

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xix</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xxii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xxiii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
1. Perumusan masalah .....	6
2. Keaslian penelitian .....	6
3. Urgensi (kepentingan) penelitian .....	8
B. Tujuan Penelitian .....	8
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>10</b>
A. Definisi dan Epidemiologi Diabetes Melitus .....	10
B. Definisi dan Epidemiologi Nyeri Neuropati Diabetes .....	10
( <i>Painful Diabetic Neuropathy</i> = PDN) .....	10
C. Patogenesis Neuropati Diabetes .....	12
1. Jalur polioli .....	13
2. Pembentukan produk AGEs .....	14
3. Jalur <i>Protein Kinase C</i> .....	16
4. Jalur heksosamin .....	16
5. Stress oksidatif dan disfungsi mitokondria .....	17
D. Mekanisme Molekular pada PDN .....	18
1. Mekanisme yang melibatkan sistem saraf perifer .....	18
2. Mekanisme yang melibatkan sistem saraf pusat .....	22
E. Proses Penghantaran Sinyal Nyeri .....	24
1. Transduksi .....	26
2. Transmisi .....	27
3. Modulasi .....	27
4. Persepsi .....	28
F. Model Induksi DM pada PDN .....	28
1. DM yang diinduksi dengan Streptozotocin .....	28
2. DM yang diinduksi dengan diet atau nutrisi .....	29
3. DM yang diinduksi dengan kombinasi antara STZ dan diet atau nutrisi .....	30
4. DM transgenik/ <i>knock out</i> .....	30

G.	Metode Pengukuran Perilaku Nyeri pada Hewan Coba .....	31
1.	Metode stimulasi panas atau dingin .....	33
2.	Metode stimulasi mekanik.....	35
H.	Tinjauan tentang Reseptor TRPV1 .....	37
I.	Tinjauan tentang Reseptor NMDA subunit NR2B.....	43
J.	Hubungan antara Reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B pada PDN.....	48
K.	Tinjauan tentang Jahe .....	49
L.	Tinjauan tentang 6-Shogaol.....	51
M.	Landasan Teori .....	54
N.	Kerangka Teori.....	57
O.	Kerangka Konsep .....	58
P.	Hipotesis .....	59
<b>BAB III</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>60</b>
A.	Bahan .....	60
1.	Analisis <i>docking</i> ikatan senyawa dengan reseptor TRPV1 menggunakan Autodock Vina .....	60
2.	Pemodelan PDN <i>in vivo</i> pada Mencit.....	60
3.	Hewan uji .....	61
4.	Pengamatan morfologi akson pada nervus ischiadicus menggunakan pewarnaan osmium tetroksida 1% .....	61
5.	Pengukuran estimasi volume insula pancreatica mencit menggunakan stereologi.....	62
6.	Pengamatan ekspresi insulin pada pancreas mencit menggunakan imunohistokimia .....	62
7.	Pengukuran ekspresi reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B pada medulla spinalis mencit menggunakan <i>quantitative Real Time-Polymerase Chain Reaction</i> (qRT-PCR) .....	62
B.	Peralatan .....	63
1.	Analisis <i>docking</i> ikatan senyawa dengan reseptor TRPV1 menggunakan Autodock Vina .....	63
2.	Pemodelan PDN <i>in vivo</i> pada mencit.....	63
3.	Pengamatan morfologi akson pada nervus ischiadicus menggunakan pewarnaan osmium tetroksida 1% .....	64
4.	Pengukuran estimasi volume insula pancreatica mencit menggunakan stereologi.....	64
5.	Pengamatan ekspresi insulin pada pancreas mencit menggunakan imunohistokimia .....	64
6.	Pengukuran ekspresi reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B pada medulla spinalis mencit menggunakan <i>quantitative Real Time-Polymerase Chain Reaction</i> (qRT-PCR) .....	64
C.	Jalannya Penelitian .....	65

1.	Analisis <i>docking</i> 6-shogaol terhadap reseptor TRPV1 menggunakan Autodock Vina .....	65
a.	Preparasi ligan .....	65
b.	Preparasi reseptor target dan uji kesahihan metode <i>docking</i> .....	65
c.	Uji kesahihan reseptor TRPV1 dari Protein Data Bank (PDB).....	66
d.	Analisis <i>docking</i> .....	66
2.	Pembuatan ekstrak etanol jahe .....	67
3.	Besar sampel penelitian.....	67
4.	Pembuatan Model PDN <i>in vivo</i> pada Mencit .....	68
a.	Pengoptimuman dosis STZ untuk menginduksi DM dan waktu terjadinya PDN.....	68
b.	Model PDN .....	69
c.	Pembuatan sediaan 6-shogaol, ekstrak etanol jahe dan gabapentin .....	69
d.	Pemberian perlakuan pada mencit PDN .....	70
5.	Pengukuran berat badan .....	71
6.	Pengukuran kadar glukosa darah.....	71
7.	Pengukuran perilaku nyeri meliputi hiperalgesia dan alodinia .....	72
a.	Evaluasi hiperalgesia karena stimulus panas (metode <i>hot plate</i> ).....	72
b.	Evaluasi hiperalgesia karena stimulus panas (metode <i>tail flick test</i> ) .....	73
c.	Evaluasi hiperalgesia karena stimulus mekanik (metode <i>Randall -Selitto</i> ).....	73
d.	Evaluasi alodinia karena stimulus mekanik (metode filamen <i>von Frey</i> ) .....	74
8.	Pengamatan morfologi akson pada nervus ischiadicus menggunakan osmium tetroksida (OsO <sub>4</sub> ) 1% .....	74
9.	Pengukuran estimasi volume insula pancreatica menggunakan stereologi.....	75
a.	Pembuatan blok parafin .....	75
b.	Pemotongan blok parafin.....	76
c.	Pewarnaan HE .....	76
d.	Perhitungan volume pancreas .....	77
e.	Perhitungan volume insula pancreatica .....	78
10.	Pengamatan ekspresi insulin pada pancreas menggunakan imunohistokimia.....	79
11.	Pengamatan ekspresi reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B menggunakan menggunakan <i>quantitative Real Time-Polymerase Chain Reaction</i> (qRT-PCR).....	79
a.	Isolasi RNA .....	80
b.	Sintesis cDNA .....	81
c.	Analisis qRT-PCR.....	81

D. Variabel Penelitian .....	82
E. Definisi Operasional Variabel Penelitian .....	83
F. Analisis Data .....	84
G. Ringkasan Skema Kerja Penelitian .....	86
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>88</b>
A. Hasil.....	88
1. Analisis <i>docking</i> 6-shogaol dengan reseptor TRPV1 menggunakan Autodock Vina .....	88
a. Uji kesahihan capsaicin sebagai <i>native ligand</i> terhadap reseptor TRPV1 .....	88
b. Uji kesahihan serta prediksi energi ikatan gingerol dan shogaol terhadap reseptor TRPV1 .....	90
c. Prediksi ikatan hidrogen gingerol dan shogaol terhadap reseptor TRPV1 .....	92
2. Pengoptimuman dosis STZ untuk menginduksi PDN pada mencit .....	93
3. Pengoptimuman waktu peningkatan perilaku nyeri pada pada mencit yang mengalami PDN.....	94
4. Pengaruh pemberian perlakuan 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe pada berat badan dan kadar glukosa darah mencit PDN secara <i>in vivo</i> .....	96
a. Pengaruh induksi STZ 110 mg/kgBB terhadap berat badan mencit.....	97
b. Pengaruh pemberian perlakuan shogaol dan ekstrak etanol jahe terhadap berat badan mencit PDN.....	97
c. Pengaruh induksi STZ 110 mg/kgBB terhadap kadar glukosa darah mencit.....	99
d. Pengaruh pemberian perlakuan shogaol dan ekstrak etanol jahe terhadap kadar glukosa darah mencit PDN .....	99
5. Pengaruh pemberian 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe pada volume insula pancreatica dan ekspresi insulin pada pancreas dengan metode imunohistokimia pada mencit PDN secara <i>in vivo</i> . .....	102
a. Pengaruh pemberian 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe pada volume insula pancreatica pada mencit PDN....	103
b. Pengaruh pemberian 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe terhadap ekspresi insulin pada pancreas mencit PDN .....	106
6. Pengaruh pemberian 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe pada perilaku nyeri mencit PDN .....	108
a. Pengaruh induksi STZ 110 mg/kgBB terhadap perilaku nyeri mencit meliputi hiperalgesia dan alodinia.....	108
b. Pengaruh pemberian perlakuan 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe terhadap perilaku nyeri mencit PDN.....	111

c.	Pengaruh pemberian 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe pada persentase <i>reversal</i> (pembalikan) dari keadaan hipersensitivitas nyeri pada mencit PDN.....	114
7.	Pengaruh pemberian perlakuan 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe pada morfologi nervus ischiadicus mencit dengan pewarnaan OsO <sub>4</sub> 1%.....	115
a.	Perubahan morfologi nervus ischiadicus menggunakan pewarnaan OsO <sub>4</sub> 1% pada keadaan PDN .....	116
b.	Pengaruh pemberian 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe pada morfologi nervus ischiadicus mencit PDN .....	116
8.	Ekspresi reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B pada medulla spinalis mencit PDN menggunakan qRT-PCR.....	119
a.	Pengaruh PDN terhadap ekspresi reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B pada medulla spinalis mencit.....	120
b.	Pengaruh perlakuan gabapentin terhadap ekspresi reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B pada medulla spinalis mencit PDN .....	121
c.	Pengaruh perlakuan 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe terhadap ekspresi reseptor TRPV1 pada medulla spinalis mencit PDN .....	122
d.	Pengaruh perlakuan 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe terhadap ekspresi reseptor NMDA subunit NR2B pada medulla spinalis mencit .....	123
B.	Pembahasan .....	125
1.	Prediksi energi ikatan 6-shogaol terhadap reseptor TRPV1 ..	125
2.	Pengaruh induksi STZ terhadap PDN pada kadar glukosa dan berat badan mencit.....	130
3.	Pengaruh pemberian 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe pada kadar glukosa darah, volume insula pancreatica dan ekspresi insulin pada pancreas mencit PDN.....	133
4.	Pengaruh pemberian 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe pada perilaku nyeri mencit PDN .....	137
5.	Perbaikan morfologi nervus ischiadicus mencit PDN setelah pemberian 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe .....	142
6.	Pengaruh pemberian 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe dalam menurunkan ekspresi reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B pada medulla spinalis mencit PDN .....	145
<b>BAB V</b>	<b>PEMBAHASAN UMUM .....</b>	<b>151</b>
A.	Prediksi Energi Ikatan 6-shogaol terhadap reseptor TRPV1 .....	151
B.	Mekanisme Aksi 6-shogaol dan Ekstrak Etanol Jahe pada PDN ..	152
C.	Peluang Pengembangan Lebih Lanjut .....	159
D.	Keterbatasan Penelitian .....	162
E.	Kontribusi Penelitian .....	163



<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>164</b>
A. Kesimpulan.....	164
B. Saran.....	165
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>166</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>186</b>
<b>RINGKASAN.....</b>	<b>200</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>209</b>
<b>NASKAH PUBLIKASI.....</b>	<b>217</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Persamaan dan perbedaan antara penelitian sebelumnya dan penelitian yang akan dilakukan .....	7
Tabel 2. Perbedaan empat model induksi DM pada PDN .....	31
Tabel 3. Metode pengukuran hiperalgesia dan alodinia .....	32
Tabel 4. Urutan basa primer yang akan digunakan .....	63
Tabel 5. Pengelompokan hewan coba penelitian.....	70
Tabel 6. Definisi operasional.....	83
Tabel 7. Uji kesahihan reseptor TRPV1 (Kode 2PNN, 3SUI, 3J9J) terhadap capsaicin menggunakan Autodock tools 1.5.6.....	89
Tabel 8. Uji kesahihan reseptor TRPV1 ID. 3J9J pada semua posisi menggunakan autodock tools 1.5.6.....	90
Tabel 9. Uji kesahihan dan prediksi besarnya energi ikatan gingerol dan shogaol terhadap reseptor TRPV1 menggunakan Autodock Vina .....	91
Tabel 10. Prediksi ikatan hidrogen gingerol dan shogaol terhadap reseptor TRPV1 menggunakan PyMOL .....	92
Tabel 11. Persentase mortalitas dan persentase DM dengan dosis induksi STZ yang berbeda selama 5 minggu .....	94
Tabel 12. Pengoptimuman perilaku nyeri mencit kelompok DM dan normal setelah induksi STZ pada minggu ke-1 sampai minggu ke-5 menggunakan empat metode pengukuran .....	96
Tabel 13. Rerata berat badan antara kelompok normal dan PDN setelah induksi STZ 110 mg/kgBB pada hari ke 0,7,14,21 dan 28 .....	97
Tabel 14. Rerata berat badan setelah pemberian perlakuan pada hari ke-35, 42 dan 49 setelah induksi STZ .....	98
Tabel 15. Rerata kadar glukosa darah antara kelompok normal dan PDN setelah induksi STZ 110 mg/kgBB pada hari ke-0,7 dan 28 .....	99
Tabel 16. Rerata kadar glukosa darah setelah pemberian perlakuan pada hari ke-35, 42 dan 49 setelah induksi STZ .....	100
Tabel 17. Rerata volume pancreas dan insula pancreatica mencit antar kelompok perlakuan .....	105
Tabel 18. Persentase hipersensitivitas mencit PDN pada hari ke-28 setelah induksi STZ menggunakan empat metode pengukuran perilaku nyeri .....	111
Tabel 19. Resume aktivitas 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe pada keadaan PDN dari penelitian yang dilakukan.....	158
Tabel 20. Contoh data waktu ketahanan terhadap stimulus panas menggunakan <i>hot plate</i> pada mencit PDN .....	194
Tabel 21. Contoh data waktu ketahanan terhadap stimulus panas menggunakan <i>hot plate</i> pada mencit kelompok normal dan PDN .....	195



Tabel 22. Contoh hasil persentase <i>reversal</i> kelompok PDN .....	195
Tabel 23. Contoh perhitungan jumlah titik pancreas dan insula pancreatica pada satu sampel jaringan.....	196
Tabel 24. Contoh hasil perhitungan volume insula pancreatica pada kelompok normal.....	197
Tabel 25. Hasil konsentrasi cDNA dari sampel medulla spinalis mencit.....	198

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tahapan kejadian neuropati diabetes .....	13
Gambar 2. Gambaran metabolisme jalur polioliol.....	14
Gambar 3. Interaksi AGEs dengan reseptornya .....	15
Gambar 4. Jalur metabolisme glukosa pada keadaan hiperglikemia .....	17
Gambar 5. Mekanisme terjadinya nosiseptif .....	26
Gambar 6. Ilustrasi yang menggambarkan perbedaan antara hiperalgesia dan alodinia .....	31
Gambar 7. Model topologi membran dari reseptor TRPV1 .....	38
Gambar 8. Pengaktifan reseptor TRPV1 melalui berbagai macam jalur.....	41
Gambar 9. Mekanisme sensitisasi dan desensitisasi reseptor TRPV1.....	42
Gambar 10. Struktur molekular dari reseptor NMDA.....	44
Gambar 11. Ilustrasi skema jalur reseptor NMDA pada sensitisasi sentral .....	47
Gambar 12. Ilustrasi hubungan antara reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B .....	49
Gambar 13. Rumus struktur 6-shogaol .....	52
Gambar 14. Skema kerangka teori berpikir.....	57
Gambar 15. Skema kerangka konsep kerja.....	58
Gambar 16. Skema kerja analisis <i>docking</i> menggunakan Autodock Vina.....	86
Gambar 17. Skema alokasi waktu penelitian uji <i>in vivo</i> .....	86
Gambar 18. Skema kerja pengujian PDN pada mencit .....	87
Gambar 19. Prediksi ukuran <i>grid box</i> ikatan antara ligan dengan reseptor TRPV1 .....	90
Gambar 20. Urutan nilai prediksi energi ikatan terhadap reseptor TRPV1 dan log P dari senyawa gingerol dan shogaol dibandingkan dengan capsaicin .....	92
Gambar 21. Ilustrasi prediksi ikatan hidrogen gingerol dan shogaol terhadap reseptor TRPV1.....	93
Gambar 22. Rerata kadar glukosa darah mencit kelompok DM dan normal setelah induksi STZ 110 mg/kgBB.....	95
Gambar 23. Histogram rerata persentase penurunan kadar glukosa darah hari ke-49 antara kelompok perlakuan dan PDN.....	102
Gambar 24. Perbedaan gambaran insula pancreatica pada mencit kelompok normal (A,E), PDN (B,F), ekstrak etanol jahe 400 mg/kgBB (C,G) dan 6-shogaol 15 mg/kgBB (D,H) .....	104
Gambar 25. Perbedaan ekspresi insulin pada pancreas mencit kelompok normal (A), PDN (B), ekstrak etanol jahe 400 mg/kgBB (C) dan 6-shogaol 15 mg/kgBB (D).....	107
Gambar 26. Grafik perilaku nyeri mencit antara kelompok normal (n=8) dan PDN (n=64) pada hari ke 0,7,14,21 dan 28 menggunakan empat metode. ....	110

Gambar 27. Grafik perilaku nyeri mencit PDN (n=8) setelah pemberian perlakuan 6-shogaol pada hari ke-0, 28, 35,42 dan 49 .....	112
Gambar 28. Grafik perilaku nyeri setelah pemberian perlakuan ekstrak etanol jahe (n=8) pada hari ke-0, 28, 35, 42 dan 49 .....	113
Gambar 29. Histogram rerata persentase <i>reversal</i> hiperalgesia dan alodinia setelah pemberian perlakuan 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe menggunakan 4 metode pengukuran .....	115
Gambar 30. Histologi nervus ischiadicus kelompok normal (A) dan kelompok PDN tanpa perlakuan (B).....	116
Gambar 31. Histologi nervus ischiadicus kelompok PDN tanpa perlakuan (A), kontrol obat gabapentin 100 mg/kgBB (B), ekstrak etanol jahe 100 mg/kgBB (C), ekstrak etanol jahe 200 mg/kgBB (D), ekstrak etanol jahe 400 mg/kgBB (E), 6-shogaol 5 mg/kgBB, 6-shogaol 10 mg/kgBB dan 6-shogaol 15 mg/kgBB.....	118
Gambar 32. Hasil <i>melt curve</i> dan <i>amplification plot</i> dari reseptor TRPV1 (A-B), NMDA subunit NR2B (C-D) terhadap GAPDH (E-F) pada kelompok normal dan PDN.....	119
Gambar 33. Ekspresi relatif mRNA reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B terhadap GAPDH pada keadaan PDN .....	121
Gambar 34. Ekspresi relatif mRNA reseptor TRPV1 dan NMDA subunit NR2B terhadap GAPDH setelah perlakuan gabapentin 100 mg/kgBB .....	122
Gambar 35. Ekspresi relatif mRNA reseptor TRPV1 terhadap GAPDH pada medulla spinalis mencit PDN setelah perlakuan menggunakan 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe.....	123
Gambar 36. Ekspresi relatif mRNA reseptor NMDA subunit NR2B terhadap GAPDH pada medulla spinalis mencit PDN setelah perlakuan menggunakan 6-shogaol dan ekstrak etanol jahe.....	124
Gambar 37. Ilustrasi persyaratan dari struktur kimia senyawa yang berinteraksi dengan reseptor TRPV1 .....	152
Gambar 38. Ilustrasi kemungkinan mekanisme kerja 6-shogaol dan jahe dalam memperbaiki morfologi akson pada nervus ischiadicus mencit PDN berdasarkan pustaka .....	154
Gambar 39. Ilustrasi mekanisme desensitisasi TRPV1 yang diperantarai kalsium dan tidak diperantarai kalsium berdasarkan pustaka.....	156

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Kelaikan etik.....	187
Lampiran 2. <i>Certificate of analysis</i> dari 6-shogaol.....	188
Lampiran 3. Surat Identifikasi Tanaman <i>Zingiber officinale</i> var <i>Roscoe</i> .....	191
Lampiran 4. Contoh Hasil Analisis <i>Docking</i> Menggunakan Autodock Vina....	193
Lampiran 5. Contoh dan Hasil Pengukuran Konsentrasi cDNA .....	194
Lampiran 6. <i>Certificate of Analysis</i> Primer TRPV1 .....	195
Lampiran 7. <i>Certificate of Analysis</i> Primer NMDA Subunit NR2B.....	196
Lampiran 8. <i>Certificate of Analysis</i> Primer GAPDH.....	197
Lampiran 9. Contoh Hasil Pengukuran Nilai Ct.....	198
Lampiran 10. Contoh Perhitungan Ekspresi Relatif TRPV1 terhadap GAPDH .....	199

## DAFTAR SINGKATAN

AC	: <i>adenylate cyclase</i>
AGEs	: <i>advanced glycation and products</i>
AMPA	: <i>α-amino-hydroxy-5 methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
ANOVA	: <i>analysis of variate</i>
AR	: <i>aldose reductase</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
BBZDR/Wor	: <i>bio-breeding Zucker/Worcester</i>
β-ME	: <i>β-merkptoetanol</i>
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
CaM	: <i>calcium calmodulin</i>
CaMKII	: <i>calcium calmodulin-dependent protein kinase II</i>
CAT	: <i>catalase</i>
CCL2	: <i>chemokine (C-C motif) ligand 2</i>
CGRP	: <i>calcitonin gene-related peptide</i>
COX	: <i>cyclooxygenase</i>
CREB	: <i>cAMP response element binding protein</i>
Ct	: <i>threshold cycle</i>
CYP	: <i>cytochrome</i>
CXCL1	: <i>chemokine (C-X-C motif) ligand 1</i>
DAB	: <i>3,3 diaminobenzidine</i>
DAG	: <i>diasilgliserol</i>
DM	: <i>diabetes Melitus</i>
DMSO	: <i>dymethyl sufoxide</i>
DRG	: <i>dorsal root ganglia</i>
EQ-5D	: <i>euro quality of life</i>
F-6-P	: <i>fructose-6-phosphate</i>
FABP	: <i>fatty acid binding protein</i>
FADH <sub>2</sub>	: <i>flavin adenine dinucleotide</i>
FARB	: <i>FA rinse buffer</i>
G-6-P	: <i>Glucose-6-phosphate</i>
GABA	: <i>γ-amino butyric acid</i>
GAPDH	: <i>Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase</i>
GK	: <i>Goto-Kakizaki</i>
GLUT3	: <i>Glucose transporter 3</i>
GOD-PAP	: <i>Glucose oxidase-phenol and 4-aminophenazone</i>
GPCRs	: <i>G-protein coupled receptors</i>
GPx	: <i>Glutathion peroxidase</i>
GR	: <i>Glutathion reductase</i>
GSH	: <i>Glutathion</i>
GSSG	: <i>Glutathion disulfide</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: <i>Hidrogen peroksida</i>
HE	: <i>Hematoksilin Eosin</i>
HRP	: <i>Horse radish peroxidase</i>

IASP	: <i>International Association for The Study of Pain</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IHC	: <i>Imunohistokimia</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin 1<math>\beta</math></i>
IL-2	: <i>Interleukin 2</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-8	: <i>Interleukin 8</i>
iNOS	: <i>inducible NOS</i>
IP <sub>3</sub>	: <i>inositol 1,4,5-triphosphate</i>
JNK	: <i>jun N-terminal kinase</i>
LIPI	: <i>Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia</i>
MAPK	: <i>mitogen activated protein kinase</i>
MCT	: <i>monocarboxylate transporter</i>
MDA	: <i>malondialdehyde</i>
mGluR	: <i>metabolic glutamate receptor</i>
MHREC	: <i>Medical and Health Research Ethics Committee</i>
MNCV	: <i>motor nerve conduction velocity</i>
Na CMC	: <i>sodium carboxy methyl cellulose</i>
NAD <sup>+</sup>	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NADA	: <i>N-arachidonyldopamine</i>
NADPH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>nuclear factor kappa B</i>
NGF	: <i>nerve growth factor</i>
NK-1	: <i>neurokinin 1</i>
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
NO	: <i>nitrit oksida</i>
NOS	: <i>nitrous oxide system</i>
NR	: <i>NMDA receptor</i>
OCE	: <i>coefficient of error</i>
OCV	: <i>coefficient of variance</i>
OCV <sub>biol</sub>	: <i>coefficient of biological variance</i>
O-GlcNAc	: <i>O-linked-N-acetylglucosamine</i>
OsO <sub>4</sub> 1%	: <i>osmium tetroksida 1%</i>
pCREB	: <i>phosphorylated cAMP response element binding protein</i>
pERK	: <i>phosphorylated extracellular signal-regulated kinase</i>
PAI1	: <i>plasminogen activator inhibitor 1</i>
PARP	: <i>poly (ADP-ribose) polymerase</i>
PCR	: <i>polymerase chain reaction</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PDN	: <i>painful Diabetic Neuropathy</i>
PGE2	: <i>prostaglandin E2</i>
PIP <sub>2</sub>	: <i>phosphoinositol (4,5) diphosphate</i>
PKA	: <i>protein kinase A</i>
PKC	: <i>protein kinase C</i>
PLC	: <i>phospholipase C</i>
PLC- $\beta$	: <i>phospholipase C-<math>\beta</math></i>

PWT	: <i>paw withdrawal threshold</i>
PSD95	: <i>postsynaptic density protein 95</i>
qRT-PCR	: <i>quantitative real time- polymerase chain reaction</i>
RAGE	: <i>receptor for AGEs</i>
RMSD	: <i>root mean square deviation</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RSCM	: <i>Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo</i>
RTX	: <i>resiniferatoxin</i>
SEM	: <i>standart error of mean</i>
SNARE	: <i>soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor</i>
SNCV	: <i>sensory nerve conduction velocity</i>
SOD	: <i>superoxide dismutase</i>
SOP	: <i>standart operating procedure</i>
SP1	: <i>specify protein 1</i>
STZ	: <i>streptozotocin</i>
SYP	: <i>synaptopisin</i>
TCA	: <i>tricarboxylic acid</i>
TGF- $\beta$ 1	: <i>transforming growth factor-<math>\beta</math>1</i>
T <sub>m</sub>	: <i>melting temperature</i>
TNF- $\alpha$	: <i>tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
TrKA	: <i>tropomyosin reseptor kinase A</i>
TRP	: <i>transient receptor protein</i>
TRPA	: <i>transient receptor protein ankyrin</i>
TRPC	: <i>transient receptor protein canonical</i>
TRPM	: <i>transient receptor protein melastin</i>
TRPML	: <i>transient receptor protein mucolipin</i>
TRPP	: <i>transient receptor protein polycystin</i>
TRPV1	: <i>transient receptor protein vanilloid 1</i>
TTX-R	: <i>tetrodotoxin R</i>
TTX-S	: <i>tetrodotoxin S</i>
UDP-GlcNAc	: <i>uridine Diphospho-N-acetyl glucosamine</i>
VAS	: <i>visual analog scale</i>
VGSC	: <i>voltage-gated sodium channel</i>
ZDF	: <i>Zucker diabetic fatty</i>