan mereka dan 13% harus berganti pekerjaan [3].

Jahe merah atau jahe sunti yang memiliki nama ilmiah *Zingiber officinale* var. *rubrum* termasuk ke dalam famili Zingiberacea. Secara empiris jahe merah telah diresepkan sebagai obat analgesik untuk nyeri artritis dalam pengobatan tradisional di Indonesia. Jahe merah mampu menekan produksi prostaglandin pada penelitian *in vitro*, serta mengatasi kondisi inflamasi kronik dikarenakan *Incompleted Freund's Adjuvant* (IFA) [4]. Saat ini masih belum banyak terdapat penelitian mengenai efek minyak jahe merah terhadap nyeri kronik yang disebabkan oleh inflamasi. Hal inilah yang mendasari penulis untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian minyak jahe merah pada mencit yang mengalami nyeri inflamasi.

Metode Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang segar jahe merah dengan umur pemanenan 1 tahun yang berasal dari Kecamatan Kencong, Kabupaten Jember yang telah diidentifikasi di balai konservasi tumbuhan kebun raya Purwodadi, akuades, tween, CFA (*Completed Freund's Adjuvant*) (Sigma).

Alat yang digunakan adalah seperangkat alat-alat destilasi, jangka sorong, *hot/cold plate* (Ugo basile).

Tempat penelitian adalah di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Jember dan Laboratorium Rekayasa Proses Hasil Pertanian Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Jember.

Hidrodestilasi minyak jahe merah

Proses hidrodestilasi minyak jahe merah menggunakan instrumen destilasi dengan prinsip destilasi stahl. Sebanyak 6 kg rimpang segar jahe merah yang telah diiris tipis

dihidrodestilasi dalam pelarut air dengan total pelarut 1:2 dari berat jahe. Proses hidrodestilasi dilakukan selama 6 jam dengan suhu 100°C sampai tidak lebih dari 121°C.

Induksi nyeri kronik menggunakan CFA

Mencit dianestesi menggunakan eter kemudian diinduksi nyeri inflamasi dengan CFA secara intraplantar sebanyak 40 μ L. Pada kelompok *sham* diberikan injeksi normal saline sebagai pengganti CFA.

Pemberian minyak jahe

Minyak jahe merah diberikan secara peroral dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB yang diemulsikan dengan tween 0,5%. Pemberian minyak jahe dilakukan mulai hari ke-7 setelah induksi CFA satu kali setiap hari selama 7 hari.

Evaluasi hiperalgesia dan respon anti nyeri

Pengujian waktu ketahanan terhadap stimulus panas dilakukan menggunakan alat *hot/cold plate*. Mencit ditempatkan pada *hot/cold plate* diatur pada suhu $50 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Perilaku mencit kemudian diamati, bila mencit telah menunjukkan respon nyeri maka penghitung waktu dimatikan dan mencit segera dikeluarkan dari *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. Evaluasi respon nyeri dapat dilihat berdasarkan pengamatan visual terhadap beberapa perilaku seperti : mendekati kedua tungkai kaki ke depan, menjilat tungkai kaki ke depan, gerakan meliuk, berusaha melompat keluar dari *hot/cold plate*, dan menghentakkan tungkai belakang.

Evaluasi tebal plantar

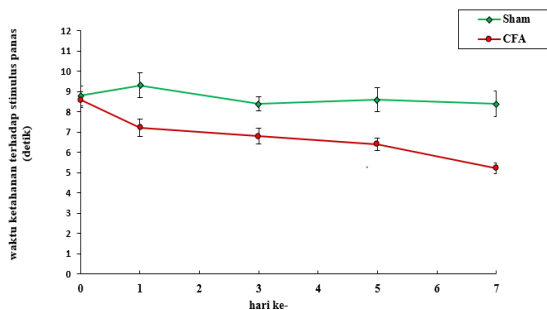
Tebal plantar dievaluasi menggunakan jangka sorong. Tebal plantar diukur pada hari ke-0, 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, dan 14 setelah injeksi CFA dan normal saline. Pengukuran tebal plantar sebelum diinjeksi menggunakan CFA digunakan sebagai data awal (*baseline*).

Analisis data

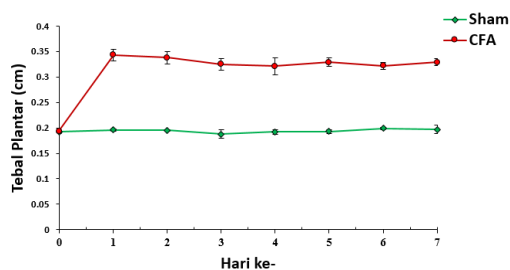
Data penelitian berupa waktu latensi dan nilai tebal plantar dinyatakan dalam rerata \pm SEM. Data dianalisis menggunakan uji t tidak berpasangan dan Anova dua arah dengan derajat kepercayaan 95%.

Hasil Penelitian

Hasil hidrodestilasi rimpang jahe merah sebanyak 6 kg menghasilkan 30,3 mL minyak dengan berat jenis 0,8812 g/mL sehingga rendemen minyak jahe merah adalah 0,44%. Waktu latensi mencit sebelum dan setelah 7 hari induksi CFA digambarkan melalui grafik yang ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik penurunan waktu ketahanan panas kelompok CFA (n=15) pada hari ke-0 sampai hari ke-7 dibandingkan kelompok sham (n=5)



Gambar 2. Grafik peningkatan tebal plantar kelompok CFA (CFA=15) pada hari ke-0 sampai hari ke-7 dibandingkan kelompok sham (n=5)

Hasil analisis statistik dengan uji t tidak berpasangan menunjukkan bahwa adanya penurunan waktu ketahanan panas dan peningkatan tebal plantar yang bermakna pada kelompok CFA dibandingkan kelompok sham ($p < 0,05$), yang menandakan telah terjadi nyeri inflamasi pada kelompok CFA.

Data respon nyeri mencit yang berupa rata-rata waktu latensi mencit setelah pemberian minyak jahe merah dapat dilihat pada Tabel 1 dan untuk data peningkatan tebal plantar mencit pada Tabel 2. Hasil peningkatan waktu latensi kembali pada hari 8 sampai dengan hari 14

(Tabel 1) menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB memiliki efek dalam meningkatkan waktu latensi mencit jika dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hasil pengamatan tebal plantar mencit pada Tabel 2 menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dosis 200 mg/kg BB memiliki efek yang lebih baik dalam meningkatkan waktu latensi mencit jika dibandingkan semua kelompok.

Pembahasan

Induksi CFA akan menyebabkan aktivasi monosit dan makrofag, serta menstimulasi fagositosis, dan pengeluaran sitokin yang menyebabkan terbentuknya kondisi inflamasi [5]. Selain itu, CFA akan menyebabkan proses transduksi sinyal yang diikuti pelepasan mediator inflamasi sehingga terjadi aktivasi nosiseptor [6]. Proses ini kemudian diikuti oleh transmisi stimulus nyeri melalui serat saraf A δ dan C. Transmisi sinyal dari bagian *dorsal horn* di *spinal cord* kemudian diteruskan ke otak. Proses ini akan menginduksi pengeluaran neurotransmitter glutamat dan substansi P. Glutamat akan berikatan pada reseptor non NMDA (yaitu AMPA dan kainat), sedangkan substansi P akan berikatan dengan reseptor NK-1 sehingga menyebabkan depolarisasi *dorsal horn* dan aktivasi jalur pusat (*central pathway*) [7]. Peningkatan reaktivitas reseptor NMDA akan menyebabkan kondisi hiperalgesia [8].

Terjadi peningkatan tebal plantar dan penurunan waktu latensi setelah induksi CFA menunjukkan bahwa mencit telah mengalami kondisi nyeri inflamasi. Hal ini didukung oleh penelitian yang menyebutkan bahwa CFA mampu memberikan kondisi hiperalgesia termal beberapa hari setelah injeksi CFA pada fase akut nyeri inflamasi dan kondisi allodynia mekanik pada hewan coba model nyeri inflamasi [9]. Penelitian lain menunjukkan bahwa CFA mampu menginduksi peradangan jangka panjang selama satu bulan dengan hiperalgesia termal yang kuat [10].

Mekanisme yang diduga mendasari kenaikan waktu latensi dan penurunan tebal plantar oleh minyak jahe adalah aktivitasnya sebagai agonis GABA yang menghambat pelepasan neurotransmitter seperti glutamat dan substansi P sehingga terjadi penurunan sensitivasi nyeri [11]. Mekanisme minyak jahe lainnya yang dimungkinkan berperan dalam memperbaiki kondisi inflamasi adalah enzim-enzim pro inflamasi seperti mekanisme

Tabel 1. Waktu latensi setelah pemberian minyak jahe merah

kelompok	Rata-rata waktu latensi (detik)			
	Hari ke-8	Hari ke-10	Hari ke-12	Hari ke-14
kontrol negatif	4,7 ± 0,55 ^a	4,7 ± 0,21 ^a	3,8 ± 0,25 ^a	4,3 ± 0,34 ^b
Dosis 100	6,7 ± 0,40 ^b	7,5 ± 0,71 ^b	7,6 ± 0,84 ^b	8,4 ± 0,82 ^b
Dosis 200	6,4 ± 0,54 ^b	7,3 ± 0,49 ^b	8,1 ± 0,34 ^b	7,8 ± 0,17 ^b

Hasil dinyatakan sebagai rata-rata ± SEM. N = jumlah mencit tiap kelompok (n = 5).

Huruf *superscript* yang sama pada nilai dalam kolom menunjukkan antar perlakuan tidak terdapat perbedaan bermakna (p>0,05, uji ANOVA dua arah)

Tabel 2. Tebal plantar setelah pemberian minyak jahe merah

kelompok	Rata-rata tebal plantar (cm)			
	Hari ke-8	Hari ke-10	Hari ke-12	Hari ke-14
kontrol negatif	0,318 ± 0,010 ^a	0,307 ± 0,009 ^a	0,305 ± 0,008 ^a	0,302 ± 0,011 ^a
Dosis 100	0,319 ± 0,014 ^b	0,312 ± 0,014 ^b	0,304 ± 0,013 ^b	0,291 ± 0,110 ^b
Dosis 200	0,295 ± 0,003 ^c	0,283 ± 0,007 ^c	0,284 ± 0,012 ^c	0,275 ± 0,009 ^c

Hasil dinyatakan sebagai rata-rata ± SEM. N = jumlah mencit tiap kelompok (n = 5).

Huruf *superscript* yang sama pada nilai dalam kolom menunjukkan antar perlakuan tidak terdapat perbedaan bermakna (p>0,05, Uji ANOVA dua arah)

penurunan radang dengan penghambatan jalur biosintesis siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga tidak terbentuk mediator-mediator inflamasi seperti prostaglandin [12]. Terhambatnya pengeluaran mediator inflamasi ini menyebabkan terjadinya penurunan nyeri inflamasi [13].

Kandungan senyawa terbesar pada minyak jahe merah adalah golongan senyawa terpenoid yaitu monoterpenoid sehingga kandungan senyawa tersebut dikaitkan dengan aktivitasnya sebagai anti nyeri dan antiinflamasi [14]. Beberapa senyawa monoterpenoid yang terkandung dalam minyak jahe seperti linalool [15,16], alpha-pinena [17], dan sineol [18] diduga merupakan senyawa yang memiliki aktivitas untuk anti nyeri dan antiinflamasi.

Simpulan dan Saran

Pemberian minyak jahe merah mampu meningkatkan waktu latensi dan tebal plantar mencit nyeri inflamasi yang diinduksi CFA. Minyak jahe merah diharapkan dapat digunakan sebagai obat untuk nyeri inflamasi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan senyawa aktif yang berperan dalam aktivitas anti nyeri dan antiinflamasi dalam minyak jahe merah dan toksisitas minyak jahe merah pada hewan uji untuk mengevaluasi

batas keamanannya jika digunakan dalam jangka panjang.

Daftar Pustaka

- [1] Le BD, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev.* 2001; 53(4): 593-652.
- [2] Rodriguez L. Pathophysiology of pain: implications for perioperative nursing. *AORN J.* 2015;101(1).
- [3] Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen, Gallacher. Survey of chronic pain in Europe : prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006; 10(2): 287-333.
- [4] Shimoda, Shan, Tanaka, Seki, Seo, Kasajima, Tamura, Ke, Murakami. Anti-inflammatory properties of red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubra* extract and suppression of nitric oxide production by its constituents. *J Med Food.* 2010; 13: 156-162.
- [5] Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acid, inflammation, and inflammatory disease. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 1505-1519.
- [6] Woolf CJ. Pain; moving from symptom control toward mechanisms-specific pharmacologic management. *Ann Int Med.* 2004; 140:441-451.
- [7] Petrenko, Yamakura, Baba, Shimoji. The role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)

- receptors in pain: A review. *Anesth Analg.* 2003; 97(4): 1108-1116.
- [8] Guo H, Huang M. Alteration in the voltage dependence of NMDA receptor channels in rat dorsal horn neurones following peripheral inflammation. *J of Phys.* 2001; 537(1) : 115-123.
- [9] Helyes, Bolcskei, Szabo, Sandor, Elekes, Nemeth, Almasi, Pinter, Petho, Szolcanyi. Investigation of the role of TRPV1 receptors in acute and chronic nociceptive processes using gene-deficient mice. *Pain.* 2005; 117 : 368-376.
- [10] Yu, Yang, Luo, Liu, Han, Xing, Wan. The role of TRPV1 In different subtypes of dorsal root ganglion neurons in rat chronic inflammatory nociception induced by complete freund's adjuvant. *Mol Pain.* 2008; 4(1): 61.
- [11] Hegazy H, Ali EH. Modulation of monoamines and amino-acids neurotransmitters in cerebral cortex and hippocampus of female senile rats by ginger and lipoic acid. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2011; 5 (8): 1080- 85.
- [12] Vendruscolo, Takaki, Dantas, Bersani , Cuman. Antiinflammatory and Antinociceptive Activities of *Zingiber officinale* Roscoe Essential Oil in Experimental Animal Model. *Indian J Pharmacol.* 2006; 38(1): 58-59.
- [13] Nogueira de Melo, Grespan, Fonseca, Farinha, da Silva, Romero, Bersani-Amado, Cuman. Inhibitory Effects of Ginger Essential Oil on Leukocyte Migration in vivo and in vitro. *J of Nat Med.* 2006; 65 (1): 241-6.
- [14] Jeena K, Liju VB, Kuttan R. Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antinociceptive Activities of Essential Oil from Ginger. *Indian Phys Pharmacol.* 2013; 57(1): 51-62.
- [15] Batista, Werner, Oliveira, Burgos, Pereira, Brum, Story, Santos. The antinociceptive effect of (-)-linalool in models of chronic inflammatory and neuropathic hypersensitivity in mice. *J Pain.* 2010; 1 (11); 1222-1229.
- [16] Peana, Marzocco, Popolo, Pinto. (-)-linalool inhibits in vitro NO formation: probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. *Scienc.* 2005; 78: 719 – 723.
- [17] Rufino, Ribeiro, Judas, Salgueiro, Lopes, Cavaleir, Mendes. Anti-inflammatory and chondroprotective activity of (+)- α -pinene: structural and enantiomeric selectivity. *J Nat Prod.* 2014; 77: 264–269.
- [18] Santos FA, Rao VSN. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phyto.* 2013; 14: 240–244.