

PERBANDINGAN METODE *CRUSH INJURY* DENGAN METODE *PARTIAL SCIATIC TRANSECTION* DALAM INDUKSI NYERI NEUROPATIK PADA HEWAN COBA

COMPARISON OF *CRUSH INJURY* METHOD AND *PARTIAL SCIATIC TRANSECTION* IN INDUCTION OF NEUROPATHIC PAIN TO EXPERIMENTAL ANIMAL

Dessy R Emril*, Syafruddin**, Samekto Wibowo***, Lucas Meliala***, Rina Susilowati****

ABSTRACT

Background: One important component that determines the success of research in neuropathic pain in experimental animals is the method to induce the pain. The method commonly used is *Partial Sciatic Transaction (PST)*, because of its pure neuropathic pain response. *Crush injury (CI)* is a fairly simple method and is more easily applied with minimal bias factor and as effective in causing neuropathic pain.

Objective: To compare the effectivity between *CI* and *PST* in inducing neuropathic pain in experimental animals *Rattus norvegicus*.

Methods: This was an experimental study using a post-test design method only. Fourteen 3-month old male rats of 200-300g, divided into two groups; *CI* and *PST* groups. Neuropathic pain test was performed using *Von Frey* filament tools. Test was positive if ≥ 7 foot withdrawal to the cut off point of 100g. The test performed at 2nd, 3rd, 4th, 6th and 8th weeks. Frequency of positive pain behavior was analyzed using *Mann-Whitney* statistical test.

Results: There was no significant difference in the onset of neuropathic pain. In the *PST* method, neuropathic pain appeared earlier (at week 2) and lasted up to 6 weeks in 42.9% experimental animals, meanwhile only 14.3% observed at week 8. *Crush injury* group showed neuropathic pain in week 3 and lasted up to 8 weeks (42.9%).

Conclusion: This study showed that both *CI* and *PST* were equally effective in causing neuropathic pain. *Crush injury* method caused neuropathic pain that lasted longer (up to 8 weeks) compared to *PST* method.

Keywords: *Crush injury, neuropathic pain, partial sciatic transaction*

ABSTRAK

Latar Belakang: Salah satu komponen penting yang menjadi penentu keberhasilan penelitian nyeri neuropatik yang menggunakan hewan coba adalah metode untuk menimbulkan nyeri pada hewan tersebut. Semakin efektif metode yang digunakan akan semakin valid hasil yang didapat. Metode yang sering digunakan antara lain *partial sciatic transection (PST)*, oleh karena dapat menimbulkan respons nyeri neuropatik yang murni. *Crush injury* meskipun belum sepopuler pendahulunya merupakan metode yang cukup sederhana dan lebih mudah diaplikasikan dengan faktor bias yang minimal namun efektif dalam menimbulkan nyeri neuropatik.

Tujuan: Mengetahui perbandingan metode *CI* dan *PST* dalam menimbulkan nyeri neuropatik pada hewan coba *Rattus norvegicus*.

Metode: Penelitian eksperimental menggunakan metode *posttest design only* terhadap 2 kelompok, yang menggunakan metode *CI* dan metode *PST*, dengan jumlah 7 *Rattus norvegicus* perkelompok yang ditentukan secara randomisasi. Uji nyeri neuropatik dilakukan menggunakan alat filamen *Von Frey*. Uji positif jika penarikan kaki ≥ 7 dengan titik potong 100g. Dilakukan uji tersebut pada minggu ke-2, 3, 4, 6, dan 8. Untuk mengetahui perbandingan efektifitas kedua metode dalam menimbulkan nyeri neuropatik digunakan uji *Mann Whitney*.

Hasil: Tidak dijumpai perbedaan bermakna pada kedua kelompok dalam timbulnya nyeri neuropatik baik pada minggu ke 2, 3, 4, 6, dan 8 ($p > 0,005$). Pada metode *PST*, nyeri neuropatik muncul lebih awal (pada minggu ke-2) dan bertahan hingga minggu ke-6 pada sebagian hewan

coba (42,9%) dan hanya dijumpai pada 14,3% hewan coba pada minggu ke-8. Pada metode CI nyeri neuropatik muncul pada minggu ketiga dan bertahan hingga minggu ke-8 (42,9%).

Kesimpulan: Metode CI dan PST sama efektifnya dalam menimbulkan nyeri neuropatik, namun metode CI menimbulkan nyeri neuropatik yang bertahan lebih lama (hingga minggu ke-8) dibandingkan metode PST.

Kata Kunci: *Crush injury*, nyeri neuropati, *partial sciatic transection*

*Bagian/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD Dr Zainoel Abidin Banda Aceh
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiahkuala, Banda Aceh, *Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSU Dr. Sardjito, Yogyakarta, ****Departemen Histologi dan Biologi Sel Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. **Korespondensi:** dessyezzy@gmail.com.

PENDAHULUAN

Menurut International Association for The Study of Pain (IASP) nyeri neuropatik adalah nyeri yang disebabkan oleh lesi primer atau disfungsi dari sistem saraf akibat kompresi atau infiltrasi saraf oleh suatu tumor. Populasi dunia menyatakan bahwa nyeri neuropatik ditemukan 1,5% dengan kasus tertinggi terjadi pada negara yang memiliki kualitas kesehatan yang buruk. Penelitian kohort yang dilakukan di Finlandia dalam kurun waktu 3 tahun didapatkan 34% pasien menderita nyeri neuropatik. Penelitian di Jerman terhadap 3.011 pasien didapatkan 6,5% mengalami nyeri neuropatik kronis, sedangkan di Maroko 0,6% pada 5.328 responden.¹⁻⁴ Penelitian yang dilakukan di 7 negara Asia yaitu Indonesia, Malaysia, Filipina, Korea Selatan, Singapura, Taiwan, dan Thailand ditemukan 16,3% kasus menderita nyeri neuropatik dalam kurun waktu 12 bulan.⁵

Nyeri neuropatik terjadi setelah adanya lesi pada sistem saraf pusat atau perifer yang ditandai dengan nyeri spontan, respons yang berlebihan terhadap rangsangan yang menyakitkan (hiperalgesia), dan tanggapan terhadap rangsangan nyeri berbahaya (alodinia).⁶ Menurut penelitian Lindenlaub dkk tentang kuantitatif dan kualitatif neuropatologi bahwa nyeri neuropatik juga dapat timbul akibat trauma atau lesi saraf iatrogenik yang sering menyebabkan cedera saraf parsial pada manusia. Cedera saraf iatrogenik kini sama dengan *partial sciatic transection* (PST), sehingga metode ini menjadi metode yang baik untuk klinis termasuk subjek dengan regenerasi saraf yang lemah. Salah satu alasan menetapkan metode PST adalah untuk mendapatkan lesi murni tanpa tambahan inflamasi epineural yang disebabkan oleh benda asing.^{7,8}

Pada penelitian hewan coba *Rattus norvegicus* perilaku nyeri neuropatik dapat disimpulkan dari tanggapan nyeri dengan respons penarikan terhadap stimulasi mekanik atau termal. Alat yang umum digunakan dalam penelitian hewan coba untuk menilai gejala seperti alodinia dan hiperalgesia adalah filamen Von Frey yang dapat menilai persepsi sensorik nyeri abnormal.^{9,10}

Metode yang paling umum digunakan untuk menilai nyeri neuropatik pada hewan coba adalah *chronic constriction injury* (CCI), *partial sciatic ligation* (PSL), *partial static transection* (PST), *spinal nerve ligation* (SNL), *spared nerve injury* (SNI), dan *crush injury* (CI). Meskipun ada perbedaan dalam etiologi antara metode-metode tersebut, namun setiap metode menghasilkan tanda-tanda perilaku nyeri neuropatik, termasuk alodinia mekanik dan hiperalgesia.¹¹

Dalam berbagai penelitian nyeri neuropatik, metode yang sering menjadi pilihan untuk induksi nyeri neuropatik adalah PST, PSL, dan SNL. Metode PST merupakan modifikasi dari PSL, yaitu sebagian saraf sciatic dipotong pada percabangan proksimal tanpa adanya benda asing yang tersisa. Metode ini lebih sering digunakan karena dapat menimbulkan respons nyeri neuropatik yang murni.¹¹⁻¹³

Metode CI meskipun belum sepopuler metode pendahulunya sebenarnya bisa menjadi pilihan yang lebih efektif untuk diterapkan. Metode ini merupakan cara pembedahan pada saraf sciatic yang menyebabkan lesi sehingga terjadi kehilangan kontinuitas aksonal yang menghasilkan degenerasi wallerian bagian distal. *Crush injury* lebih sering digunakan karena pemulihan nyeri neuropatik yang ditimbulkan akibat dari cedera lebih cepat dibandingkan metode yang lain.^{14,15}

Untuk menilai perilaku nyeri neuropatik pada hewan coba digunakan alat filamen Von Frey.¹⁰ Alat ini lebih produktif dalam mengevaluasi respons perilaku nyeri neuropatik dan dapat menurunkan potensial bias eksperimen.¹⁴

Dengan prosedur kerja yang relatif sederhana atau lebih mudah dikerjakan, dan tingkat bias yang lebih minimal, dan efektifitas yang sama dalam menimbulkan nyeri neuropatik dengan metode lainnya, maka metode CI bisa menjadi pilihan dalam penelitian nyeri neuropatik.¹¹⁻¹³ Berdasarkan pertimbangan tersebut maka peneliti tertarik untuk melihat perbandingan metode CI dengan PST dalam menimbulkan nyeri neuropatik pada *Rattus norvegicus*.

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan metode CI dan PST dalam menimbulkan nyeri neuropatik pada hewan coba *Rattus norvegicus*.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *posttest design only*. Subjek dikelompokkan menjadi 2 kelompok secara randomisasi; kelompok pertama mendapatkan perlakuan dengan metode *crush injury* dan kelompok kedua dengan metode PST.

Subjek penelitian adalah tikus putih jantan *Rattus norvegicus* dengan kriteria inklusi: tikus *Rattus norvegicus* dewasa yang berjenis kelamin jantan, berat badan 200-300g, dengan pakan dan air minum ad libitum. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu tikus *Rattus norvegicus* yang tampak sakit sebelum perlakuan tidak masuk ke dalam penelitian. Tikus dikelompokkan secara acak menjadi dua kelompok yaitu kelompok CI dan kelompok PST dengan besar sampel pada masing-masing kelompok adalah 7 ekor tikus.

Tikus ditimbang dan harus sesuai dengan persyaratan, bulu dicukur, dan dianestesi dengan kombinasi injeksi ketamin dan xylazin intramuskular, lalu tikus diletakkan di meja operasi dengan posisi *lateral recumbancy*. Daerah yang akan dilakukan operasi dilakukan desinfeksi menggunakan povidone iodine secara sirkular. Operator melakukan insisi otot gluteus 3cm pada bagian femur lalu dilakukan identifikasi nervus ischiadicus. Pada ke-tujuh hewan coba kelompok CI dilakukan cedera langsung pada nervus ischiadicus dengan menggunakan klem arteri no.1 dengan lebar 3mm selama 60 detik. Pada kelompok hewan coba dengan metode PST dilakukan insisi otot gluteus 3cm menggunakan pisau *Scalpel* no.10 pada bagian femur, lalu dilakukan identifikasi terhadap nervus ischiadicus. Saraf tersebut diangkat dengan bantuan benang, selanjutnya digeser secara lembut menggunakan klem anatomis. Setelah itu dilakukan pemotongan setengah dari nervus ischiadicus yang diangkat dengan bantuan benang.

Pada kedua kelompok diberikan antibiotik penisilin 1% dan streptomisin sebanyak 2mL pada lokasi cedera saraf dan dilakukan penutupan luka. Povidone iodine dan antibiotik topikal gentamicin dioleskan pada luka insisi, lalu tikus diletakkan pada kandang individual yang diberi kode. Selama 5 hari pascabedah diberikan 0,1mL ampisilin tablet 500mg hingga 50 ml dilarutkan secara oral.

Evaluasi nyeri neuropatik dilakukan pada minggu ke-2, 3, 4, 6, dan 8. Metode yang digunakan adalah metode filamen Von Frey yaitu pengukuran dengan sensitivitas

mekanik. Filamen Von Frey merupakan suatu alat yang digunakan untuk menentukan sensitivitas sentuhan dengan intensitas kekuatan mekanik. Filamen Von Frey terdiri dari dua puluh monofilamen nilon dan masing-masing dikalibrasi dalam standar deviasi 5%. Setiap filamen dirancang untuk menghasilkan kekuatan yang berbeda-beda, dimulai dari 0,008g hingga 300g. Dalam penelitian ini didapatkan nilai kekuatan 100g sebagai nilai titik potong.

Pengujian dilakukan dengan cara memberi penekanan pada plantar kaki di antara jari kaki ketiga dan keempat hingga filamen tertekuk. Hasil dianggap positif jika terdapat penarikan 7 atau lebih dari 10 kali pengulangan. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis dengan Uji *MannWhitney* untuk mengetahui perbedaan respons dari 2 kelompok data yang saling independen, menggunakan program SPSS 18.0.

HASIL

Semua tikus dalam keadaan sehat dan dapat diuji nyeri neuropatiknya menggunakan filamen Von Frey hingga akhir penelitian. Pada metode CI, nyeri neuropatik tidak timbul pada minggu ke-2. Pada minggu ke-3, nyeri timbul pada 1 dari 7 subjek (14,3%), pada minggu ke-4 dan minggu ke-6 nyeri muncul pada jumlah subjek yang sama, yaitu 4 perlakuan (57,1%). Sementara pada minggu ke-8, nyeri neuropatik timbul atau terdapat penarikan ≥ 7 kali sebanyak 3 perlakuan (42,9%), seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Hasil Filamen Von Frey pada Metode *Crush Injury* (n=7)

Ulangan pada Minggu	Hasil			
	Positif*		Negatif**	
	n	%	n	%
Ke-2	0	0	7	100
Ke-3	1	14,3	6	85,7
Ke-4	4	57,1	3	42,9
Ke-6	4	57,1	3	42,9
Ke-8	3	42,9	4	57,1

*penarikan ≥ 7 kali, **penarikan < 7 kali

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Hasil Filamen Von Frey pada Metode PST (n=7)

Ulangan Pada Minggu	Hasil			
	Positif*		Negatif**	
	n	%	N	%
Ke-2	2	28,6	5	71,4
Ke-3	3	42,9	4	57,1
Ke-4	4	57,1	3	42,9
Ke-6	3	42,9	4	42,9
Ke-8	1	14,3	6	85,7

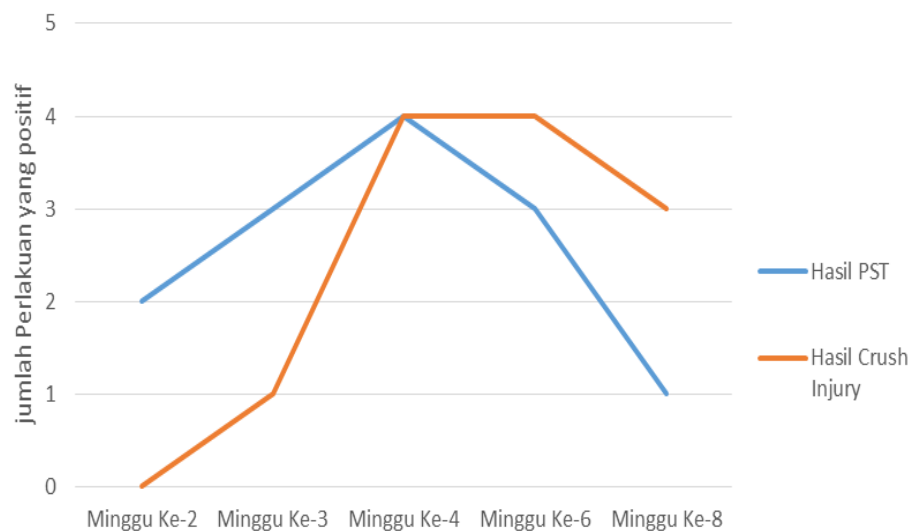
*penarikan ≥ 7 kali, **penarikan < 7 kali

Hasil uji metode PST terhadap 7 *Rattus norvegicus* dalam menimbulkan nyeri neuropatik dengan jumlah penarikan kaki ≥ 7 menunjukkan terjadi nyeri pada waktu pengulangan yang berbeda-beda pada setiap perlakuan. Pada minggu ke-2, nyeri neuropatik timbul atau penarikan ≥ 7 kali sebanyak 2 perlakuan (28,6%), dan seterusnya (Tabel 2). Nyeri terbanyak muncul pada minggu ke-4, yaitu pada 4 perlakuan (57,1%). Pada minggu ke-8, nyeri neuropatik timbul atau penarikan ≥ 7 kali hanya pada 1 perlakuan (14,3%).

Tabel 3. Perbandingan antara Metode PST dan *Crush Injury*(n=7)

Ulangan Pada Minggu	Hasil Positif				p*
	PST		<i>Crush injury</i>		
	Positif	Negatif	Positif	Negatif	
Ke-2	2	5	0	7	0,141
Ke-3	3	4	1	6	0,254
Ke-4	4	3	4	3	1
Ke-6	3	4	4	3	0,107
Ke-8	1	6	3	4	0,254

*Uji *Mann-Whitney*



Gambar 1. Perbandingan Metode *Crush Injury* dan PST

Dari perbandingan hasil metode CI dengan PST pada minggu ke-2, 3, 4, 6, dan minggu ke-8 diperoleh bahwa keduanya menimbulkan nyeri neuropatik atau jumlah penarikan lebih dari ≥ 7 dengan hasil yang sama pada minggu ke-4, yaitu positif sebanyak 4 perlakuan secara tidak bermakna (Tabel 3). Ini menunjukkan bahwa metode *crush injury* dapat menimbulkan nyeri neuropatik dengan hasil yang sama atau tidak berbeda bermakna dengan metode PST.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nyeri neuropatik yang ditimbulkan pada metode CI kebanyakan timbul pada minggu ke-4 dan ke-6 (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa nyeri neuropatik yang ditimbulkan oleh *crush injury* berbanding lurus dengan lamanya waktu cedera pada nilai titik potong 100g sampai pada minggu ke-4 hingga minggu ke-6 dan mengalami penurunan pada minggu ke-8. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh George dkk bahwa nyeri neuropatik dengan metode CI cenderung terjadi pada hari ke-3 dengan nilai titik potong 60g dan jumlah penarikan mulai berkurang sampai pada hari ke-14 pada percobaan yang dilakukan selama minggu ke-2 dengan alat ukur filamen Von Frey.¹⁴ Hasil yang berbeda juga diperoleh oleh Obata dkk bahwa nyeri neuropatik yang ditimbulkan pada metode CI cenderung lebih efektif pada hari ke-3 sampai hari ke-10 dengan nilai titik potong 63,1g.¹⁵

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Bester dkk metode ini memberikan hasil positif terhadap nyeri neuropatik pada hari ke-19 atau 2,5 minggu.¹⁶ Hal ini berbeda dengan hasil yang diperoleh pada penelitian ini, bahwa metode CI tidak menimbulkan nyeri neuropatik pada minggu ke-2 dan lebih cenderung menimbulkan nyeri neuropatik pada minggu ke-4 sampai minggu ke-6. Perbedaan hasil penelitian ini kemungkinan disebabkan perbedaan alat untuk melakukan *crush* dan yang digunakan serta lamanya proses *crush* dilakukan.

Tabel 2 menggambarkan nyeri neuropatik pada metode PST kebanyakan timbul pada minggu ke-4 atau 28 hari (Tabel 2). Hal ini menunjukkan bahwa nyeri yang ditimbulkan oleh metode ini berbanding lurus dengan lamanya waktu cedera pada nilai titik potong 100g sampai pada minggu ke-4 dan mengalami penurunan pada minggu ke-6 dan ke-8. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Dowdall dkk dengan nilai titik potong 61,58g diperoleh nyeri neuropatik berbanding lurus dengan lamanya waktu cedera sampai pada hari ke-49 pada percobaan minggu ke-1 sampai minggu ke-8 dengan alat ukur Filament Von Frey.¹⁷ Hasil penelitian ini juga berbeda dengan hasil yang diperoleh oleh Malmberg dkk yang mendapatkan bahwa nyeri neuropatik yang ditimbulkan pada metode PST cenderung lebih efektif pada hari ke-14, dengan nilai titik potong 200g.¹⁸ Perbedaan ini kemungkinan disebabkan karena prosedur PST yang tidak seragam dan nilai titik potong yang digunakan juga berbeda. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk bahwa PST efektif dapat menimbulkan nyeri neuropatik dengan nilai titik potong sebesar 60-80g sampai pada hari ke-30.¹⁹

Uji Mann-Whitney menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan (Tabel 3 dan Gambar 1) yang menunjukkan bahwa metode CI sama efektifnya dengan PST dalam menimbulkan nyeri neuropatik. Penelitian yang dilakukan oleh Bennett, Hadlock, dan Pavić melaporkan bahwa PST merupakan metode yang paling baik dalam menimbulkan nyeri neuropatik dibandingkan metode lainnya karena respons nyeri neuropatik yang murni dan langsung dibangkitkan dari saraf sciatic.¹¹⁻¹³ Dawdall yang membandingkan 5 metode *peripheral nerve injury* dalam menimbulkan derajat stimulasi nyeri neuropatik menyimpulkan bahwa metode PST dan CI memberikan respons stimulasi neuropatik yang berbeda-beda.¹⁷ Metode CI dalam penelitian ini efektif dalam menimbulkan nyeri neuropatik, meskipun dengan onset yang sedikit lebih lama (minggu ke-3), namun bertahan hingga minggu ke-8. Hal ini menguntungkan bagi peneliti yang ingin melakukan evaluasi nyeri neuropatik yang memang biasanya memerlukan waktu evaluasi hingga minimal 8 minggu.

KESIMPULAN

Metode *crush injury* sama efektifnya dengan *partial sciatic transection* dalam menimbulkan nyeri neuropatik. Namun metode CI lebih unggul ditinjau dari durasi atau lamanya nyeri neuropatik tersebut bertahan dan juga karena metode CI lebih mudah untuk dilaksanakan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gauffin J, Hankama T, Kautiainen F, Hannonen P, Haanpää M. Neuropathic pain and use of pain detect in patients with fibromyalgia: a cohort study. *BMC Neurol.* 2013 Jan;13:21.
2. Ohayon MM, Stingl JC. Prevalence and comorbidity of chronic pain in the german general population. *J Psychiatr Res. Elsevier Ltd;* 2012 Apr;46(4):444–50.
3. Harifi G, Amine M, Ait Ouazar M, Boujemaoui A, Ouilki I, Rekkab I, dkk. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the moroccan general population: a national survey. *Pain Med.* 2013 Feb;14(2):287–92.
4. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract.* 2006 Mar;6(1):22–6.

5. Hoffman DL, Sadosky A, Alvir J. Cross-national burden of painful diabetic peripheral neuropathy in asia, latin america, and the middle east. *Pain Pract.* 2009;9(1):35–42.
6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* Elsevier Ltd; 2010 Aug;9(8):807–19.
7. Bridge, Peter M., Douglas J. Ball SEM. Nerve crush injuries-a Model of axonotmesis. *Exp Neurol.* 1994;127:284–90.
8. Lindenlaub T, Sommer C. Partial sciatic nerve transection as a model of neuropathic pain: a qualitative and quantitative neuropathological study. *Pain.* 2000 Dec 15;89(1):97–106.
9. Luo ZD. Pain research methods and protocols. New Jersey: Humana Press Inc; 2004.
10. Wang LX, Wang ZJ. Animal and cellular models of chronic pain. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003 Aug 28;55(8):949–65.
11. Bennett GJ. An animal model of neuropathy pain: a review. *Muscle Nerve.* 1993;16:1040–8.
12. Pavić R, Pavić ML, Tvrđić A, Tot OK, Heffer M. Rat sciatic nerve crush injury and recovery tracked by plantar test and immunohistochemistry analysis. *Coll Antropol.* 2011 Jan;35(Suppl 1):93–100.
13. Hadlock T, Heaton J, Cheney M, Mackinnon SE. Functional recovery after facial and sciatic nerve crush injury in the rat. *Arch Facial Plast Surg.* 2005;7:17–20.
14. George A, Buehl A, Sommer C. Wallerian degeneration after crush injury of rat sciatic nerve increases endo- and epineurial tumor necrosis factor-alpha protein. *Neurosci Lett.* 2004 Dec 6;372(3):215–9.
15. Obata K, Yamanaka F, Fukuoka T, Yi D. Contribution of injured and uninjured dorsal root ganglion neurons to pain behavior and the changes in gene expression following chronic constriction injury of the. *Pain.* 2003;101:65–77.
16. Bester F, Beggs S, Woolf CJ. Changes in tactile stimuli-induced behavior and c-Fos expression in the superficial dorsal horn and in parabrachial nuclei after sciatic nerve crush. *J Comp Neurol.* 2000 Dec 4;428(1):45–61.
17. Dowdall T, Robinson I, Meert TF. Comparison of five different rat models of peripheral nerve injury. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005 Jan;80(1):93–108.
18. Malmberg a B, Basbaum a I. Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain: behavioral and neuroanatomical correlates. *Pain.* 1998 May;76(1-2):215–22.
19. Wang F, Cao F, Chiang CF, Dostrovsky JO, Sessle BJ. The gap junction blocker carbenoxolone attenuates nociceptive behavior and medullary dorsal horn central sensitization induced by partial infraorbital nerve transection in rats. *Pain.* International Association for the Study of Pain; 2014 Feb;155(2):429–35.