



LAPORAN PENELITIAN  
DIPA PENERIMAAN NEGARA BUKAN PAJAK  
TAHUN ANGGARAN 2005

**EFEK ANTINOCICEPTIF GABA AGONIS GABAPENTIN  
TERHADAP NYERI NEUROPATI PADA  
HEWAN COBA MENCIT**

Oleh:

**Bambang Subakti Z, SSi, MClín.Pharm, Apt.**

**Dr. Suharjono, M.S., Apt.**

**Dra. Budi Suprapti, M.Si.**

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh Dana Penerimaan Negara Bukan Pajak Tahun 2005,  
Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga  
Nomor 4683/J03/PP/2005  
Tanggal 4 Juli 2005  
Nomor Urut : 25

FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA

November, 2005

GABA - RECEPTOR

PAIN



LAPORAN PENELITIAN  
DIPA PENERIMAAN NEGARA BUKAN PAJAK  
TAHUN ANGGARAN 2005

**EFEK ANTINOCICEPTIF GABA AGONIS GABAPENTIN  
TERHADAP NYERI NEUROPATI PADA  
HEWAN COBA MENCIT**

KKB  
KK-2  
LP 130/08  
Zul  
e

Oleh:

Bambang Subakti Z, SSi, MClIn.Pharm, Apt.

Dr. Suharjono, M.S., Apt.

Dra. Budi Suprapti, M.Si.

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh Dana Penerimaan Negara Bukan Pajak Tahun 2005,  
Surat Keputusan Rektor Universitas Airlangga  
Nomor 4683/J03/PP/2005  
Tanggal 4 Juli 2005  
Nomor Urut : 25

FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA

November, 2005



LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN

LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

1. a.	Judul Penelitian	: EFEK ANTINOCICEPTIF GABA AGONIS GABAPENTIN TERHADAP NYERI NEUROPATI PADA HEWAN COBA MENCIT
b.	Macam Penelitian	: ( ) Fundamental ( X ) Terapan ( ) Pengembangan ( ) Institusional
c.	Kategori Penelitian	: ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV
2.	Kepala Proyek Penelitian	
a.	Nama Lengkap dg. Gelar	: Bambang Subakti Zulkarnain, S.Si, M.Clin.Pharm
b.	Jenis Kelamin	: Laki-laki
c.	Pangkat/ Gol./NIP	: Penata / IIIC / 132230979
d.	Jabatan Sekarang	: Lektor
e.	Fakultas/Jurusan	: Farmasi/ Ilmu Biomedik Farmasi
f.	Universitas	: Airlangga
g.	Bidang Ilmu yang Diteliti	: Biomedik Farmasi
3.	Jumlah Tim Peneliti	: 3 orang
4.	Lokasi Penelitian	: Fakultas Farmasi Unair
5.	Bila Penelitian ini merupakan peningkatan kerjasama kelembagaan, sebutkan	
a.	Nama Instansi	: -
b.	A l a m a t	: -
6.	Jangka Waktu Penelitian	: 6 bulan
7.	Biaya yang Diperlukan	:
8.	Seminar Hasil Penelitian	:
a.	Dilaksanakan Tanggal	:
b.	Hasil Penilaian	: ( ) Baik Sekali ( V ) Baik ( ) Sedang ( ) Kurang

Surabaya,

Mengetahui/Mengesahkan :

a.n. Rektor

Kepala Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat  
Universitas Airlangga



*(Signature)*  
Prof.Dr.H. Sarmanu, MS  
NIP 130 701 125

## RINGKASAN

### EFEK ANTINOCICEPTIF GABA AGONIS GABAPENTIN TERHADAP NYERI NEUROPATI PADA HEWAN COBA MENCIT

Bambang Subakti Zulkarnain, Suharjono, Budi Suprapti, tahun 2005, 42 halaman

Penelitian terhadap efek antinociceptif GABA agonis gabapentin terhadap nyeri neuropati telah dilakukan dengan menggunakan hewan coba mencit. Gabapentin merupakan senyawa yang analog dengan GABA dan berperan dalam meningkatkan konsentrasi dan sintesis endogenous GABA dimana efek analgesiknya berkaitan dengan subunit calcium channel.

Nyeri neuropati merupakan nyeri yang bersifat kronik. Pemberian *simple analgesics* seperti nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ataupun parasetamol dan bahkan opioids ternyata kurang efektif dalam mengatasi nyeri neuropati sehingga alternatif terapi seperti *analgesic adjuvants* misalnya antikonvulsan yang bekerja pada sistem GABA-ergic berpotensi sebagai terobosan baru untuk menangani nyeri neuropati.

Uji efek antinociceptif gabapentin dilakukan dengan metode rangsangan panas (thermal stimulus) pada tiga metode yaitu metode *Summer Stimulation*, *Tail Flick Test* dan *Hot Plate Test*. Untuk membuat keadaan nyeri neuropati pada mencit dilakukan prosedur operasi sesuai dengan metode dari Bennet dan Xie dimana  $\frac{1}{2}$  -  $\frac{1}{2}$  saraf diikat (ligation). Pemberian gabapentin dilakukan secara intratekal berturut-turut selama 7 hari pertama setelah operasi. Respon hiperalgesia sebagai suatu respon terhadap nyeri neuropati diukur dengan membandingkan respon mencit (detik) antara kelompok Sham dan Ligation. Pada penelitian ini digunakan dosis gabapentin 0,1 nmol; 1 nmol; 10 nmol dan 30 nmol. Pengamatan diukur pada hari ke-0, 1, 3, 5, 7 dan 14 hari setelah operasi. Data respon mencit (detik) dianalisis secara statistik (Anava) dan dilanjutkan dengan uji Bonferonni/Dunn.

Dari ketiga metode tersebut, terdapat perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan. Prosedur operasi dari Bennet dan Xie berhasil menginduksi terjadinya nyeri neuropati pada mencit dimana hal ini ditunjukkan dengan adanya perbedaan bermakna antara kelompok Sham dan kelompok Ligation ( $p < 0,001$ ) serta tidak adanya perbedaan bermakna diantara kelompok Sham. Pemberian gabapentin dosis 10 nmol dan 30 nmol pada kelompok mencit yang mengalami nyeri neuropati (Lig-Gaba10 dan Lig-Gaba30) memberikan peningkatan waktu respon (detik) terhadap rangsangan panas (thermal stimulus) dibandingkan dengan

mencit yang tidak mendapatkan gabapentin (Lig-Sal) ( $p < 0,001$ ). Namun pemberian gabapentin pada kelompok Ligation dengan dosis 10 nmol dan 30 nmol tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Sehingga dapat dianggap dosis optimum dicapai pada pemberian gabapentin 10 nmol. Selain itu pemberian gabapentin tidak dapat mengatasi nyeri neuropati secara keseluruhan. Mekanisme kerja gabapentin yang bekerja pada reseptor GABA-A memberikan efek parsial terhadap antinyeri yang dihasilkan. Uji klinis menunjukkan penurunan nyeri hanya sebesar 26% - 38% pada pemberian gabapentin saja. Pemberian kombinasi dengan opioid untuk mengatasi nyeri neuropati lebih dianjurkan.

Pemberian gabapentin dapat meningkatkan respon mencit terhadap rangsangan panas (*thermal stimulus*) dibandingkan kelompok kontrol yang mengalami nyeri neuropati.

Kata kunci = Antinociceptif ; GABA Agonis ; GABA penun ; nyeri neuropati

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini kami sampaikan terima kasih kepada :

1. Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Unair yang telah menyediakan dana DIPA UNAIR tahun 2005 untuk melaksanakan penelitian dengan baik.
2. Pimpinan Fakultas Farmasi Unair dan Kepala Bagian Ilmu Biomedik Farmasi Fakultas Farmasi Unair yang telah memberikan fasilitas penelitian.
3. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat atas segala kebaikan dan bantuan yang diberikan. Kami berharap semoga penelitian ini memberikan informasi yang bermanfaat.

Surabaya, Oktober 2005

Penyusun

## DAFTAR ISI

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN .....	ii
RINGKASAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
BAB I        PENDAHULUAN .....	1
BAB II        TINJAUAN PUSTAKA .....	3
2.1. Nyeri neuropati .....	3
2.2. Mekanisme nyeri neuropati.....	3
2.3 Peran Sistem GABA-ergic pada Nyeri Neuropati .....	6
2.4 Penatalaksanaan nyeri neuropati .....	6
2.5. Gabapentin .....	7
2.6. Model Nyeri pada Hewan Coba.....	7
BAB III        TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN .....	8
3.1 Tujuan Penelitian .....	8
3.2 Manfaat Penelitian.....	8
BAB IV        METODE PENELITIAN .....	9
4.1 Bahan.....	9
4.2 Alat.....	9
4.3 Metode Penelitian.....	9
BAB V        HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	12
BAB VI        KESIMPULAN DAN SARAN .....	20
6.1 Kesimpulan .....	20
DAFTAR PUSTAKA .....	21
LAMPIRAN.....	22

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme Terjadinya Nyeri Neuropati.....	5
Gambar 5.1. Grafik Respon Mencit (detik) Dengan Metode <i>Summer Stimulation</i> ...	12
Gambar 5.2. Grafik Respon Mencit (detik) Dengan Metode <i>Tail Flick Test</i> ... ..	13
Gambar 5.3. Grafik Respon Mencit (detik) Dengan Metode <i>Hot Plate Test</i> ... ..	14



## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Hasil Pengamatan Respon Mencit (detik) Dengan Metode <i>Summer Stimulation</i> .....	19
Tabel 5.2 Hasil Pengamatan Respon Mencit (detik) Dengan Metode <i>Tail Flick Test</i> .....	19
Tabel 5.3. Hasil Pengamatan Respon Mencit (detik) Dengan Metode <i>Hot Plate Test</i> .....	19

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Hasil Analisa Statistik Data Dengan Metode <i>Summer Stimulation Test</i> (Bonferroni/Dunn).....	21
Lampiran 2	Hasil Analisa Statistik Data Dengan Metode <i>Tail Flick Test</i> (Bonferroni/Dunn).....	25
Lampiran 3	Hasil Analisa Statistik Data Dengan Metode <i>Hot Plate Test</i> (Bonferroni/Dunn).....	29

# BAB I

## PENDAHULUAN

Nyeri neuropati merupakan nyeri yang berasal dari rusak atau tidak berfungsinya sistem saraf pusat ataupun saraf tepi dimana nyeri ini dapat disebabkan oleh penyakit tulang belakang degeneratif, diabetes, herpes zoster, AIDS, pembedahan, dan stroke. Kecenderungan peningkatan populasi lanjut usia (*aging population*) dan prevalensi penyakit degeneratif saat ini merupakan penyebab terjadinya peningkatan penderita nyeri neuropati. Terdapat banyak dampak dalam penanganan nyeri neuropati seperti dampak biaya kesehatan, gangguan aktivitas keseharian, kesehatan emosional sampai menurunnya produktivitas penderita (Therapeutic Guidelines Analgesic, 2002; Harden, 2005; Raja et al, 2005).

Pemberian *simple analgesics* seperti nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ataupun parasetamol dan bahkan opioids ternyata kurang efektif dalam mengatasi nyeri neuropati sehingga alternatif terapi seperti *analgesic adjuvants* misalnya antikonvulsan yang bekerja pada sistem GABA-ergic berpotensi sebagai terobosan baru untuk menangani nyeri neuropati (Therapeutic Guidelines Analgesic, 2002; Wiesenfeld-Hallin et al, 2004; Harden, 2005; Raja et al, 2005). Lebih lanjut, *International Survey of Cancer Pain* menyebutkan dari 1000 pasien kanker, 72% mengalami nyeri kronik dimana pemberian opioid tidak memberikan hasil yang optimal (Caraceni A, 1999). Selanjutnya Gilron et al (2005) menyatakan bahwa pemberian morfin (opioid) hanya mengurangi 63% rasa sakit pada nyeri kronik. Selain itu, terapi morfin dosis tinggi mengurangi hanya 36% rasa nyeri dan terapi dosis rendah mengurangi 21% dari rasa nyeri (Foley, 2003). Oleh karena itu diperlukan alternatif terapi untuk pengatasan nyeri neuropati yang merupakan nyeri kronik.

Antikonvulsan gabapentin merupakan analog dari GABA dan berperan dalam meningkatkan konsentrasi serta kecepatan sintesis dari GABA dalam otak. Meskipun efek analgesik gabapentin belum diketahui tapi diperkirakan gabapentin bekerja pada berbagai reseptor di daerah pusat (*multiple central sites*). Gabapentin bekerja dengan mengatur aliran kalsium dalam sel sehingga menurunkan *firing of the transmission cell* dan menurunkan pelepasan *monoamine neurotransmitter* (Harden, 2005). Gabapentin pada nyeri neuropati berperan dalam mengembalikan sistem penghambatan endogen (*endogenous inhibitory systems*) yaitu senyawa yang berperan dalam jalur penghambatan *descending (descending or*

*local inhibitory pathways*) (Chen H et al, 2004). Dibandingkan senyawa opioids, keunggulan dari senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic adalah pada penggunaan berulang/jangka panjang tidak menyebabkan toleransi (Gilron I dkk, 2005) ataupun ketergantungan (*addiction*). Mengingat nyeri neuropati merupakan penyakit yang bersifat kronik, maka penggunaan senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic seperti gabapentin akan lebih menguntungkan.

Untuk meneliti efektifitas suatu senyawa terhadap rasa nyeri dapat digunakan model hewan coba dimana akan dapat dipelajari mekanisme nyeri beserta obat-obatan yang mengatasinya. Model hewan coba dapat digunakan sebagai model pengganti keadaan nyeri pada manusia dan memprediksi potensi serta efikasi farmakologi suatu obat (Eaton, 2003). Nyeri neuropati pada model hewan coba dapat dibuat dengan cara pengikatan saraf *sciatic*. Gejala nyeri neuropati dapat berupa hiperalgesia (nyeri hebat yang ditimbulkan oleh rangsangan nyeri lemah) dan alodinia (nyeri hebat yang ditimbulkan oleh rangsangan yang secara normal tidak menimbulkan nyeri). Gejala ini dapat diobservasi dengan melihat reaksi hewan coba terhadap rangsangan panas (*Thermal Stimulus*) (Eaton, 2003). Pemberian senyawa yang memiliki efek analgesik akan meningkatkan waktu laten (*latency time*) terhadap kedua rangsangan tersebut.

Oleh karena potensi gabapentin sebagai agonis pada sistem GABA-ergic maka akan diteliti efek antinociceptif GABA agonis gabapentin dalam menurunkan rasa nyeri neuropati pada hewan coba mencit.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1. Nyeri Neuropati

Nyeri neuropati terjadi karena rusaknya atau disfungsi sebagian atau keseluruhan sistem saraf, baik sistem saraf tepi maupun sistem saraf pusat. Suatu nyeri digolongkan nyeri neuropati bila rasa nyeri tersebut bersifat kronik dan persisten selama 3 hingga 6 bulan (Harden, 2005). Penyebab utama nyeri neuropati antara lain adalah kanker, diabetes, herpes zoster, AIDS, luka bakar, penyakit degeneratif yang menyerang saraf tulang belakang, pembedahan seperti *toracotomy* dan *mastectomy*, amputasi dan terjadinya *spinal cord injury*, bahan kimia tertentu seperti alkaloid vinca, cisplatin serta beberapa logam berat (Raja, 2005).

*Stimulus-evoked pain* dan *stimulus-independent pain* merupakan dua tipe nyeri neuropati. *Stimulus-evoked pain* adalah suatu gejala dimana rasa nyeri yang muncul dikarenakan adanya rangsangan yaitu *hyperalgesia* (keadaan dimana nyeri yang sangat dapat timbul karena adanya rangsangan yang hanya sedikit menyakitkan) dan *allodynia* (keadaan dimana nyeri yang sangat dapat timbul karena adanya rangsangan yang tidak menyakitkan) merupakan penanda utama *Stimulus-evoked pain*. Sedangkan *stimulus-independent pain* merupakan rasa nyeri yang muncul tanpa adanya rangsangan. Jadi pada tipe ini nyeri dapat muncul sewaktu-waktu (Harden, 2005).

#### 2. Mekanisme nyeri neuropati (Chen H et al, 2004)

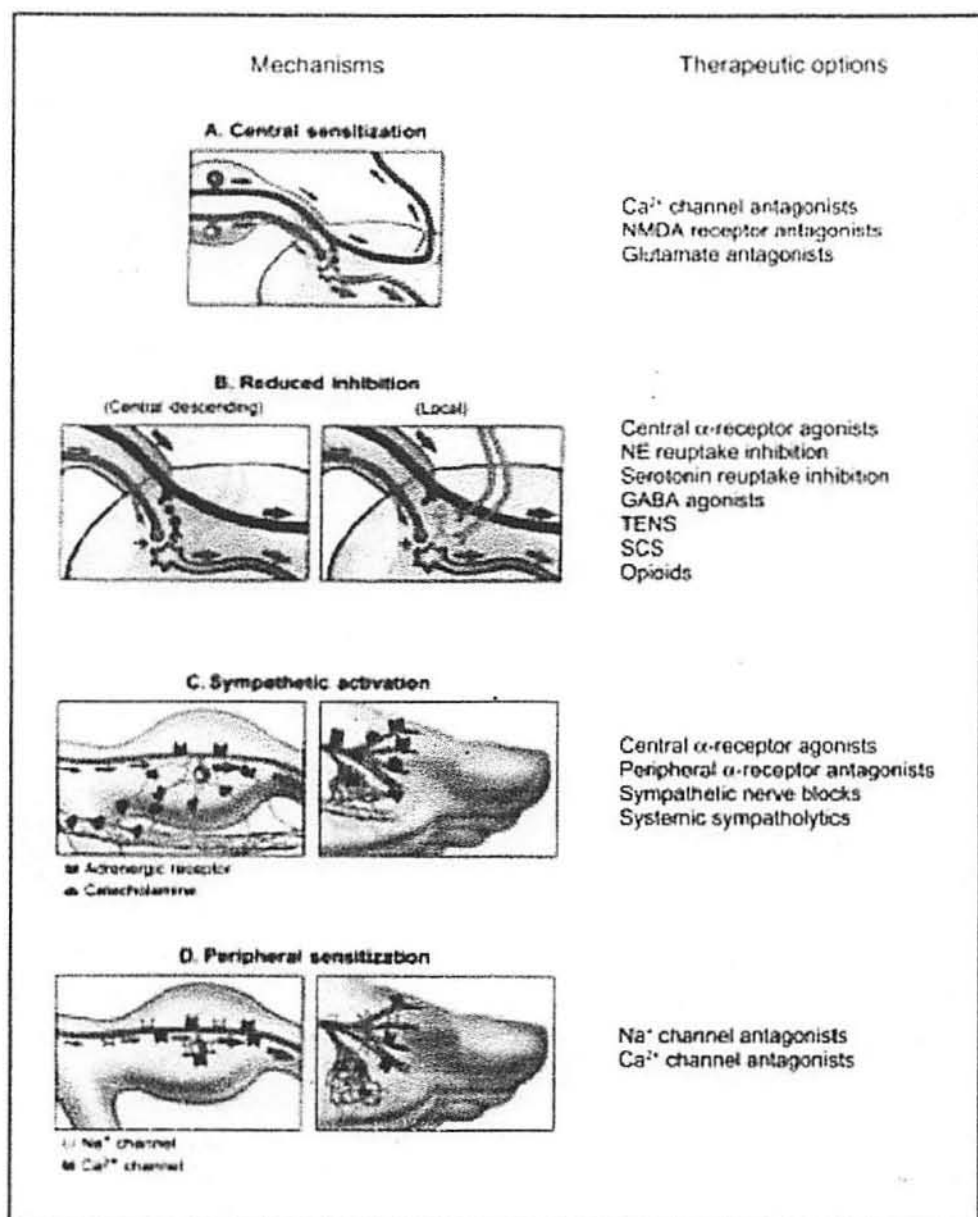
Nyeri neuropati berasal dari tidak berfungsinya saraf dimana hal ini berlangsung lebih lama dari waktu yang dibutuhkan oleh waktu penyembuhan jaringan normal. Sehingga dalam jangka panjang terdapat perubahan-perubahan dalam proses penghantaran informasi ke sistem saraf yang mendasari terjadinya nyeri kronik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mekanisme nyeri neuropati terjadi pada perifer dan pusat (*peripheral and central mechanism of Neuropathic Pain*).

- a. Pada beberapa individu, sensitisasi pusat (*central sensitization*) terjadi setelah adanya perlukaan pada saraf tepi yang menyebabkan terjadinya perubahan pada proses penghantaran nyeri dalam dorsal horn. Hal ini menyebabkan hipersensitifitas

dari neuron-neuron dorsal horn terhadap rangsangan baik yang bersifat melukai (noxious) maupun tidak melukai (non-noxious), penurunan nilai ambang untuk aktivasi (lowered threshold for activation), pengembangan daerah penerimaan (expanded receptive fields). Aktivasi yang terus menerus dari nociceptor, seperti halnya yang terjadi sesudah kerusakan saraf tepi, mengakibatkan aktivasi dari reseptor-reseptor utama asam amino eksitasi (excitatory amino acid receptors) seperti N-methyl-D-aspartate (NMDA receptor). Aktivasi nociceptor secara terus menerus menginduksi protein kinase dan fosforilasi reseptor NMDA sehingga terjadi akumulasi kalsium intraseluler. Selain itu perubahan yang berlangsung dalam jangka panjang pada eksitabilitas membran saraf melalui transkripsi gen akan terus berlangsung dan berakibat terjadinya perubahan eksitabilitas pada neuron-neuron dorsal horn (Gambar A)

- b. Luka pada dorsal horn, spinothalamic tract, thalamus, dan atau cerebral cortex (somatosensory and limbic cortex) dapat mengakibatkan terjadinya nyeri neuropati pada pasien dengan nyeri di pusat. Penurunan aktivasi sistem penghambatan descending pada batang otak (brainstem) yang secara normal dihasilkan oleh endogenous opioid, serotonin dan norepinephrine dapat menyebabkan terjadinya nyeri neuropati pusat/neuropathic central pain (disinhibition). Disinhibition juga dapat terjadi oleh karena hilangnya *inhibitory input* pada dorsal horn. Manajemen terapi berupa pengembalian endogenous inhibitory systems yaitu obat-obat yang menyerupai jalur *descending* atau *local inhibitory* (clonidine, tricyclic antidepressants, opioid, GABA agonist) (Gambar B)
- c. Pada aktivasi simpatis, ujung saraf simpatis berkembang dari pembuluh darah terdekat menuju lokasi luka dapat meningkatkan transmisi signal pada dorsal root ganglion. Pelepasan catecholamine dan up-regulation dari reseptor adrenergic pada ujung-ujung saraf yang bebas serta neuromas juga berkontribusi terhadap nyeri yang diperantarai saraf simpatis (Gambar C).
- d. Luka pada saraf tepi dapat menyebabkan terjadinya fenomena yang dikenal sebagai *peripheral sensitization*. *Peripheral sensitization* melibatkan hipereksitabilitas dari ujung saraf tepi, atau nociceptor, yang secara normal bertanggung jawab terhadap penghantaran rangsangan nyeri. Pelepasan mediator inflamasi sebagai akibat saraf atau jaringan yang luka dapat menyebabkan terjadinya aktivitas serta hipereksitabilitas spontan terhadap rangsangan mekanik pada nociceptor di daerah perifer. Hal ini kemungkinan terjadi karena perubahan ekspresi saluran natrium,

saluran kalsium dan reseptor adrenergic pada saraf tepid an dorsal root ganglia. Perubahan-perubahan ini mendasari penggunaan obat-obatan untuk terapi nyeri neuropati perifer (Gambar D).



Gambar 2.1. Mekanisme Terjadinya Nyeri Neuropati

A. Central Sensitization, B. Disinhibition,

C. Sympathetic Activation, D. Peripheral Sensitization (Chen H et al, 2004)

### 3. Peran Sistem GABA-ergic pada Nyeri Neuropati

Nyeri dapat terjadi karena luka pada saraf pusat atau saraf tepi. Penurunan fungsi dari penghambatan pusat (*central inhibition*) yang melibatkan *inhibitory neurotransmitter* GABA menyebabkan timbulnya rasa nyeri. Nyeri neuropati dapat terjadi karena penurunan atau hilangnya fungsi penghambatan dari sistem GABA-ergic (*GABA-ergic inhibition*) (Wiesenfeld-Hallin et al, 2004). Serabut saraf (neuron) sistem GABA-ergic terletak dalam laminae I-III dimana fungsi utama serabut saraf ini adalah penghambat antar neuron (*inhibitory interneurons*) pada rangsangan dari A dan C *primary afferent*. *Primary afferent depolarization (PAD)* merupakan mekanisme utama dalam menghambat pelepasan *transmitter* dari terminal *primary afferent* ke spinal cord melalui penghambatan presinap (*presynaptic inhibition*) (Wiesenfeld-Hallin et al, 2004; Franek M, 2004). Aktivasi GABA reseptor menyebabkan hambatan pelepasan mediator presinap (*presynaptic mediator release*) dan menyebabkan pengeblokan kanal kalsium serta hambatan aktivitas neuron postsinap (*postsynaptic neuronal activity*) (Franek M, 2004).

### 4. Penatalaksanaan nyeri neuropati

*Pain Relief Ladder* dari WHO memberikan arahan penanganan nyeri termasuk nyeri kanker dan nyeri neuropati dimana aseaminofen, aspirin maupun obat-obat golongan NSAIDs merupakan pilihan untuk mengatasi nyeri yang bersifat ringan (tahap 1). Pada tahap 2, kombinasi NSAIDs dengan narkotika lemah (codein, hidrokodon atau oksikodon) diperlukan untuk mengatasi nyeri yang tidak teratasi dengan penggunaan obat-obat pada tahap 1. Sebagai tahap 3 direkomendasikan untuk menggunakan narkotika golongan kuat seperti morfin, metadon dan fentanil. Selain itu beberapa *analgesic adjuvant* sering digunakan dalam pengobatan nyeri neuropati karena efektivitasnya seperti antikonvulsan (fenitoin, carbamazepin), trisiklik antidepresan (amitriptilin, imipramin), anestesi local (lidokain), anti-opioid peptide (cholecystokinin) dan GABA-ergic system (gabapentin, baclofen) (Raja et al, 2005; Harden, 2000; Harden, 2005). Seiring menurunnya efektivitas opioid pada pengatasan nyeri neuropati (Wiesenfeld-Hallin et al, 2004), maka terobosan baru untuk alternatif terapi seperti senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic (gabapentin dan baclofen) sangatlah diperlukan. Keunggulan senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic dibandingkan opioid adalah tidak menimbulkan toleransi (Gilron I dkk, 2005) ataupun ketergantungan sehingga berpotensi digunakan untuk penanganan nyeri neuropati yang bersifat kronik.



## 5. Gabapentin

Gabapentin yang secara struktur analog dengan GABA meningkatkan konsentrasi dan sintesis endogenous GABA. Meskipun mekanisme yang mendasari efek analgesik gabapentin belum jelas, data eksperimental menunjukkan bahwa gabapentin bekerja pada berbagai tempat di otak yang berkaitan dengan subunit calcium channel. Gabapentin memodifikasi *first* dan *second messenger* aliran kalsium sehingga menurunkan *firing of the transmission cell* atau menurunkan pelepasan monoamine neurotransmitter tertentu (Harden, 2005).

## 6. Model Nyeri Pada Hewan Coba

Penggunaan hewan coba sebagai model telah banyak dilakukan untuk mengetahui efektifitas analgesik terhadap berbagai tipe nyeri, baik untuk nyeri akut seperti yang disebabkan oleh inflamasi maupun nyeri kronik seperti yang disebabkan oleh neuropati. Untuk mengetahui efektifitas analgesik pada nyeri neuropati dapat dilakukan dengan metode *tail flick*, *hot plate* dan *paw pressure* (Eaton, 2003). Untuk mendapatkan keadaan neuropati dimana rasa nyeri yang timbul akan muncul setelah beberapa hari dan menimbulkan nyeri kronik. Keadaan ini dikarenakan terjadi kerusakan pada sistem saraf (baik sistem saraf tepi maupun pusat). Kerusakan sistem saraf tepi dapat diperoleh dengan cara: melakukan pemotongan (*transection*) serabut saraf, pengikatan (*ligation*) serabut saraf, pembekuan, pemberian metabolit *streptozocin* (dapat digunakan untuk model nyeri yang disebabkan diabetes neuropati), pemberian substansi kimia seperti alkaloid vinca atau senyawa *immune antibodies* seperti *anti-ganglioside*. Sedangkan kerusakan saraf pusat bisa didapatkan dengan melakukan perlukaan pada *spinal cord* (Eaton, 2003).

## **BAB III**

### **TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN**

#### **1. Tujuan Penelitian**

Mengetahui efek antinociceptif GABA agonis Gabapentin dalam mengatasi nyeri neuropati pada model hewan coba mencit

#### **2. Manfaat Penelitian**

- a. Mengetahui peran agonis GABA Gabapentin pada penanganan nyeri neuropati
- b. Mendapatkan suatu metode penanganan nyeri neuropati yang tepat

## BAB IV

### BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN

#### Bahan

1. Gabapentin (Sigma)
2. Hewan coba (mencit)
3. Aqua bidestilata
4. Alkohol 70%
5. Na pentobarbital
6. Benang operasi 8-0
7. Gunting bedah
8. Mesh
9. Pinset operasi
10. Jarum operasi
11. Sduit 1 ml
12. Jarum suntik 30G

#### Alat

1. Hot plate/thermal stimulus
2. Mikroskop (SD30, Olympus, Tokyo, Japan)
3. Summer Stimulation thermal stimulus (model 33 Analgesia Meter; IITC Inc. Woodland Hills, CA, USA).
4. Tail Flick Analgesia Meter Model MK300B, Muromachi Kikai Co. Ltd, Tokyo, Japan

#### Metode Penelitian

1. Model Hewan Coba

Mencit jenis Balb-C berumur 8 minggu (Pusvetmal, Surabaya). Mencit dibagi dalam 9 kelompok masing 8 ekor dengan perlakuan seperti Tabel 1. Mencit ditempatkan dalam kandang dengan temperatur ruangan  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ . Penerangan diatur dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap (siklus terang dimulai 6:00 am sampai 18:00 pm). Selama penelitian kebutuhan makanan dan minuman dijaga dalam jumlah yang cukup.

Tabel 1. Pembagian kelompok untuk hewan coba

KELOMPOK	SHAM (KONTROL)	LIGATION
Tanpa obat	Kelompok 1	Kelompok 2
Gabapentin dosis 0,1 nmol	Kelompok 3	Kelompok 4
Gabapentin dosis 1 nmol	Kelompok 5	Kelompok 6
Gabapentin dosis 10 nmol	Kelompok 7	Kelompok 8
Gabapentin dosis 30 nmol	-	Kelompok 9

## 2. Prosedur operasi untuk model nyeri neuropati

Nyeri neuropati pada mencit dibuat dengan prosedur konstriksi dari saraf *sciatic* berdasarkan model dari Bennet dan Xie. Dengan bantuan anestesi natrium pentobarbital (70 mg/kg), saraf *sciatic* kanan dioperasi dengan cara pengikatan dengan benang silk. Pada hewan control (sham) dilakukan prosedur yang sama tanpa pengikatan saraf *sciatic*. Pengikatan hanya dilakukan pada 1/3 sampai 1/2 diameter syaraf *sciatic* dengan bantuan mikroskop (SD30, Olympus, Tokyo, Japan)

## 3. Pemberian gabapentin

Gabapentin dibuat larutan dan disuntikkan secara intratekal (i.t.). Injeksi Intrathecal (i.t.) senyawa agonis GABA Gabapentin dilakukan mengikuti prosedur Hylden and Wilcox (1980). Jarum disisipkan pada ruang antar tulang belakang diantara L5 and L6 dari spinal cord. Dosis untuk gabapentin dibuat masing-masing 0,1 nmol; 1 nmol; 10 nmol dan 30 nmol. Obat tersebut diinjeksikan setiap hari selama 7 hari. Evaluasi rasa nyeri dilakukan pada sebelum operasi, hari 1, 3, 5, 7, 14 hari sesudah operasi.

#### 4. Evaluasi Nyeri

Evaluasi nyeri dilakukan dengan cara:

Pengukuran hiperalgesia dengan rangsangan panas (*thermal stimulus*) dengan metode *Summer Stimulation*, *Tail Flick Test* dan *Hot Plate Test*

- a. Hiperalgesia diukur pada telapak kaki mencit dengan metode *Summer Stimulation* menggunakan alat thermal stimulus (model 33 Analgesia Meter; IITC Inc. Woodland Hills, CA, USA). Pada pengukuran hiperalgesia, hewan di tempatkan pada silinder akrilik dan setelah hewan dalam keadaan tenang, rangsangan panas dikenakan pada telapak kaki (intensitas *thermal stimulus* diatur konstan dengan *withdrawal response* 8 – 10 detik pada mencit kontrol). Waktu 30 detik digunakan sebagai *cut off time* untuk setiap hewan coba. Gerakan penarikan kaki baik disertai jilatan ataupun tidak dinyatakan sebagai *withdrawal response*. Pengukuran hiperalgesia dilakukan pada hari 0, 1, 3, 5, 7 dan 14 hari setelah operasi pengikatan.
- b. Hiperalgesia dengan metode *Tail Flick Test* dilakukan pada ekor mencit (Tail Flick Analgesia Meter Model MK300B, Muromachi Kikai Co. Ltd, Tokyo, Japan). Waktu 10 detik digunakan sebagai *cut off time* untuk setiap hewan coba. Pengukuran hiperalgesia dilakukan pada hari 0, 1, 3, 5, 7 dan 14 hari setelah operasi pengikatan.
- c. Hiperalgesia dengan metode *Hot Plate Test* dilakukan dengan mengamati gerakan mencit terhadap panas yang diberikan pada telapak kaki (Modifikasi Alat Hot Plate) dengan suhu diatur konstan  $51 \pm 0,5^{\circ}$  C. Waktu 30 detik digunakan sebagai *cut off time*. Pengukuran dilakukan pada hari 0, 1, 3, 5, 7 dan 14 hari setelah operasi pengikatan.

#### 5. Analisa Data

Data yang diperoleh dianalisis dengan analisis varian dilanjutkan dengan tes Bonferroni/Dunn.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Nyeri neuropati merupakan nyeri yang bersifat kronis dan persisten didapatkan pada penderita dengan riwayat seperti diabetes, kanker, penyakit tulang belakang degeneratif (*degenerative spine disease*), HIV, dan herpes zooster. Dampak nyeri neuropati tidak hanya pada besarnya biaya pengobatan namun juga penderita nyeri neuropati mengalami gangguan kualitas hidup karena adanya gangguan aktivitas kegiatan sehari-hari (Gilron I dkk, 2005; Harden, 2005; Raja, 2005).

Pada penelitian ini digunakan hewan coba mencit untuk mengamati efek antinociceptif pemberian GABA agonis gabapentin untuk mengatasi nyeri neuropati. Untuk menimbulkan nyeri neuropati pada mencit dilakukan metode pengikatan saraf *sciatic* dengan metode Bennet and Xie. Pengikatan dilakukan pada  $\frac{1}{3}$  -  $\frac{1}{2}$  saraf *sciatic* mencit dengan benang 8-0. Sebelum dilakukan prosedur operasi, terlebih dahulu dilakukan pengamatan waktu (detik) mencit bereaksi terhadap ketiga metode yaitu *Summer Stimulation*, *Tail Flick Test* dan *Hot Plate Test*. Data ini dipakai sebagai data dasar pengamatan hari ke-0. Kemudian mencit yang tergabung dalam kelompok ligation dioperasi sesuai prosedur Bennet dan Xie. Mencit pada group Sham dilakukan pula tindakan operasi namun tidak dilakukan pengikatan saraf *sciatic* hanya membuka kulit/tendon paha kanan atau kiri saja dan kemudian dijahit.

Pemberian gabapentin dilakukan pada hari ke-1 setelah operasi dan dilakukan selama 7 hari pertama setelah operasi. Gabapentin diberikan dengan rute intratekal. Sebelum pemberian obat dilakukan pengukuran respon mencit pasca operasi terhadap ketiga metode tersebut diatas (hari ke-0). Pemberian obat dilakukan pada mencit dengan dosis 0,1 nmol; 1 nmol; 10 nmol dan 30 nmol (lihat Tabel).

Data hasil pengukuran respon mencit dengan ketiga metode dapat dilihat pada tabel 5.1, 5.2 dan 5.3. Grafik hasil pengamatan waktu respon mencit dapat dilihat pada gambar 5.1, 5.2, serta 5.3.



Tabel 5.1. Lama Waktu Respon Mencit (detik) Dengan Metode *Summer Stimulation*

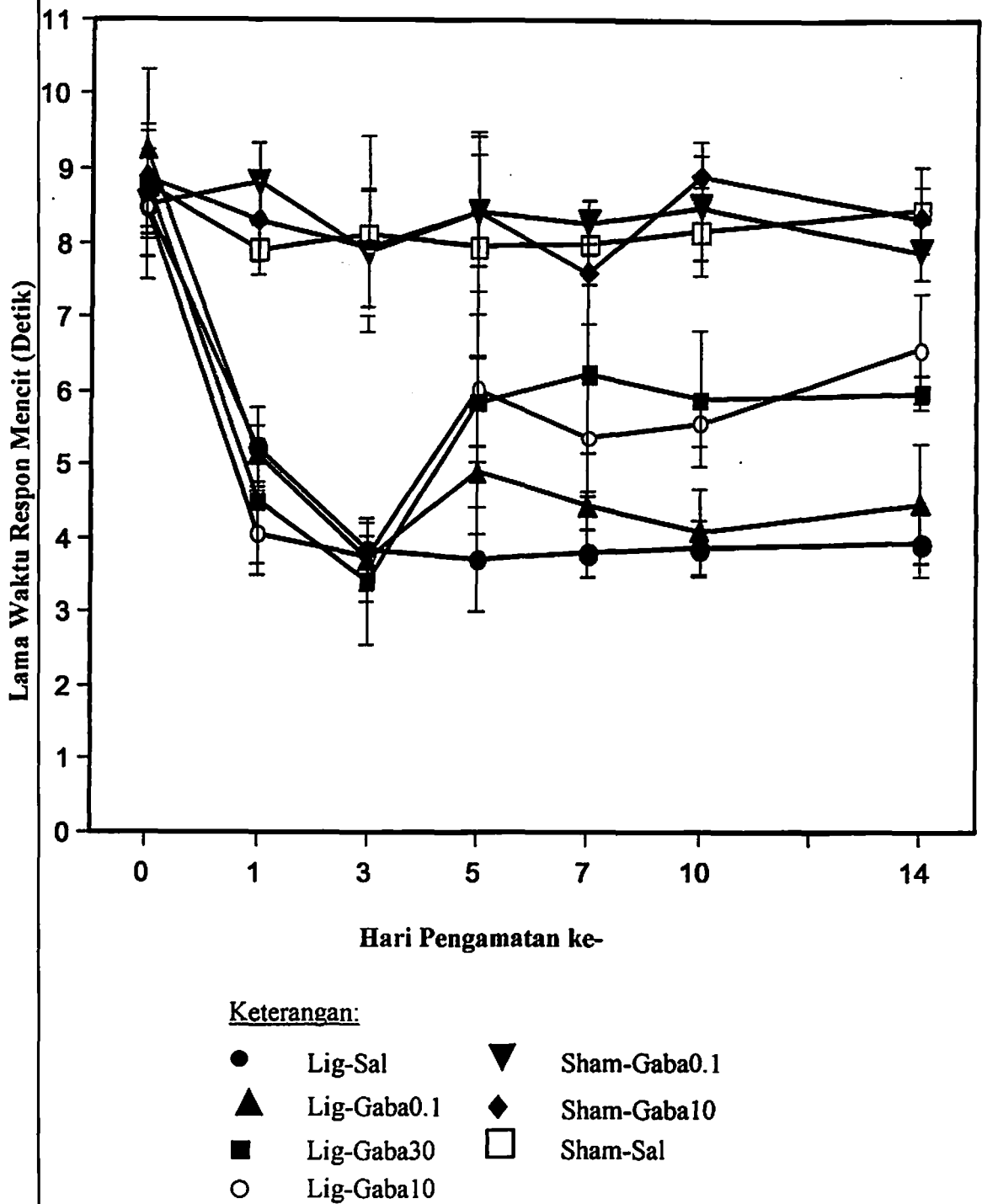
Group Mencit	Hari Pengamatan Hari ke-						
	0	1	3	5	7	10	14
Sham-Sal	8,76	7,92	8,10	7,95	7,99	8,16	8,44
Lig-Sal	8,50	5,23	3,82	3,71	3,79	3,86	3,92
Sham-Gaba0.1	8,52	8,81	7,86	8,41	8,27	8,49	7,87
Liga-Gaba0.1	9,23	5,14	3,69	4,90	4,44	4,09	4,46
Sham-Gaba10	8,89	8,30	7,91	8,42	7,59	8,90	8,33
Lig-Gaba10	8,47	4,06	3,75	6,03	5,37	5,57	6,57
Lig-Gaba30	8,84	4,50	3,41	5,84	6,23	5,89	5,97

Tabel 5.2. Lama Waktu Respon Mencit (detik) Dengan Metode *Tail Flick Test*

Group Mencit	Hari Pengamatan ke-						
	0	1	3	5	7	10	14
Sham-Sal	9,10	8,58	9,10	8,75	8,35	8,65	8,93
Lig-Sal	8,40	3,80	4,46	4,84	4,50	4,30	4,66
Sham-Gaba0.1	8,25	8,73	8,55	8,60	8,65	8,65	8,50
Liga-Gaba0.1	9,00	4,00	4,70	4,86	4,96	5,02	4,68
Sham-Gaba10	8,60	8,27	8,50	8,73	8,40	8,47	8,87
Lig-Gaba10	8,86	3,86	6,28	6,64	6,96	6,86	7,26
Lig-Gaba30	8,32	3,32	7,16	7,48	7,56	7,46	8,00

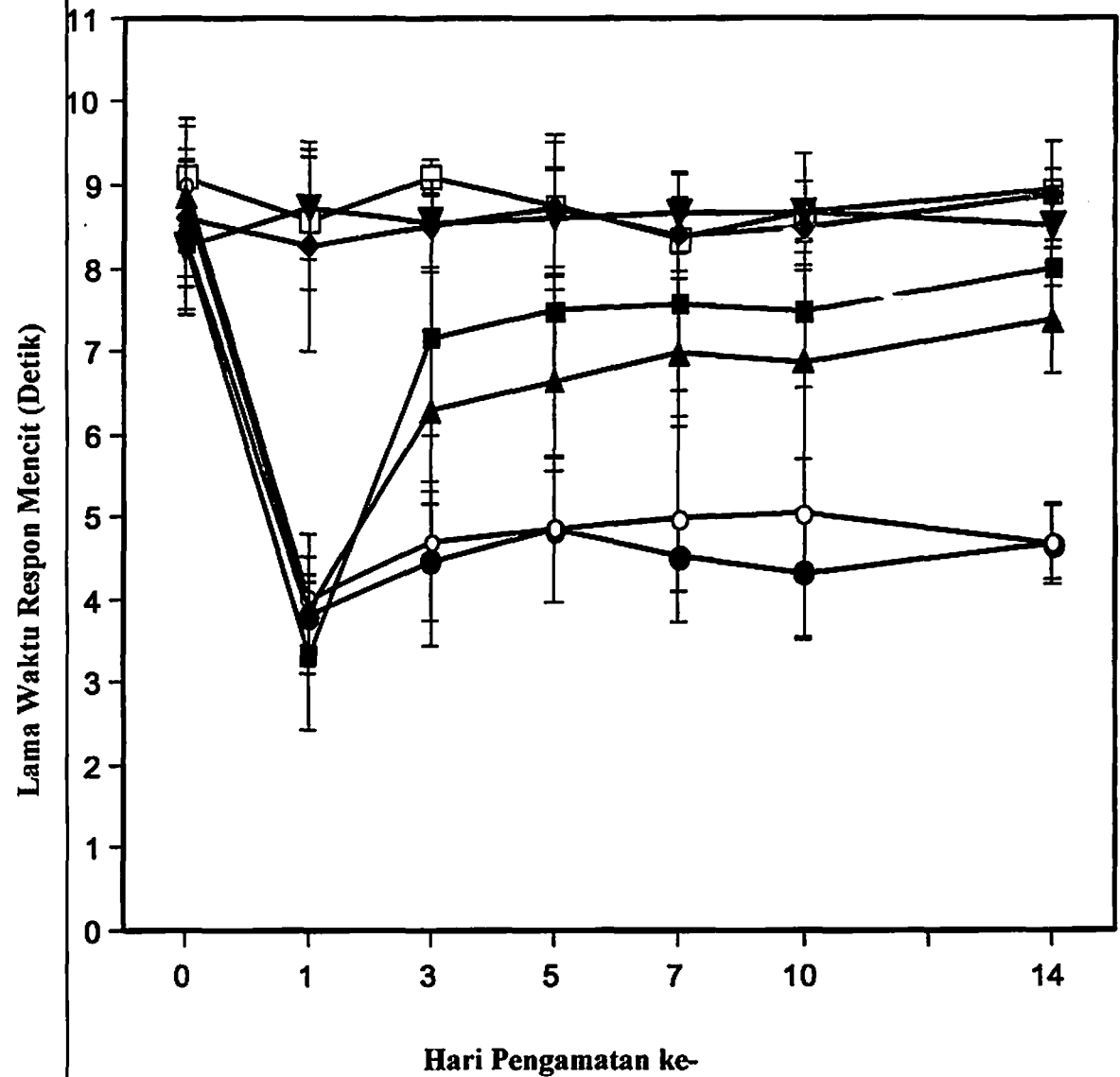
Tabel 5.3. Lama Waktu Respon Mencit (detik) Dengan Metode *Hot Plate*

Group Mencit	Hari Pengamatan ke-					
	0	1	3	5	7	10
Sham-Sal	11,43	11,39	11,5	12,56	13,03	11,15
Lig-Sal	11,43	5,31	4,89	5,8	3,79	3,56
Sham-Gaba1	10,85	11,72	13,19	11,17	12,82	11,40
Lig-Gaba1	10,85	4,23	5,53	6,08	4,88	5,84
Sham-Gaba10	11,65	10,53	11,66	11,22	10,16	9,87
Lig-Gaba10	11,65	4,95	6,86	7,17	8,06	7,77



Gambar 5.1. Lama Waktu Respon Mencit (detik) Dengan Metode *Summer Stimulation*

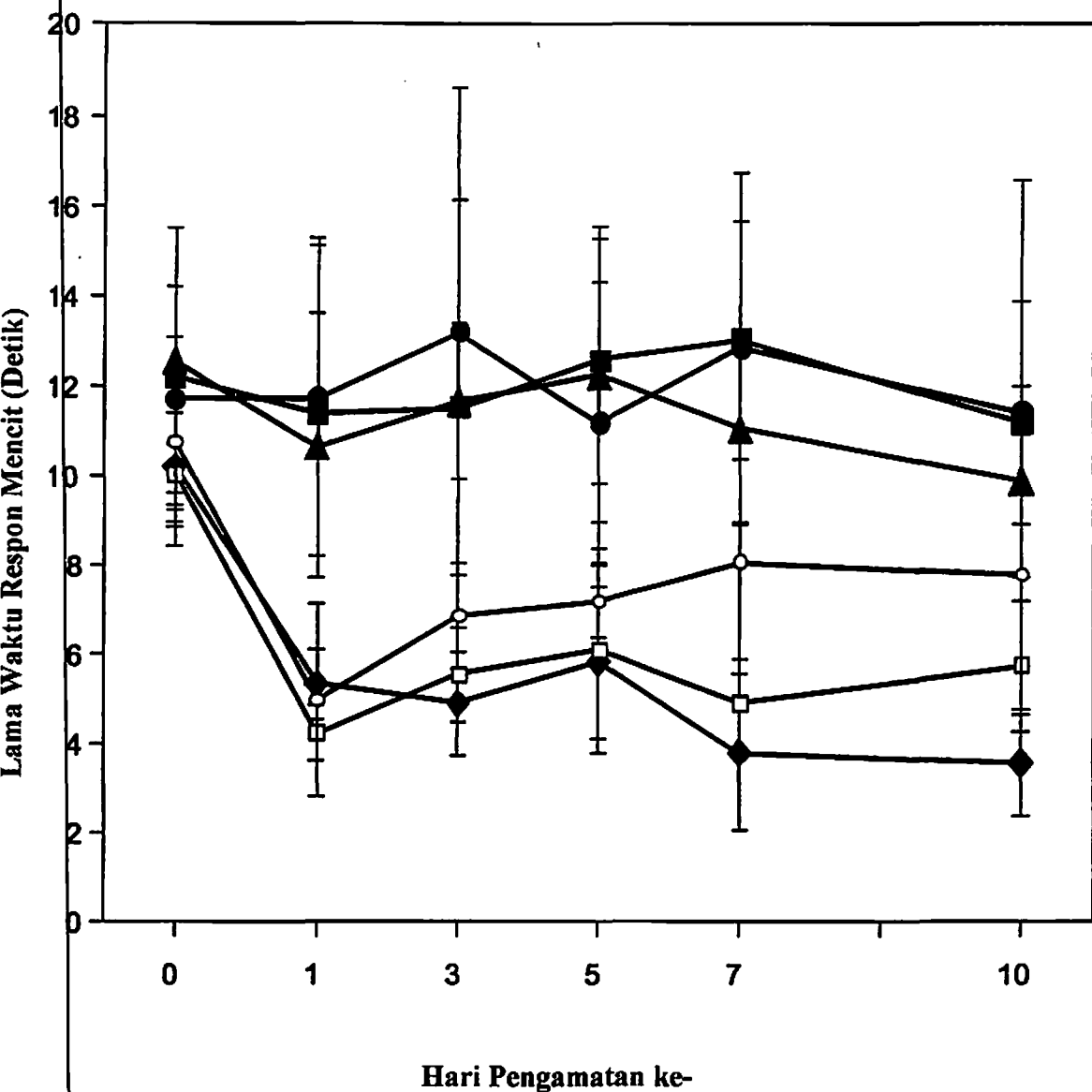




Keterangan:

- Lig-Sal
- ▲ Lig-Gaba10
- Lig-Gaba30
- Lig-Gaba0.1
- ▼ Sham-Gaba0.1
- ◆ Sham-Gaba10
- Sham-Sal

Gambar 5.2. Lama Waktu Respon Mencit (detik) Dengan Metode *Tail Flick Test*



Keterangan:

- Sham-Gaba1      ◆ Lig-Sal
- ▲ Sham-Gaba10    □ Lig-Gaba1
- Sham-Sal        ○ Lig-Gaba10

Gambar 5.3. Lama Waktu Respon Mencit (detik) Dengan Metode *Hot Plate Test*

Hasil analisis statistik untuk mencit dengan metode *Summer Stimulation*, *Tail Flick Test* dan *Hot Plate Test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna diantara kelompok-kelompok perlakuan ( $p < 0.001$ ). Selanjutnya dilakukan uji Bonferroni/Dunn untuk melihat adanya perbedaan respon mencit (detik) antar kelompok terhadap rangsangan panas (*thermal stimulus*) dengan ketiga metode tersebut diatas.

Dari tabel dan gambar dapat dilihat bahwa pada awalnya mencit memberikan lama waktu respon terhadap rangsang panas yang relatif sama (9 – 11 detik). Kemudian didapatkan bahwa pada mencit yang menjalani operasi pengikatan saraf *sciatic*, terjadi penurunan lama waktu respon mencit terhadap rangsangan panas (sekitar 4 – 5 detik) pada hari-hari pengamatan setelah operasi. Kelompok kontrol (Sham) tetap memberikan lama waktu respon yang sama dengan sebelum operasi. Lebih lanjut, pada penelitian ini didapatkan bahwa prosedur operasi dari Bennet dan Xie berhasil menginduksi terjadinya nyeri neuropati pada mencit. Hal ini ditunjukkan dengan adanya perbedaan bermakna antara kelompok Sham dan kelompok *Ligation* (Sham-Sal, Sham-Gaba0.1, Sham-Gaba1, Sham-Gaba10 dan Sham-Gaba30 vs. Lig-Sal, Lig-Gaba0.1, Lig-Gaba1, Lig-Gaba10 dan Lig-Gaba30) pada ketiga metode ( $p < 0.001$ ). Hal ini ditunjang pula dengan tidak adanya perbedaan bermakna antara kelompok Sham-Sal, Sham-Gaba0.1, dan Sham-Gaba10 pada metode *Summer Stimulation* dan *Tail Flick Test*. Demikian juga dengan metode *Hot Plate Test*, tidak terdapat perbedaan bermakna antara Sham-Sal, Sham-Gaba1 dan Sham-Gaba10. Kelompok Sham dengan pemberian gabapentin (Sham-Gaba0.1, Sham-Gaba1, dan Sham-Gaba10) menunjukkan respon pada ketiga metode yang relatif sama dengan respon yang ditunjukkan mencit tanpa gabapentin (Sham-Sal). Seperti diketahui, mencit pada kelompok Sham mengalami tindakan operasi tanpa pengikatan saraf *sciatic* sehingga nyeri yang ditimbulkan pada mencit untuk mengukur respon terhadap ketiga metode tersebut diatas merupakan nyeri neuropati dan bukan nyeri karena operasi. Pengikatan  $\frac{1}{3}$  -  $\frac{1}{2}$  saraf *sciatic* dapat membuat perlukaan pada serabut saraf tepi dimana nyeri neuropati terjadi karena rusaknya atau disfungsi sebagian atau keseluruhan sistem saraf, baik sistem saraf tepi maupun sistem saraf pusat (Harden, 2005). Pemberian gabapentin pada kelompok Sham pada ketiga metode tersebut diatas menunjukkan tidak berpengaruhnya pemberian gabapentin pada nyeri selain nyeri neuropati yang diinduksi dengan metode Bennet and Xie.

Pada metode *Summer Stimulation* dan *Tail Flick Test* (Tabel 5.1, Tabel 5.2 dan Grafik 5.1, Grafik 5.2), pemberian gabapentin dosis 10 nmol dan 30 nmol pada kelompok mencit yang

mengalami nyeri neuropati (Lig-Gaba10 dan Lig-Gaba30) memberikan peningkatan waktu respon (detik) terhadap rangsangan panas (thermal stimulus) dibandingkan dengan mencit yang tidak mendapatkan gabapentin (Lig-Sal) ( $p < 0,001$ ). Sedangkan pemberian gabapentin dosis 0,1 nmol pada kelompok mencit Ligation tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan kelompok Lig-Sal. Hasil analisis statistik lebih lanjut menunjukkan bahwa pemberian gabapentin pada kelompok Ligation dengan dosis 10 nmol dan 30 nmol tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Sehingga pemberian dosis gabapentin 10 nmol dapat dianggap merupakan dosis optimum pada mencit yang mengalami nyeri neuropati.

Untuk pengamatan respon mencit dengan metode *Hot Plate Test* (Tabel 5.3 dan Gambar 5.3) didapatkan bahwa pemberian dosis gabapentin 1 nmol dan 10 nmol pada kelompok mencit Ligation (Lig-Gaba1 dan Lig-Gaba10) tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan mencit tanpa gabapentin (Lig-Sal). Perlu disadari bahwa metode *Hot Plate Test* dilakukan dengan menempatkan hewan coba pada papan panas (*Hot Plate*) dengan temperatur konstan dan disertai pengamatan aktivitas mencit terhadap rangsangan panas berupa jilatan pada kaki (*paw licking*) atau loncatan/gerakan mengangkat tubuh (*jumping/lifting*) dimana gerakan-gerakan ini (*chaotic defensive movement*) sangat kompleks dan menyebabkan observasi dan identifikasi respon hewan coba lebih sulit serta merupakan tes yang kurang konsisten (Eaton, 2003). Namun pemberian gabapentin dosis 10 nmol dibandingkan dengan kelompok tanpa gabapentin (Lig-Sal) menunjukkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ). Selain itu nampak pada data penelitian ini, standar deviasi yang besar dimana hal ini dikarenakan kesulitan dalam pengamatan dengan metode *Hot Plate Test* sebagaimana alasan tersebut diatas.

Dari grafik 5.1, 5.2 dan 5.3 dapat dilihat bahwa pemberian gabapentin tidak dapat mengatasi nyeri neuropati secara keseluruhan (kecenderungan plateau setelah hari 3 – 5 setelah operasi). Pada ketiga grafik tersebut menunjukkan, pemberian gabapentin pada dosis yang memberikan perbedaan bermakna dengan kelompok Lig-Sal (dosis 10 nmol dan 30 nmol) sampai hari ke-14 (hari ke-10 pada metode *Hot Plate Test*), masih menunjukkan respon mencit kelompok ini dibawah garis kelompok Sham (Sham-Sal, Sham-Gaba0.1, Sham-Gaba1 maupun Sham-Gaba10) terhadap rangsangan panas yang diberikan. Selain itu data analisis statistik hari ke-0 dan hari ke-14 (hari ke-10 pada metode *Hot Plate Test*) didapatkan perbedaan bermakna yang menunjukkan bahwa nyeri neuropati masih terjadi pada hari ke-14 meskipun dengan pemberian gabapentin ( $p < 0,001$ ). Hal ini bisa dipahami

mengingat gabapentin hanya bekerja pada reseptor GABA-A sehingga memberikan efektifitas parsial terhadap aktivitas anti nyeri gabapentin. Sebagaimana diketahui terdapat 4 mekanisme yang mendasari terjadinya nyeri neuropati yaitu mekanisme pusat (*central mechanism*), mekanisme perifer (*peripheral mechanism*), tidak terjadinya hambatan dari sistem *descending inhibitory (disinhibition)*, dan aktivasi simpatis (*sympathetic activation*). GABA agonis seperti gabapentin bekerja dengan cara mengembalikan *endogenous inhibitory system (disinhibition)* (Chen H et al, 2004).

Hal ini didukung pula dengan adanya data klinis yang menunjukkan bahwa pemberian gabapentin saja sampai pada dosis maksimum yang dapat ditoleransi manusia ternyata hanya dapat menurunkan nyeri sebesar 26% - 38% dimana hal ini dapat menyebabkan berkurangnya efikasi (*incomplete efficacy*) dan timbulnya efek samping yang terkait dosis (*dose-limiting adverse effects*) (Gilron I dkk, 2005).

Pengaruh parsial pemberian gabapentin yang ditunjukkan oleh gambar 5.1, 5.2 dan 5.3 memberikan arahan untuk pemberian terapi tambahan/kombinasi dalam pengatasan nyeri neuropati. Manajemen terapi untuk nyeri neuropati menganjurkan apabila nyeri neuropati yang terjadi tidak dapat diatasi dengan pemberian gabapentin saja maka sebaiknya ditambahkan obat kedua yang termasuk golongan opioid. Gabapentin dan opioid merupakan pilihan pertama pengobatan nyeri neuropati. Strategi kombinasi untuk mengatasi nyeri neuropati dianjurkan pada kasus-kasus dimana terjadi respon yang parsial pada pengobatan (*treatment parsial response*). Keunggulan dari kombinasi opioid dan gabapentin adalah adanya efek *additive* , meningkatkan efikasi dengan dosis yang lebih rendah dan berkurangnya efek samping. Selain itu kombinasi gabapentin dan opioid dapat mencegah terjadinya toleransi opioid (Gilron I dkk, 2005; Raja et al, 2005). Hasil uji klinis menunjukkan kombinasi kedua obat dapat menghasilkan efek analgesik yang lebih baik (Gilron I dkk, 2005).

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### Kesimpulan

Berdasarkan penelitian terhadap efek antinociceptif pemberian GABA agonis gabapentin untuk mengatasi nyeri neuropati pada hewan coba mencit dapat disimpulkan:

1. Dengan metode *Summer Stimulation*, *Tail Flick Test* dan *Hot Plate Test*, gabapentin dapat menurunkan secara bermakna nyeri neuropati yang timbul pada hewan coba mencit ( $p < 0.001$ )
2. Gabapentin memberikan efektifitas parsial terhadap penanganan nyeri neuropati

## DAFTAR PUSTAKA

- Caraceni A, Portenoy RK 1999, An International Survey of Cancer Pain Characteristics and Syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain, Pain, Vol. 82 (3): 263 - 74
- Chen H, *et al*, 2004, Contemporary Management of Neuropathic Pain for the Primary Care Physician, Mayo Clin Proc, Vol. 79:1533-1545, [cited 2005 December 18], available at: [www.mayoclinicproceedings.com/inside.asp?AID=795&UID](http://www.mayoclinicproceedings.com/inside.asp?AID=795&UID)
- Eaton, M., 2003, Common Animal Models for Spacity and Pain, J. Rehab. Res. Dev, Vol.4., No.4.
- Foley KM, 2003, Opioids and Chronic Neuropathic Pain, N Engl J Med, Vol. 348 (13): 1279 - 81
- Franek M, Vaculin S, Rokyta R, 2004, GABA-B Receptor Agonist Baclofen Has Non-Specific Antinociceptive Effect in the Model of Peripheral Neuropathy in the Rat, Physiol. Res. Vol. 53
- Gilron, I., *et al*, 2005, Morphine, Gabapentin or Their Combination for Neuropathic Pain, N Engl J Med, Vol.352., No. 13
- Harden, R. N., 2005, Chronic Neuropathic Pain – Mechanisms, Diagnosis, and Treatment, The Neurologist, Vol.11., No.2.
- Harden, R.N., (2000) A clinical approach to complex regional pain syndrome, *Clin. J. Pain* 16: S26-S32.
- Raja, S. N., 2005, Combination Therapy for Neuropathic Pain – Which Drugs, Which Combination, Which Pain, N Engl J Med, Vol.352., No.13
- WHO, 1986, Cancer Pain Relief, Geneva
- Wiesenfeld-Hallin Z, Aldskogius H, Grant G, Hao JX, Hskfelt, Xu XJ, Central Inhibitory Dysfunction: Mechanism and Clinical Implications, [cited 2005 April 18], available at: <http://www.bbsonline.org/Preprints/OldArchive/bbs.neur5.wiesenfeld.html>
- Writing Group for Therapeutic Guidelines, 2002, Therapeutic Guidelines: Analgesics, Version 4, Therapeutic Guidelines Limited, Melbourne

分散分析表 : 名称未設定のコンパ外変数 #1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
Treatment	6	458.908	76.485	132.928	<.0001	797.567	1.000
対象 ( 群 )	24	13.809	.575				
カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1	6	182.948	30.491	57.409	<.0001	344.452	1.000
カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1 * 対象	36	139.804	3.883	7.312	<.0001	263.221	1.000
カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1 * 対象 □	144	76.483	.531				

F Hitung = 132,928 (p<0,0001)



## Standar Deviasi (*Summer Stimulation Test*)

基本統計量：名称未設定のコハ' 外変数 #1

効果：カテゴリー 名称未設定の コハ' 外変数 #1 \* Treatment

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
Sham-Sal, Day0(I)	4	8.775	.103	.052
Sham-Sal, Day1(I)	4	7.920	.331	.165
Sham-Sal, Day3(I)	4	8.100	1.319	.659
Sham-Sal, Day5(I)	4	7.945	1.480	.740
Sham-Sal, Day7(I)	4	7.985	.570	.285
Sham-Sal, Day10(I)	4	8.162	.595	.298
Sham-Sal, Day14(I)	4	8.438	.587	.293
Sham-Gaba0.1, Day0(I)	4	8.515	.725	.363
Sham-Gaba0.1, Day1(I)	4	8.807	.520	.260
Sham-Gaba0.1, Day3(I)	4	7.857	.869	.434
Sham-Gaba0.1, Day5(I)	4	8.410	1.079	.540
Sham-Gaba0.1, Day7(I)	4	8.270	.285	.142
Sham-Gaba0.1, Day10(I)	4	8.488	.712	.356
Sham-Gaba0.1, Day14(I)	4	7.865	.388	.194
Sham-Gaba10, Day0(I)	3	8.887	.270	.156
Sham-Gaba10, Day1(I)	3	8.297	.549	.317
Sham-Gaba10, Day3(I)	3	7.913	.792	.457
Sham-Gaba10, Day5(I)	3	8.420	.745	.430
Sham-Gaba10, Day7(I)	3	7.587	.665	.384
Sham-Gaba10, Day10(I)	3	8.900	.460	.266
Sham-Gaba10, Day14(I)	3	8.327	.412	.238
Lig-Sal, Day0(I)	5	8.496	.998	.446
Lig-Sal, Day1(I)	5	5.232	.528	.236
Lig-Sal, Day3(I)	5	3.816	.191	.085
Lig-Sal, Day5(I)	5	3.706	.720	.322
Lig-Sal, Day7(I)	5	3.788	.319	.143
Lig-Sal, Day10(I)	5	3.864	.376	.168
Lig-Sal, Day14(I)	5	3.918	.462	.206
Lig-Gaba10, Day0(I)	5	8.468	.417	.186
Lig-Gaba10, Day1(I)	5	4.062	.573	.256
Lig-Gaba10, Day3(I)	5	3.752	.457	.205
Lig-Gaba10, Day5(I)	5	6.030	.999	.447
Lig-Gaba10, Day7(I)	5	5.372	.797	.357
Lig-Gaba10, Day10(I)	5	5.566	.333	.149
Lig-Gaba10, Day14(I)	5	6.556	.739	.331
Lig-Gaba0.1, Day0(I)	5	9.248	1.063	.475
Lig-Gaba0.1, Day1(I)	5	5.140	.391	.175
Lig-Gaba0.1, Day3(I)	5	3.694	.571	.255
Lig-Gaba0.1, Day5(I)	5	4.904	.858	.384
Lig-Gaba0.1, Day7(I)	5	4.438	.726	.325
Lig-Gaba0.1, Day10(I)	5	4.094	.594	.266
Lig-Gaba0.1, Day14(I)	5	4.456	.812	.363
Lig-Gaba30, Day0(I)	5	8.840	.732	.327
Lig-Gaba30, Day1(I)	5	4.498	.850	.380
Lig-Gaba30, Day3(I)	5	3.410	.861	.385
Lig-Gaba30, Day5(I)	5	5.838	.598	.268
Lig-Gaba30, Day7(I)	5	6.226	1.596	.714
Lig-Gaba30, Day10(I)	5	5.890	.924	.413
Lig-Gaba30, Day14(I)	5	5.970	.241	.108

## Hasil Analisa Statistik Antar Kelompok Perlakuan (*Summer Stimulation Test*)

Bonferroni/Dunn : 名称未設定のCONA' 外変数 #1

効果 : Treatment

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
Sham-Sal, Sham-Gaba0.1	-.127	.688	.5376	
Sham-Sal, Sham-Gaba10	-.144	.744	.5183	
Sham-Sal, Lig-Sal	3.501	.653	<.0001	S
Sham-Sal, Lig-Gaba10	2.503	.653	<.0001	S
Sham-Sal, Lig-Gaba0.1	3.050	.653	<.0001	S
Sham-Sal, Lig-Gaba30	2.379	.653	<.0001	S
Sham-Gaba0.1, Sham-Gaba10	-.017	.744	.9395	
Sham-Gaba0.1, Lig-Sal	3.627	.653	<.0001	S
Sham-Gaba0.1, Lig-Gaba10	2.629	.653	<.0001	S
Sham-Gaba0.1, Lig-Gaba0.1	3.177	.653	<.0001	S
Sham-Gaba0.1, Lig-Gaba30	2.506	.653	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Sal	3.644	.711	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Gaba10	2.646	.711	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Gaba0.1	3.194	.711	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Gaba30	2.523	.711	<.0001	S
Lig-Sal, Lig-Gaba10	-.998	.616	<.0001	S
Lig-Sal, Lig-Gaba0.1	-.451	.616	.0203	
Lig-Sal, Lig-Gaba30	-1.122	.616	<.0001	S
Lig-Gaba10, Lig-Gaba0.1	.547	.616	.0059	
Lig-Gaba10, Lig-Gaba30	-.124	.616	.5016	
Lig-Gaba0.1, Lig-Gaba30	-.671	.616	.0011	S

この表内の比較は、次のp値を基準として比較しています :

p値<.0024.

## Hasil Analisa Statistik Antar Hari Pengamatan (*Summer Stimulation Test*)

Bonferroni/Dunn : 名称未設定のコンパ外変数 #1

効果 : カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
Day0(i), Day1(l)	2.730	.573	<.0001	S
Day0(l), Day3(l)	3.553	.573	<.0001	S
Day0(l), Day5(l)	2.516	.573	<.0001	S
Day0(l), Day7(l)	2.715	.573	<.0001	S
Day0(l), Day10(l)	2.604	.573	<.0001	S
Day0(l), Day14(l)	2.464	.573	<.0001	S
Day1(l), Day3(l)	.824	.573	<.0001	S
Day1(l), Day5(l)	-.213	.573	.2513	
Day1(l), Day7(l)	-.014	.573	.9390	
Day1(l), Day10(l)	-.126	.573	.4967	
Day1(l), Day14(l)	-.265	.573	.1537	
Day3(l), Day5(l)	-1.037	.573	<.0001	S
Day3(l), Day7(l)	-.838	.573	<.0001	S
Day3(l), Day10(l)	-.950	.573	<.0001	S
Day3(l), Day14(l)	-1.089	.573	<.0001	S
Day5(l), Day7(l)	.199	.573	.2841	
Day5(l), Day10(l)	.087	.573	.6387	
Day5(l), Day14(l)	-.052	.573	.7781	
Day7(l), Day10(l)	-.112	.573	.5463	
Day7(l), Day14(l)	-.251	.573	.1767	
Day10(l), Day14(l)	-.139	.573	.4528	

この表内の比較は、次のp値を基準として比較しています :

p値<.0024.

分散分析表 : 名称未設定の JNPA 外変数 #1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
Group	6	449.994	74.999	69.762	<.0001	418.571	1.000
対象 ( 群 )	24	25.802	1.075				
カテゴリー 名称未設定の JNPA 外変数 #1	6	124.469	20.745	29.544	<.0001	177.262	1.000
カテゴリー 名称未設定の JNPA 外変数 #1 * Gro □	36	146.952	4.082	5.813	<.0001	209.280	1.000
カテゴリー 名称未設定の JNPA 外変数 #1 * 対象 □ □	144	101.113	.702				

F Hitung = 69,762 (p <0,0001)

## Standar Deviasi (Tail Flick Test)

基本統計量 : 名称未設定のコンパ外変数 #1

効果 : カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1 \* Group

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
Sham-Sal, day0	4	9.100	.606	.303
Sham-Sal, day1	4	8.575	.846	.423
Sham-Sal, day3	4	9.100	.216	.108
Sham-Sal, day5	4	8.750	.858	.429
Sham-Sal, day7	4	8.350	.810	.405
Sham-Sal, day10	4	8.650	.705	.352
Sham-Sal, day14	4	8.925	.591	.295
Sham-Gaba0.1, day0	4	8.250	.342	.171
Sham-Gaba0.1, day1	4	8.725	.602	.301
Sham-Gaba0.1, day3	4	8.550	.526	.263
Sham-Gaba0.1, day5	4	8.600	.594	.297
Sham-Gaba0.1, day7	4	8.650	.473	.236
Sham-Gaba0.1, day10	4	8.650	.370	.185
Sham-Gaba0.1, day14	4	8.500	.455	.227
Sham-Gaba10, day0	3	8.600	.819	.473
Sham-Gaba10, day1	3	8.267	1.266	.731
Sham-Gaba10, day3	3	8.500	.557	.321
Sham-Gaba10, day5	3	8.733	.802	.463
Sham-Gaba10, day7	3	8.400	.436	.252
Sham-Gaba10, day10	3	8.467	.153	.088
Sham-Gaba10, day14	3	8.867	.321	.186
Lig-Sal, day0	5	8.400	.903	.404
Lig-Sal, day1	5	3.800	.718	.321
Lig-Sal, day3	5	4.460	.709	.317
Lig-Sal, day5	5	4.840	.879	.393
Lig-Sal, day7	5	4.500	.430	.192
Lig-Sal, day10	5	4.300	.771	.345
Lig-Sal, day14	5	4.660	.498	.223
Lig-Gaba0.1, day0	5	9.000	.797	.356
Lig-Gaba0.1, day1	5	4.000	.797	.356
Lig-Gaba0.1, day3	5	4.700	1.273	.569
Lig-Gaba0.1, day5	5	4.860	.888	.397
Lig-Gaba0.1, day7	5	4.960	1.246	.557
Lig-Gaba0.1, day10	5	5.020	1.532	.685
Lig-Gaba0.1, day14	5	4.680	.449	.201
Lig-Gaba10, day0	5	8.860	.428	.191
Lig-Gaba10, day1	5	3.860	.428	.191
Lig-Gaba10, day3	5	6.280	.978	.437
Lig-Gaba10, day5	5	6.640	1.088	.486
Lig-Gaba10, day7	5	6.960	.896	.401
Lig-Gaba10, day10	5	6.860	1.167	.522
Lig-Gaba10, day14	5	7.260	.627	.280
Lig-Gaba30, day0	5	8.320	.893	.399
Lig-Gaba30, day1	5	3.320	.893	.399
Lig-Gaba30, day3	5	7.160	1.740	.778
Lig-Gaba30, day5	5	7.480	1.751	.783
Lig-Gaba30, day7	5	7.560	1.060	.474
Lig-Gaba30, day10	5	7.460	.723	.323
Lig-Gaba30, day14	5	8.000	.600	.268

## Hasil Analisa Statistik Antar Kelompok Perlakuan (*Tail Flick Test*)

Bonferroni/Dunn : 名称未設定の 2 外変数 #1

効果 : Group

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
Sham-Sal, Sham-Gaba0.1	.218	.941	.4395	
Sham-Sal, Sham-Gaba10	.231	1.016	.4479	
Sham-Sal, Lig-Sal	3.784	.893	<.0001	S
Sham-Sal, Lig-Gaba0.1	3.461	.893	<.0001	S
Sham-Sal, Lig-Gaba10	2.104	.893	<.0001	S
Sham-Sal, Lig-Gaba30	1.736	.893	<.0001	S
Sham-Gaba0.1, Sham-Gaba10	.013	1.016	.9655	
Sham-Gaba0.1, Lig-Sal	3.566	.893	<.0001	S
Sham-Gaba0.1, Lig-Gaba0.1	3.244	.893	<.0001	S
Sham-Gaba0.1, Lig-Gaba10	1.886	.893	<.0001	S
Sham-Gaba0.1, Lig-Gaba30	1.518	.893	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Sal	3.553	.972	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Gaba0.1	3.230	.972	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Gaba10	1.873	.972	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Gaba30	1.505	.972	<.0001	S
Lig-Sal, Lig-Gaba0.1	-.323	.842	.2051	
Lig-Sal, Lig-Gaba10	-1.680	.842	<.0001	S
Lig-Sal, Lig-Gaba30	-2.049	.842	<.0001	S
Lig-Gaba0.1, Lig-Gaba10	-1.357	.842	<.0001	S
Lig-Gaba0.1, Lig-Gaba30	-1.726	.842	<.0001	S
Lig-Gaba10, Lig-Gaba30	-.369	.842	.1500	

この表内の比較は、次のp値を基準として比較しています :

p値<.0024.

## Hasil Analisa Statistik Antar Hari Pengamatan (*Tail Flick Test*)

Bonferroni/Dunn : 名称未設定のコンパ外変数 #1

効果 : カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
day0, day1	3.200	.658	<.0001	S
day0, day3	1.903	.658	<.0001	S
day0, day5	1.723	.658	<.0001	S
day0, day7	1.774	.658	<.0001	S
day0, day10	1.784	.658	<.0001	S
day0, day14	1.574	.658	<.0001	S
day1, day3	-1.297	.658	<.0001	S
day1, day5	-1.477	.658	<.0001	S
day1, day7	-1.426	.658	<.0001	S
day1, day10	-1.416	.658	<.0001	S
day1, day14	-1.626	.658	<.0001	S
day3, day5	-.181	.658	.3974	
day3, day7	-.129	.658	.5453	
day3, day10	-.119	.658	.5758	
day3, day14	-.329	.658	.1243	
day5, day7	.052	.658	.8087	
day5, day10	.061	.658	.7738	
day5, day14	-.148	.658	.4868	
day7, day10	.010	.658	.9638	
day7, day14	-.200	.658	.3490	
day10, day14	-.210	.658	.3262	

この表内の比較は、次のp値を基準として比較しています :

p値<.0024.

分散分析表 : 名称未設定のコンパ外変数 #1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
Group	5	1817.456	363.491	22.557	<.0001	112.786	1.000
対象 ( 群 )	36	580.112	16.114				
カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1	5	263.685	52.737	8.715	<.0001	43.576	1.000
カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1 * Gro <input type="checkbox"/>	25	269.590	10.784	1.782	.0168	44.552	.985
カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1 * 対象 <input type="checkbox"/>	180	1089.206	6.051				

F Hitung 22,557 (p <0,0001)



## Standar Deviasi (*Hot Plate Test*)

基本統計量 : 名称未設定のコンパ外変数 #1

効果 : カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1 \* Group

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
Sham-Sal, day0	7	12.187	3.326	1.257
Sham-Sal, day1	7	11.389	3.698	1.398
Sham-Sal, day3	7	11.503	4.635	1.752
Sham-Sal, day5	7	12.557	2.744	1.037
Sham-Sal, day7	7	13.026	2.648	1.001
Sham-Sal, day10	7	11.146	5.435	2.054
Sham-Gaba1, day0	8	11.690	2.487	.879
Sham-Gaba1, day1	8	11.720	3.530	1.248
Sham-Gaba1, day3	8	13.186	5.432	1.920
Sham-Gaba1, day5	8	11.172	3.147	1.113
Sham-Gaba1, day7	8	12.821	3.925	1.388
Sham-Gaba1, day10	8	11.399	2.474	.875
Sham-Gaba10, day0	8	12.546	2.956	1.045
Sham-Gaba10, day1	8	10.650	2.934	1.037
Sham-Gaba10, day3	8	11.651	1.720	.608
Sham-Gaba10, day5	8	12.244	3.295	1.165
Sham-Gaba10, day7	8	11.044	2.076	.734
Sham-Gaba10, day10	8	9.871	2.134	.754
Lig-Sal, day0	5	10.186	1.209	.541
Lig-Sal, day1	5	5.314	.783	.350
Lig-Sal, day3	5	4.890	1.146	.512
Lig-Sal, day5	5	5.800	1.709	.764
Lig-Sal, day7	5	3.790	1.752	.784
Lig-Sal, day10	5	3.562	1.175	.526
Lig-Gaba1, day0	7	10.010	.659	.249
Lig-Gaba1, day1	7	4.229	.637	.241
Lig-Gaba1, day3	7	5.533	1.050	.397
Lig-Gaba1, day5	7	6.076	2.306	.871
Lig-Gaba1, day7	7	4.880	.997	.377
Lig-Gaba1, day10	7	5.721	1.469	.555
Lig-Gaba10, day0	7	10.746	2.322	.877
Lig-Gaba10, day1	7	4.951	2.152	.813
Lig-Gaba10, day3	7	6.861	1.184	.447
Lig-Gaba10, day5	7	7.174	.836	.316
Lig-Gaba10, day7	7	8.056	2.964	1.120
Lig-Gaba10, day10	7	7.769	3.146	1.189

## Hasil Analisa Statistik Antar Kelompok Perlakuan (*Hot Plate Test*)

Bonferroni/Dunn : 名称未設定の JNPA 外変数 #1

効果 : Group

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
Sham-Sal, Sham-Gaba1	-.030	2.667	.9717	
Sham-Sal, Sham-Gaba10	.633	2.667	.4600	
Sham-Sal, Lig-Sal	6.378	3.017	<.0001	S
Sham-Sal, Lig-Gaba1	5.893	2.754	<.0001	S
Sham-Sal, Lig-Gaba10	4.375	2.754	<.0001	S
Sham-Gaba1, Sham-Gaba10	.664	2.576	.4232	
Sham-Gaba1, Lig-Sal	6.408	2.937	<.0001	S
Sham-Gaba1, Lig-Gaba1	5.923	2.667	<.0001	S
Sham-Gaba1, Lig-Gaba10	4.405	2.667	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Sal	5.744	2.937	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Gaba1	5.260	2.667	<.0001	S
Sham-Gaba10, Lig-Gaba10	3.742	2.667	<.0001	S
Lig-Sal, Lig-Gaba1	-.484	3.017	.6168	
Lig-Sal, Lig-Gaba10	-2.003	3.017	.0440	
Lig-Gaba1, Lig-Gaba10	-1.518	2.754	.0917	

この表内の比較は、次のp値を基準として比較しています :  
p値<.0033.

## Hasil Analisa Statistik Antar Hari Pengamatan (*Hot Plate Test*)

Bonferroni/Dunn : 名称未設定のコンパ外変数 #1  
 効果 : カテゴリー 名称未設定のコンパ外変数 #1  
 有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
day0, day1	2.998	1.597	<.0001	S
day0, day3	2.024	1.597	.0002	S
day0, day5	1.868	1.597	.0006	S
day0, day7	1.996	1.597	.0003	S
day0, day10	2.738	1.597	<.0001	S
day1, day3	-.974	1.597	.0712	
day1, day5	-1.130	1.597	.0366	
day1, day7	-1.002	1.597	.0635	
day1, day10	-.260	1.597	.6290	
day3, day5	-.156	1.597	.7717	
day3, day7	-.028	1.597	.9587	
day3, day10	.715	1.597	.1848	
day5, day7	.128	1.597	.8117	
day5, day10	.870	1.597	.1066	
day7, day10	.742	1.597	.1684	

この表内の比較は、次のp値を基準として比較しています：  
 p値<.0033.