

|                             |   |   |
|-----------------------------|---|---|
| DIREKTORAT PERPUSTAKAAN UII |   |   |
| INVENTARIS SUMBANGAN        |   |   |
| TANGGAL:                    | / | / |
| NO. INV. :                  |   |   |

**PENGARUH PRAPERLAKUAN SARI SAWI (*Brassica campestris* L.)  
TERHADAP EFEK ANALGETIK PARASETAMOL DAN  
ASAM MEFENAMAT PADA MENCIT PUTIH BETINA**

**SKRIPSI**



Oleh :

**SRI REZEKI**  
**00 613 164**

**JURUSAN FARMASI**  
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**  
**UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA**  
**JOGJAKARTA**  
**JUNI 2004**



**PENGARUH PRAPERLAKUAN SARI SAWI (*Brassica campestris* L.)  
TERHADAP EFEK ANALGETIK PARASETAMOL DAN  
ASAM MEFENAMAT PADA MENCIT PUTIH BETINA**

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar  
Sarjana Farmasi (S.Farm)  
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta**



Oleh :

**SRI REZEKI**

**00 613 164**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
JOGJAKARTA  
JUNI 2004**

SKRIPSI

PENGARUH PRAPERLAKUAN SARI SAWI (*Brassica campestris* L.)  
TERHADAP EFEK ANALGETIK PARASETAMOL DAN  
ASAM MEFENAMAT PADA MENCIT PUTIH BETINA

Yang diajukan oleh

SRI REZEKI

00 613 164

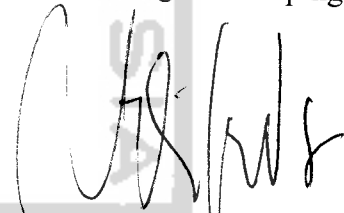
Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,



Arief Rahman Hakim, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,



Farida Hayati, M.Si., Apt

SKRIPSI

PENGARUH PRAPERLAKUAN SARI SAWI (*Brassica campestris* L.)  
TERHADAP EFEK ANALGETIK PARASETAMOL DAN  
ASAM MEFENAMAT PADA MENCIT PUTIH BETINA

Oleh :

SRI REZEKI  
00 613 164

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

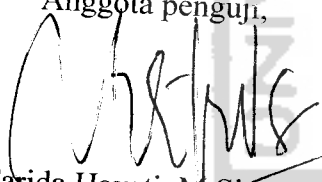
Tanggal : 29 Juni 2004

Ketua Penguji,



Arief Rahman Hakim, M.Si., Apt

Anggota penguji,



Farida Hayati, M.Si., Apt

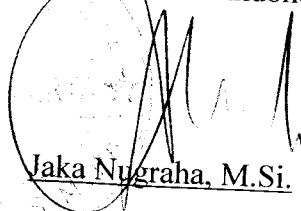
Anggota penguji,



Endang Darmawan, M.Si., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha, M.Si.

## PERNYATAAN

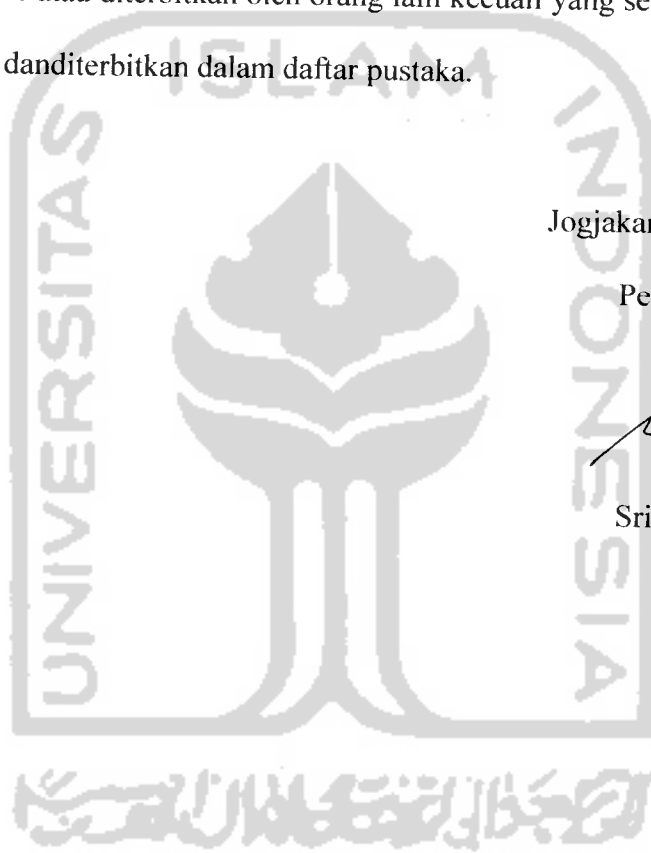
Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Jogjakarta, 29 Juni 2004

Penulis,



Sri Rezeki



## MOTTO

"... Sesungguhnya Allah tidak mengubah keadaan suatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri..."

(QS. Ar-Ra'd : 11)

"Percaya Anda dapat berhasil,  
maka Anda pun akan benar-benar berhasil"

"Orang yang sukses hanyalah orang biasa yang telah mengembangkan kepercayaan kepada diri sendiri dan apa yang mereka kerjakan."

(David J. Schwartz)

"Saya akan melewati jalan ini hanya sekali; karenanya setiap perbuatan baik yang dapat saya lakukan atau kebaikan apa pun yang bisa saya perlihatkan kepada siapa pun, biarlah saya melakukannya sekarang. Jangan biarkan saya menunda, juga jangan biarkan saya mengabaikannya, karena mungkin

saya tidak akan melewati jalan ini lagi."

(Dale Carnegie)

"Tidak ada orang yang gagal di dunia ini, yang ada hanyalah orang yang berhenti berusaha"

## P E R S E M B A H A N

Sebuah karya kecil... yang menambah warna dalam hidupmu, dengan segala kerendahan hati ku persembahkan pada Mu Ya Rabb, sebagai pemberi kehidupan dan sumber kekuatan untuk menjalaninya.

Ayah & Mama (Hj. Abdul Wahab & Hj. Salmah Wahab)

Atas limpahan kasih sayang, rintihan doa dan linangan air mata... yang selalu tercurah untuk kebahagiaan anak-anaknya.

Bang Ali, Kak Melati & Kak Wid

Makasih dah menjadi kakak-kakakku yang baik hati, yang selalu mendukung dan sayang sama adek yang satu ini.

Adek-adekku (Gafur, Bibi & Ari)

Jadilah adik-adikku yang berprestasi. Karena kalian kakak jadi terpacu untuk terus maju.

Yuk Sam

Makasih atas pengabdian dan rasa sayangmu pada keluargaku tercinta.

Sahabat dan kerabat yang telah membekali warna dalam hidupmu...

Almamaterku tercinta.



*Phaeobrya*

En Co

Figure 1. Schematic representation of the experimental design. The subjects were divided into two groups: the control group (CG) and the experimental group (EG). The CG was divided into two subgroups: the control group (CG) and the control group (CG). The EG was divided into two subgroups: the experimental group (EG) and the experimental group (EG). The CG was divided into two subgroups: the control group (CG) and the control group (CG). The EG was divided into two subgroups: the experimental group (EG) and the experimental group (EG).

1000

27. 2000

Medya

100





## KATA PENGANTAR



Puji syukur kehadiran Allah SWT. Karena atas rahmat dan hidayah-Nya yang telah dilimpahkan kepada kami, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Adapun skripsi dengan judul “PENGARUH PRAPERLAKUAN SARI SAWI (*Brassica campestris* L.) TERHADAP EFEK ANALGETIK PARASETAMOL DAN ASAM MEFENAMAT PADA MENCIT PUTIH BETINA” bertujuan untuk mengetahui apakah praperlakuan jus sawi mempengaruhi efek analgetik dari parasetamol dan asam mefenamat.

Dalam pelaksanaan dan penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Arief Rahman Hakim, M.Si., Apt, selaku pembimbing utama yang telah memberikan ide-ide dasar, bimbingan, saran, dan masukan hingga selesainya skripsi ini.
2. Farida Hayati, M.Si, Apt, selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing dan mengarahkan penulis pada penyusunan skripsi ini dan selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia Jogjakarta.
3. Endang Darmawan, M.Si., Apt, selaku penguji yang telah memberikan masukan, kritik dan sarannya guna perbaikan skripsi ini.

4. Jaka Nugraha, M.Si., selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia Jogjakarta.
5. Sri Mulyaningsih, M.Si., Apt, selaku koordinator Laboratorium Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia Jogjakarta.
6. Segenap Laboran yang ada di Laboratorium Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia Jogjakarta (Pak Marno, Pak Riyanto, Mas Hartanto, Pak Eko, Mbak Diah, Mbak Nura). Terima kasih banyak atas bantuan-bantuannya.
7. Kedua orangtua, kakak-kakakku, adik-adikku dan keluarga tercinta atas segala pengorbanan, dukungan dan do'anya.
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT melimpahkan anugerah, rahmat, dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu kami sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik dan lancar.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangannya, penulis berharap adanya saran dan kritik yang membangun sehingga akan memberikan kemanfaatan yang besar bagi pembaca.

Jogjakarta, 29 Juni 2004



Penulis

## DAFTAR ISI

|                                     | Halaman |
|-------------------------------------|---------|
| HALAMAN JUDUL .....                 | i       |
| HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING ..... | ii      |
| HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....     | iii     |
| HALAMAN PERNYATAAN.....             | iv      |
| HALAMAN MOTTO .....                 | v       |
| HALAMAN PERSEMBAHAN.....            | vi      |
| KATA PENGANTAR.....                 | viii    |
| DAFTAR ISI .....                    | x       |
| DAFTAR TABEL .....                  | xiii    |
| DAFTAR GAMBAR.....                  | xiv     |
| DAFTAR LAMPIRAN .....               | xv      |
| INTISARI .....                      | xvi     |
| <i>ABSTRACT</i> .....               | xvii    |
| BAB I PENDAHULUAN                   |         |
| A. Latar Belakang Masalah .....     | 1       |
| B. Perumusan Masalah .....          | 3       |
| C. Tujuan Penelitian.....           | 4       |

## BAB II STUDI PUSTAKA

|   |    |
|---|----|
| A. Tinjauan Pustaka .....                                     | 5  |
| 1. Interaksi obat .....                                       | 5  |
| 2. Interaksi obat dengan makanan .....                        | 8  |
| 3. Metabolisme .....  | 9  |
| 4. Induksi enzim .....  | 12 |
| 5. Patofisiologi nyeri .....                                  | 14 |
| 6. Analgetika.....  | 19 |
| 7. Metode penapisan aktivitas analgetik.....                  | 23 |
| 8. Parasetamol (acetaminophen).....                           | 27 |
| 9. Asam mefenamat .....                                       | 31 |
| 10. Uraian tentang sawi ( <i>Brassica campestris</i> L.)..... | 33 |
| B. Landasan Teori .....                                       | 36 |
| C. Hipotesis .....  | 37 |

## BAB III METODE PENELITIAN

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| A. Bahan dan Alat .....            | 38 |
| 1. Bahan-bahan yang digunakan..... | 38 |
| 2. Alat-alat yang digunakan.....   | 39 |
| B. Cara Penelitian.....            | 39 |
| 1. Determinasi tumbuhan.....       | 39 |

|   |    |
|---|----|
| 2. Pembuatan larutan asam asetat 0.5%.....                    | 39 |
| 3. Pembuatan larutan CMC Na 0,5% .....                        | 40 |
| 4. Penetapan dosis dan pembuatan suspensi parasetamol .....   | 40 |
| 5. Penetapan dosis dan pembuatan suspensi asam mefenamat..... | 41 |
| 6. Penentuan dosis dan pembuatan sari sawi.....               | 41 |
| 7. Pembuatan kontrol negatif.....                             | 43 |
| 8. Penetapan kriteria geliat .....                            | 43 |
| 9. Pembagian kelompok uji .....                               | 43 |
| C. Analisis Hasil.....  | 45 |
| <br>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN                               |    |
| A. Determinasi Tanaman.....                                   | 46 |
| B. Pengujian Efek Analgetik.....                              | 47 |
| <br>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN                                |    |
| A. Kesimpulan.....  | 58 |
| B. Saran .....  | 58 |
| DAFTAR PUSTAKA.....   | 59 |
| LAMPIRAN .....  | 63 |

## DAFTAR TABEL

|   | Halaman |
|---|---------|
| Tabel I. Kandungan dan komposisi gizi sawi tiap 100 gram bahan .....          | 35      |
| Tabel II. Purata jumla kumulatif geliat mencit dan % penurunan geliatnya..... | 49      |
| Tabel III. Hasil ringkasan uji Tukey % penurunan geliat parasetamol .....     | 55      |
| Tabel IV. Hasil ringkasan uji Tukey % penurunan geliat asam mefenamat.....    | 55      |

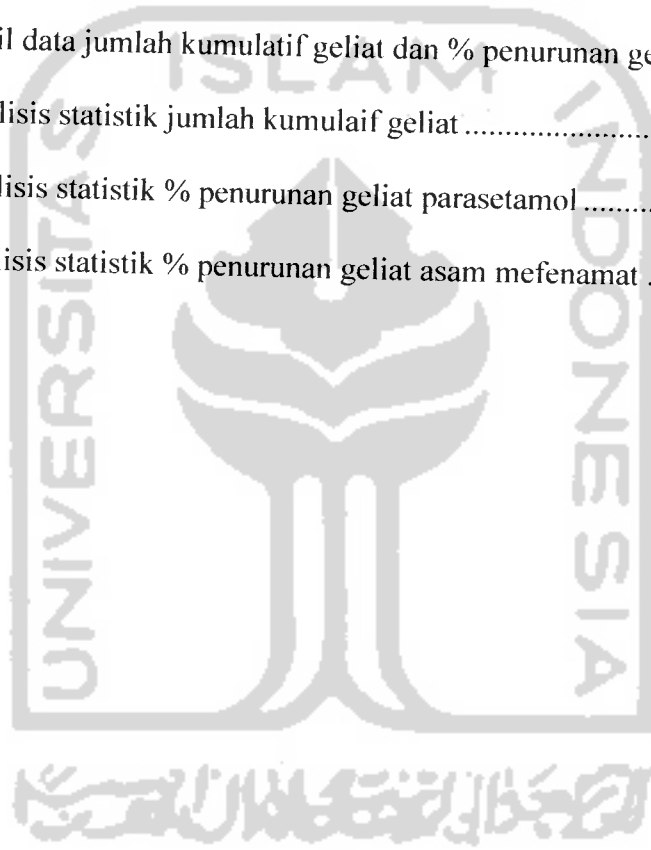


## DAFTAR GAMBAR

|   | Halaman |
|---|---------|
| Gambar 1. Skema metabolisme obat (Reaksi fasa I dan II) .....   | 11      |
| Gambar 2. Terjadinya nyeri; penghantaran impuls; lokalisasi dan rasa nyeri serta inhibisi nyeri endogen dalam bagan sederhana ..... | 16      |
| Gambar 3. Mediator yang dapat menimbulkan rangsang nyeri setelah kerusakan jaringan .....   | 19      |
| Gambar 4. Bagan kemungkinan pengaruh macam-macam obat terhadap nyeri .....  | 20      |
| Gambar 5. Rumus bangun parasetamol .....  | 28      |
| Gambar 6. Metabolisme parasetamol .....   | 29      |
| Gambar 7. Rumus struktur dari asam mefenamat .....  | 31      |
| Gambar 8. Metabolisme asam mefenamat .....  | 32      |
| Gambar 9. Histogram purata jumlah kumulatif geliat kontrol dan perlakuan parasetamol .....  | 50      |
| Gambar 10. Histogram purata jumlah kumulatif geliat kontrol dan perlakuan asam mefenamat .....                                      | 51      |
| Gambar 11. Histogram % penurunan geliat parasetamol .....   | 51      |
| Gambar 12. Histogram % penurunan geliat asam mefenamat .....  | 52      |

## DAFTAR LAMPIRAN

|   | Halaman |
|---|---------|
| Lampiran 1. Surat keterangan determinasi .....  | 64      |
| Lampiran 2. Data jumlah geliat mencit putih betina galur DDI pada berbagai<br>perlakuan ..... | 65      |
| Lampiran 3. Hasil data jumlah kumulatif geliat dan % penurunan geliat.....                    | 69      |
| Lampiran 4. Analisis statistik jumlah kumulaif geliat .....                                   | 71      |
| Lampiran 5. Analisis statistik % penurunan geliat parasetamol .....                           | 75      |
| Lampiran 6. Analisis statistik % penurunan geliat asam mefenamat .....                        | 77      |





**PENGARUH PRAPERLAKUAN SARI SAWI (*Brassica campestris* L.)  
TERHADAP EFEK ANALGETIK PARASETAMOL DAN  
ASAM MEFENAMAT PADA MENCIT PUTIH BETINA**

Penelitian mengenai pengaruh praperlakuan sari sawi (*Brassica campestris* L.) terhadap efek analgetik parasetamol dan asam mefenamat telah dilakukan pada mencit putih betina. Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap pola searah dengan hewan uji mencit putih betina, galur DDI, berat badan 20-30 gram, umur 2-3 bulan sebanyak 56 ekor yang terbagi atas 8 kelompok perlakuan. Kelompok I (kontrol) diberi larutan CMC Na 0,5 %. Kelompok II diberi parasetamol 65 mg/kg BB. Kelompok III diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB. Kelompok IV diberi sari sawi sebanyak 6,14 g/kg BB. Kelompok V diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 4 hari berturut-turut dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB. Kelompok VI diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 7 hari berturut-turut dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB. Kelompok VII diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 4 hari berturut-turut dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB. Kelompok VIII diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 7 hari berturut-turut dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB. Pengujian efek analgetik dilakukan dengan metode geliat. Hasil perhitungan % penurunan geliat yang diperoleh dibandingkan antar kelompok perlakuan dengan uji ANOVA, apabila terdapat perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji Tukey HSD dengan taraf kepercayaan 95 %. Hasil penelitian menunjukkan bahwa praperlakuan sari sawi dengan dosis 6,14 g/kg BB selama 4 hari dan 7 hari berturut-turut memberikan pengaruh terhadap % penurunan geliat parasetamol dan asam mefenamat dibandingkan kontrol positifnya ( $p < 0,05$ ).

Kata kunci : Efek analgetik, parasetamol, asam mefenamat, sari sawi.

**THE INFLUENCE OF GREEN MUSTARD CONCENTRATE  
(*Brassica campestris* L.) PRETREATMENT ON THE ANALGESIC EFFECT  
PARACETAMOL AND MEFENAMIC ACID  
IN THE ALBINO FEMALE MICE**

The influence of green mustard concentrate (*Brassica campestris* L.) pretreatment on the analgesic effect paracetamol and mefenamic acid in the albino female mice had been studied. This research used completely random project on one direction pattern with albino female mice, strain DDI, 20-35 gram weight, 2-3 months old, and totally are 56 mice which divided into 8 treatment groups. The group I (control) were given by CMC Na 0,5 %. The group II were given by paracetamol 65 mg/kg BW. The group III were given by mefenamic acid 65 mg/kg BW. The group IV were given by green mustard concentrate for 6,14 g/kg BW. The group V were given by green mustard concentrate for about 6,14 g/kg BW consecutive 4 days than are satisfied for about 20 hours after that are given paracetamol 65 mg/kg BW. The group VI were given green mustard concentrate for about 6,14 g/kg BW consecutive 7 days than were satisfied 20 hours and were given paracetamol 65 mg/kg BW. The group VII were given by green mustard concentrate for about 6,14 g/kg BW consecutive 4 days than are satisfied for about 20 hours after that are given mefenamic acid 65 mg/kg BW. The group VI were given green mustard concentrate for about 6,14 g/kg BW consecutive 7 days than were satisfied 20 hours and were given mefenamic acid 65 mg/kg BW. All the treatment are given orally. The examination of analgesic effect is done with writhing reflect method. The calculation outcomes of % writhing reduction among the groups were compared with ANOVA test and if there was any significant differences then it was continued by Tukey HSD test with the confidence level of 95 %. The calculation outcomes of the study showed that the pretreatment of green mustard concentrate 6,14 g/kg BW consecutive 4 days and 7 days gave an effect against the changes of % writhing reduction paracetamol and mefenamic acid values, if compared with positive control ( $p < 0,05$ ).

Key Words : Analgesic effect, paracetamol, mefenamic acid, green mustard concentrate.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Seseorang yang minum obat mengharapkan sesuatu khasiat dari obat yang diminumnya. Namun, tidak jarang obat yang diminum tidak berkhasiat, bahkan menimbulkan akibat yang tidak diinginkan. Jarang disadari, kejadian demikian akibat terjadi interaksi antara obat dengan obat atau obat dengan makanan tertentu (Anies, 2001).

Hasil penelitian polifarmasi terhadap pasien rumah sakit, terjadinya efek samping karena penggunaan 1-5 macam obat dilaporkan 3,5%. Itu diduga karena terjadi interaksi obat. Risikonya meningkat dengan penggunaan banyak obat, yaitu 54% (54 orang dari 100 pasien) kejadian pada pasien-pasien yang diberi 16-20 macam obat (Triwara, 2001).

Dewasa ini penggunaan analgetika sebagai penghilang rasa nyeri terasa makin meningkat. Hal ini dapat dilihat dari bermacam-macam sediaan analgetika yang beredar di pasaran. Diantaranya adalah sediaan analgetika yang mengandung bahan aktif parasetamol dan asam mefenamat. Di Indonesia parasetamol merupakan obat rumah tangga paling terkenal untuk pengobatan sendiri. Lebih dari 100 sediaan analgetika berisi parasetamol baik dalam bentuk tunggal maupun campuran beredar di Indonesia (Anonim, 2000).

Interaksi obat dengan obat sudah banyak diketahui, namun interaksi obat dengan makanan belum banyak diketahui. Adanya anggapan bahwa makanan yang dikonsumsi masyarakat bersifat aman akan membuat orang mengacuhkan makanan tersebut terhadap pemakaiannya bersama obat modern. Padahal sangat memungkinkan makanan mempengaruhi efek obat yang bersangkutan.

Meningkatnya penggunaan sayuran dari waktu ke waktu seiring dengan bertambahnya jumlah produk obat modern yang beredar di masyarakat tanpa pengetahuan tentang pemakaian obat secara tepat guna di kalangan masyarakat memungkinkan terjadinya interaksi diantara keduanya. Untuk mencegah adanya interaksi yang tidak dikehendaki, maka perlu penelitian terhadap kemungkinan interaksi antara sayuran dengan obat hasil sintesis tersebut.

Sawi bakso (ada juga yang menamakannya sawi Cina) merupakan jenis sawi yang paling banyak diujakan di pasar-pasar dewasa ini. Daun sawi ini banyak dikonsumsi oleh masyarakat karena mudahnya rasa sayuran ini diterima di lidah. Daun sawi merupakan sayuran famili *Brassicaceae*. Dimana hampir kebanyakan sayuran dalam golongan famili ini terdapat senyawa-senyawa tipe indol, yang merupakan hasil hidrolisis enzimatis indolik dari glukobrasicin oleh enzim myrosinase selama proses pencernaan berlangsung. Bahan-bahan yang terdapat dalam tipe indol (Indol-3-karbinol, indol-3-asetonitril dan 3,3-diindolilmetan) dikenal sebagai penginduksi enzim (Mc Dannel dkk, 1987 *cit* Noordhoek dan van Bladeren, 1991).

Berdasarkan hal-hal diatas timbul suatu dugaan akan adanya interaksi parasetamol ataupun asam mefenamat dengan daun sawi. Dugaan ini berdasarkan atas daun sawi di dalam tubuh bisa mempercepat kerja enzim (penginduksi enzim), seperti dijelaskan dalam hasil penelitian Zulfia (2002) yang menyatakan bahwa praperlakuan jus sawi pada dosis 40 mg/kg BB selama 4 dan 7 hari berturut-turut akan menurunkan harga parameter  $t_{maks}$ , AUC, dan  $C_{maks}$ , tetapi meningkatkan harga parameter  $K_a$ ,  $Vd_{ss}/F$ , dan  $Cl/F$  dari sulfametoksazol dibanding dengan kontrol positifnya. Dan dari harga klirens yang mengalami kenaikan dapat disimpulkan bahwa jus sawi pada dosis yang digunakan dapat mempengaruhi parameter farmakokinetika sulfametoksazol, bahkan ada kemungkinan sawi dapat menginduksi enzim yang memetabolisme sulfametoksazol.

Penelitian ini merupakan salah satu upaya untuk mengungkapkan interaksi obat makanan yang lebih jauh dan dapat digunakan untuk menilai apakah interaksi ini menguntungkan atau merugikan bagi efektivitas dan efisiensi pengobatan.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka timbul permasalahan sebagai berikut :

Apakah praperlakuan sari sawi dapat mempengaruhi efek analgetik parasetamol dan asam mefenamat pada mencit putih betina ?



### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh praperlakuan sari sawi terhadap efek analgetik parasetamol dan asam mefenamat pada mencit putih betina.



## **BAB II**

### **STUDI PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Pustaka**

##### **1. Interaksi obat**

Pada penulisan resep sering beberapa obat diberikan secara bersamaan, maka mungkin terdapat obat yang kerjanya berlawanan. Dalam hal ini obat pertama dapat memperkuat atau memperlemah, memperpanjang atau memperpendek kerja obat kedua (Mutschler, 1986).

Secara singkat dapat dikatakan interaksi obat terjadi jika suatu obat mengubah efek obat lainnya (Harkness, 1989). Kemungkinan terjadinya peristiwa interaksi harus selalu dipertimbangkan dalam klinik, pada waktu dua obat atau lebih diberikan secara bersamaan atau hampir bersamaan. Interaksi dapat membawa dampak yang merugikan kalau terjadinya interaksi tersebut sampai tidak dikenali sehingga tidak dapat dilakukan upaya optimalisasi (Suryawati, 1995). Akibat yang tidak dikehendaki dari peristiwa interaksi ini ada dua kemungkinan, yakni meningkatnya efek toksik atau efek samping obat, atau berkurangnya efek klinik yang diharapkan (Anonim, 2000).

Beberapa dari interaksi ini, seperti inhibisi dan induksi oleh satu obat terhadap enzim yang diperlukan oleh proses metabolisme dari obat lain, akibatnya dapat meningkatkan atau menurunkan efek obat lain tersebut (Levine, 1978).

Secara garis besar terjadinya interaksi obat melalui tiga cara, yaitu (1) interaksi antarobat karena tidak dapat dicampur, disebut interaksi farmasetika atau inkompatibilitas; (2) interaksi antarobat karena obat yang satu menaikkan atau menurunkan penyerapan (absorpsi), metabolisme, penyebaran (distribusi) di tubuh, dan pembuangan (ekskresi), obat lain, dinamakan interaksi farmakokinetika; dan yang ketiga dinamakan interaksi farmakodinamika, karena obat-obat yang berinteraksi berebut tempat yang sama untuk bereaksi di dalam tubuh (Triwara, 2001).

Interaksi farmasetik merupakan interaksi fisiko-kimiawi antar obat sehingga mengubah aktifitas farmakologiknya (Suryawati, 1995). Bila obat-obat tersebut dicampur akan terjadi interaksi secara langsung, baik secara kimiawi maupun secara fisika. Interaksi itu dapat dilihat, ditandai antara lain dengan terbentuk endapan, dapat pula berupa perubahan warna dan lain-lain atau dapat tidak terlihat apa pun. Umumnya interaksi seperti ini menjadikan obat tidak aktif lagi (Triwara, 2001).

Interaksi farmakokinetika merupakan interaksi antar obat karena obat yang satu menurunkan atau bahkan dapat menaikkan kadar obat kedua dalam cairan darah, dengan jalan mempengaruhi penyerapan (absorpsi), metabolisme, penyebaran (distribusi) di tubuh, dan pembuangan atau ekskresinya. Akibatnya, obat kedua tidak aktif atau justru menjadi lebih kuat kerjanya atau dapat lebih toksik (Triwara, 2001).

Interaksi pada proses absorpsi dapat terjadi akibat perubahan harga pH obat pertama. Selanjutnya pengaruh absorpsi suatu obat kedua mungkin terjadi akibat



perpanjangan atau pengurangan waktu huni dalam saluran cerna atau akibat pembentukan kompleks (Mutschler, 1986).

Interaksi dalam proses distribusi terjadi terutama bila obat dengan ikatan protein yang lebih kuat menggeser obat lain dengan ikatan protein yang lebih lemah dari tempat ikatannya pada protein plasma. Akibatnya, kadar obat bebas yang tergeser ini akan lebih tinggi dalam darah dengan segala konsekuensinya, terutama terjadinya peningkatan efek toksik (Suryawati, 1995).

Interaksi dalam proses metabolisme dapat terjadi dengan dua kemungkinan, yakni pemacuan enzim atau penghambatan enzim. Suatu obat presipitan dapat memacu metabolisme obat lain (obat objek) sehingga mempercepat eliminasinya. Dari berbagai reaksi metabolisme obat, yang paling mudah dipacu adalah reaksi oksidasi fase I yang dikatalisir oleh enzim sitokrom P-450 dalam mikrosom hepar. Pemacuan dapat melalui mekanisme pemacuan aktifitas enzim, atau dengan menghambat kecepatan degradasinya. Pemacuan enzim akan menyebabkan obat dieliminasi lebih cepat, yang dapat bermakna klinik. Peningkatan kecepatan eliminasi akan diikuti dengan menurunnya kadar obat dalam darah dengan segala konsekuensinya. Obat yang dapat memacu enzim metabolisme obat disebut sebagai *enzyme inducer*. Metabolisme suatu obat juga dapat dihambat oleh obat lain. Obat yang punya kemampuan untuk menghambat enzim yang memetabolisir obat lain dikenal sebagai penghambat enzim (*enzyme inhibitor*). Senyawa ini mengikat

molekul sitokrom P-450 sehingga menghambat metabolisme senyawa lain (Suryawati, 1995).

Interaksi pada eliminasi melalui ginjal dapat terjadi akibat perubahan harga pH dalam urin atau karena persaingan tempat ikatan pada sistem transpor yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif (Mutschler, 1986).

Interaksi farmakodinamika hanya diharapkan jika zat berkhasiat yang saling mempengaruhi bekerja sinergis atau antagonis pada suatu reseptor, pada suatu organ sasaran atau pada suatu rangkaian pengaturan (Mutschler, 1986). Berbeda dengan interaksi farmakokinetik, interaksi farmakodinamik seringkali dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, karena penggolongan obat memang berdasarkan persamaan efek farmakodinamiknya (Setiawati, 1999). Karena itu, interaksi farmakodinamika dapat diperkirakan kejadiannya sehingga dapat dihindari (Triwara, 2001).

Mekanisme interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik ternyata tidak selamanya berdiri sendiri-sendiri. Adakalanya interaksi tersebut terjadi karena kedua mekanisme tersebut, sehingga untuk ini yang penting adalah mengevaluasi atau mengobservasi efek yang terjadi (Suryawati, 1995).

## **2. Interaksi obat dengan makanan**

Pengetahuan mengenai pengaruh makanan terhadap kerja obat masih sangat kurang. Karena itu, pada banyak bahan obat, masih belum jelas bagaimana pengaruh pemberian makanan pada saat yang sama terhadap kinetika obat. Pada sejumlah

senyawa makanan menyebabkan penundaan absorpsi karena perubahan pH dalam lambung serta perubahan motilitas usus (Mutschler, 1986).

Pada sejumlah bahan obat, makanan menghambat absorpsi disebabkan adanya perubahan keasaman lambung dan perubahan pergerakan usus. Peristiwa sebaliknya dapat terjadi pada bahan obat yang larut dalam lemak, akan meningkat absorpsinya bila diberikan pada waktu yang sama dengan makanan (Triwara, 2001).

Tentang pengaruh komponen makanan terhadap biotransformasi bahan obat, telah banyak percobaan dilakukan pada hewan percobaan, tetapi pada manusia hanya sedikit. Induktor enzim dalam makanan, misalnya dalam daging yang dibakar dengan menggunakan arang, mempercepat metabolisme bahan obat (Mutschler, 1986).

### **3. Metabolisme**

Pada dasarnya tiap obat merupakan zat asing untuk tubuh yang tidak diinginkan, karena dapat merusak sel dan mengganggu fungsi tubuh. Oleh karena itu, tubuh akan berusaha merombak zat asing ini menjadi metabolit yang tak aktif lagi dan sekaligus bersifat lebih hidrofil agar memudahkan proses ekskresinya oleh ginjal (Tjay dan Rahardja, 2002).

Kebanyakan metabolisme berlangsung di hati, walaupun ada beberapa yang terjadi di tempat lain (misalnya suxamethonium di plasma; insulin dan vitamin D di ginjal; sitosin arabinosa, siklofosamid, dan obat sitotoksik lainnya di banyak sel;

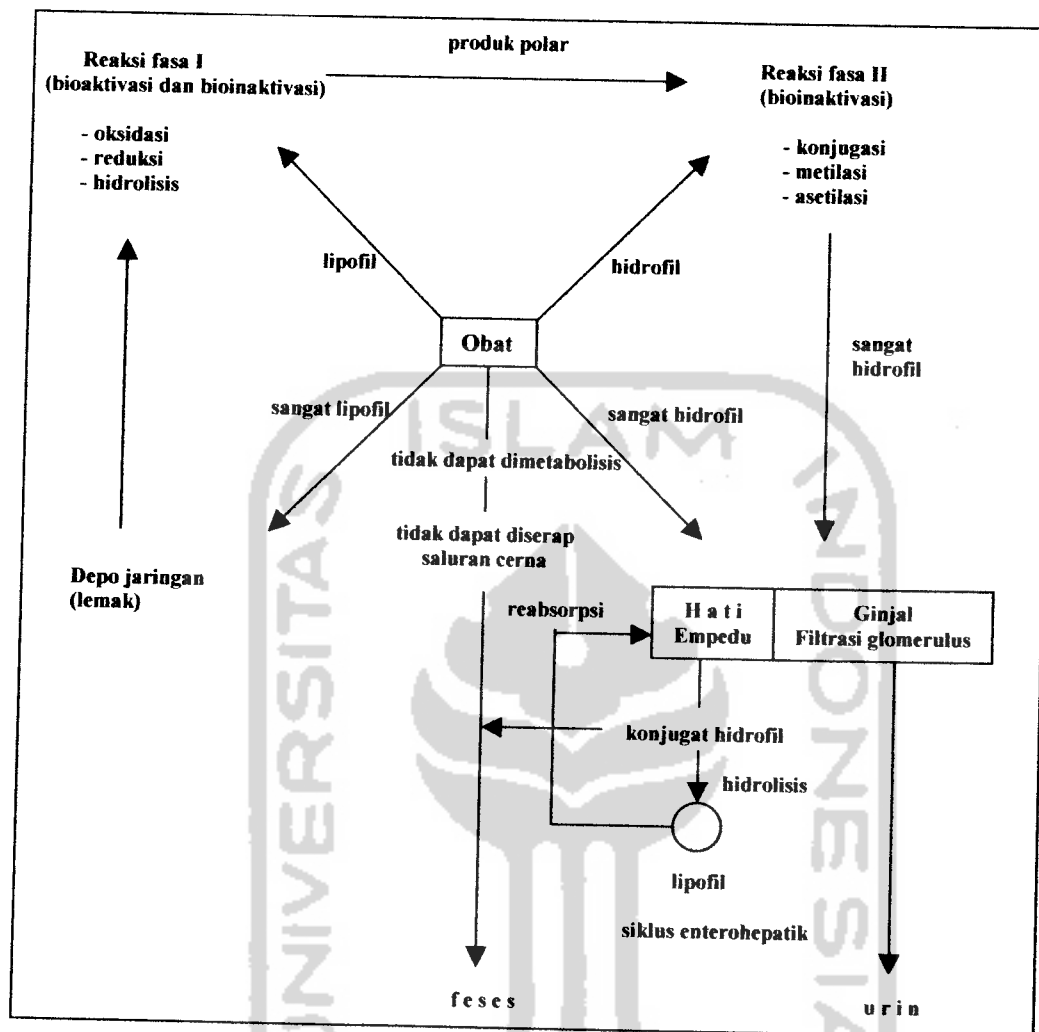
dan asetilkolin dan neurotransmitter lainnya pada sinaps) (Grahame-Smith dan Aronson, 1992).

Biotransformasi atau metabolisme obat ialah proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi dan dikatalisis oleh enzim. Pada proses ini molekul obat diubah menjadi lebih polar, artinya lebih mudah larut dalam air dan kurang larut dalam lemak sehingga lebih mudah diekskresi melalui ginjal. Selain itu, umumnya obat menjadi inaktif, sehingga biotransformasi sangat berperan dalam mengakhiri kerja obat. Tetapi ada obat yang metabolitnya sama aktif, lebih aktif, atau lebih toksik. Ada obat yang merupakan calon obat (prodrug) justru diaktifkan oleh enzim biotransformasi ini. Metabolit aktif akan mengalami biotransformasi lebih lanjut dan/atau diekskresi sehingga kerjanya berakhir (Setiawati dkk, 1999).

Suatu obat dapat menimbulkan respons biologis dengan melalui dua jalur, yaitu :

- (1) Obat aktif setelah masuk ke peredaran darah, langsung berinteraksi dengan reseptor dan menimbulkan respons biologis.
- (2) Pra-obat setelah masuk ke peredaran darah mengalami proses metabolisme menjadi obat aktif, berinteraksi dengan reseptor dan menimbulkan respons biologis (bioaktivasi) (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Biotransformasi terjadi terutama dalam hati dan hanya dalam jumlah yang sangat rendah terjadi dalam organ lain (misalnya dalam usus, ginjal, paru-paru, limpa, otot, kulit atau dalam darah) (Mutschler, 1986).



Gambar 1. Skema metabolisme obat (Reaksi fasa I dan II) (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Jalur biotransformasi obat dibedakan atas reaksi fase I dan fase II. Yang termasuk reaksi fase I ialah oksidasi, reduksi, dan hidrolisis. Reaksi fase I ini mengubah obat menjadi metabolit yang lebih polar, yang dapat bersifat inaktif, kurang aktif, atau lebih aktif daripada bentuk aslinya. Banyak bukti mengungkapkan bahwa reaksi fase I dapat bertindak sebagai substrat untuk memetabolisme fase II.

Reaksi fase II, yang disebut juga reaksi sintetik, merupakan konjugasi obat atau metabolit hasil reaksi fase I dengan substrat endogen misalnya asam glukuronat, sulfat, asetat, atau asam amino. Hasil konjugasi ini bersifat lebih polar dan lebih mudah terionisasi sehingga lebih mudah diekskresi. Metabolit hasil konjugasi biasanya tidak aktif kecuali untuk *prodrug* tertentu. Tidak semua obat dimetabolisme melalui kedua fase reaksi tersebut ada obat yang mengalami reaksi fase I saja (satu atau beberapa macam reaksi). Tetapi, kebanyakan obat dimetabolisme melalui beberapa reaksi sekaligus atau secara berurutan menjadi beberapa macam metabolit (Setiawati dkk, 1999; Gibson dan Skett, 1991).

Metabolisme obat pada dasarnya dipengaruhi oleh factor spesies, genetic, jenis kelamin, umur, serta jumlah bahan-bahan kimia yang dimakan baik sengaja atau tidak dari yang terpapar di lingkungan yang jumlahnya makin lama makin meningkat, karena alasan medis maupun sebagian dari gaya hidupnya. Bahan-bahan kimia ini berasal dari berbagai sumber dan meliputi produk-produk farmasetik, kosmetik, bahan tambahan pada makanan, bahan kimia industri dan makanan (Gibson dan Skett, 1991).

#### **4. Induksi enzim**

Kadang-kadang pemberian terlebih dahulu atau secara bersama-sama suatu senyawa, khususnya senyawa-senyawa yang larut baik dalam lemak dengan masa kontak dalam hati yang lama, mampu menginduksi peningkatan pembentukan enzim-enzim yang terlibat pada biotransformasi sehingga dapat meningkatkan

kecepatan metabolisme obat dan memperpendek masa kerja obat (Siswandono dan Soekardjo, 2000; Mutschler, 1986).

Setiap reaksi metabolisme dikatalisis oleh beberapa jenis enzim yang berbeda dalam spesifitas substratnya dan kemampuannya untuk diinduksi (ditentukan secara genetik). Oleh karena itu, tergantung dari jenis enzim yang diinduksinya, suatu zat penginduksi dapat mempercepat metabolisme beberapa obat tetapi tidak mempengaruhi metabolisme obat-obat lain (Setiawati dkk, 1999).

Peningkatan aktivitas enzim metabolisme obat-obat tertentu atau proses induksi enzim mempercepat proses metabolisme dan menurunkan kadar obat bebas dalam plasma sehingga efek farmakologis obat menurun dan masa kerjanya menjadi lebih singkat. Induksi enzim juga mempengaruhi toksisitas beberapa obat karena dapat meningkatkan metabolisme dan pembentukan metabolit reaktif. Contoh : induksi enzim sitokrom P-450 oleh fenobarbital akan meningkatkan oksidasi asetaminofen, sehingga pembentukan metabolit reaktif imidokuinon meningkat dan efek hepatotoksitasnya menjadi lebih besar (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Walaupun mekanisme molekul secara tepat dari induksi sitokrom P-450 sekarang ini tidak dimengerti sepenuhnya, telah banyak dilakukan upaya dalam mencoba merasionalisasi respon induktif enzim-enzim pemetabolisme obat dalam jaringan hati. Induksi metabolisme dapat timbul sebagai akibat meningkatnya sintesis, berkurangnya peruraian, aktivasi komponen-komponen yang ada sebelumnya atau kombinasi ketiga proses ini (Gibson dan Skett, 1991).

Suatu ciri menarik dari beberapa substrat-substrat obat tertentu yang berbeda secara kimia adalah kemampuan mereka dalam pemberian obat secara berulang untuk menginduksi sitokrom P-450 dengan menaikkan laju sintesisnya atau mengurangi laju degradasinya. Induksi ini berakibat pada suatu akselerasi metabolisme dan biasanya penurunan dalam kerja farmakologik penginduksi dan juga obat-obat yang diberikan bersamanya. Namun, berkenaan dengan obat-obat yang ditransformasi secara metabolik menjadi metabolit-metabolit reaktif, induksi enzim kemungkinan memperbesar toksisitas jaringan yang dimediasi metabolit (Correia, 2001).

Peningkatan sintesis P-450 memerlukan penambahan transkripsi dan translasi. Suatu reseptor sitoplasmik (disebut AhR) untuk hidrokarbon-hidrokarbon polisiklik aromatik (misalnya, benzo(a)piren, dioksin) telah diidentifikasi, dan ditranslokasi kompleks penginsuksi-reseptor ke dalam nukleus dan berikutnya dari elemen pengatur gen telah didokumentasi. Enzim-enzim P-450 kemungkinan juga diinduksi dengan stabilisasi, yaitu penurunan degradasi (Correia, 2001).

Beberapa cara telah dikemukakan untuk mengkaji induksi pada manusia diantaranya (1) meningkatkan klirens obat, (2) menurunkan waktu paruh plasma, (3) peningkatan  $\beta$ -glutamiltransferase dalam plasma (Gibson dan Skett, 1991).

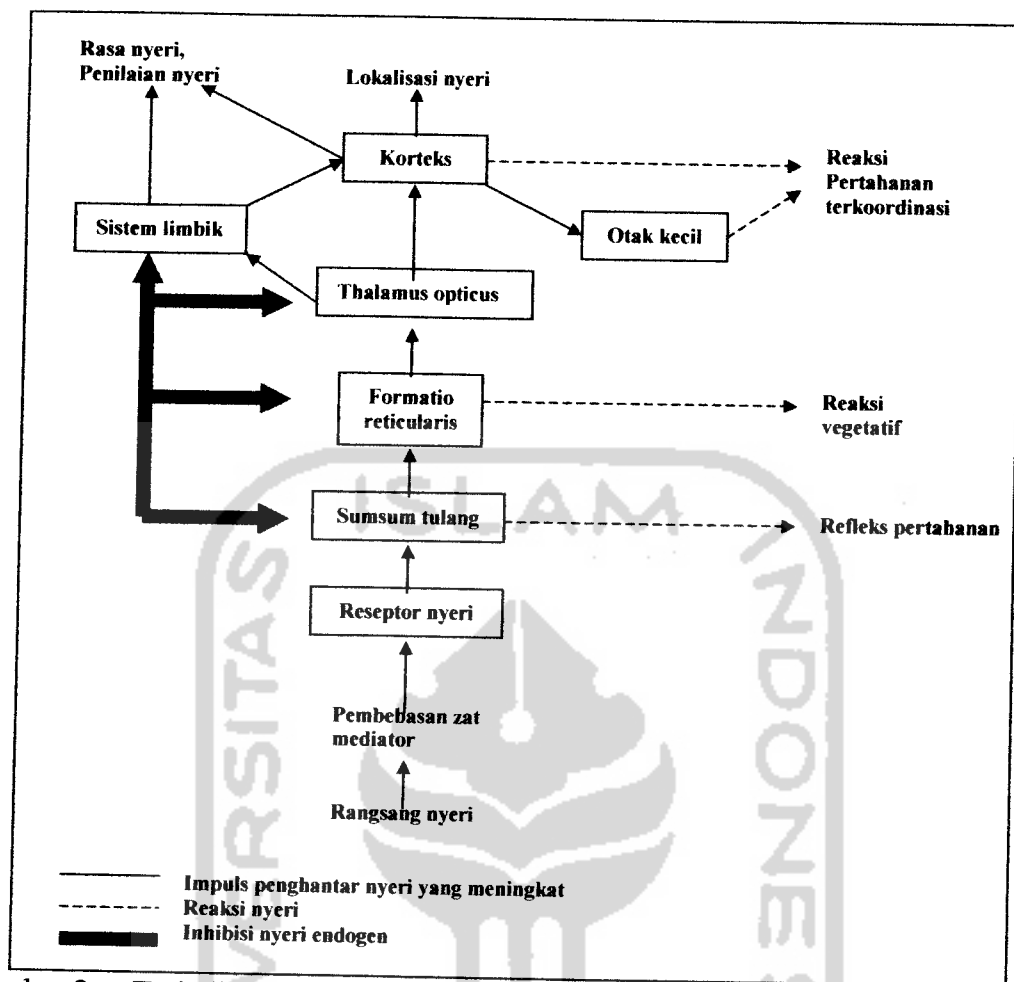
## **5. Patofisiologi nyeri**

Nyeri terjadi jika organ tubuh, otot, atau kulit terluka oleh benturan, penyakit, keram, atau bengkak. Rangsangan penimbul nyeri umumnya punya kemampuan



menyebabkan sel-sel melepaskan enzim proteolitik (pengurai protein) dan polipeptida yang merangsang ujung saraf yang kemudian menimbulkan impuls nyeri. Senyawa kimia dalam tubuh yang disebut prostaglandin beraksi membuat ujung saraf menjadi lebih sensitive terhadap rangsangan nyeri oleh polipeptida ini (Ikawati, 2003). Nyeri dapat merupakan gejala dari hampir semua penyakit. Walaupun kadang-kadang sangat menyiksa, nyeri sangat berharga sebagai petunjuk untuk membantu diagnosis dan sebagai peringatan tentang adanya sesuatu yang tidak beres pada tubuh (Harkness, 1989).

Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis (kalor, listrik), dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Rangsangan tersebut memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri. Mediator nyeri antara lain dapat mengakibatkan reaksi radang dan kejang-kejang, yang mengaktifasi reseptor nyeri di ujung-ujung saraf bebas di kulit, mukosa dan jaringan lain. Dari sini rangsangan disalurkan ke otak melalui jaringan lebat dari tajuk-tajuk neuron dengan amat banyak sinaps melalui sumsum-belakang, sumsum-lanjutan, dan otak tengah. Dari thalamus (*opticus*) impuls kemudian diteruskan ke pusat nyeri di otak besar, dimana impuls dirasakan sebagai nyeri (Tjay dan Rahardja, 2002).



Gambar 2. Terjadinya nyeri; penghantaran impuls; lokalisasi dan rasa nyeri serta inhibisi nyeri endogen dalam bagan sederhana (dimodifikasi menurut Hackenthal) (Mutschler, 1986).

Berdasarkan lokasi asalnya, nyeri dapat dikategorikan menjadi beberapa kelas yaitu: nyeri somatik, viseral, dan neuropatik. Nyeri somatik adalah nyeri yang berlokasi di sekitar otot atau kulit, umumnya berada di permukaan tubuh. Nyeri viseral adalah nyeri yang terjadi di dalam rongga dada atau rongga perut. Sedangkan nyeri neuropatik terjadi pada saluran saraf sensorik (Ikawati, 2003).

Kondisi yang menyebabkan nyeri viseral antara lain adalah iskemia (kekurangan darah) pada organ atau jaringan tubuh (seperti pada penyakit angina

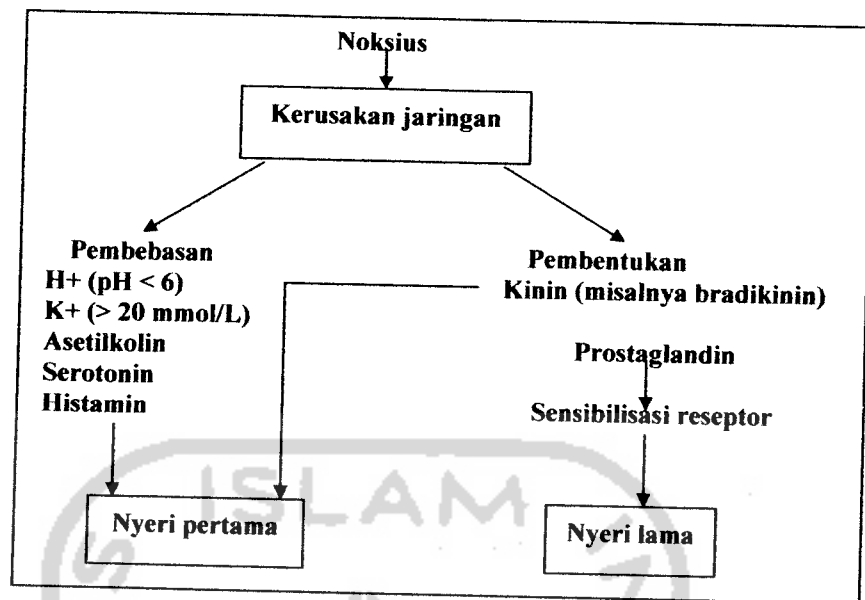
ectoris atau serangan jantung), kejang otot perut, regangan fisik suatu organ, regangan pada usus, dan sebagainya yang semuanya terjadi di dalam rongga perut atau dada. Tidak seperti nyeri somatik, nyeri visceral ini umumnya tidak dapat dirasakan secara tepat lokasinya, kadang terasa seperti di berbagai tempat pada kulit atau otot, tapi sebenarnya berada di dalam rongga badan (Ikawati, 2003).

Seperti telah disebutkan, rangsang yang cukup untuk menimbulkan rasa nyeri ialah kerusakan jaringan atau gangguan metabolisme jaringan. Di sini senyawa tubuh sendiri dibebaskan dari sel-sel yang rusak, yang disebut zat nyeri (mediator nyeri), yang menyebabkan perangsangan reseptor nyeri (Mutschler, 1986).

Yang termasuk 'zat nyeri' yang potensinya kecil adalah ion hydrogen. Demikian pula berbagai neurotransmitter dapat bekerja sebagai zat nyeri pada kerusakan jaringan. Histamin pada konsentrasi relatif tinggi ( $10^{-8}$  g/L) terbukti sebagai zat nyeri. Asetilkolin pada konsentrasi rendah mensensibilisasi reseptor nyeri terhadap zat nyeri lain, sehingga senyawa ini bersama-sama dengan senyawa yang dalam konsentrasi yang sesuai secara sendiri tidak berkhasiat, dapat menimbulkan nyeri. Pada konsentrasi tinggi, asetilkolin bekerja sebagai zat nyeri yang berdiri sendiri. Serotonin merupakan senyawa yang menimbulkan nyeri yang paling efektif dari kelompok transmitter. Sebagai kelompok senyawa penting lain dalam hubungan ini adalah kinin, khususnya bradikinin, yang termasuk senyawa penyebab nyeri terkuat. Prostaglandin, yang dibentuk lebih banyak dalam peristiwa nyeri,

mensensibilisasi reseptor nyeri dan di samping itu menjadi penentu dalam nyeri lama (Mutschler, 1986).

Mediator-mediator nyeri terdiri dari antara lain histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien dan prostaglandin-prostaglandin. Bradikinin adalah polipeptida (rangkaian asam amino) yang dibentuk dari protein plasma. Prostaglandin mirip strukturnya dengan asam lemak dan terbentuk dari *asam arachidonat*. Menurut perkiraan, zat-zat ini meningkatkan kepekaan ujung saraf sensoris bagi rangsangan nyeri yang diakibatkan oleh mediator lainnya. Zat-zat ini, juga bradikinin, berkhasiat vasodilatasi kuat dan memperbesar permeabilitas kapiler yang mengakibatkan radang dan udem. Mungkin sekali zat-zat ini bekerja juga sebagai mediator demam (Tjay dan Rahardja, 2002). Prostaglandin hanya berperan pada nyeri yang berkaitan dengan kerusakan jaringan atau inflamasi. Penelitian telah membuktikan bahwa prostaglandin menyebabkan sensitisasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanik dan kimiawi. Jadi prostaglandin menimbulkan hiperalgesia, kemudian mediator kimiawi seperti bradikinin dan histamin merangsangnya dan menimbulkan nyeri yang nyata (Wilmana, 1995).



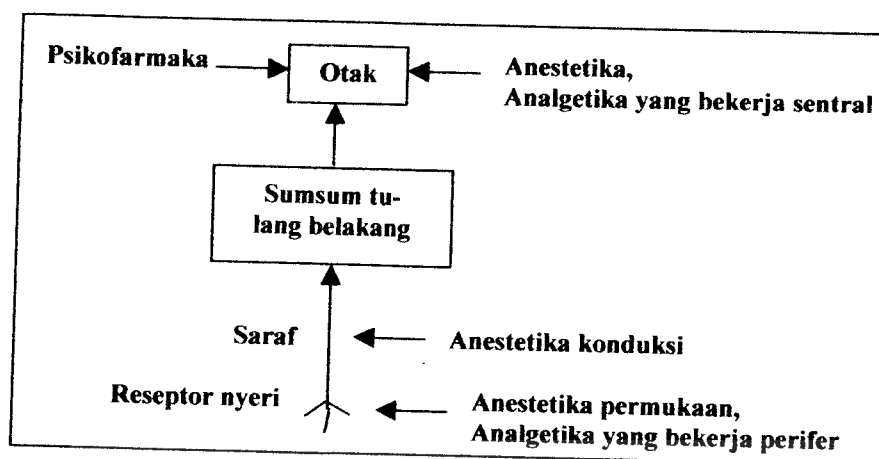
Gambar 3. Mediator yang dapat menimbulkan rangsang nyeri setelah kerusakan jaringan (menurut Thews, Mutschler, dan Vaupel) (Mutschler, 1986).

Berdasarkan proses terjadinya, rasa nyeri dapat dilawan dengan beberapa cara, yakni:

- (1) merintangi terbentuknya rangsangan pada reseptor nyeri perifer, dengan analgetika perifer
- (2) merintangi penyaluran rangsangan di saraf-saraf sensoris, misalnya dengan anestetika lokal,
- (3) blokade pusat nyeri di SSP dengan analgetika sentral (narkotika) atau dengan anestetika umum (Tjay dan Rahardja, 2002).

## 6. Analgetika

Analgetika adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik meringankan atau menekan rasa nyeri, tanpa memiliki kerja anestesi umum (Mutschler, 1986).



Gambar 4. Bagan kemungkinan pengaruh macam-macam obat terhadap nyeri (menurut Keldel) (Mutschler, 1986).

Obat-obat analgetika adalah kelompok obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi rasa nyeri. Efek ini dapat dicapai dengan berbagai cara, seperti menekan kepekaan reseptor rasa nyeri terhadap rangsang nyeri mekanik, termik, listrik atau kimiawi di pusat atau perifer, atau dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin sebagai mediator sensasi nyeri. Kelompok obat ini terbagi ke dalam golongan analgetika kuat (analgetika narkotik) yang bekerja secara sentral terhadap system syaraf pusat dan analgetika lemah (analgetika non-narkotik) yang bekerja secara perifer (Wattimena dkk, 1993).

#### a. Analgetika narkotik

Zat-zat ini memiliki daya menghalang nyeri yang kuat sekali dengan titik kerja terletak di SSP. Mereka umumnya mengurangi kesadaran (sifat meredakan dan menidurkan) dan menimbulkan perasaan nyaman (euphoria). Lagipula mengakibatkan toleransi dan kebiasaan (habituasi), serta ketergantungan fisik dan

psikis (“ketagihan, adiksi”) dengan gejala abstinensi bila pengobatan dihentikan (Tjay dan Rahardja, 2002).

Atas dasar kerjanya, obat-obat ini dapat dibagi dalam 3 kelompok, yakni :

(1) agonis opiat, yang dapat dibagi dalam :

alkaloida candu : morfin, kodein, heroin, nicomorfin

zat-zat sintetis : metadon dan derivat-derivatnya (dekstromoramida, propoksifen, beztramida), petidin dan derivatnya (fentanil, sufentanil), dan tramadol.

Cara kerja obat-obat ini sama dengan morfin, hanya berlainan mengenai potensi dan lama kerjanya, efek samping dan risiko akan kebiasaan dengan ketergantungan fisik.

(2) Antagonis opiat : nalokson, nalorfin, pentazosin, buprenorfin, dan nalbufin. Bila digunakan sebagai analgetika, obat ini dapat menduduki salah satu reseptor.

(3) Kombinasi. Zat-zat ini juga mengikat pada reseptor opioid, tetapi tidak mengaktivasi kerjanya dengan sempurna (Tjay dan Rahardja, 2002).

b. Analgetika perifer (non-narkotik)

Obat-obat ini juga dinamakan analgetika perifer, karena tidak mempengaruhi SSP, tidak menurunkan kesadaran atau mengakibatkan ketagihan. Semua analgetika perifer memiliki pula kerja antipiretik , yakni menurunkan suhu badan pada keadaan demam, maka disebut pula analgetika antipiretik. Khasiatnya berdasarkan

rangsangannya terhadap pusat pengatur kalor di hipotalamus, yang mengakibatkan vasodilatasi perifer (di kulit) dengan bertambahnya pengeluaran kalor dan disertai keluarnya banyak keringat (Tjay dan Rahardja, 2002).

Terkecuali antipirin, parasetamol, fenasetin dan glafenin, semua analgetika perifer memiliki kerja anti-radang pula. Pada asetosal, amidopirin, ibuprofen dan asam mefenaminat khasiat anti-radangnya sama kuatnya dengan kerja analgetiknya, maka obat-obat ini dapat digunakan sebagai obat anti-nyeri maupun sebagai obat rematik (Tjay dan Rahardja, 2002).

Secara kimiawi, analgetika perifer dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yakni :

- (1) parasetamol;
- (2) salisilat: asetosal, salisilamida dan benorilat;
- (3) penghambat prostaglandin (NSAID's): ibuprofen dan lain-lain;
- (4) derivat-derivat antranilat: mefenaminat, asam nifluminat, glafenin, floktafenin;
- (5) derivat-derivat pirazon: aminofenazon, isopropilfenazon, isopropilaminofenazon, dan metamizol;
- (6) lainnya: benzidamin

(Tjay dan Rahardja, 2002).



## 7. Metode penapisan aktivitas analgetik

Rasa sakit sangat sukar didefinisikan dan diukur. Meskipun demikian, telah diusahakan berbagai cara untuk mengetahui besarnya rasa sakit dengan menggunakan hewan uji. Pengukuran ini akan berguna bagi manusia dalam menemukan obat yang berkhasiat untuk menghilangkan rasa sakit (Turner, 1965).

Turner (1965) membagi metode pengujian daya analgetik menjadi 2, yaitu berdasarkan jenis analgetiknya masing-masing metode tersebut, diuraikan secara singkat dibawah ini.

### a. Analgetik narkotik

Metode penapisan aktivitas analgetik narkotik antara lain, sebagai berikut :

#### 1) Metode jepitan ekor

Satu kelompok mencit disuntik dengan senyawa yang diuji dengan dosis tertentu secara subkutan atau intravena, 30 menit kemudian jepitan dipasang pada pangkal ekor selama 30 menit. Mencit yang kesakitan akan berusaha melepaskan jepitan dengan menggigit jepitan tersebut. Analgetik menyebabkan mencit tahan terhadap jepitan. Dalam rentang waktu tertentu jepitan dipasang kembali. Analgetik mempunyai efek positif bila subyek uji tidak ada usaha melepaskan jepitan selama 15 menit pada 3 kali pengamatan. Metode ini lebih baik daripada uji dengan menggunakan metode lempeng panas (*hot plate*) karena rangsang yang diberikan tidak bersifat merusak (pada metode *hot plate*, panas yang diberikan bersifat merusak).

## 2) Metode pengukuran tekanan

Alat yang digunakan dalam metode ini adalah sebuah alat untuk mengukur tekanan yang diberikan pada tikus secara seragam. Alat tersebut terdiri dari 2 *syringe* yang dihubungkan ujung dengan ujung lain yang rata-rata bersifat elastis-fleksibel dan terdapat pipa plastik yang diisi dengan sebuah cairan. Sisi pipa dihubungkan dengan manometer. Syringe pertama diletakkan pada posisi vertikal dengan ujung menghadap ke atas. Ekor tikus diletakkan dibawah penghisap syringe. Saat tekanan diberikan pada penghisap dari syringe yang kedua, tekanan ini akan berhubungan dengan system hidrolis pada syringe yang pertama lalu dengan ekor tikus. Tekanan yang sama pada syringe yang kedua selanjutnya akan meningkatkan tekanan pada ekor tikus. Skala pada manometer akan berubah ketika tikus memberikan respon. Respon tikus yang pertama adalah meronta-ronta kemudian akan mengeluarkan suara (mencicit) tanda kesakitan.

## 3) Metode induksi nyeri dengan rangsang panas

Alat yang digunakan dalam metode ini adalah sebuah lempeng panas (*hot plate*) yang terdiri dari silinder untuk mengendalikan. *Hot plate* bersuhu antara 50-55°C, dilengkapi dengan pemanas yang berisi campuran sebanding antara aseton dan dietil formiat yang mendidih. Hewan percobaan ditempatkan diatas lempeng panas dengan suhu tetap sebagai stimulus nyeri, sehingga akan memberikan respon dalam bentuk mengangkat atau menjilat telapak kaki depan, belakang atau meloncat. Selang waktu antara pemberian stimulus nyeri dengan terjadinya respon yang disebut

waktu reaksi dapat diperpanjang oleh pengaruh obat-obat analgetik. Perpanjangan waktu reaksi selanjutnya dapat dijadikan sebagai ukuran dalam mengevaluasi aktivitas analgetik.

#### 4) Metode potensi petidin

Metode ini kurang baik, dibutuhkan hewan uji dalam jumlah yang besar untuk melakukan uji ini. Tiap kelompok tikus terdiri dari 20 ekor, setengah kelompok dibagi 3 bagian, diberi petidin dengan dosis berturut-turut: 2, 4 dan 8 mg/kg. Setengah kelompok yang lain diberi petidin dengan senyawa uji dengan dosis 25% dari  $LD_{50}$ . Persentase analgetik dihitung dengan bantuan metode rangsang panas.

#### 5) Metode antagonis nalorfin

Uji analgetik dengan metode ini dibuat untuk menunjukkan aksi dari obat-obat seperti morfina. Hewan uji yang bisa digunakan dalam metode ini adalah tikus, mencit, anjing. Hewan uji diberi obat dengan dosis toksik kemudian segera diikuti dengan pemberian nalorfin (0,5-10,0 mg/kg BB) secara intravena. Sebuah obat yaitu piritramid dapat menyebabkan respon seperti hilangnya refleks yang benar pada refleks kornea dan refleks bradipnea. Efek tersebut dapat dilawan dengan pemberian nalorfin 1,25 mg/kg BB yang disuntikkan secara intravena. Teori menyebutkan bahwa nalorfin dapat menyebabkan ikatan antara morfina dengan reseptornya terlepas, sehingga meniadakan efek morfina.



#### 6) Metode kejang oksitosin

Oksitosin adalah hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pituitari posterior, dapat menyebabkan kontraksi uterin sehingga menimbulkan kejang. Respon kejang meliputi kontraksi abdominal, sehingga menarik pinggang dan kaki belakang. Penurunan kejang diamati dan ED<sub>50</sub> dapat diperkirakan. Selain morfina senyawa analgetik yang biasa diuji dengan metode ini adalah heroin, metadon dan meperidin.

#### 7) Metode pencelupan pada air panas

Tikus disuntik secara intra peritoneal dengan senyawa uji, kemudian ekor tikus dicelupkan dalam air panas ( $T = 58^{\circ}\text{C}$ ). respon tikus terlihat dari hentakan ekornya yang menghindari panas.

#### b. Analgetik non narkotik

Metode penapisan analgetik non narkotik antara lain, sebagai berikut :

##### 1) Metode induksi secara kimia

Dalam metode ini, rasa nyeri yang timbul berasal dari rangsang kimi yang disebabkan oleh zat kimia yang diinjeksikan secara intra peritoneal pada hewan uji. Beberapa zat yang sering digunakan untuk menimbulkan rasa nyeri. Yang dipakai dalam metode ini yaitu, asam asetat dan fenilkuinon. Metode ini cukup peka (sensitif) untuk pengujian senyawa analgetik yang mempunyai daya analgetik lemah. Selain peka, metode ini sederhana, reproduibel, namun hasilnya tidak spesifik. Pemberian analgetik akan mengurangi rasa nyeri atau akan menghilangkan rasa nyeri sehingga geliat yang terjadi berkurang sampai tidak terjadi geliat sama sekali. Hal ini



tergantung pada daya analgetik dari senyawa yang digunakan. Untuk uji analgetik jenis ini senyawa pembanding yang digunakan biasanya adalah analgetik non narkotik yaitu asetosal dan sodium asetil salisilat.

## 2) Metode pedolorimeter

Metode ini menggunakan aliran listrik untuk mengukur besarnya daya analgetik. Alas kandang tikus terbuat dari kepingan metal yang bisa mengalirkan listrik. Tikus diletakkan pada kandang tersebut kemudian dialiri listrik. Respon ditandai dengan teriakan dari tikus tersebut. Pengukuran dilakukan setiap 10 menit selama 1 jam.

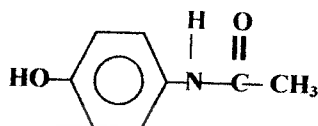
## 3) Metode rektodolimeter

Tikus diletakkan dalam sebuah kandang yang dibuat khusus dengan alas tembaga yang dihubungkan dengan sebuah penginduksi yang berupa gulungan. Ujung lain dari gulungan tersebut kemudian dihubungkan dengan silinder elektroda tembaga. Sebuah voltmeter yang sensitif untuk mengubah 0,1 volt dihubungkan dengan konduktor yang berada di gulungan di atas. Tegangan yang sering digunakan untuk menimbulkan teriakan mencicit adalah 1 sampai 2 volt.

## 8. Parasetamol (acetaminophen)

*Acetaminophen (N-acetyl-para-aminophenol)* digunakan secara luas sebagai analgetik dan antipiretik (Mazel, 1986). Acetaminophen adalah salah satu obat yang paling penting untuk mengobati nyeri ringan sampai sedang bilamana efek antiinflamasi tidak diperlukan (Goth, 1976; Wilmana, 1995). Acetaminophen adalah

metabolit aktif dari phenacetin yang bertanggung jawab akan efek analgesiknya. Ia adalah penghambat prostaglandin lemah dalam jaringan perifer dan tidak memiliki efek antiinflamasi yang signifikan (Furst and Munster, 2001; Knoben and Anderson, 1994).



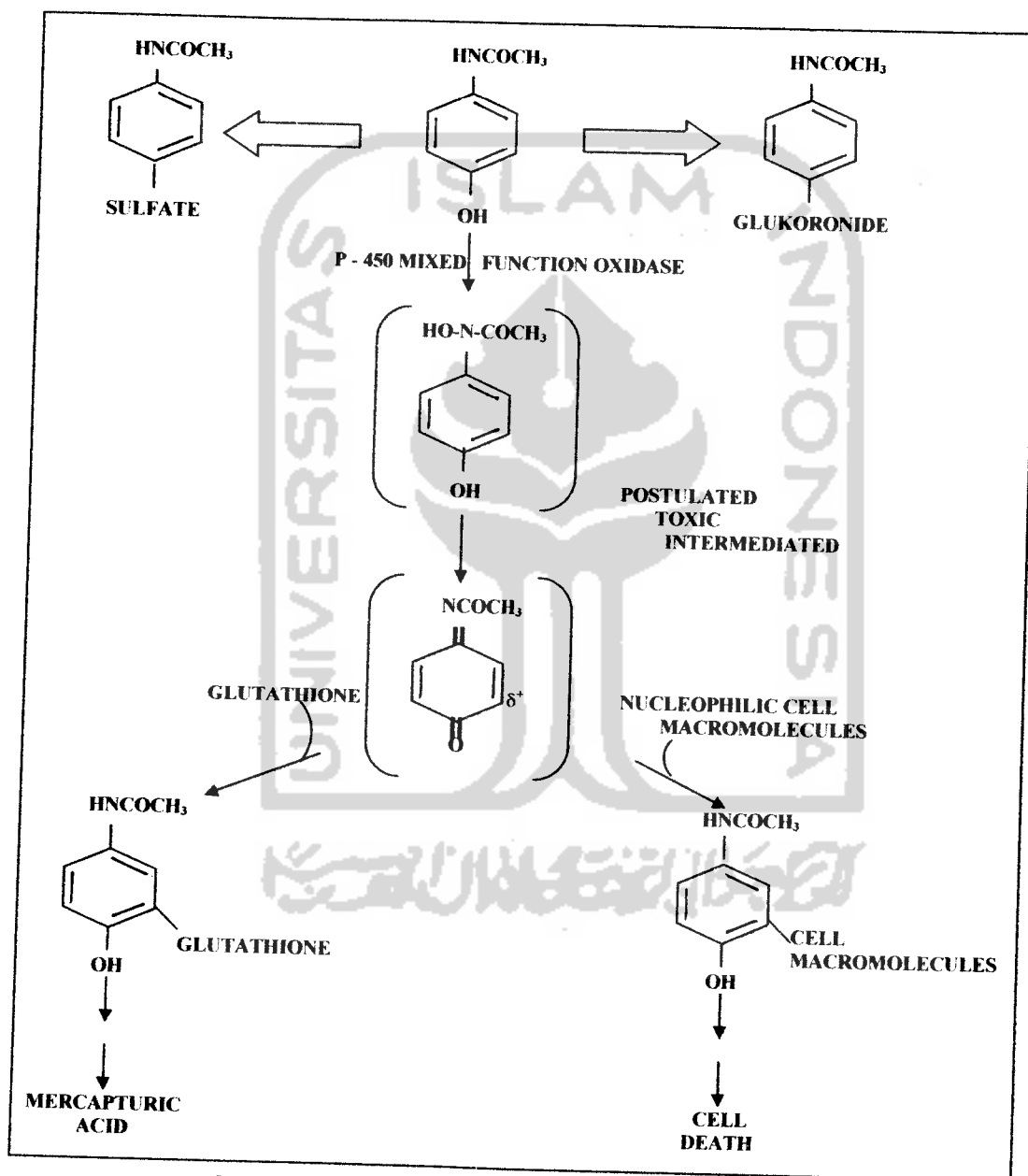
Gambar 5. Rumus bangun parasetamol (Furst and Munster, 2001).

#### 1) Farmakokinetika

Acetaminophen diberikan secara oral. Penyerapan dihubungkan dengan tingkat pengosongan perut, dan konsentrasi darah puncak biasanya tercapai dalam 30-60 menit. Obat terdistribusi secara luas pada sebagian besar jaringan tubuh dan cairan tubuh. Pada dosis terapi, konsentrasi pada plasma antara 5-20 mg/ml (Mazel, 1986). Sebanyak 20-50 % terikat pada protein (Widodo dkk, 1993).

Parasetamol mengalami biotransformasi dihati sebelum diekskresikan lewat ginjal. Biotransformasi dapat pula terjadi di ginjal dan lambung. Biotransformasi di lambung ini menunjukkan bahwa parasetamol mengalami efek lintas pertama. Parasetamol mengalami metabolisme terutama melalui konjugasi dengan asam glukuronat ( ± 60%) dan asam sulfat ( ± 35%), sedangkan konjugasi dengan glutathion hanya sebagian kecil saja saja ( ±3%) (Insel, 1992). Selain itu, parasetamol juga mengalami hidroksilasi. Metabolit hasil hidroksilasi ini dapat menimbulkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit (Wilmana, 1995).

Makanan berprotein tinggi dan rendah mampu menurunkan konsentrasi puncak parasetamol sekitar 24%, tetapi jumlah parasetamol yang diserap tidak dipengaruhi. Makanan berlemak tinggi menunda sebagian besar absorpsi parasetamol sedangkan makanan berkarbohidrat tinggi hanya menunda sebagian kecilnya (Stockley, 1994).



Gambar 6. Metabolisme Parasetamol (Mazel, 1986).

Asetaminofen mengalami N-hidroksilasi membentuk N-hidroksiasetaminofen dan secara spontan mengalami dehidrasi pada gugus N-hidroksilamid, menghasilkan N-asetilimidokuinon yang sangat reaktif. N-asetilimidokuinon inilah yang dapat membentuk ikatan kovalen dengan makromolekul hati sehingga terjadi nekrosis. Selain itu N-asetilimidokuinon juga mengalami konjugasi dengan glutathione (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Kurang dari 5% diekskresikan dalam keadaan tidak berubah. Metabolit minor tetapi sangat aktif (N-acetyl-p-benzoquinone) adalah penting dalam dosis besar karena efek toksiknya terhadap hati dan ginjal. Waktu-paruh acetaminophen adalah 2—3 jam dan relatif tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal. Dengan kuantitas toksik atau penyakit hati, waktu-paruhnya dapat meningkat dua kali lipat atau lebih (Furst and Munster, 2001).

## 2) Dosis (Oral) :

- Dewasa : 500-1000 mg setiap 6 jam
- Anak (6-12 tahun) : 125-250 mg 3-4 x sehari
- Bayi dan anak kecil : dengan bentuk tetes (ukuran pipet = 60 mg/0,6 ml) atau elixir (125 mg/5 ml)
- Bayi (< 1 tahun) : ½ sendok teh atau 1 ukuran pipet, 3-4 x sehari
- Anak kecil (1-3 tahun) : ½-1 sendok teh, atau 1-2 ukuran pipet, 3-4 x sehari
- Anak (4-5 tahun) : 1½ sendok teh, atau 3 ukuran pipet, 3-4 x sehari

(Hardjasaputra dkk, 2002).



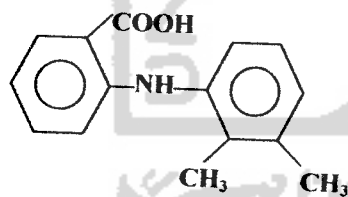
### 3) Indikasi

Obat ini berguna untuk nyeri ringan sampai sedang seperti sakit kepala, mialgia, nyeri pascapersalinan, dan keadaan lain dimana aspirin efektif sebagai analgesik. Acetaminophen saja adalah terapi yang tidak adekuat untuk inflamasi seperti arthritis rheumatoid, sekalipun ia dapat dipakai sebagai tambahan analgesik terhadap terapi antiinflamasi. Untuk analgesia ringan, acetaminophen adalah obat yang lebih disukai pada pasien yang alergi terhadap aspirin atau bilamana salisilat tidak bisa ditoleransi (Furst and Munster, 2001).

### 9. Asam mefenamat

Asam mefenamat merupakan derivat antranilat dengan khasiat analgetik, antipiretik dan antiflogistik yang cukup baik; dapat digunakan pula sebagai obat rematik (Wilmana, 1995).

Rumus molekul dari asam mefenamat yaitu : Asam N-2,3-xililantranilat, dengan BM 241,29 dan rumus struktur sebagai berikut :

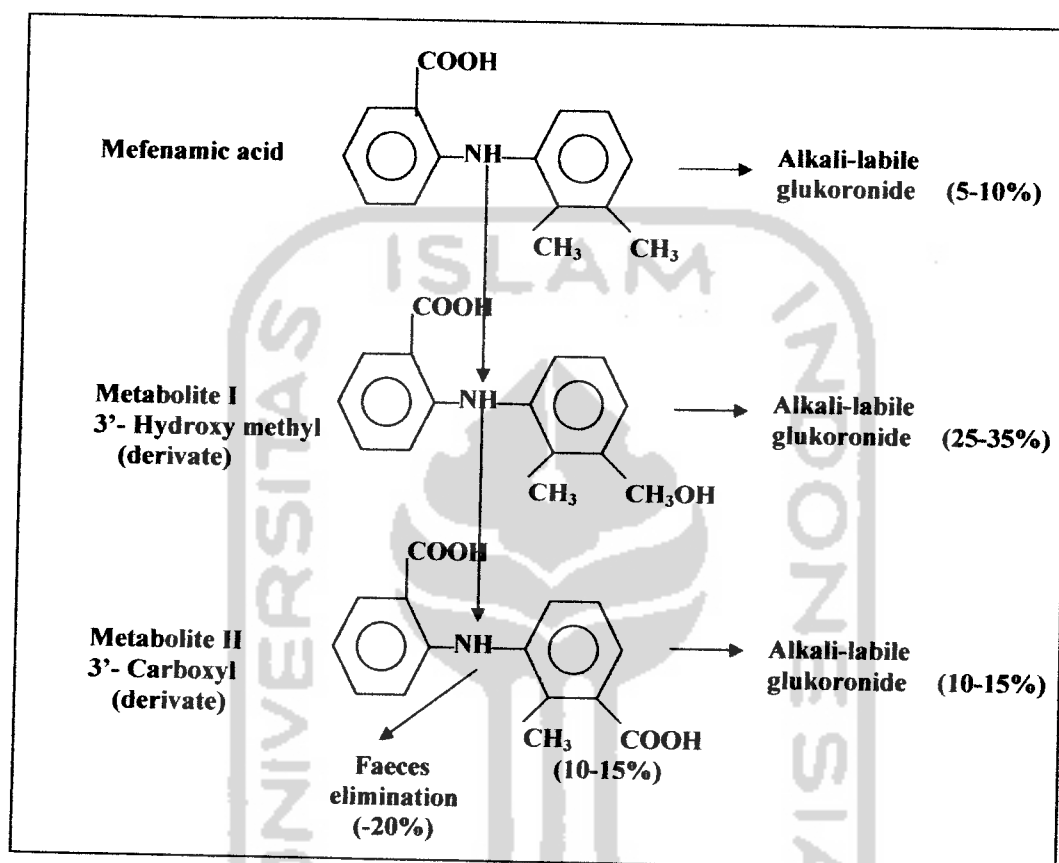


Gambar 7. Rumus struktur dari asam mefenamat (Hussar, 1990).

### 1) Farmakokinetika

Asam mefenamat (Ponstan<sup>®</sup>) sangat lambat diabsorpsi dari usus halus, terikat sangat kuat pada protein plasma, puncak plasma dicapai sekitar 2 jam, dan  $t_{1/2}$  dari

asam mefenamat antara 4-6 jam, dimetabolisme di hati, dan sebagian besar dieliminasi sebagai metabolit dalam urin dan feses (Dutta, 1986; Wilmana, 1995).



Gambar 8. Metabolisme asam mefenamat (Alan dkk, 1991).

## 2) Dosis

Dewasa permulaan 2 kapsul dari 250, kemudian 2-3 kali sehari 250-500 mg sebaiknya setelah makan (untuk menghindari rangsangan setempat oleh zat asam ini); selama tidak lebih dari 7 hari. Nyeri haid: 3 kali sehari 500 mg selama 2-3 hari (Tjay dan Rahardja, 1993;Anonim, 2000;).

### 3) Indikasi

Obat ini termasuk kelompok besar dari zat-zat perintang prostaglandin, yang berkat daya antiradanganya yang kuat, banyak digunakan untuk mengatasi keluhan-keluhan sendi dari penderita rema. Khasiat antinyerinya cukup baik, efek antidemamnya agak lemah. Layak digunakan bagi terutama jenis-jenis nyeri yang disertai pembengkakan dan peradangan seperti luka-luka memar, terbentur, dan lain-lain. Begitupula efektif pada kondisi yang berhubungan dengan dismenore (nyeri haid) dan menoragi (haid dengan perdarahan berlebihan) (Tjay dan Rahardja, 1993; Anonim, 2000; Hardjasaputra dkk, 2002; Hussar, 1990).

### 10. Uraian tentang sawi (*Brassica campestris* L)

a. Klasifikasi sawi hijau menurut sistimatikanya adalah :

|             |   |
|-------------|---|
| Divisio     | : Spermatophyta                                 |
| Sub Divisio | : Angiospermae                                  |
| Kelas       | : Dicotyledoneae                                |
| Orde        | : Brassicales                                   |
| Suku        | : Brassicaceae atau Cruciferae                  |
| Genus       | : Brassica                                      |
| Spesies     | : <i>Brassica campestris</i> var <i>rapa</i> L. |

(Rukmana, 1994)

b. Morfologi tumbuhan

Daunnya bertangkai, berbentuk agak oval, berwarna hijau tua, dan mengkilap, tidak membentuk kepala, tumbuh agak tegak atau setengah mendatar, tersusun dalam spiral yang rapat, melekat pada batang yang tertekan. Tangkai daunnya, berwarna putih atau hijau muda, gemuk dan berdaging; tanaman ini tingginya 15-30 cm (Rubatzky dan Yamaguchi, 1998).

Sistem perakaran tanaman sawi memiliki akar tunggang (*radix primaria*) dan cabang-cabang akar yang bentuknya bulat panjang (silindris) menyebar ke semua arah pada kedalaman antara 30-50 cm. Batang (*caulis*) sawi pendek sekali dan beruas-ruas, sehingga hampir tidak kelihatan (Rukmana, 1994).

c. Kandungan kimia dan manfaatnya

Dalam taksonomi, sawi termasuk dalam familia *Brassicaceae*. Kandungan senyawa dalam sayuran familia *Brassicaceae*, diketahui dapat menginduksi proses hidroksilasi benzo(a)piren dan heksobarbital, O-dealkilasi fenasetin dan 7-etoksi kumarin pada tikus. Sementara penelitian pada manusia menunjukkan bahwa senyawa tersebut menginduksi metabolisme fenasetin, antipirin dan glukuronidasi parasetamol (Gibson dan Skett, 1991). Dan mengandung senyawa tipe indol, dapat menginduksi enzim sitokrom P-450. Senyawa-senyawa tersebut adalah indol-3-karbinol, indol-3-asetonitril dan 3,3'-diindolmetan. Senyawa tersebut terbentuk sebagai hasil hidrolisis enzimatis indolik dan glukobrasicin selama proses pencernaan (Mc Dannel dkk, 1987 *cit* Noordhoek dan van Bladeren, 1991).

Kandungan kimia yang terdapat dalam tanaman sawi antara lain : asam-asam amino (triptofan, treonin, isoleusin), kalsium, fosfor, besi, vitamin A, B<sub>1</sub>, dan C (Mardiswojo dan Rajakmangunsudarso, 1985).

Tabel I. Kandungan dan komposisi gizi sawi tiap 100 gram bahan

| Kandungan dan Komposisi gizi | Jumlah kandungan zat gizi |        |
|------------------------------|---------------------------|--------|
|                              | 1)                        | 2)     |
| Energi (Kal.)                | 21.0                      | 22.0   |
| Protein (g)                  | 1.8                       | 2.3    |
| Lemak (g)                    | 0.3                       | 0.3    |
| Karbohidrat (g)              | 3.9                       | 4.0    |
| Serat (g)                    | 0.7                       | -      |
| Abu (g)                      | 0.9                       | -      |
| Fosfor (mg)                  | 33.0                      | 38.0   |
| Zat besi (mg)                | 4.4                       | 2.9    |
| Natrium (mg)                 | 20.0                      | -      |
| Kalium (mg)                  | 323.0                     | 220.0  |
| Vitamin A (S.I)              | 3600.0                    | 6460.0 |
| Thiamine (mg)                | 0.1                       | 0.1    |
| Riboflavin (mg)              | 0.1                       | -      |
| Niacin (mg)                  | 1.0                       | -      |
| Vitamin C (mg)               | 74.0                      | 102.0  |
| Air (g)                      | -                         | 92.2   |
| Kalsium (mg)                 | 147.0                     | 220.0  |

Sumber : 1) Direktorat Gizi Dep. Kes. R.I. (1981)

2) Food and Nutrition Research Center. Hand Book No. 1 Manila (1964)  
(Rukmana, 1994)

Sawi kaya akan sumber vitamin A, sehingga berdaya guna dalam upaya mengatasi masalah kekurangan vitamin A atau penyakit rabun ayam (Xerophthalmia) yang sampai kini menjadi masalah di kalangan anak balita (Rukmana, 1994).

Sawi bermanfaat untuk mengobati kepala pening (daunnya), tidak teratur datang haid, demam-nifas, rajasinga, kandung kencing nyeri, keputihan, putih telur

dalam kencing (bijinya), batuk-kering, kerongkongan gatal-gatal (akarnya) (Mardisiswojo dan Rajakmangunsudarso, 1985). Dan juga dapat untuk menyembuhkan rabun ayam, pembersih darah, melancarkan pencernaan makanan, radang tenggorokan, penyakit pellagra, anti kanker, mencegah konstipasi, dan memperbaiki fungsi kerja ginjal (Cahyono, 2003).

### **B. Landasan Teori**

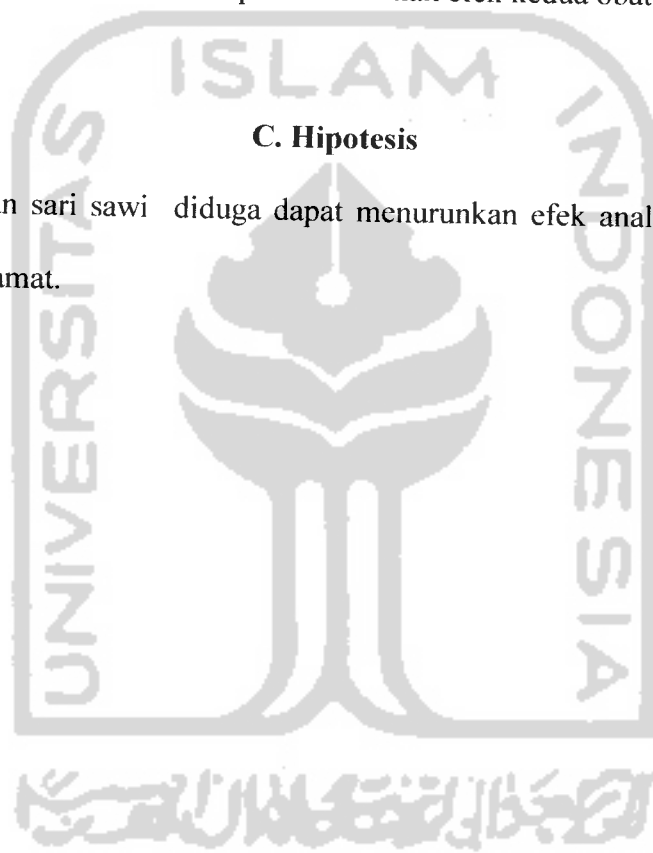
Suatu obat bekerja merupakan hasil dari banyak sekali proses yang rumit. Proses tersebut meliputi rangkaian reaksi yang dibagi dalam 3 fase yaitu; fase farmasetika, fase farmakokinetika, dan fase farmakodinamika.

Daun sawi merupakan jenis pelengkap sayuran yang sering digunakan di masyarakat, sawi ini diduga dapat menimbulkan efek terhadap metabolisme obat (pada fase farmakokinetika) karena kandungan kimia yang terdapat didalamnya seperti : kalsium, besi, fosfor, kalium, vitamin A, B<sub>1</sub>, C dan beta karoten. Adanya beta karoten pada daun sawi dapat berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mencegah pertumbuhan sel-sel kanker. Seperti halnya brokoli dan kubis yang didalamnya mengandung senyawa tipe indol, daun sawipun mengandung senyawa tipe indol karena sama-sama termasuk golongan *Brassicaceae*. Senyawa-senyawa tipe indol ini, didalam tubuh dapat sebagai penginduksi enzim pemetabolisme obat, yang akhirnya dapat mempengaruhi efek obat.

Parasetamol dan asam mefenamat merupakan obat yang digunakan sebagai analgetik dan antipiretik yang banyak beredar di pasaran. Parasetamol maupun asam mefenamat berkhasiat (aktif) dalam bentuk utuhnya. Keduanya mengalami proses metabolisme di hati yang akan menonaktifkan kerjanya. Sehingga apabila sawi digunakan bersama-sama ataupun hampir bersamaan dengan parasetamol dan asam mefenamat, diduga kuat sawi mampu menurunkan efek kedua obat tersebut.

### C. Hipotesis

Pemberian sari sawi diduga dapat menurunkan efek analgetik parasetamol dan asam mefenamat.



### **BAB III**

#### **METODE PENELITIAN**

##### **A. Bahan dan Alat**

###### **1. Bahan-bahan yang digunakan :**

- (1) Sawi diperoleh dari pasar Degolan, jalan Kaliurang km 15 daerah Sleman Jogjakarta pada bulan Januari tahun 2004.
- (2) Hewan uji mencit putih betina galur DDI umur 2-3 bulan dengan berat 20-35 gram (umur dan berat badan diusahakan seragam), diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan
- (3) Larutan steril asam asetat 0,5%
- (4) Serbuk murni farmasetis parasetamol, diperoleh dari Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Jogjakarta
- (5) Serbuk murni farmasetis asam mefenamat, diperoleh dari Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Jogjakarta
- (6) Aquadestilata
- (7) Larutan CMC Na 0,5%



## **2. Alat-alat yang digunakan :**

- (1) Alat-alat gelas yang lazim digunakan (gelas beker, gelas ukur, labu takar, batang pengaduk, Erlenmeyer)
- (2) Stopwatch
- (3) Spuit injeksi (0,1-1 ml)
- (4) Jarum oral (ujung tumpul)
- (5) Alat timbang hewan uji
- (6) Blender

### **B. Cara Penelitian**

#### **1. Determinasi tumbuhan**

Sawi bakso dideterminasi di laboratorium Biologi Farmasi UGM untuk mengetahui kebenaran tumbuhan tersebut. Determinasi dilakukan pada tanggal 5 Januari 2004.

#### **2. Pembuatan larutan asam asetat 0,5%**

Larutan steril asam asetat yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah larutan steril asam asetat konsentrasi 0,5%. Larutan dibuat dengan langkah sebagai berikut : diambil asam asetat glacial p.a. dengan berat jenis (BJ) 1050 mg/ml sebanyak 0,48 ml dengan menggunakan pipet volum dan dimasukkan ke dalam labu takar 100,0 ml, kemudian ditambah dengan aquadest sampai volume 100,0 ml. Dosis asam asetat yang digunakan adalah 50 mg/kg BB.

### 3. Pembuatan larutan CMC Na 0,5%

Sebanyak 0,5 gram CMC Na ditimbang, kemudian dilarutkan dalam sebagian aquadest sampai sedikit mengembang, lalu ditambahkan aquadest lagi dan diaduk. Setelah larut, semua sisa aquadest ditambahkan sampai volume larutan CMC Na menjadi 100,0 ml dengan menggunakan labu takar. CMC Na yang digunakan adalah karboksi metil selulosa yang mengandung tidak kurang 6,5% dan tidak lebih 9,5% natrium (Na) dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

### 4. Penetapan dosis dan pembuatan suspensi parasetamol

Dosis parasetamol ditentukan berdasarkan faktor konversi dosis manusia ke mencit. Dari Anonim (1979) diketahui dosis lazim parasetamol adalah 500 mg sekali atau 500 mg - 2 gram sehari.

Perhitungan konversi dosis manusia ke mencit :

- Dosis lazim parasetamol = 500 mg
- Jadi untuk mencit adalah =  $(0,0026 \times 500 \text{ mg})$   
 $= 1,3 \text{ mg}/20 \text{ g}$   
 $= 65 \text{ mg/kg BB}$
- Untuk stoknya adalah =  $\frac{65 \text{ mg/kg BB} \times 20 \text{ g}}{0,5 \text{ ml}} = 2,6 \text{ mg/ml} = 260 \text{ mg}/100 \text{ ml}$

Suspensi parasetamol dibuat dengan cara sebagai berikut : 260 mg parasetamol ditimbang, lalu ditambahkan larutan CMC Na 0,5% sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai homogen. Kemudian ditambahkan CMC Na 0,5% lagi sampai volume 100,0 ml. Setiap akan digunakan digojog dahulu.

### 5. Penetapan dosis dan pembuatan suspensi asam mefenamat

Dosis asam mefenamat ditentukan berdasarkan faktor konversi dosis manusia ke mencit. Diketahui dosis lazim asam mefenamat adalah 500 mg sekali pakai (Anonim. 2000).

Perhitungan konversi dosis manusia ke mencit :

- Dosis lazim asam mefenamat = 500 mg
- Jadi untuk mencit adalah  $= (0,0026 \times 500 \text{ mg})$   
 $= 1,3 \text{ mg/20 g}$   
 $= 65 \text{ mg/kg BB}$
- Untuk stoknya adalah  $= \frac{65 \text{ mg/kg BB} \times 20 \text{ g}}{0,5 \text{ ml}} = 2,6 \text{ mg/ml} = 260 \text{ mg/100 ml}$

Suspensi asam mefenamat dibuat dengan cara sebagai berikut : kurang lebih 260 mg asam mefenamat ditimbang. Lalu ditambahkan larutan CMC Na 0,5% sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai homogen. Kemudian ditambahkan CMC Na 0,5% lagi sampai volume 100,0 ml. Setiap akan digunakan digojog dahulu.

### 6. Penentuan dosis dan pembuatan sari sawi

Dosis sawi ditentukan berdasarkan faktor konversi dosis manusia ke mencit. Diketahui bahwa banyaknya sawi yang digunakan setiap kali konsumsi adalah sekitar 40 g. Kemudian dihitung dosis sawi untuk mencit.

Contoh perhitungan sebagai berikut :

- Konsumsi sawi manusia = 40 g

- Faktor konversi dari manusia dengan berat badan 70 kg ke mencit dengan berat badan 20 gram = 0,0026
- Rata-rata berat badan manusia Indonesia adalah 50 kg, maka untuk manusia dengan berat badan 70 kg digunakan sawi sebanyak :  
 $(70/50 \times 40 \text{ g}) = 56 \text{ g}.$

- Jadi untuk mencit adalah  $= (0,0026 \times 56 \text{ g})$

$$= 0,1456 \text{ g/20 g}$$

$$= 7,28 \text{ g/kg BB}$$

- Untuk stoknya adalah  $= \frac{7,28 \text{ g/kg BB} \times 20 \text{ g}}{0,5 \text{ ml}} = 0,2912 \text{ g/ml} = 29,12 \text{ g/100 ml}$

Sawi sebanyak 29,12 gram dicuci sampai bersih kemudian diblender dengan air sampai dengan 100 ml (29,12 g/100 ml), kemudian disaring dari ampasnya. Sisa ampas didapatkan sebanyak 4,57 gram.

- Larutan stok yang digunakan :

$$29,12 \text{ g/100 ml} - 4,57 \text{ g/100 ml} = 24,55 \text{ g/100 ml} = 0,2455 \text{ g/ml}$$

- Sehingga dosis yang disuntikkan ke mencit menjadi :

$$0,2455 \text{ g/ml} \times 0,5 \text{ ml/20 g} = 0,1228 \text{ g/20 g} = 6,14 \text{ g/kg BB}$$

Secara teori, jika diinginkan dosis 7,28 g/kg BB maka stok sawi yang digunakan

$$\text{adalah : } \frac{29,12 \text{ g/100 ml} \times 6,14 \text{ g/kg BB}}{7,28 \text{ g/kg BB}} = 34,53 \text{ g/100 ml}$$

dan ampas sawi yang dihasilkan sekitar :  $34,53 \text{ g} - 29,12 \text{ g} = 5,41 \text{ g}$

## 7. Pembuatan kontrol negatif

Kontrol negatif yang digunakan sebagai pembanding adalah CMC Na 0,5%. Volume pemberian larutan kepada hewan uji disesuaikan dengan pemberian parasetamol dan asam mefenamat, yaitu 0,5 ml untuk mencit dengan berat badan 20 gram. Volume maksimum pemberian sediaan melalui oral untuk mencit 20 gram adalah 1,0 ml. Volume larutan yang diberikan pada hewan uji dihitung sesuai dengan berat badan hewan uji.

## 8. Penetapan kriteria geliat

Penetapan kriteria geliat bertujuan untuk mendapatkan pengamatan geliat yang seragam. Untuk uji ini digunakan mencit putih betina dengan umur 2-3 bulan dengan berat badan 20-35 gram. Mencit tersebut diberi asam asetat 0,5% sebanyak 0,5 ml/20 g (dosis 50 mg/kg BB) secara intra peritoneal, lalu diamati geliat yang sempurna tidak terlalu panjang dan pendek, mencit mengempiskan perutnya dan menarik 2 kaki belakangnya ke belakang sehingga terlihat memanjang. Geliat karakteristik ini dipakai sebagai patokan. Dan rancangan uji yang digunakan adalah acak lengkap pola searah.

## 9. Pembagian kelompok uji

Hewan uji dibagi dan dikelompokkan secara acak menjadi 8 kelompok, masing-masing terdiri dari 7 ekor.

Kelompok I : sebagai kontrol negatif dengan larutan CMC Na 0,5%; peroral

Kelompok II : sebagai kontrol positif dengan parasetamol 65 mg/kg BB; peroral

- Kelompok III : sebagai kontrol positif dengan asam mefenamat 65 mg/kg BB; peroral
- Kelompok IV : diberi sari sawi sebanyak 6,14 g/kg BB; peroral
- Kelompok V : diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 4 hari berturut-turut peroral, dipuaskan (tidak diberi makan, tetapi tetap diberi minum *ad libitum*) selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB; peroral
- Kelompok VI : diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 7 hari berturut-turut peroral, dipuaskan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB; peroral
- Kelompok VII : diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 4 hari berturut-turut peroral, dipuaskan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB; peroral
- Kelompok VIII : diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 7 hari berturut-turut peroral, dipuaskan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB; peroral

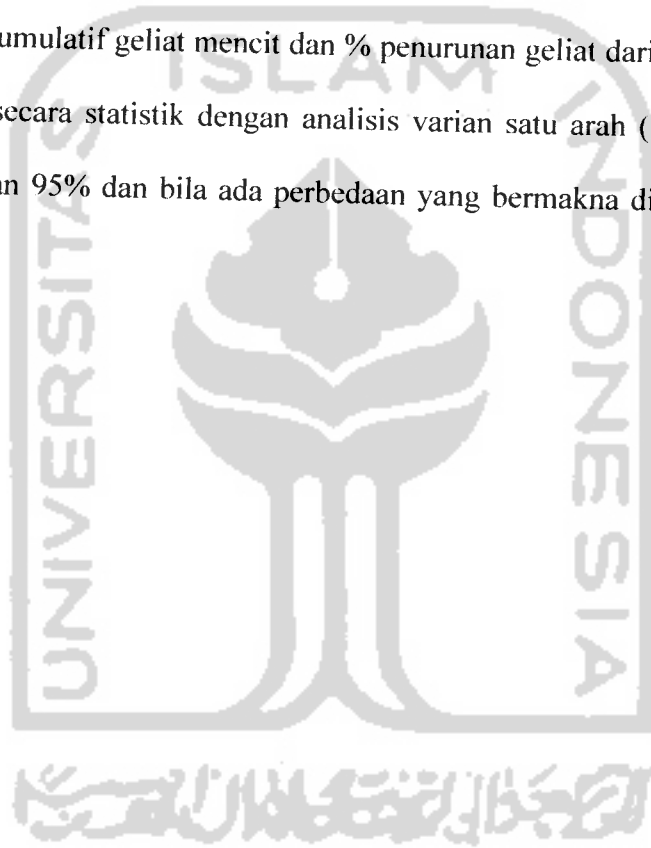
Asam asetat 0,5% (dosis 50 mg/kg BB) diberikan 15 menit setelah pemberian obat. Setelah setiap mencit dari semua kelompok mendapat perlakuan maka dilakukan pengamatan jumlah geliat pada mencit selama 1 jam.

### C. Analisis Hasil

Data penelitian pada metode geliat berupa jumlah kumulatif geliat pada masing-masing kelompok perlakuan digunakan untuk menghitung penurunan geliat dengan rumus sebagai berikut : (Turner, 1965)

$$\% \text{ penurunan geliat} = 100\% - \left( \frac{\text{Jumlah geliat kelompok perlakuan}}{\text{Jumlah geliat kontrol negatif}} \right) \times 100 \%$$

Jumlah kumulatif geliat mencit dan % penurunan geliat dari semua kelompok perlakuan diuji secara statistik dengan analisis varian satu arah (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% dan bila ada perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji Tukey HSD.



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Farmakognosi Bagian Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Determinasi ini dilakukan untuk menghindari kesalahan dalam pengambilan tanaman. Hal ini dilakukan berdasarkan buku acuan Flora of Java (Backer dan van den Brink, 1965).

Hasil determinasi tanaman diperoleh sebagai berikut :

1b-2b-3b-4b-12b-13b-14b-17b-18b-19b-20b-21b-22b-23b-24b-25b-26b-27a-28b-

29b-30b-31a-32b-74a-75a-76a-77b-104b-106b-107a-108b-109a-110b-115b-119a-

120b-122a (32.Brassicaceae)

1b-6b-7b-10a (3.Brassica)

1a-2a-3a (*B.campestris* L.)

(Backer dan van den Brink, 1965)

Dari hasil determinasi tersebut dapat dinyatakan bahwa tanaman yang diteliti adalah benar-benar sawi (*Brassica campestris* L.) (Surat Determinasi terlampir pada Lampiran 1).



## B. Pengujian Efek Analgetik

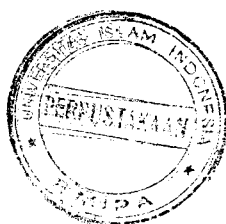
Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh praperlakuan sari sawi (*Brassica campestris* L.) terhadap efek analgetik parasetamol dan asam mefenamat pada mencit putih betina. Pengujian efek analgetik dilakukan dengan menggunakan mencit putih betina galur DDI, berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-35 gram. Mencit yang akan digunakan ditimbang untuk mendapatkan keseragaman bobot dalam satu kelompok hewan uji. Penelitian ini dilakukan dengan rancangan acak lengkap pola searah. Dengan rancangan ini dimaksudkan agar variabilitas biologis hewan uji antar perlakuan bisa diperkecil.

Penelitian ini menggunakan metode geliat sebagai uji analgetik. Metode ini cukup peka (sensitif) untuk pengujian senyawa analgetik yang mempunyai daya analgetik lemah. Selain peka, metode ini sederhana, reproduktibel, namun hasilnya tidak spesifik (beberapa obat selain analgetik mampu menurunkan geliat, seperti antihistamin, parasimpatomimetik, simpatomimetik, stimulasi SSP, dan *adrenergic-blocking agents*). Obat yang termasuk golongan analgetik harus dapat menurunkan lebih dari 50% geliat yang ditimbulkan. Metode geliat menggunakan rangsang kimia asam asetat sebagai penginduksi rasa sakit. Asam asetat yang disuntikkan intra peritoneal dapat menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan yang pada akhirnya mengakibatkan terbebasnya mediator-mediator nyeri (seperti bradikinin, histamin dan prostaglandin) dari sel-sel yang rusak dan merangsang reseptor-reseptor nyeri sehingga menimbulkan reaksi nyeri yang berupa geliat. Baik

parasetamol maupun asam mefenamat, mampu menurunkan geliat tersebut dengan cara menghambat mediator nyeri prostaglandin.

Jus sawi yang mengandung senyawa tipe indol, dinilai mempunyai kemampuan menginduksi enzim pemetabolisme obat, yakni parasetamol dan asam mefenamat sehingga proses metabolisme keduanya akan ditingkatkan sehingga menurunkan kerjanya dalam menahan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi secara kimia dengan pemberian asam asetat pada hewan uji. Rasa nyeri ini dapat diperlihatkan dalam bentuk respon gerak geliatan yaitu mencit mengempiskan perutnya dan menarik 2 kaki belakangnya ke belakang sehingga terlihat memanjang.

Penelitian ini dibagi menjadi 8 kelompok, yaitu Kelompok I (kontrol) diberi larutan CMC Na 0,5 %, kelompok II diberi parasetamol 65 mg/kg BB, kelompok III diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB, kelompok IV diberi sari sawi sebanyak 6,14 g/kg BB, kelompok V diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 4 hari berturut-turut dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB, kelompok VI diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 7 hari berturut-turut dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB, kelompok VII diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 4 hari berturut-turut dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB, kelompok VIII diberi sari sawi 6,14 g/kg BB selama 7 hari berturut-turut dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB. Semua perlakuan diberikan secara oral. Dan pemberian asam asetat dilakukan 15 menit setelah pemberian obat.



Pengamatan jumlah kumulatif geliat dilakukan dalam rentang waktu 60 menit dengan penghitungan geliat tiap 5 menit untuk masing-masing kelompok perlakuan. Hasil pengamatan yang diperoleh berupa jumlah kumulatif geliat mencit selama 60 menit dari masing-masing kelompok perlakuan. Pengamatan jumlah kumulatif geliat mencit kemudian dibuat rata-ratanya dari masing-masing kelompok perlakuan, yang disajikan pada tabel II. Data rata-rata jumlah kumulatif geliat mencit masing-masing kelompok perlakuan, kemudian ditentukan persen penurunan geliatnya yang disajikan pada tabel II.

Tabel II. Purata jumlah kumulatif geliat mencit dan % penurunan geliatnya

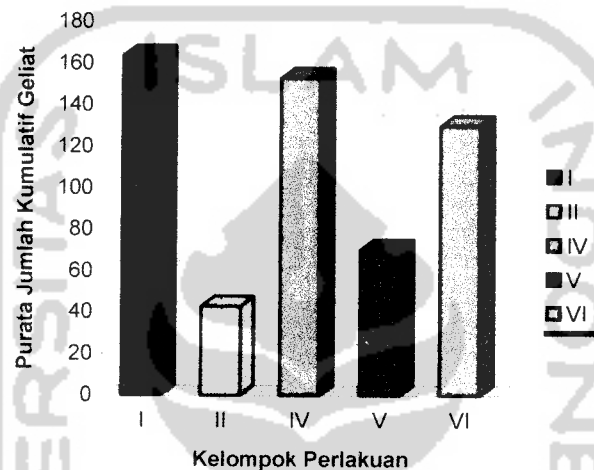
| No | Kelompok Perlakuan | Jumlah kumulatif geliat ( $\bar{x} \pm SE$ ) | % penurunan geliat ( $\bar{x} \pm SE$ ) |
|----|--------------------|--|---|
| 1  | I                  | 163,71 $\pm$ 13,94                           | -                                       |
| 2  | II                 | 42,86 $\pm$ 4,47                             | 73,82 $\pm$ 2,73                        |
| 3  | III                | 31,71 $\pm$ 1,46                             | 80,63 $\pm$ 0,89                        |
| 4  | IV                 | 152,86 $\pm$ 9,97                            | 9,51 $\pm$ 4,42                         |
| 5  | V                  | 70,57 $\pm$ 4,71                             | 56,89 $\pm$ 2,88                        |
| 6  | VI                 | 130 $\pm$ 5,49                               | 20,59 $\pm$ 3,35                        |
| 7  | VII                | 66,57 $\pm$ 3,68                             | 59,33 $\pm$ 2,25                        |
| 8  | VIII               | 115,29 $\pm$ 3,31                            | 29,58 $\pm$ 2,02                        |

Keterangan :

$\bar{x} \pm SE$  = Mean  $\pm$  Standard Error

- I. Kontrol negatif dengan CMC Na 0,5%
- II. Kontrol positif dengan parasetamol 65 mg/kg BB
- III. Kontrol positif dengan asam mefenamat 65 mg/kg BB
- IV. Perlakuan dengan sari sawi 6,14 g/kg BB
- V. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 4 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB
- VI. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 7 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB
- VII. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 4 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB
- VIII. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 7 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB

Data dari tabel II kemudian dibuat histogramnya untuk melihat efek analgetik yang ditimbulkan. Dari histogram ini dapat dilihat secara langsung, adanya peningkatan jumlah geliat mencit atau penurunan efek analgetik dari parasetamol dan asam mefenamat yang diberikan setelah perlakuan jus sawi dibandingkan dengan kontrol positifnya.

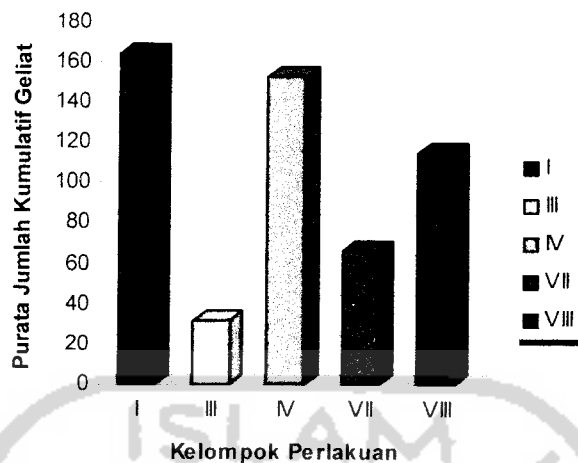


Gambar 9. Histogram purata jumlah kumulatif geliat kontrol dan perlakuan parasetamol

Keterangan :

- I. Kontrol negatif dengan CMC Na 0,5%
- II. Kontrol positif dengan parasetamol 65 mg/kg BB
- IV. Perlakuan dengan sari sawi 6,14 g/kg BB
- V. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 4 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB
- VI. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 7 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB

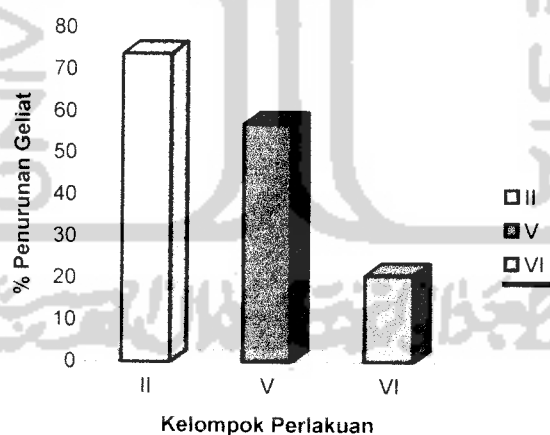




Gambar 10. Histogram purata jumlah kumulatif geliat kontrol dan perlakuan asam mefenamat

Keterangan :

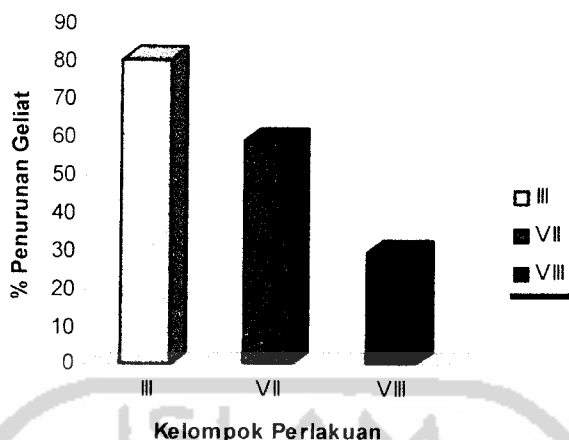
- I. Kontrol negatif dengan CMC Na 0,5%
- III. Kontrol positif dengan asam mefenamat 65 mg/kg BB
- IV. Perlakuan dengan sari sawi 6,14 g/kg BB
- VII. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 4 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB
- VIII. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 7 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB



Gambar 11. Histogram % penurunan geliat parasetamol

Keterangan :

- II. Kontrol positif dengan parasetamol 65 mg/kg BB
- V. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 4 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB
- VI. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 7 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB



Gambar 12. Histogram % penurunan geliat asam mefenamat

Keterangan :

- III. Kontrol positif dengan asam mefenamat 65 mg/kg BB
- VII. Praperlakuan sari sawi 7,28 g/kg BB 4 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB
- VIII. Praperlakuan sari sawi 7,28 g/kg BB 7 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB

Pada gambar 9 dan 10 terlihat bahwa rata-rata jumlah kumulatif geliat mencit dari masing-masing kelompok dengan praperlakuan sari menunjukkan adanya peningkatan purata jumlah kumulatif geliat dibandingkan dengan kontrol positifnya. Dari gambar 9 dan 11 terlihat bahwa % penurunan geliat parasetamol merupakan kebalikan dari purata jumlah kumulatif geliatnya, karena % penurunan geliat dihitung berdasarkan rumus : (Turner, 1965)

$$\% \text{ penurunan geliat} = 100\% - \left( \frac{\text{Jumlah geliat kelompok perlakuan}}{\text{Jumlah geliat kontrol negatif}} \right) \times 100 \%$$

Sehingga semakin besar purata jumlah kumulatif geliat parasetamol maka % penurunan geliatnya akan semakin kecil, demikian pula pada gambar 10 dan 12 menunjukkan bahwa semakin besar purata jumlah kumulatif geliat asam mefenamat

maka % penurunan geliatnya akan semakin kecil. Sebaliknya pada gambar 11 terlihat bahwa praperlakuan sari sawi 4 hari berturut-turut dan 7 hari berturut-turut menunjukkan adanya penurunan % penurunan geliat parasetamol dibandingkan dengan kontrol positifnya. Begitu pula pada gambar 12 terlihat bahwa praperlakuan sari sawi 4 hari berturut-turut dan 7 hari berturut-turut menunjukkan adanya penurunan % penurunan geliat asam mefenamat dibandingkan dengan kontrol positifnya. Hal ini menunjukkan bahwa dengan praperlakuan sari sawi dapat menurunkan efek analgetik dari parasetamol dan asam mefenamat.

Dari tabel II didapatkan bahwa masing-masing kelompok perlakuan menghasilkan efek analgetik yang berbeda. Dan untuk mengetahui signifikan atau tidaknya perbedaan tersebut, perlu dilakukan analisis statistik dengan uji ANOVA satu jalan dengan bantuan program *SPSS for Windows versi 11.0*.

Hasil uji ANOVA satu jalan (terlampir pada lampiran 4) untuk purata jumlah kumulatif geliat, didapatkan nilai signifikansi hitung ( $p$ ) adalah 0,000, sedangkan signifikansi yang dipakai adalah 0,05, sehingga  $p < 0,05$  maka dapat disimpulkan bahwa purata jumlah kumulatif geliat masing-masing kelompok berbeda bermakna.

Setelah diketahui bahwa ada perbedaan yang bermakna diantara masing-masing perlakuan, maka untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dan yang tidak berbeda bermakna diantara kelompok tersebut dipakai uji Tukey HSD (hasil terlampir pada lampiran 4). Dari hasil uji Tukey HSD tersebut didapatkan bahwa kelompok I berbeda bermakna dengan semua kelompok, kecuali dengan

kelompok IV. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian sari sawi 6,14 mg/kgBB tidak berbeda dengan kontrol negatif CMC Na 0,5%, sehingga dapat disimpulkan bahwa jus sawi tidak memberikan efek analgetik.

Dan hasil uji ANOVA satu jalan (terlampir pada lampiran 5) untuk % penurunan geliat dari parasetamol, didapatkan nilai signifikansi hitung ( $p$ ) adalah 0,000, sedangkan signifikansi yang dipakai adalah 0,05, sehingga  $p < 0,05$  maka dapat disimpulkan bahwa % penurunan geliat masing-masing kelompok perlakuan parasetamol berbeda bermakna. Hasil uji ANOVA satu jalan (terlampir pada lampiran 5) untuk % penurunan geliat dari asam mefenamat, didapatkan nilai signifikansi hitung ( $p$ ) adalah 0,000, sedangkan signifikansi yang dipakai adalah 0,05, sehingga  $p < 0,05$  maka dapat disimpulkan bahwa % penurunan geliat masing-masing kelompok perlakuan asam mefenamat berbeda bermakna.

Setelah diketahui bahwa ada perbedaan yang bermakna diantara masing-masing perlakuan, maka untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dan yang tidak berbeda bermakna diantara kelompok tersebut dipakai uji Tukey HSD (hasil terlampir pada lampiran 5). Hasil ringkasan dari uji Tukey HSD dapat dilihat pada tabel III dan IV.



Tabel III. Hasil ringkasan uji Tukey HSD % penurunan geliat parasetamol

| Pasangan kelompok perlakuan | % Penurunan geliat |            |            |
|-----------------------------|--------------------|------------|------------|
|                             | Signifikansi       | Keterangan | Kesimpulan |
| II vs V                     | 0,002              | BB         | II > V     |
| II vs VI                    | 0,000              | BB         | II > VI    |
| V vs VI                     | 0,000              | BB         | V > VI     |

Keterangan :

BB = Berbeda bermakna bila  $p < 0,05$

II. Kontrol positif dengan parasetamol 65 mg/kg BB

V. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 4 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB

VI. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 7 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi parasetamol 65 mg/kg BB

Tabel IV. Hasil ringkasan uji Tukey HSD % penurunan geliat asam mefenamat

| Pasangan kelompok Perlakuan | % Penurunan geliat |            |            |
|-----------------------------|--------------------|------------|------------|
|                             | Signifikansi       | Keterangan | Kesimpulan |
| III vs VII                  | 0,000              | BB         | III > VII  |
| III vs VIII                 | 0,000              | BB         | III > VIII |
| VII vs VIII                 | 0,000              | BB         | VII > VIII |

Keterangan :

BB = Berbeda bermakna bila  $p < 0,05$

III. Kontrol positif dengan asam mefenamat 65 mg/kg BB

VII. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 4 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB

VIII. Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 7 hari berturut-turut, dipuasakan selama 20 jam kemudian diberi asam mefenamat 65 mg/kg BB

Keputusan uji Tukey HSD berdasarkan nilai probabilitas. Jika probabilitas lebih besar dari 0,05 maka tidak berbeda bermakna, artinya perbedaan % penurunan geliat pasangan kelompok perlakuan tidak nyata dan jika probabilitas lebih kecil dari 0,05 maka berbeda bermakna, artinya perbedaan % penurunan geliat pasangan kelompok perlakuan benar-benar nyata.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa praperlakuan sari sawi 4 hari berturut-turut dan 7 hari berturut-turut sebelum pemberian parasetamol

65 mg/kg BB dan asam mefenamat 65 mg/kg BB mampu menurunkan % penurunan geliat, yang artinya menurunkan efek analgetik dari kedua obat tersebut.

Parasetamol mengalami metabolisme terutama melalui konjugasi dengan asam glukuronat ( $\pm 60\%$ ) dan asam sulfat ( $\pm 35\%$ ), sedangkan konjugasi dengan glutathion hanya sebagian kecil saja ( $\pm 3\%$ ) (Insel, 1992). Selain itu, parasetamol juga mengalami hidroksilasi. Metabolit hasil hidroksilasi ini dapat menimbulkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit (Wilmana, 1995). Sedangkan diketahui bahwa kandungan senyawa dalam sayuran familia *Brassicaceae*, dapat menginduksi proses hidroksilasi benzo(a)piren dan heksobarbital, O-dealkilasi fenasetin dan 7-etoksi kumarin pada tikus. Sementara penelitian pada manusia menunjukkan bahwa senyawa tersebut menginduksi metabolisme fenasetin, antipirin dan glukuronidasi parasetamol (Gibson dan Skett, 1991). Dan kandungan senyawa tipe indol (indol-3-karbinol, indol-3-asetonitril dan 3,3'-diindolmetan), dapat menginduksi enzim sitokrom P-450 (Mc Dannel dkk, 1987 *cit* Noordhoek dan van Bladeren, 1991). Sehingga terbentuknya N-hidroksiasetaminofen dari hasil N-hidroksilasi menjadi lebih cepat dan secara spontan mengalami dehidrasi pada gugus N-hidroksilamid, menghasilkan N-asetilimidokuinon yang sangat reaktif. N-asetilimidokuinon inilah yang dapat membentuk ikatan kovalen dengan makromolekul hati sehingga terjadi nekrosis (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Selain mengalami peningkatan metabolit inaktif,

parasetamol juga diduga mengalami peningkatan metabolit reaktif yang dapat menimbulkan hepatotoksik akibat adanya induksi enzim.

Sama halnya dengan parasetamol, asam mefenamat juga mengalami reaksi hidroksilasi menjadi 3'-hidroksi metil dan selanjutnya mengalami dehidrasi menjadi 3'-karboksil yang tidak aktif (Alan dkk, 1991). Dengan adanya zat yang terkandung dalam sawi (senyawa tipe indol), reaksi hidroksilasi oleh enzim sitokrom P-450 akan ditingkatkan, sehingga terbentuknya metabolit inaktif asam mefenamat juga lebih cepat.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

Praperlakuan sari sawi 6,14 g/kg BB 4 hari dan 7 hari berturut-turut sebelum pemberian parasetamol 65 mg/kg BB dan asam mefenamat 65 mg/kg BB mampu menurunkan efek analgetik parasetamol dan asam mefenamat.

#### B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh maka perlu adanya saran yaitu :

1. Perlu dilakukan pula penelitian terhadap obat analgetik golongan narkotik.
2. Perlu dilakukan penelitian untuk mencari pengaruh sawi (*Brassica campestris* L) terhadap profil farmakokinetika dari parasetamol dan asam mefenamat.
3. Perlu dicari besar kadar senyawa tipe indol dalam sawi yang mampu menginduksi enzim pemetabolisme dari parasetamol dan asam mefenamat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alan, R.B., Denis, B., David, M.D., Donald, S.D., Peter, I.H., Michael L'E.O., Kevin, P., dan Leon, I.G., 1991, *Therapeutic Drugs*, Volume 2, Curchill Livingstone, Edinburg.
- Anies, 2001, *Rokok Kurangi Khasiat Obat*, Suara Merdeka, 29 Oktober 2001, <http://www.google.com> (diakses 2 September 2003)
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 2000, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 185-189.
- Backer, C.A., dan van den Brink, R.C., 1962, *Flora of Java*, Wolters-Noordhoff N.V.-Groningen-The Netherlands.
- Cahyono, B., 2003, *Teknik dan Strategi Budidaya Sawi Hijau (pai-tsai)*, Yayasan Pustaka Nusantara, Jogjakarta, 11.
- Correia, M.A., 2001, Biotransformasi Obat, dalam Katzung, B.G., (Ed.), *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Buku 1, diterjemahkan oleh Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Penerbit Salemba Medika, Jakarta, 96.
- Dutta, S.N., 1986, Antiarthritic Drugs, In Pradhan, S.N., Maickel, R.P., dan Dutta, S.N., (Eds), *Pharmacology in Medicine: Principles and Practice*, SP Press International Inc, USA, 234.
- Furst, D.E., dan Munster, T., 2001, Obat-obat Antiinflamasi Nonsteroid, Obat-obat Antireumatik Pemodifikasi-Penyakit, Analgesik Nonopioid dan Obat-obat untuk Pirai, dalam Katzung, B.G., (Ed.), *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Buku 2, diterjemahkan oleh Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Penerbit Salemba Medika, Jakarta, 466, 484.
- Gibson, G.G., dan Skett, P., 1991, *Pengantar Metabolisme Obat*, diterjemahkan oleh Iis Aisyah B, Cetakan 1, UI Press, Jakarta, 211-212.
- Goth, A., 1976, *Medical Pharmacology: Principles and Concepts*, Eight Edition, The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 328-337.

- Grahame-Smith, D.G., and Aronson, J.K., 1992, *Oxford Textbook of Pharmacology and Drug Therapy*, 2<sup>nd</sup> Ed, Oxford University Press, Oxford, 17-18.
- Hardjasaputra, P., Budipranoto, G., Sembiring, dan Kamil, I., 2002, *Data Obat di Indonesia*, Grafidian Medipress, Jakarta, 387, 400.
- Harkness, R., 1984, *Interaksi Obat*, diterjemahkan oleh Goeswin Agoes dan Matthilda B Widiyanto, Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Hussar, D.A., 1990, Drug Interaction, In Genero, A.R., (Ed) *Remington's Pharmaceutical Science*, 18<sup>th</sup> Ed., Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania, 102 : 1842-1846.
- Ikawati, Z., 2003, *Memilih Obat Analgetika tanpa Resep*, Harian Republika, <http://www.geocities.com> (diakses 2 September 2003)
- Insel, P.A., 1992, Analgesics-Antipyretics and Antiinflammatory Agent, dalam Gilman, A.G, Theodore, W.R, Alan, S., dan Taylor, P., (Eds), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutic*, 1, 9<sup>th</sup> Ed, Mc. Graw Hill International Edition, New York, 656-659.
- Knoben, J.E., dan Anderson, P.O., 1994, *Handbook of Clinical Drug Data*, Seventh edition, Info Access & Distribution Pte Ltd, Singapore, 108, 249.
- Levine, R.R., 1978, *Pharmacology: Drug Actions and Reactions*, 2<sup>nd</sup> Ed, Little, Brow and Company, Boston, 283-287, 458-463.
- Mardisiswojo, S., dan Rajakmangunsudarso, H., 1985, *Cabe Puyang Warisan Nenek Moyang*, Jilid I, PN Balai Pustaka, Jakarta.
- Mutschler, E., 1986, *Dinamika Obat*, Edisi kelima, diterjemahkan oleh Widiyanto, M.D, dan Ranti, A.S, Penerbit ITB, Bandung, 177-221.
- Noordhoek, J., dan van Bladeren, P.J., 1991, Nutrition and Extrahepatics Metabolism, dalam Rowland, I.R., (Ed), *Nutrition, Toxicity and Cancer*, CRC Press Inc, 93-112.
- Mazel, P., 1986, Analgesic-Antipyretics, In Pradhan, S.N., Maickel, R.P., dan Dutta, S.N., (Eds), *Pharmacology in Medicine: Principles and Practice*, SP Press International Inc, USA, 224.

- Rubatzky, V.E., dan Yamaguchi, M., 1998, *Sayuran Dunia 2*, diterjemahkan oleh Catur Herison, ITB Bandung, 159.
- Rukmana, R., 1994, *Bertanam Petsai dan Sawi*, Penerbit Kanisius, Jogjakarta, 14-15.
- Setiawati, A., 1999, Interaksi Obat, dalam Ganiswarna, S.G., (Ed) *Farmakologi dan Terapi*, edisi ke-4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, 54 : 800-810.
- Setiawati, A., Bustami, Z.S., dan Suyatna, F.D., 1999, Pengantar Farmakologi, dalam Ganiswarna, S.G., (Ed) *Farmakologi dan Terapi*, edisi ke-4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.
- Siswandono, dan Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal*, Edisi kedua, Airlangga University Press, Surabaya, 57-65.
- Stockley, I.H., 1994, *Drug Interactions: A Source Book of Adverse Interaction, Their Mechanism, Clinical Importance and Management*, Third Edition, Blackwell Science, London.
- Suryawati, S., 1995, Farmakokinetika dan Interaksi Obat, dalam Suryawati, S., (Ed) *Efek Samping Obat*, Edisi kedua, PT. Karipta, Jogjakarta, 263-269.
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K., 1986, *Obat-Obat Penting*, Edisi keempat, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 231-246.
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K., 1993, *Swamedikasi*, Edisi pertama, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 48-50.
- Triwara, B., 2001, *Hati-Hati terhadap Polifarmasi*, Suara Merdeka, 3 Oktober 2001 <http://www.google.com> (diakses 2 September 2003).
- Turner, R.A., 1965, *Screening Methods in Pharmacology*, Volume I, Second Printing, Academic Press, New York, 104-109.
- Wattimena, J.R., Sugiarto, N.C., Yulnah, E., Andreanus, Parmas, T.S., Muchfadi, A., Sumiwi, S.A., Husen, I., Kuswinarti, dan Iwo, M.I., 1993, *Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik*, Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phyto Medica, Jakarta, 1-4.
- Widodo, U., Bircher, J., dan Lotterer, E., 1993, *Kumpulan Data Klinik Farmakologi*, Gadjah Mada University Press, Jogjakarta, 378-380.

- Wilmana, P.F., 1995, Analgesik-Antipiretik, dalam Ganiswarna, S.G., (Ed) *Farmakologi dan Terapi*, edisi ke-4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, 214-215.
- Zulfia, N., 2002, Pengaruh Praperlakuan Daun Sawi (*Brassica rapa* L.) terhadap Farmakokinetik Sulfametoksazol pada Tikus Putih, *Skripsi*, Fakultas Farmasi UII, Jogjakarta.







BAGIAN BIOLOGI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI UGM

Alamat : Sekip Utara Jogjakarta  
Telpon : 542738, 902568

SURAT KETERANGAN  
Nomor : UGM/FA/ II /Ident/I/2004

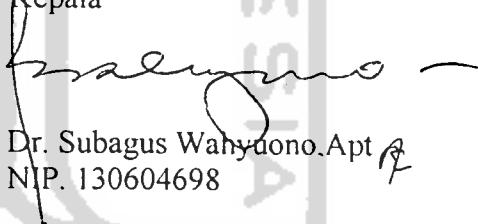
Yang bertanda tangan di bawah ini kepala Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM menerangkan bahwa :

N a m a : Sri Rezeki  
No. Mhs. : 00613164

telah mengidentifikasi tanaman *Brassica campestris* L. di Laboratorium Farmakognosi Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM.

Pada tanggal 5 Januari 2004.  
Surat keterangan ini dapat digunakan seperlunya.

Jogjakarta, 6 Januari 2004  
Bagian Biologi Farmasi  
Kepala

  
Dr. Subagus Wahyudono. Apt  
NIP. 130604698

## Lampiran 2

**Data Jumlah Geliat mencit Putih Betina Galur DDI pada Berbagai Perlakuan**

Kelompok I : Kontrol negatif CMC Na 0,5% 50 mg/kg BB

| Waktu         | Jumlah geliat pada mencit ke- |            |            |            |            |            |            |
|---------------|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|               | 1                             | 2          | 3          | 4          | 5          | 6          | 7          |
| 0 - 5         | 0                             | 8          | 16         | 8          | 7          | 21         | 26         |
| 5 - 10        | 18                            | 18         | 25         | 14         | 29         | 29         | 8          |
| 10 - 15       | 20                            | 41         | 16         | 20         | 29         | 20         | 0          |
| 15 - 20       | 17                            | 33         | 17         | 15         | 29         | 15         | 9          |
| 20 - 25       | 17                            | 29         | 16         | 12         | 20         | 13         | 7          |
| 25 - 30       | 16                            | 23         | 7          | 11         | 24         | 9          | 11         |
| 30 - 35       | 16                            | 20         | 9          | 12         | 15         | 11         | 20         |
| 35 - 40       | 11                            | 19         | 7          | 5          | 18         | 11         | 18         |
| 40 - 45       | 14                            | 12         | 8          | 8          | 12         | 10         | 5          |
| 45 - 50       | 9                             | 5          | 11         | 9          | 9          | 10         | 12         |
| 50 - 55       | 0                             | 4          | 6          | 5          | 10         | 8          | 14         |
| 55 - 60       | 12                            | 7          | 8          | 4          | 8          | 5          | 7          |
| <b>Jumlah</b> | <b>150</b>                    | <b>219</b> | <b>146</b> | <b>122</b> | <b>210</b> | <b>162</b> | <b>137</b> |
| <b>X ± SE</b> | <b>163,71 ± 13,94</b>         |            |            |            |            |            |            |

Kelompok II : Kontrol positif Parasetamol 65 mg/kg BB

| Waktu         | Jumlah geliat pada mencit ke- |           |           |           |           |           |           |
|---------------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|               | 1                             | 2         | 3         | 4         | 5         | 6         | 7         |
| 0 - 5         | 0                             | 4         | 0         | 0         | 1         | 4         | 2         |
| 5 - 10        | 2                             | 10        | 3         | 5         | 11        | 6         | 4         |
| 10 - 15       | 9                             | 7         | 2         | 2         | 8         | 7         | 5         |
| 15 - 20       | 7                             | 8         | 5         | 3         | 5         | 10        | 6         |
| 20 - 25       | 4                             | 2         | 4         | 5         | 5         | 2         | 7         |
| 25 - 30       | 4                             | 4         | 6         | 5         | 4         | 14        | 10        |
| 30 - 35       | 0                             | 4         | 4         | 4         | 0         | 1         | 5         |
| 35 - 40       | 5                             | 3         | 5         | 1         | 2         | 1         | 8         |
| 40 - 45       | 1                             | 3         | 2         | 1         | 2         | 3         | 5         |
| 45 - 50       | 2                             | 4         | 3         | 0         | 0         | 0         | 6         |
| 50 - 55       | 2                             | 3         | 1         | 0         | 1         | 0         | 3         |
| 55 - 60       | 1                             | 1         | 1         | 0         | 0         | 0         | 0         |
| <b>Jumlah</b> | <b>37</b>                     | <b>53</b> | <b>36</b> | <b>26</b> | <b>39</b> | <b>48</b> | <b>61</b> |
| <b>X ± SE</b> | <b>42,86 ± 4,47</b>           |           |           |           |           |           |           |









## Lampiran 3

**Hasil Data Jumlah Kumulatif Geliat dan % Penurunan Geliat**

| Perlakuan   | Jumlah kumulatif geliat | Purata $\pm$ SE    | % Penurunan geliat | Purata $\pm$ SE  |
|---|-------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Kontrol negatif<br>CMC Na 0,5%  | 150                     | $163,71 \pm 13,94$ | -                  | -                |
|   | 219                     |                    | -                  |                  |
|   | 146                     |                    | -                  |                  |
|   | 122                     |                    | -                  |                  |
|   | 210                     |                    | -                  |                  |
|   | 162                     |                    | -                  |                  |
|   | 137                     |                    | -                  |                  |
| Kontrol positif<br>parasetamol 65<br>mg/kg BB                                     | 37                      | $42,86 \pm 4,47$   | 77,40              | $73,82 \pm 2,73$ |
|   | 53                      |                    | 67,63              |                  |
|   | 36                      |                    | 78,01              |                  |
|   | 26                      |                    | 84,12              |                  |
|   | 39                      |                    | 76,18              |                  |
|   | 48                      |                    | 70,68              |                  |
|   | 61                      |                    | 62,74              |                  |
| Kontrol positif<br>asam<br>mefenamat 65<br>mg/kg BB                               | 36                      | $31,71 \pm 1,46$   | 78,01              | $80,63 \pm 0,89$ |
|   | 28                      |                    | 82,90              |                  |
|   | 31                      |                    | 81,06              |                  |
|   | 31                      |                    | 81,06              |                  |
|   | 36                      |                    | 78,01              |                  |
|   | 34                      |                    | 79,23              |                  |
|   | 26                      |                    | 84,12              |                  |
| Jus sawi 72,8<br>g/kg BB  | 146                     | $152,86 \pm 9,97$  | 10,82              | $9,51 \pm 4,42$  |
|   | 156                     |                    | 4,71               |                  |
|   | 108                     |                    | 34,03              |                  |
|   | 156                     |                    | 4,71               |                  |
|   | 197                     |                    | -20,33             |                  |
|   | 162                     |                    | 1,04               |                  |
|   | 145                     |                    | 11,43              |                  |
| Jus sawi 72,8<br>g/kg BB 4 hari<br>berturut-turut +<br>parasetamol 65<br>mg/kg BB | 55                      | $70,57 \pm 4,71$   | 66,40              | $56,89 \pm 2,88$ |
|   | 86                      |                    | 47,47              |                  |
|   | 66                      |                    | 59,68              |                  |
|   | 70                      |                    | 57,24              |                  |
|   | 87                      |                    | 46,86              |                  |
|   | 72                      |                    | 56,02              |                  |
|   | 58                      |                    | 64,57              |                  |

## Lampiran 3 (lanjutan)

|  |     |                   |       |                  |
|--|-----|-------------------|-------|------------------|
| Jus sawi 72,8 g/kg BB 7 hari berturut-turut + parasetamol 65 mg/kg BB    | 124 | $130 \pm 5,49$    | 24,26 | $20,59 \pm 3,35$ |
|  | 136 |                   | 16,93 |                  |
|  | 108 |                   | 34,03 |                  |
|  | 126 |                   | 23,03 |                  |
|  | 121 |                   | 26,09 |                  |
|  | 147 |                   | 10,21 |                  |
|  | 148 |                   | 9,60  |                  |
|  | 68  |                   | 58,46 |                  |
| Jus sawi 72,8 g/kg BB 4 hari berturut-turut + asam mefenamat 65 mg/kg BB | 70  | $66,57 \pm 3,68$  | 57,24 | $59,33 \pm 2,25$ |
|  | 59  |                   | 63,96 |                  |
|  | 57  |                   | 65,18 |                  |
|  | 56  |                   | 65,79 |                  |
|  | 82  |                   | 49,91 |                  |
|  | 74  |                   | 54,80 |                  |
|  | 125 |                   | 23,65 |                  |
|  | 107 |                   | 34,64 |                  |
| Jus sawi 72,8 g/kg BB 7 hari berturut-turut + asam mefenamat 65 mg/kg BB | 125 | $115,29 \pm 3,31$ | 23,65 | $29,58 \pm 2,02$ |
|  | 102 |                   | 37,69 |                  |
|  | 112 |                   | 31,59 |                  |
|  | 117 |                   | 28,53 |                  |
|  | 119 |                   | 27,31 |                  |
|  |     |                   |       |                  |
|  |     |                   |       |                  |
|  |     |                   |       |                  |



## NPar Tests

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| N                                |                | jumlah geliat |
|----------------------------------|----------------|---------------|
| Normal Parameters <sup>a,b</sup> | Mean           | 56            |
|                                  | Std. Deviation | 96.696        |
| Most Extreme Differences         | Absolute       | 50.6621       |
|                                  | Positive       | .119          |
|                                  | Negative       | .119          |
| Kolmogorov-Smirnov Z             |                | -.081         |
| Asymp. Sig. (2-tailed)           |                | .893          |
|                                  |                | 402           |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## Oneway

### Descriptives

jumlah geliat

|                                   | N  | Mean    | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-----------------------------------|----|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|                                   |    |         |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| kontrol negatif CMC Na            | 7  | 163.714 | 36.8724        | 13.9364    | 129.613                          | 197.816     | 122.0   | 219.0   |
| kontrol positif parasetamol       | 7  | 42.857  | 11.8241        | 4.4691     | 31.922                           | 53.793      | 26.0    | 61.0    |
| kontrol positif asam mefenamat    | 7  | 31.714  | 3.8607         | 1.4582     | 28.144                           | 35.285      | 26.0    | 36.0    |
| sari sawi                         | 7  | 152.857 | 26.3719        | 9.9676     | 128.467                          | 177.247     | 108.0   | 197.0   |
| sari sawi 4 hari & parasetamol    | 7  | 70.571  | 12.4614        | 4.7100     | 59.047                           | 82.096      | 55.0    | 87.0    |
| sari sawi 7 hari & parasetamol    | 7  | 130.000 | 14.5258        | 5.4903     | 116.566                          | 143.434     | 108.0   | 148.0   |
| sari sawi 4 hari & asam mefenamat | 7  | 66.571  | 9.7272         | 3.6765     | 57.575                           | 75.568      | 56.0    | 82.0    |
| sari sawi 7 hari & asam mefenamat | 7  | 115.286 | 8.7695         | 3.3146     | 107.175                          | 123.396     | 102.0   | 125.0   |
| Total                             | 56 | 96.696  | 50.6621        | 6.7700     | 83.129                           | 110.264     | 26.0    | 219.0   |

### Test of Homogeneity of Variances

jumlah geliat

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 3.921            | 7   | 48  | .002 |

### ANOVA

jumlah geliat

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 124680.411     | 7  | 17811.487   | 51.861 | .000 |
| Within Groups  | 16485.429      | 48 | 343.446     |        |      |
| Total          | 141165.839     | 55 |             |        |      |

## Oneway

Descriptives

tr\_jumlah geliat

|                                   | N  | Mean  | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-----------------------------------|----|-------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|                                   |    |       |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| kontrol negatif CMC Na            | 7  | 2.205 | .0943          | .0356      | 2.118                            | 2.292       | 2.1     | 2.3     |
| kontrol positif parasetamol       | 7  | 1.617 | .1235          | .0467      | 1.503                            | 1.732       | 1.4     | 1.8     |
| kontrol positif asam mefenamat    | 7  | 1.498 | .0540          | .0204      | 1.448                            | 1.548       | 1.4     | 1.6     |
| sari sawi                         | 7  | 2.178 | .0779          | .0294      | 2.106                            | 2.250       | 2.0     | 2.3     |
| sari sawi 4 hari & parasetamol    | 7  | 1.843 | .0767          | .0290      | 1.772                            | 1.914       | 1.7     | 1.9     |
| sari sawi 7 hari & parasetamol    | 7  | 2.112 | .0490          | .0185      | 2.066                            | 2.157       | 2.0     | 2.2     |
| sari sawi 4 hari & asam mefenamat | 7  | 1.819 | .0628          | .0238      | 1.761                            | 1.877       | 1.7     | 1.9     |
| sari sawi 7 hari & asam mefenamat | 7  | 2.061 | .0335          | .0127      | 2.030                            | 2.092       | 2.0     | 2.1     |
| Total                             | 56 | 1.917 | .2597          | .0347      | 1.847                            | 1.986       | 1.4     | 2.3     |

Test of Homogeneity of Variances

tr\_jumlah geliat

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.849            | 7   | 48  | .099 |

ANOVA

tr\_jumlah geliat

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 3.429          | 7  | .490        | 84.326 | .000 |
| Within Groups  | .279           | 48 | .006        |        |      |
| Total          | 3.708          | 55 |             |        |      |

## Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: tr\_jumlah geliat  
Tukey HSD

| (I) perlakuan          | (J) perlakuan                  | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|------------------------|--------------------------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|                        |                                |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| kontrol negatif CMC Na | kontrol positif parasetamol    | .588*                 | .0407      | .000 | .459                    | .717        |
|                        | kontrol positif asam mefenamat | .707*                 | .0407      | .000 | .578                    | .836        |
|                        | sari sawi                      | .027                  | .0407      | .998 | -.102                   | .156        |
|                        | sari sawi 4 hari & parasetamol | .362*                 | .0407      | .000 | .233                    | .491        |
|                        | sari sawi 7 hari & parasetamol | .094                  | .0407      | .317 | -.036                   | .223        |

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: tr\_jumlah geliat  
Tukey HSD

| (I) perlakuan                  | (J) perlakuan                     | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|                                |                                   |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| kontrol negatif CMC Na         | sari sawi 4 hari & asam mefenamat | .386*                 | .0407      | .000 | .257                    | .515        |
|                                | sari sawi 7 hari & asam mefenamat | .144*                 | .0407      | .019 | .015                    | .274        |
| kontrol positif parasetamol    | kontrol negatif CMC Na            | -.588*                | .0407      | .000 | -.717                   | -.459       |
|                                | kontrol positif asam mefenamat    | .119                  | .0407      | .091 | -.010                   | .248        |
|                                | sari sawi                         | -.561*                | .0407      | .000 | -.690                   | -.432       |
|                                | sari sawi 4 hari & parasetamol    | -.225*                | .0407      | .000 | -.355                   | -.096       |
|                                | sari sawi 7 hari & parasetamol    | -.494*                | .0407      | .000 | -.623                   | -.365       |
|                                | sari sawi 4 hari & asam mefenamat | -.202*                | .0407      | .000 | -.331                   | -.073       |
|                                | sari sawi 7 hari & asam mefenamat | -.443*                | .0407      | .000 | -.572                   | -.314       |
|                                | kontrol positif asam mefenamat    | -.707*                | .0407      | .000 | -.836                   | -.578       |
| kontrol positif asam mefenamat | kontrol negatif CMC Na            | -.119                 | .0407      | .091 | -.248                   | .010        |
|                                | kontrol positif parasetamol       | -.680*                | .0407      | .000 | -.809                   | -.551       |
|                                | sari sawi                         | -.344*                | .0407      | .000 | -.473                   | -.215       |
|                                | sari sawi 4 hari & parasetamol    | -.613*                | .0407      | .000 | -.742                   | -.484       |
|                                | sari sawi 7 hari & parasetamol    | -.321*                | .0407      | .000 | -.450                   | -.192       |
|                                | sari sawi 4 hari & asam mefenamat | -.562*                | .0407      | .000 | -.691                   | -.433       |
|                                | sari sawi 7 hari & asam mefenamat | -.027                 | .0407      | .998 | -.156                   | .102        |
|                                | kontrol positif parasetamol       | .561*                 | .0407      | .000 | .432                    | .690        |
| sari sawi                      | kontrol positif asam mefenamat    | .680*                 | .0407      | .000 | .551                    | .809        |
|                                | sari sawi 4 hari & parasetamol    | .336*                 | .0407      | .000 | .207                    | .465        |
|                                | sari sawi 7 hari & parasetamol    | .067                  | .0407      | .723 | -.062                   | .196        |
|                                | sari sawi 4 hari & asam mefenamat | .359*                 | .0407      | .000 | .230                    | .488        |
|                                | sari sawi 7 hari & asam mefenamat | .118                  | .0407      | .097 | -.011                   | .247        |
|                                | kontrol negatif CMC Na            | -.362*                | .0407      | .000 | -.491                   | -.233       |
|                                | kontrol positif parasetamol       | .225*                 | .0407      | .000 | .096                    | .355        |
|                                | kontrol positif asam mefenamat    | .344*                 | .0407      | .000 | .215                    | .473        |
| sari sawi 4 hari & parasetamol | sari sawi                         | -.336*                | .0407      | .000 | -.465                   | -.207       |
|                                | sari sawi 7 hari & parasetamol    | -.269*                | .0407      | .000 | -.398                   | -.140       |
|                                | sari sawi 4 hari & asam mefenamat | .023                  | .0407      | .999 | -.106                   | .153        |
|                                | sari sawi 7 hari & asam mefenamat | -.218*                | .0407      | .000 | -.347                   | -.089       |
|                                | kontrol negatif CMC Na            | -.362*                | .0407      | .000 | -.491                   | -.233       |
|                                | kontrol positif parasetamol       | .225*                 | .0407      | .000 | .096                    | .355        |
|                                | kontrol positif asam mefenamat    | .344*                 | .0407      | .000 | .215                    | .473        |
|                                | sari sawi                         | -.336*                | .0407      | .000 | -.465                   | -.207       |

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: tr\_jumlah geliat  
Tukey HSD

| (I) perlakuan                     | (J) perlakuan                     | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|                                   |                                   |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| sari sawi 7 hari & parasetamol    | kontrol negatif CMC Na            | -.094                 | .0407      | .317 | -.223                   | .036        |
|                                   | kontrol positif parasetamol       | .494*                 | .0407      | .000 | .365                    | .623        |
|                                   | kontrol positif asam mefenamat    | .613*                 | .0407      | .000 | .484                    | .742        |
|                                   | sari sawi                         | -.067                 | .0407      | .723 | -.196                   | .062        |
|                                   | sari sawi 4 hari & parasetamol    | .269*                 | .0407      | .000 | .140                    | .398        |
|                                   | sari sawi 4 hari & asam mefenamat | .292*                 | .0407      | .000 | .163                    | .421        |
|                                   | sari sawi 7 hari & asam mefenamat | .051                  | .0407      | .912 | -.078                   | .180        |
|                                   |                                   |                       |            |      |                         |             |
| sari sawi 4 hari & asam mefenamat | kontrol negatif CMC Na            | -.386*                | .0407      | .000 | -.515                   | -.257       |
|                                   | kontrol positif parasetamol       | .202*                 | .0407      | .000 | .073                    | .331        |
|                                   | kontrol positif asam mefenamat    | .321*                 | .0407      | .000 | .192                    | .450        |
|                                   | sari sawi                         | -.359*                | .0407      | .000 | -.488                   | -.230       |
|                                   | sari sawi 4 hari & parasetamol    | -.023                 | .0407      | .999 | -.153                   | .106        |
|                                   | sari sawi 7 hari & parasetamol    | -.292*                | .0407      | .000 | -.421                   | -.163       |
|                                   | sari sawi 7 hari & asam mefenamat | -.241*                | .0407      | .000 | -.370                   | -.112       |
|                                   |                                   |                       |            |      |                         |             |
| sari sawi 7 hari & asam mefenamat | kontrol negatif CMC Na            | -.144*                | .0407      | .019 | -.274                   | -.015       |
|                                   | kontrol positif parasetamol       | .443*                 | .0407      | .000 | .314                    | .572        |
|                                   | kontrol positif asam mefenamat    | .562*                 | .0407      | .000 | .433                    | .691        |
|                                   | sari sawi                         | -.118                 | .0407      | .097 | -.247                   | .011        |
|                                   | sari sawi 4 hari & parasetamol    | .218*                 | .0407      | .000 | .089                    | .347        |
|                                   | sari sawi 7 hari & parasetamol    | -.051                 | .0407      | .912 | -.180                   | .078        |
|                                   | sari sawi 4 hari & asam mefenamat | .241*                 | .0407      | .000 | .112                    | .370        |
|                                   |                                   |                       |            |      |                         |             |

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

## Homogeneous Subsets

tr\_jumlah geliat

Tukey HSD<sup>a</sup>

| perlakuan                         | N | Subset for alpha = .05 |       |       |       |
|-----------------------------------|---|------------------------|-------|-------|-------|
|                                   |   | 1                      | 2     | 3     | 4     |
| kontrol positif asam mefenamat    | 7 | 1.498                  |       |       |       |
| kontrol positif parasetamol       | 7 | 1.617                  |       |       |       |
| sari sawi 4 hari & asam mefenamat | 7 |                        | 1.819 |       |       |
| sari sawi 4 hari & parasetamol    | 7 |                        | 1.843 |       |       |
| sari sawi 7 hari & asam mefenamat | 7 |                        |       | 2.061 |       |
| sari sawi 7 hari & parasetamol    | 7 |                        |       | 2.112 |       |
| sari sawi                         | 7 |                        |       | 2.178 | 2.112 |
| kontrol negatif CMC Na            | 7 |                        |       |       | 2.205 |
| Sig.                              |   | .091                   | .999  | .097  | .317  |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 7.000

## Oneway

### Descriptives

% penurunan geliat

|                                | N  | Mean    | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|--------------------------------|----|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|                                |    |         |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| kontrol positif parasetamol    | 7  | 73.8229 | 7.22235        | 2.72979    | 67.1433                          | 80.5024     | 62.74   | 84.12   |
| sari sawi 4 hari & parasetamol | 7  | 56.8914 | 7.60946        | 2.87611    | 49.8539                          | 63.9290     | 46.86   | 66.40   |
| sari sawi 7 hari & parasetamol | 7  | 20.5929 | 8.87155        | 3.35313    | 12.3880                          | 28.7977     | 9.60    | 34.03   |
| Total                          | 21 | 50.4357 | 23.96585       | 5.22978    | 39.5266                          | 61.3448     | 9.60    | 84.12   |

### Test of Homogeneity of Variances

% penurunan geliat

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| .249             | 2   | 18  | .782 |

### ANOVA

% penurunan geliat

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 10354.616      | 2  | 5177.308    | 82.279 | .000 |
| Within Groups  | 1132.624       | 18 | 62.924      |        |      |
| Total          | 11487.239      | 20 |             |        |      |

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: % penurunan geliat  
Tukey HSD

| (I) pertakuan                  | (J) pertakuan                  | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|                                |                                |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| kontrol positif parasetamol    | sari sawi 4 hari & parasetamol | 15.9314*              | 4.24007    | .002 | 6.1101                  | 27.7528     |
|                                | sari sawi 7 hari & parasetamol | 53.2300*              | 4.24007    | .000 | 42.4087                 | 64.0513     |
| sari sawi 4 hari & parasetamol | kontrol positif parasetamol    | -16.9314*             | 4.24007    | .002 | -27.7528                | -6.1101     |
|                                | sari sawi 7 hari & parasetamol | 36.2986*              | 4.24007    | .000 | 25.4772                 | 47.1199     |
| sari sawi 7 hari & parasetamol | kontrol positif parasetamol    | -53.2300*             | 4.24007    | .000 | -64.0513                | -42.4087    |
|                                | sari sawi 4 hari & parasetamol | -36.2986*             | 4.24007    | .000 | -47.1199                | -25.4772    |

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



## Homogeneous Subsets

% penurunan geliat

Tukey HSD<sup>a</sup>

| perlakuan                      | N | Subset for alpha = .05 |         |         |
|--------------------------------|---|------------------------|---------|---------|
|                                |   | 1                      | 2       | 3       |
| sari sawi 7 hari & parasetamol | 7 | 20.5929                |         |         |
| sari sawi 4 hari & parasetamol | 7 |                        | 56.8914 |         |
| kontrol positif parasetamol    | 7 |                        |         | 73.8229 |
| Sig.                           |   | 1.000                  | 1.000   | 1.000   |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 7.000.



## Oneway

### Descriptives

% penurunan geliat

|                                   | N  | Mean    | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-----------------------------------|----|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|                                   |    |         |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| kontrol positif asam mefenamat    | 7  | 80.6271 | 2.35908        | .89165     | 78.4454                          | 82.8089     | 78.01   | 84.12   |
| sari sawi 4 hari & asam mefenamat | 7  | 59.3343 | 5.94100        | 2.24549    | 53.8398                          | 64.8288     | 49.91   | 65.79   |
| jus sawi 7 hari & asam mefenamat  | 7  | 29.5800 | 5.35414        | 2.02368    | 24.6282                          | 34.5318     | 23.65   | 37.69   |
| Total                             | 21 | 56.5138 | 21.93289       | 4.78615    | 46.5301                          | 66.4975     | 23.65   | 84.12   |

### Test of Homogeneity of Variances

% penurunan geliat

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 3.231            | 2   | 18  | .063 |

### ANOVA

% penurunan geliat

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F       | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
| Between Groups | 9203.866       | 2  | 4601.933    | 198.566 | .000 |
| Within Groups  | 417.166        | 18 | 23.176      |         |      |
| Total          | 9621.032       | 20 |             |         |      |

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: % penurunan geliat  
Tukey HSD

| (I) perlakuan                     | (J) perlakuan                     | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|                                   |                                   |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| kontrol positif asam mefenamat    | sari sawi 4 hari & asam mefenamat | 21.2929*              | 2.57326    | .000 | 14.7255                 | 27.8602     |
|                                   | jus sawi 7 hari & asam mefenamat  | 51.0471*              | 2.57326    | .000 | 44.4798                 | 57.6145     |
| sari sawi 4 hari & asam mefenamat | kontrol positif asam mefenamat    | -21.2929*             | 2.57326    | .000 | -27.8602                | -14.7255    |
|                                   | jus sawi 7 hari & asam mefenamat  | 29.7543*              | 2.57326    | .000 | 23.1869                 | 36.3217     |
| jus sawi 7 hari & asam mefenamat  | kontrol positif asam mefenamat    | -51.0471*             | 2.57326    | .000 | -57.6145                | -44.4798    |
|                                   | sari sawi 4 hari & asam mefenamat | -29.7543*             | 2.57326    | .000 | -36.3217                | -23.1869    |

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

## Homogeneous Subsets

% penurunan geliat

Tukey HSD\*

| perlakuan                         | N | Subset for alpha = .05 |         |         |
|-----------------------------------|---|------------------------|---------|---------|
|                                   |   | 1                      | 2       | 3       |
| jus sawi 7 hari & asam mefenamat  | 7 | 29.5800                |         |         |
| sari sawi 4 hari & asam mefenamat | 7 |                        | 59.3343 |         |
| kontrol positif asam mefenamat    | 7 |                        |         | 80.6271 |
| Sig.                              |   | 1.000                  | 1.000   | 1.000   |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 7.000

