

**EFEK ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK
ETANOL TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza, Roxb*) PADA
MODEL *RHEUMATOID ARTHRITIS* TIKUS WISTAR
JANTAN YANG TERINDUKSI CFA (*Complete Freund Adjuvant*)**

SKRIPSI



Oleh :

ARYANTRI DAMARATINING

03.613.153

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
PEBRUARI 2007

**EFEK ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK
ETANOL TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza, Roxb*) PADA
MODEL *RHEUMATOID ARTHRITIS* TIKUS WISTAR
JANTAN YANG TERINDUKSI CFA (*Complete Freund Adjuvant*)**

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 Yogyakarta



Oleh :

ARYANTRI DAMARATINING

03.613.153

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
PEBRUARI 2007

SKRIPSI

EFEK ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL
TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza, Roxb*) PADA MODEL
RHEUMATOID ARTHRITIS TIKUS WISTAR JANTAN YANG
TERINDUKSI CFA (*Complete Freund Adjuvant*)

Yang diajukan oleh

ARYANTRI DAMARATINING

03613153

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,



Endang Darmawan, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,



Zullies Ikawati, Dr., Apt

SKRIPSI

**EFEK ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL
TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb) PADA MODEL
RHEUMATOID ARTHRITIS TIKUS WISTAR JANTAN YANG
TERINDUKSI CFA (*Complete Freund Adjuvant*)**

Oleh:

ARYANTRI DAMARATINING

03613153

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

Tanggal : 13 Februari 2007

Ketua Penguji,



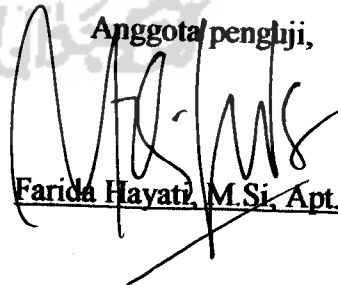
Endang Darmawan, M.Si, Apt

Anggota penguji,



Zullies Ikawati, Dr., Apt.

Anggota penguji,



Farida Hayati, M.Si, Apt.

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



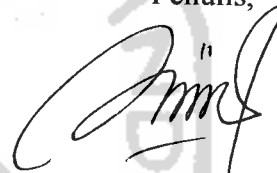
Endang Darmawan, M.Si., Apt.

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.

Yogyakarta, Februari 2007

Penulis,



Aryantri Damaratining





HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah.....syukur kepada Allah atas segala rahmat dan nikmat- Nya

Ibu, adik, dan keluarga besarku.....terima kasih atas segala dukungan dan doa buatku juga ayah (alm.)..... lihatlah !!
akan aku buktikan, aku bisa membuat kalian bangga

Semua teman-teman ATHROPHY, MAHKUTO, Linda, Qztea, Icha, Niche, semuanya, ex teman kostku (MIDJEM).....
makasih ya udah mau jadi temen curhat, kasih support, dan menemaniku ngelab (jangan lupa kisah tsunami ya.....)



Buat A' ku, makasih untuk semuanya, support, perhatian, dan semua masukannya.....
menjadi dewasa adalah proses hidup dan aku merasa lebih tegar di sampingmu

Segenap crew security Fakultas MIPA UII
terima kasih ya Bapak-bapak semua, sudah menemani dan menjaga kami dalam kegelapan laboratorium saat harus lembur.....

'Knowledge is an ornament in prosperity and a refuge in adversity



KATA PENGANTAR



Assalammu'alaikum wr.wb.

Alhamdulillah, puji syukur kita panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan lancar.

Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta. Skripsi ini berisi mengenai penelitian yang telah penulis lakukan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb) sebagai alternatif pengobatan simptomatis pada rheumatoid arthritis.

Penelitian tersebut dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu karena kesungguhan, kerja keras, dan dukungan dari segenap pihak baik moril maupun materiil. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Bapak Endang Darmawan, M.Si., Apt. selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan support dan bimbingan hingga terselesaikannya skripsi ini
2. Ibu Zullies Ikawati, Dr., Apt selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan arahan dan bimbingan
3. Ibu Farida Hayati, M.Si, Apt selaku dosen penguji atas segala masukan dan arahnya
4. Segenap laboran di Laboratorium Farmasi Universitas Islam Indonesia atas bantuannya
5. Semua pihak yang telah membantu seluruh proses penyelesaian skripsi

Akhirnya, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan untuk pengembangan dan perbaikan di masa datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan pembaca pada umumnya.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, Pebruari 2007

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
INTISARI.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II. STUDI PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka	4
B. Landasan Teori	17
C. Hipotesis	17
BAB III. METODE PENELITIAN	
A. Bahan dan Alat	18
1. Bahan	18
2. Alat	18
B. Cara Penelitian	18
1. Determinasi Tanaman	18
2. Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Temulawak	19
3. Pembuatan Larutan Na CMC 0,1 %	19
4. Pembuatan Larutan Stok Methotrexat	20
5. Pembuatan Stok Ekstrak Temulawak Dosis 25 mg/kgBB	20
6. Pembuatan Stok Ekstrak Temulawak Dosis 50 mg/kgBB	20
C. Rancangan Penelitian.....	21
D. Analisis Hasil.....	22
E. Skema Kerja	23
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Temulawak terhadap Udem yang Diinduksi dengan CFA	25
B. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Temulawak terhadap Respon Nyeri	29

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan	33
B. Saran	33
DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN	37



A. Daftar Gambar

Gambar 1. Kondisi sendi normal dan arthritis (Shiel, 2005)	4
Gambar 2. Patogenesis rheumatoid arthritis (Choy <i>et al</i> , 2001)	5
Gambar 3. Mekanisme timbulnya inflamasi Arthritis melalui jalur sitokin (Choy <i>et al</i> , 2001)	6
Gambar 4. Mekanisme sitokin dalam inflamasi hipermociseptik mencit yang terinduksi karagenin (Cunha <i>et al</i> , 1999).....	7
Gambar 5. Skema terjadinya nyeri (Mutschler, 1991)	8
Gambar 6. Skema Mekanisme Inflamasi dan Nyeri oleh Eikosanoid metabolisme asam arakhidonat	10
Gambar 7. Efek antiinflamasi dari metotreksat (MTX) dosis rendah (2,5 mg /kg/hari) pada jaringan sinovial <i>rheumatoid arthritis</i>	12
Gambar 8. Morfologi tanaman temulawak (<i>Curcuma xanthorrhiza</i> , Roxb) (Duvoix <i>et al</i> , 2004)	15
Gambar 9. Struktur molekul kurkuminoid (Duvoix <i>et al</i> , 2004)	16
Gambar 10. Skema ekstraksi rimpang temulawak	19
Gambar 11. Skema pembuatan Larutan Na CMC 0,1 %	19
Gambar 12. Skema uji aktivitas antiinflamasi	21
Gambar 13. Skema uji aktivitas analgetik	22
Gambar 14. Skema kerja penelitian	23
Gambar 15. Grafik perubahan volume udem terhadap waktu pada hari ke 0 – 50.....	26
Gambar 16. Grafik perubahan waktu reaksi terhadap waktu pada kelompok kontrol dan uji hari ke-0 sampai 50	29

B. Daftar Tabel

Tabel I. Urutan Kejadian Inflamasi	10
Tabel II. Kandungan kimia rimpang temulawak (Anonim, 2005b)	16
Tabel III. Nilai AUC Volume udem telapak kaki pada kelompok kontrol dan uji hari ke 0- 50	26
Tabel IV. Signifikansi perbedaan nilai AUC ₀₋₅₀ volume udem antara kelompok kontrol dan uji	27
Tabel V. Persentase daya antiinflamasi	27
Tabel VI. Nilai AUC Waktu Reaksi Terhadap Stimulasi Termal Hari ke 0-50 ..	30
Tabel VII. Signifikansi perbedaan nilai AUC ₀₋₅₀ respon nyeri kelompok kontrol dan uji	30
Tabel VIII. Persentase Daya Analgetik	31
Tabel IX. Waktu reaksi tikus kelompok kontrol dan uji pada hari ke-0, 20, dan 50 (means ± SE).....	31
Tabel X. Indeks Arthritis Model CIA (<i>Collagen Induced Arthritis</i>) (Smit,2000)	37
Tabel XI. Hasil pengamatan Indeks arthritis tikus uji yang diinduksi CFA (Wibowo, 2006)	37

C. Daftar Lampiran

Lampiran 1. Indeks Arthritis Smit (2000) dan Hasil pengamatan skor arthritis (Wibowo,2006)	37
Lampiran 2. Tabel Perubahan waktu reaksi Kelompok Kontrol dan Uji	38
Lampiran 3. Tabel hasil perhitungan AUC waktu reaksi	40
Lampiran 4. Tabel Perubahan volume udem Kelompok Kontrol dan Uji	43
Lampiran 5. Tabel hasil perhitungan AUC volume udem.....	45
Lampiran 6. Hasil analisis statistik AUC waktu reaksi kelompok kontrol dan uji	48
Lampiran 7. Hasil analisis statistik AUC volume udem kelompok kontrol dan uji	50
Lampiran 8. Perhitungan % Daya Antiinflamasi	52
Lampiran 9. Perhitungan % Daya Analgetik	53

**EFEK ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK ETANOL
TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb) PADA MODEL
RHEUMATOID ARTHRITIS TIKUS WISTAR JANTAN YANG
TERINDUKSI CFA (*Complete Freund Adjuvant*)**

INTISARI

Temulawak merupakan fitofarmaka yang banyak digunakan sebagai alternatif pengobatan yang lebih murah dan aman dibandingkan obat-obat sintetik. *Rheumatoid arthritis* (RA) ialah penyakit sendi degeneratif yang ditandai dengan inflamasi dan nyeri pada sendi. Selama ini, obat yang digunakan untuk pengobatan simptomatis RA adalah DMARDs (*Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs*) dan NSAIDs (*Non Steroid Antiinflammatory Drugs*) yang ternyata menimbulkan banyak efek samping berbahaya. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb) yang mengandung kurkuminoid dan zat aktif lain sebagai antiinflamasi dan analgetik pada kasus RA yang diujikan pada tikus jantan galur Wistar yang terinduksi *Complete Freund Adjuvant*. Efek antiinflamasi dianalisis berdasar perubahan volume udem hari ke-0 sampai 50 yang diukur menggunakan pletysmometer, sedangkan efek analgetik dianalisis berdasar perubahan waktu reaksi terhadap induksi termal pada suhu 50⁰-55⁰C. Kedua efek tersebut dibandingkan dengan metotrexat 2,5mg/kg/hari yang diberikan per oral selama 30 hari. Setelah ekstrak temulawak 25mg/kg dan 50mg/kg diberikan oral 20 hari setelah injeksi CFA sampai hari ke-50, keduanya tidak berefek secara klinis namun dapat memperpanjang waktu reaksi terhadap induksi termal secara signifikan dan dapat menurunkan udem kaki berdasarkan analisis *One way Anova* dilanjutkan uji *Tukey* ($p < 0,05$) terhadap nilai AUC_{0-50} . Efek antiinflamasi dan analgetik ekstrak etanol temulawak 25mg/kg lebih baik dari ekstrak 50 mg/kg.

Kata kunci: antiinflamasi, analgetik, ekstrak etanol temulawak, Complete Freund Adjuvant.

ANTIINFLAMMATORY AND ANALGETICS EFFECTS OF *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb ETHANOLIC EXTRACT IN RHEUMATOID ARTHRITIC WISTAR RATS INDUCED BY CFA (Complete Freund Adjuvant)

ABSTRACT

Curcuma xanthorrhiza, Roxb is one of phitopharmaca that widely used as an alternative therapy that safer and more economic than sintetics medicines. Rheumatoid arthritis, a degenerative joint disease, is signed by inflammation and pain. DMARDs (*Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs*) dan NSAIDs (*Non Steroid Antiinflammatory Drugs*) that have been used as symptomatic therapy are give any serious side effects. This study aimed to determine the efficacy of *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb ethanolic extract as antiinflammatory and analgetics in the symptomatic treatment of arthritis using adjuvant arthritic Wistar rats. The change of joint swelling was used for assessing the antiinflammatory effect and the change of reaction time was measured for assessing the analgetics effect. Those effects were compared with metotrexate given orally 2,5mg/kg BW/day for 30 days. When the 25mg/kg and 50 mg/kg of ethanolic extracts were orally administered 20 days after *Complete Freund's Adjuvant* injection, they significantly enhanced the reaction time of thermal pain induction and reduced paw swelling altought its not as significant as metotrexate but based on the AUC₀₋₅₀ values, they act as antiinflammation. Analgetic and antiinflammatory effects of 25mg/kg extract is better than dose 50 mg/kg. In conclusion, these data suggest that curcuminoids and the other active compounds in *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb ethanolic extracts are responsible for it's antiinflammatory and analgetics effects in rheumatoid arthritis.

Keywords: antiinflammatory, analgetic, *Curcuma xanthorrhiza* ethanolic extract, *Complete Friends Adjuvant*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Rheumatoid arthritis (RA), penyakit inflamasi kronik sistemik yang menyerang sendi perifer telah menjadi salah satu penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat di dunia. Data dari American College of Rheumatology menyatakan bahwa *rheumatoid arthritis* terjadi rata-rata tiga kasus per 10.000 populasi dengan prevalensi kejadian RA mencapai 1%. Penyakit ini dapat menyerang semua populasi, meskipun beberapa diantaranya ada yang memiliki prevalensi lebih besar (5%-6% pada beberapa suku di Amerika) dan ada yang lebih rendah (kelompok kulit hitam di wilayah Karibia) (Smith, 2006).

Morbiditas *rheumatoid arthritis* akan mempengaruhi aktivitas harian dan harapan hidup penderita. Pasien yang telah menderita penyakit ini selama lima tahun, 33 % diantaranya tidak mampu lagi bekerja dan setelah sepuluh tahun separuh dari mereka akan mengalami kelumpuhan fungsional. Penderita *rheumatoid arthritis* akan mengalami penurunan harapan hidup hingga 5 – 10 tahun, kecuali pada penderita yang memberikan respon positif terhadap terapi yang diberikan. Peningkatan angka kematian berhubungan dengan status fungsional pasien yang rendah, umur, jenis kelamin, faktor sosioekonomi seperti tingkat pendidikan, penyakit ekstraartikular, dan peningkatan respon akut. Frekuensi kejadian *rheumatoid arthritis* meningkat sebanding dengan peningkatan usia dan mencapai puncaknya pada usia 35 – 50 tahun (Smith, 2006).

Sebagian besar elemen sistem imun manusia memiliki peranan penting dalam proses inisiasi, propagasi, dan pemeliharaan proses autoimun dalam *rheumatoid arthritis*. Penyebab terjadinya *rheumatoid arthritis* sangatlah kompleks, meliputi sistem seluler dan sitokin yang menimbulkan konsekuensi patologis seperti, proliferasi sinovial dan kerusakan sendi. Faktor tersebut meliputi limfosit T dan B, sel pensintesis antigen (sel B, makrofag, sel dendrit), dan beberapa sitokin (Smith, 2006).

Mino *et al* (1998) menyatakan, berdasarkan penelitian yang dilakukan menggunakan kultur RSFs (*Rheumatoid Synovial Fibroblasts*), bahwa IL-1 dan

TNF- α secara sinergis menginduksi jalur siklooksigenase II untuk mensintesis PGE-2. Ekspresi PGE-2 inilah yang mungkin memainkan peranan penting dalam pemunculan respon inflamasi dan nyeri pada sendi penderita RA.

Pengobatan utama *rheumatoid arthritis* hanyalah berupa terapi symptomatic. Obat sintesis yang selama ini banyak digunakan adalah NSAID dan DMARDs (*Disease Modifying Antirheumatoid Drugs*). NSAID memiliki efek samping berupa ulkus peptik, perforasi, dan pendarahan gastrointestinal. DMARDs seperti, metotrexat sendiri memiliki banyak efek samping diantaranya toksisitas hati dan sumsum tulang serta pneumonitis. Efek samping berbahaya yang timbul pada penggunaan obat sintesis tersebut menyebabkan 60-90% pasien arthritis mencari pilihan pengobatan komplementer dan alternatif lain seperti, akupunktur dan ekstrak obat herbal (Ahmed *et al*, 2005).

Curcuminoid yang terdiri dari 70-75 % curcumin, 15-20 % demetoksikurkumin, dan kurang lebih 3 % bidesmetoksikurkumin, merupakan pigmen polifenolik yang terdapat dalam rimpang tanaman marga *Curcuma* suku Zingiberaceae. Curcuminoid diekstraksi dari rimpang menggunakan etanol (Anonim, 2002). Berdasarkan pengujian *in vitro* yang dilakukan oleh National Cancer Institute, curcumin, demethoxycurcumin, dan bisdemethoxycurcumin dari rimpang *Curcuma longa*, Linn. memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, antiviral, anti fungal (Wu, 2003), antikarsinogenik, dan hipokolesterolemik serta telah lolos uji klinik fase I sebagai kemopreventif (Duvoix *et al*, 2004). Selain itu, curcuminoid juga memiliki khasiat sebagai anti tumor, anti alergi, dan inhibitor Nitrit Oksida (NO) (Tohda *et al*, 2005).

Aktivitas analgetik dari suatu senyawa uji dievaluasi berdasarkan kemampuan senyawa tersebut menekan atau menghilangkan induksi nyeri pada hewan percobaan. Induksi yang biasa digunakan adalah termal, mekanik, elektrik maupun kimiawi. Metode induksi termal menilai daya analgetik senyawa uji berdasarkan waktu reaksi antara pemberian stimulus dengan timbulnya respon nyeri hewan uji berupa mengangkat atau menjilat kaki. Sedangkan aktivitas antiinflamasi senyawa uji dalam menekan atau mengurangi peradangan dapat dinilai berdasarkan kemampuan mengurangi udem yang diinduksi pada kaki

hewan uji. Ukuran udem diukur menggunakan alat yang bekerja berdasar Hukum Archimedes biasanya digunakan pletysmometer (Anonim, 1993).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka saya mencoba meneliti manfaat rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza, Roxb*) dalam bentuk ekstrak sebagai analgetik dan antiinflamasi pada kasus RA yang akan dicobakan pada tikus putih jantan yang terinduksi CFA (*Complete Freund Adjuvant*).

B. Perumusan Masalah

Apakah ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza, Roxb*) memiliki efek anti inflamasi dan anti nyeri (analgesik) kasus *rheumatoid arthritis* pada tikus jantan yang terinduksi *Complete Freund Adjuvant* (CFA)?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza, Roxb*) sebagai anti inflamasi dan analgetik kasus *rheumatoid arthritis* pada tikus yang terinduksi *Complete Freund Adjuvant* (CFA).

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini akan memberikan kontribusi pada pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya tentang pengembangan bahan baku fitofarmaka dalam hal ini ekstrak temulawak sebagai obat anti rheumatoid arthritis.

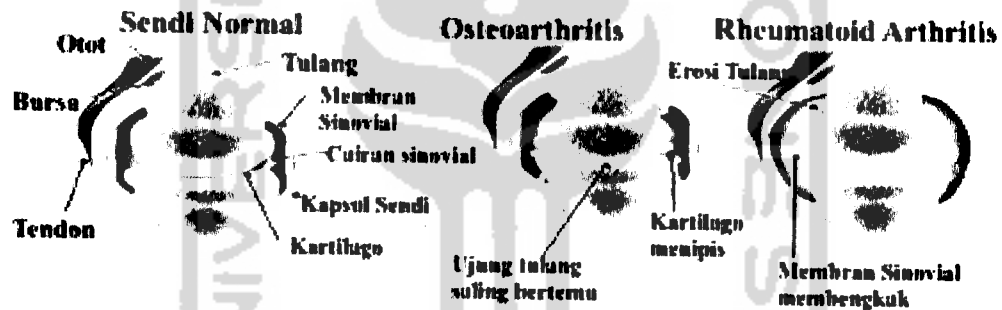


BAB II STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. *Rheumatoid Arthritis*

Arthritis merupakan suatu penyakit kerusakan sendi yang biasanya disertai inflamasi dan nyeri yang sering disebut arthragia. Sendi adalah pertemuan dua tulang yang berfungsi untuk membantu pergerakan bagian tubuh yang dihubungkan oleh tulang. Arthritis dibedakan menjadi beberapa jenis, diantaranya disebabkan oleh perlukaan sendi (osteoarthritis), metabolisme yang abnormal (gout dan pseudogout), maupun reaksi sistem imun aktif yang berlebihan hingga menimbulkan inflamasi seperti *rheumatoid arthritis*. Berbagai jenis arthritis ini menjadikannya sebagai penyakit kronis dengan prevalensi tinggi di United States (Shiel, 2005).

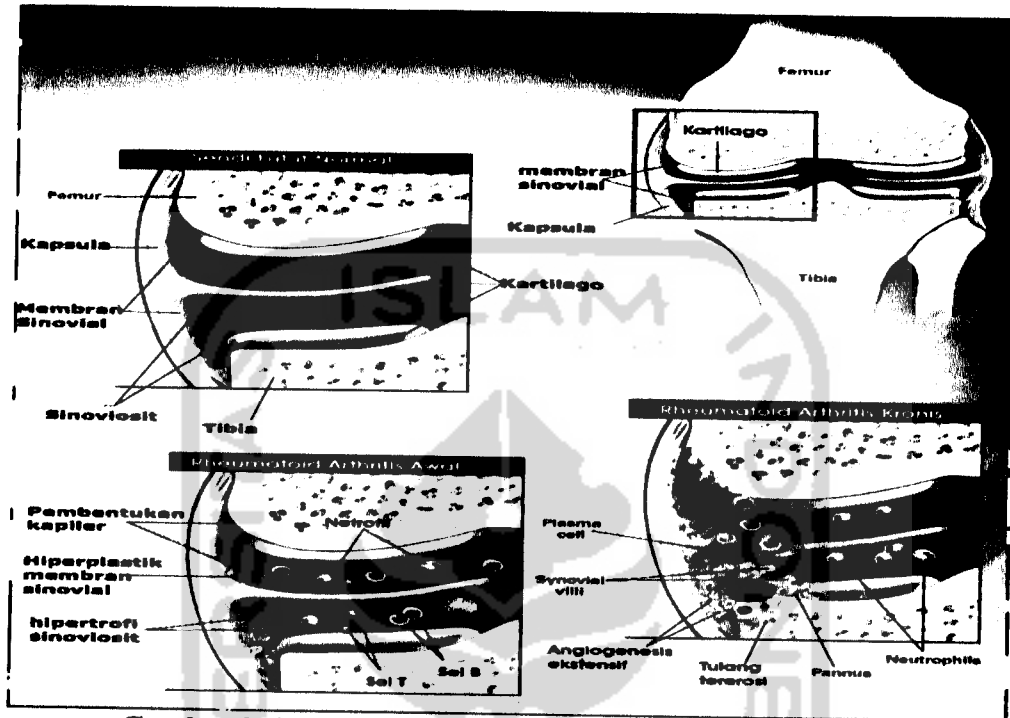


Gambar 1. Kondisi sendi normal dan arthritis (Shiel, 2005).

Rheumatoid arthritis merupakan kondisi autoimun yang ditandai oleh adanya disregulasi dan aktivasi respon sel T secara kronis. *Outcome* akhir dari proses tersebut adalah over produksi *cytokin* proinflamasi, termasuk *tumor necrosis factor* (TNF) dan interleukin I, yang didalilkan memediasi kerusakan sendi pada rheumatoid arthritis (Anonim, 2006b).

Penyebab *rheumatoid arthritis* sendiri belum diketahui secara pasti. Beberapa peneliti mengatakan bahwa berkembangnya kondisi rheumatoid arthritis mungkin disebabkan oleh faktor genetik. Dugaan sementara menyebutkan bahwa infeksi tertentu atau faktor lingkungan kemungkinan juga dapat memacu sistem imun untuk terlibat memunculkan inflamasi pada sendi dan beberapa jaringan

tubuh tertentu. Sel imun yang disebut limfosit teraktivasi dan melepaskan neurotransmitter (sitokin, seperti tumor nekrosis faktor/ TNF dan interleukin-1/ IL-1) pada daerah inflamasi. Akhir-akhir ini, ditemukan bahwa faktor lingkungan seperti merokok (tembakau) dapat meningkatkan resiko perkembangan rheumatoid arthritis (Shiel, 2005).

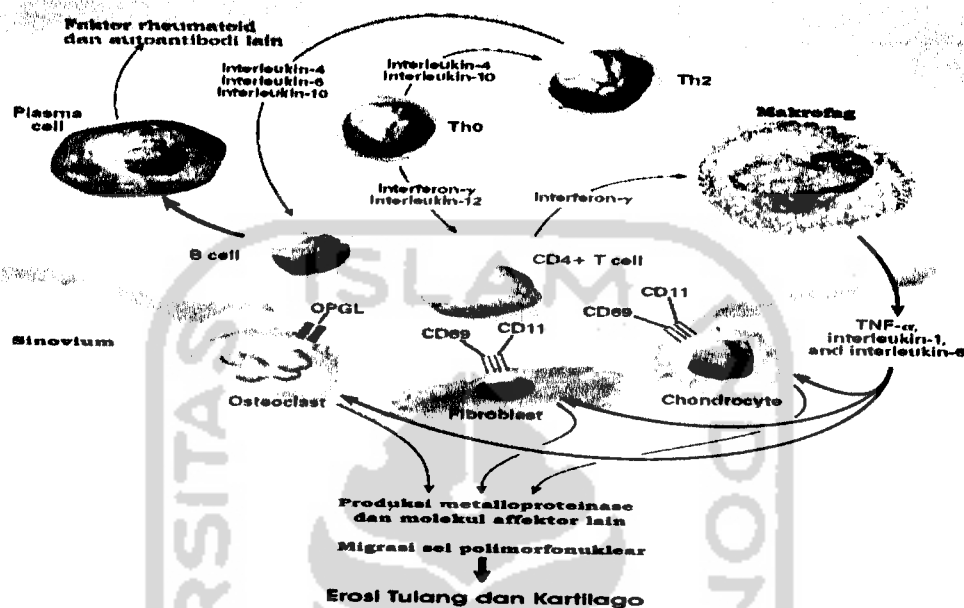


Gambar 2. Patogenesis rheumatoid arthritis (Choy *et al*, 2001).

Peneliti menemukan bahwa protein alami yang disebut TNF adalah salah satu faktor utama yang menyebabkan peradangan tulang sendi. TNF (Tumor Necrosis Factor) merupakan protein yang berperan pada peradangan sinovium, kerusakan tulang rawan sendi, dan kerusakan tulang dalam sendi. Secara klinis, kerusakan tersebut akan tampak sebagai pembengkakan, kemerahan, dan rasa panas di sekitar persendian. Pada sebagian besar orang yang menderita *rheumatoid arthritis* yang tidak terkontrol akan ditemukan TNF- α yang berlebihan pada sendi (Anonim, 2006c).

Sel T menstimulasi monosit, makrofag, dan fibroblas sinovial untuk memproduksi sitokin proinflamasi berupa interleukin-1, interleukin-6, dan TNF- α yang bisa ditemukan dalam cairan sinovial pada penderita RA. Sitokin proinflamasi akan menstimulasi sel mesenkim seperti, fibroblas sinovial,

osteoklas, dan sel kondrosit yang mensekresi matriks penghancur, metalloproteinase. IL-1 dan TNF- α juga menghambat produksi inhibitor metalloproteinase oleh fibroblas sinovial. Metalloproteinase, yang tersusun atas stromelysin dan collagenase, inilah yang akan mendegradasi jaringan ikat menyebabkan kerusakan sendi tulang (Choy *et al*, 2001).



Gambar 3. Mekanisme timbulnya inflamasi Arthritis melalui jalur sitokin (Choy *et al*, 2001).

TNF- α juga menyebabkan inflamasi dengan menstimulasi fibroblas menyebabkan adhesi molekul, seperti adhesi molekul interseluler. Molekul yang teradhesi akan berinteraksi dengan ligannya pada permukaan leukosit menyebabkan peningkatan transport leukosit ke dalam daerah inflamasi yaitu sendi pada pasien *rheumatoid arthritis* (Choy *et al*, 2001).

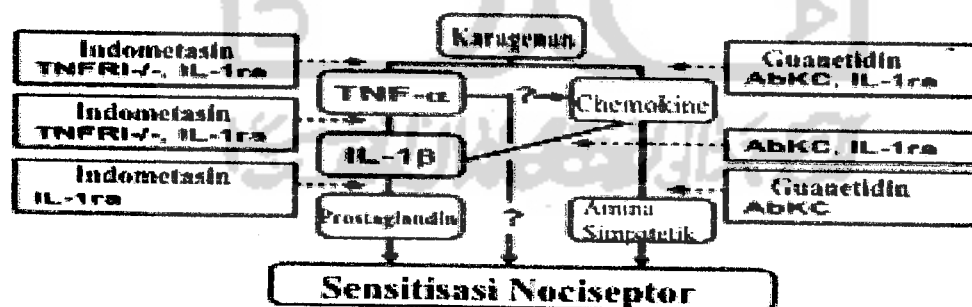
Sимptom *rheumatoid arthritis* dapat datang dan hilang dengan sendirinya tergantung pada tingkat kerusakan sendi dan inflamasi. Bila jaringan membengkak maka RA sedang aktif, namun bila inflamasi berkurang berarti RA sedang dalam masa inaktif (masa remisi). Masa remisi ini dapat terjadi secara spontan maupun dengan pengobatan. Selama waktu istirahat (masa remisi), simptom RA akan hilang. Periode aktif dan inaktif ini berbeda – beda untuk tiap pasien. Bila RA sedang dalam periode aktif, simptom yang timbul bisa meliputi fatigue, demam ringan, nyeri otot dan sendi, serta kekakuan sendi. Tanda yang

terlihat saat RA aktif antara lain sendi tampak kemerahan, bengkak, dan nyeri. Hal ini terjadi karena dinding jaringan sendi (sinovium) membengkak, menyebabkan over produksi cairan sendi (cairan sinovial), selain itu sinovium menjadi lebih tebal oleh adanya inflamasi (sinovitis) (Shiel, 2005).

Pada rheumatoid arthritis, kemungkinan terjadi inflamasi beberapa sendi sekaligus termasuk sendi-sendi kecil seperti tangan dan jari – jari baik tangan maupun kaki. Inflamasi kronis dapat menyebabkan kerusakan jaringan tubuh, kartilago, dan tulang keras. Hilangnya kartilago akan menyebabkan terjadi erosi dan lemahnya tulang sehingga terjadi perubahan bentuk, kehancuran, dan hilangnya fungsi sendi (Shiel, 2005).

Mino *et al* (1998) menyatakan, berdasarkan penelitian yang mereka lakukan menggunakan kultur RSFs (*Rheumatoid Synovial Fibroblasts*), bahwa IL-1 dan TNF- α secara sinergis menginduksi jalur siklooksigenase II untuk mensintesis Prostaglandin-E₂. Ekspresi Prostaglandin-E₂ inilah yang mungkin memainkan peranan penting dalam pemunculan respon inflamasi dan nyeri pada sendi penderita rheumatoid arthritis.

Dalam jurnal penelitian Ferreira *et al* (2004), dinyatakan bahwa TNF- α , IL-1 β , disekresikan pada tikus dan mencit akibat adanya stimulus nociseptik dan sitokin yang akan mengaktivasi 2 jalur dasar inflamasi hipernociseptik mekanik yaitu, prostanoid dan simpatetik. IL-1 β menstimulasi jalur prostanoid pada tikus sedangkan TNF- α menstimulasi kedua jalur tersebut pada tikus dan hanya jalur prostanoid pada mencit.



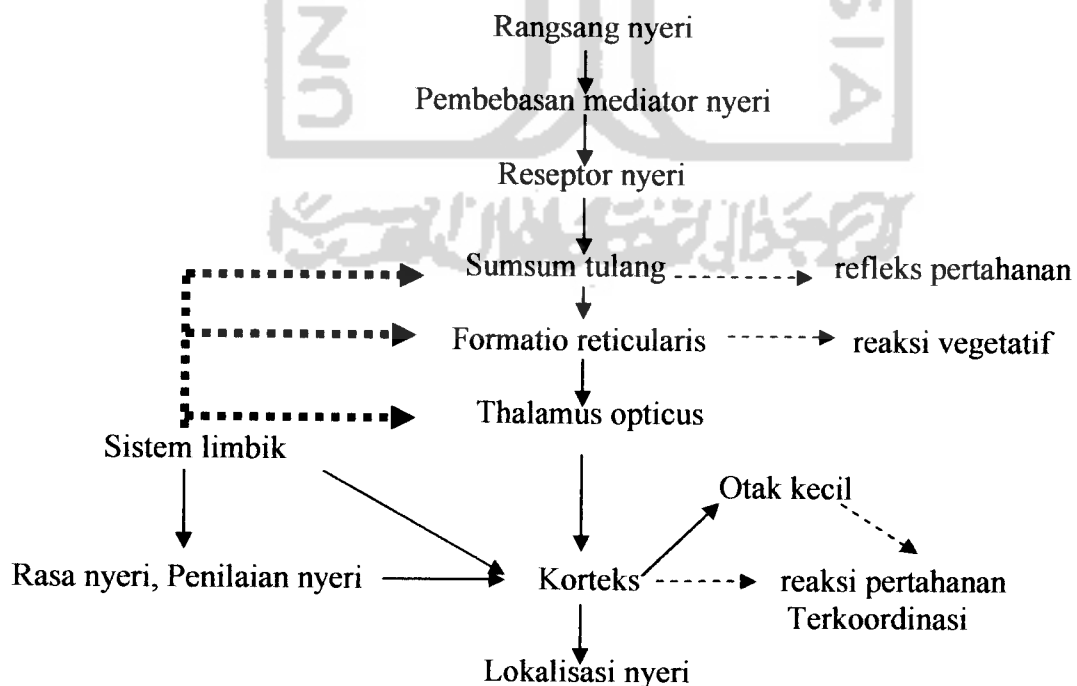
Gambar 4. Mekanisme sitokin dalam inflamasi hipernociseptik mencit yang terinduksi karagenin (Cunha *et al*, 1999)

Setelah induksi hipernociseptik dengan karageenan pada tikus, pertama akan terjadi aktivasi system kinin plasma menyebabkan produksi *bradykinin* yang mengaktivasi reseptor B1 dan B2 untuk memproduksi TNF- α . Serangkaian

sekresi sitokin juga digambarkan pada model inflamasi hipernociseptik tikus yang terinduksi Complete Freund's Adjuvant. Pada model ini, baik hipernocisepsi mekanikal maupun termal, TNF- α merupakan sitokin yang pertama kali dikeluarkan dan menginduksi sekresi IL-1 β kemudian keduanya beraksi secara sinergis untuk menstimulasi produksi nerve growth factor. Nerve growth factor diketahui dapat secara langsung menginduksi hipernocisepsi tanpa kaeikutsertaan jalur prostanoïd. Namun demikian, pada model ini terlihat bahwa hipernocisepsi yang ditimbulkan dimediasi oleh leukotrien dan amina simpatetik (Cunha *et al*, 1999).

2. Nyeri

Nyeri muncul bila rangsang mekanik, kimia, termal, atau listrik melampaui nilai ambang nyeri dan menyebabkan kerusakan jaringan dengan pembebasan suatu senyawa nyeri (Mutschler, 1991). Rasa nyeri diterima oleh reseptor nyeri khusus yang merupakan ujung syaraf bebas. Nyeri terjadi akibat terlepasnya mediator-mediator nyeri seperti bradikinin dan prostaglandin dari jaringan yang rusak kemudian merangsang reseptor nyeri di ujung syaraf perifer atau di tempat lain. Dari tempat-tempat tersebut selanjutnya rangsang nyeri diteruskan ke pusat nyeri di korteks serebri oleh syaraf sensoris melalui sumsum tulang belakang dan thalamus (Katzung, 2001)



Gambar 5. Skema terjadinya nyeri (Mutschler, 1991)

3. Inflamasi

Inflamasi merupakan respon dinamik dari sistem vaskular dan selular terhadap kerusakan atau luka jaringan. Faktor – faktor yang dapat menimbulkan inflamasi antara lain adanya racun atau infeksi mikroorganisme, kerusakan biokimiawi, kerusakan fisik karena panas, dingin, radiasi, trauma mekanik, serta respon imunologis. Tanda klinis terjadinya inflamasi dapat berupa warna kemerahan pada daerah disekitar tempat inflamasi, pembengkakan, panas, nyeri, dan hilangnya fungsi jaringan. Ada beberapa mediator inflamasi diantaranya:

a. Produk Seluler

(1) Amina vasoaktif : histamin, 5 – *hydroxytryptamin*

Mast cell, basophil, dan platelets berperan dalam vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskuler.

(2) Sitokin dari makrofag dan limfosit

Poli-peptida menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, vasodilatasi, dan mengatur aktivitas seluler dalam terjadinya inflamasi.

(3) Produk leukosit (enzim dan O_2 radikal bebas)

Proteinase berperan dalam degradasi membran dan kartilago, H_2O_2 , O_2^- , dan OH merupakan radikal bebas yang bersifat destruktif.

(4) Produk metabolisme asam arakhidonat (eikosanoid)

Prostaglandin dan Leukotrien merupakan mediator dan modulator inflamasi yang poten.

b. Komponen Plasma

(1) Kinin

Contohnya bradikinin sebagai vasodilator dan meningkatkan permeabilitas vaskuler.

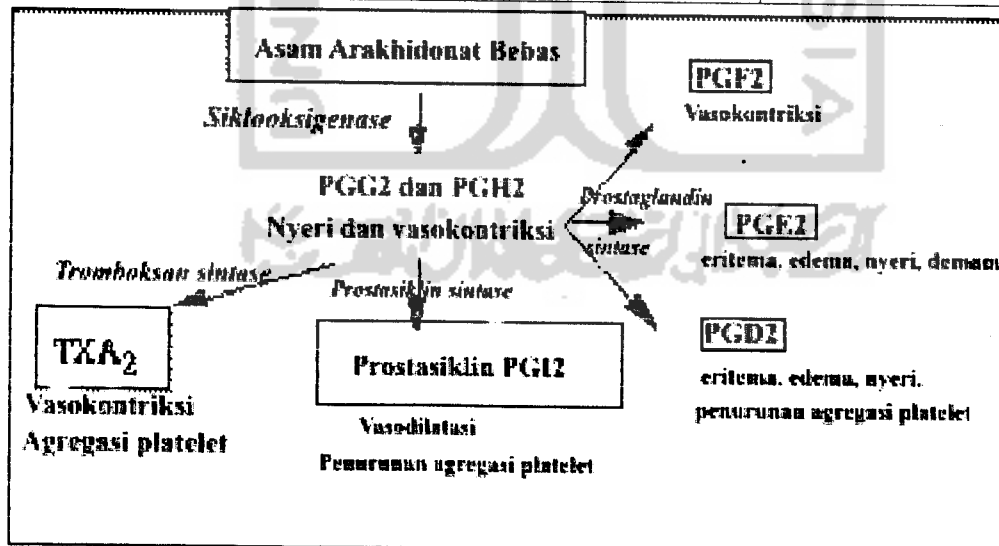
(2) Fibrinopeptida

Contohnya fibrinogen dan fibrin (Anonim, 2006b)

Urutan terjadinya inflamasi dapat dilihat dari tabel di bawah ini

Tabel I. Urutan Kejadian Inflamasi (Anonim, 2006b)

Kejadian	Mekanisme	Respon Klinik
1. Perubahan aliran darah	Pelepasan senyawa vasoaktif dari sel yang rusak dan menggumpal	Panas dan kemerahan
2. Perubahan permeabilitas	- kontraksi dinding sel - pelebaran endotelial junction - akumulasi cairan (edema) - iritasi saraf sensoris	Bengkak (inflamasi) dan nyeri
3. Respon Sel darah putih	- kemotaksis : perpindahan sel darah putih ke daerah neutrofil dan pengeluaran sel mononukleus dari pembuluh - fagositosis : sel darah putih mengenali, menyerang, memakan, dan membuang senyawa asing (enzim, oksigen radikal bebas, mediator inflamasi)	Nyeri
4. Hemostatis	- kongesti - penurunan aliran darah menyebabkan hipoksia	Hilangnya fungsi organ



Gambar 6. Skema Mekanisme Inflamasi dan Nyeri oleh Eikosanoid metabolisme asam arakhidonat (Anonim, 2006b)

4. Complete Freund's Adjuvant (CFA)

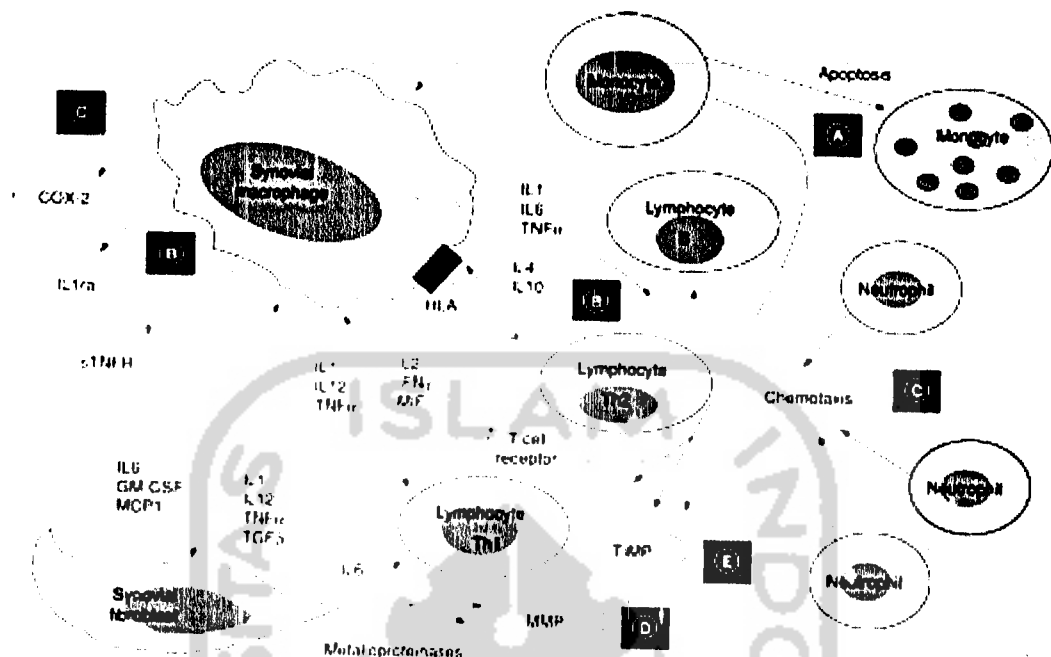
Complete Freund Adjuvant merupakan emulsi dari larutan antigen dalam minyak mineral yang mengandung *mycobacteria* kering dan inaktif. CFA efektif mengaktivasi sistem imun dengan menstimulasi produksi tumor necrosis factor yang bekerja merusak sel-T menyebabkan perusakan sel β - pankreas oleh autoimun (Anonim, 2004). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa CFA menginduksi inflamasi perifer dengan mengaktivasi sitokin proinflamasi baik spinal maupun supraspinal (Raghavendra *et al*, 2004). CFA dapat menstimulasi sistem imun dan menyebabkan potensiasi produksi imunoglobulin tertentu, namun efek ini tergantung pada model hewan uji yang digunakan. Model penelitian arthritis menggunakan induksi CFA ini tergantung pada aktivitas sel-T dan dipengaruhi oleh gen MHC dan non MHC dengan berbagai perbedaan berdasar strain rodent yang digunakan (Gaston, 1998). Penggunaannya pada manusia dilarang karena bersifat toksik (Anonim, 2004).

Injeksi CFA seharusnya dilakukan secara subkutan atau intraperitoneal, karena injeksi secara intradermal menyebabkan ulserasi kulit dan nekrosis, injeksi intramuskular menyebabkan lesi otot permanen, sedangkan injeksi intravena menyebabkan emboli lemak pulmoner (Anonim, 2004). Injeksi 0.05 ml *complete adjuvant* yang mengandung 300 μ g *Mycobacterium butyricum* ke dalam sendi tibio-tarsal menyebabkan monoarthritis yang stabil secara klinis dari minggu ke-2 sampai ke-6 setelah injeksi. Model arthritis menggunakan induksi adjuvant ini disarankan sebagai alternatif untuk penelitian poliarthritis pada tikus (Butler *et al*, 2003).

5. Methotrexat (MTX)

Methotrexat adalah salah satu golongan DMARDs (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) yang merupakan anti metabolit dan analog asam folat. Zat aktif ini memiliki potensi menghambat dihidrofolat reduktase sehingga dapat menghambat sintesis purin dan pirimidin. Berdasarkan aksi tersebut MTX sering digunakan sebagai agen sitostatik. Mekanisme aksi farmakologi MTX antara lain dengan memacu apoptosis sel sinovial sehingga mereduksi pembentukan pannus, menghambat proliferasi limfosit, menghambat produksi interleukin-1 dan

proliferasi sel endotelial, serta meningkatkan pelepasan adenosin (Lange *et al*, 2004). Dosis lazim methotrexat oral adalah 5-20 mg/minggu (Anonim, 2000).



Gambar 7. Efek antiinflamasi dari metotreksat (MTX) dosis rendah (2,5mg/kg/hari) pada jaringan sinovial *rheumatoid arthritis* (Cutolo *et al*, 2005).

- (A) MTX mengurangi pertumbuhan dan meningkatkan apoptosis sel monosit.
- (B) MTX mengurangi sekresi IL1 dan IL6 dan meningkatkan produksi IL1ra (*interleukin-1 receptor antagonist*). Pada waktu yang sama, MTX meningkatkan ekspresi IL4 dan IL10 dan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi Th1 (IL2 dan IFN γ).
- (C) MTX menghambat sintesis COX-2 (*cyclo-oxygenase-2*) dan kemotaksis neutrofil.
- (D) MTX menghambat produksi on metalloproteinase (MMP) sinovial dan menstimulasi penghambatnya *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP) (Cutolo *et al*, 2005).

Penelitian model terapi arthritis CIA (*Collagen-induced Arthritis*) terhadap mencit menggunakan berbagai dosis MTX (0.1 mg/kg; 2.5 mg/kg; 5 mg/kg) yang dilakukan Lange *et al* (1998) menunjukkan dosis yang paling efektif berdasar skor penyakit adalah MTX dosis 2,5 mg/kg yang diberikan pada hari ke-21 setelah induksi arthritis.

6. Temulawak

Temulawak merupakan tanaman asli Indonesia dan termasuk salah satu jenis temu-temuan yang paling banyak digunakan sebagai bahan baku obat tradisional. Selain itu, temulawak merupakan sumber bahan pangan, pewarna, bahan baku industri (seperti kosmetika), maupun dibuat makanan atau minuman segar. Sebagai ramuan obat tradisional, temulawak dapat digunakan sebagai bahan obat utama (*remedium cardinale*), bahan obat penunjang (*remedium adjuvans*), pemberi warna (*corrigenia coloris*) maupun penambah aroma (*corrigenia odoris*). Secara empiris, temulawak digunakan sebagai obat dalam bentuk tunggal maupun campuran (Dalimartha, 2005).

Rimpang berbau aromatik tajam, rasanya pahit agak pedas. Temulawak mempunyai khasiat laktagoga, kolagoga, antiinflamasi, tonikum dan diuretik. Minyak asiri temulawak, juga berkhasiat fungistatik pada berbagai jenis jamur dan bakteriostatik pada mikroba *Staphylococcus* sp. dan *Salmonella* sp (Dalimartha, 2005). Aktivitas anti tumor dilakukan terhadap mencit dengan sacroma 180 ascites (Dalimartha, 2005). Berdasarkan hasil penelitian, akurkumen mempunyai aktivitas antitumor yang tinggi, sifatnya tergantung pada besarnya dosis yang diberikan. Selain itu, fraksi kurkumin dari rimpang temulawak juga memiliki aktivitas kolekinetik. Aktivitas antiinflamasi dari curcuminoid mungkin didasarkan pada beberapa mekanisme seperti, inhibisi siklooksigenase dan lipooksigenase, pengurangan pengeluaran ROS (*Reactive Oxygen Species*) dengan menstimulasi neutrofil, serta dengan menghambat aktivasi sitokin proinflamasi, TNF- α dan IL-1 (Anonim, 2002).

a. Deskripsi temulawak

Temulawak merupakan tanaman terna tahunan (*perennial*) yang tumbuh merumpun dengan batang semu yang berasal dari pelepah-pelepah daun yang saling menutup. Tingginya mencapai 2 meter. Tiap tanaman berdaun 2-9 helai, berbentuk bulat memanjang atau lanset, panjang 31-84 cm, lebar 10-18 cm, berwarna hijau, berwarna merah keunguan. Temulawak telah dibudidayakan dan banyak ditanam di pekarangan atau tegalan, juga sering ditemukan tumbuh liar di hutan jati atau padang alang-alang. Tanaman ini lebih produktif pada tempat terbuka yang terkena sinar matahari dan dapat tumbuh mulai dari dataran rendah sampai

dataran tinggi. Namun, untuk mencapai hasil yang maksimal, sebaiknya ditanam pada ketinggian sekitar 200-600 mdpl (Dalimartha, 2005).

Daunnya tunggal, berbentuk bulat telur, ujung meruncing, tepi rata, pangkal runcing, permukaan licin, panjang 40-60 cm, lebar 15-20 cm, tangkai panjang 15-25 cm, pertulangan menyirip, dan berwarna hijau. Bunga termasuk tipe exantha, yaitu jenis temu yang bunganya keluar langsung dari rimpangnya. Merupakan bunga majemuk, bentuk bulir, panjang 9-23 cm, lebar 4-6 cm. Kelopak berambut, panjang 8-13 mm, putih, mahkota bentuk tabung, putih atau putih kekuningan, benang sari kuning muda, kepala sari putih, panjang putik 3-7 mm, berbulu, kuning kepulih-putihan (Duvoix *et al*, 2004).

Akar-akar dibagian ujung membengkak, membentuk umbi yang kecil. Rimpang temulawak termasuk yang paling besar diantara semua rimpang marga *Curcuma*. Rimpangnya dipanen jika bagian-bagian tanaman yang ada diatas tanah sudah mulai kering dan mati. Biasanya sekitar 9-24 bulan. Rimpang dibedakan atas rimpang induk (*empu*) dan rimpang cabang. Rimpang induk berbentuk jorong atau gelondong, berwarna kuning tua atau coklat kemerahan, bagian dalam berwarna jingga coklat. Rimpang cabang keluar dari rimpang induk, ukurannya lebih kecil, tumbuhnya kearah samping, bentuknya bermacam-macam dan warnanya lebih muda (Dalimartha, 2005).

b. Klasifikasi tanaman temulawak (Duvoix *et al*, 2004)

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledonae
Bangsa	: Zingiberales
Suku	: Zingiberaceae
Marga	: <i>Curcuma</i>
Jenis	: <i>Curcuma xanthorrhiza</i> , Roxb.

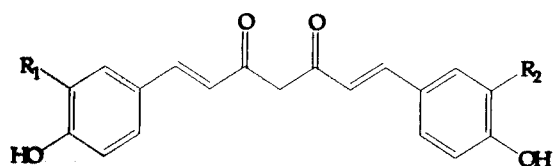


Gambar 8. Morfologi tanaman temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb) (Duvoix *et al*, 2004).

c. Kandungan Kimia

Temulawak terdiri dari fraksi pati, kurkuminoid dan minyak asiri (3-12 %). Fraksi Pati merupakan kandungan terbesar, jumlah bervariasi antara 48-54% tergantung dari ketinggian tempat tumbuh. Makin tinggi tempat tumbuh maka kadar patinya semakin rendah dan kadar minyaknya semakin tinggi. Pati temulawak terdiri dari abu, protein, lemak, karbohidrat, serat kasar, kurkuminoid, kalium, natrium, kalsium, magnesium, besi, mangan dan kadmium (Dalimartha, 2005). pati rimpang temulawak dapat dikembangkan sebagai sumber karbohidrat, yang digunakan untuk bahan makanan atau campuran bahan makanan. Fraksi kurkuminoid mempunyai aroma khas, tidak toksik, terdiri dari kurkumin yang mempunyai aktivitas antiradang dan desmetoksikurkumin (Dalimartha, 2005).

Minyak asiri berupa cairan berwarna kuning atau kuning jingga, berbau aromatik tajam. Komposisinya tergantung pada umur rimpang, tempat tumbuh, teknik isolasi, teknik analisis, perbedaan klon varietas dan sebagainya. Oei Ban Liang (1985) dengan metode kromatografi gas mendeteksi 31 komponen yang terkandung dalam temulawak. Beberapa diantaranya merupakan komponen minyak atsiri temulawak, yaitu isofuranogermakren, trisiklin, allo-aromadendren, germakren dan xanthorrhizol. Selain itu, terdapat komponen lain yang bersifat *insect repellent* yaitu ar-turmeron (Dalimartha, 2005).



	<u>R1</u>	<u>R2</u>
kurkumin	OCH3	OCH3
desmetoksi kurkumin	OCH3	H

Gambar 9. Struktur molekul kurkuminoid (Duvoix *et al*, 2004)

Tabel II. Kandungan kimia rimpang temulawak (Anonim, 2005b)

Kandungan Kimia	Persentase kadar
1. Minyak atsiri :	6-11%
a. 1-cyclo-isoprenemyrcene	mencapai 85 %
b. xanthorizol	mencapai 20 %
c. phenolic sesquiterpene	tidak ditemukan dalam C. longa
2. Kurkuminoids :	
a. curcumin	62 %
b. desmethoxycurcumin	38 %
3. Pati	30-40 %

B. Landasan Teori

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb) merupakan tanaman ternah tahunan famili Zingiberaceae yang juga mengandung kurkuminoid (70-75 % curcumin, 15-20 % demetoksikurkumin, dan kurang lebih 3 % bidesmetoksikurkumin) dalam rimpangnya (Anonim, 2002). Penelitian yang dilakukan Funk *et al* (2005) terhadap ekstrak metanol *Curcuma longa*, Linn yang mengandung kurkuminoid 23 mg/kg/hari sebagai pengobatan awal, 4 hari sebelum tikus uji diinduksi SCW (*Streptococcal Cell Wall*) menunjukkan hasil penurunan inflamasi yang signifikan dilihat berdasar indeks arthritis. Uji *in vivo* pada mencit yang dilakukan oleh Tohda *et al* (2005) menunjukkan pemberian ekstrak metanol *Curcuma phaeocaulis* secara per oral 1 hari sebelum induksi CFA terbukti menurunkan udem yang diukur menggunakan alat *slide calipers*. Selain itu, ekstrak *Curcuma longa*, Linn terbukti memiliki daya hambat terhadap PGE₂ yang lebih besar dibandingkan dengan kurkuminoid murni yang diukur berdasar IC₅₀ secara *in vitro* (Funk *et al*, 2005). Uji *in vitro* terhadap ekstrak metanol *Curcuma phaeocaulis* menunjukkan penghambatan terhadap siklooksigenase-2 secara signifikan sebesar 24,4% (Tohda *et al*, 2005).

Berdasarkan alasan tersebut ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb) diharapkan dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan bagi penyakit dengan symptom nyeri dan inflamasi termasuk pada kasus *rheumatoid arthritis*. Dengan terbuktinya ekstrak etanol rimpang temulawak sebagai analgetik dan antiinflamasi pada kasus *rheumatoid arthritis* diharapkan dapat memberikan kontribusi bagi pengujian klinis dan optimasi dosis penggunaan ekstrak temulawak sebagai sumber pengobatan *rheumatoid arthritis* yang efektif, aman, dan murah.

C. HIPOTESIS

Ekstrak etanol *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb dapat mengurangi nyeri dan inflamasi pada tikus arthritis yang terinduksi *Complete Freund's Adjuvant*.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Subjek uji yang digunakan adalah tikus jantan galur Wistar, umur 1-2 bulan, berat badan 150 – 200 gram, dan diberi pakan BR2-F serta minum *ad-libitum*. Bahan lain yang digunakan antara lain: rimpang temulawak dari tanaman temulawak Perbukitan Menoreh Utara berumur \pm 10 bulan, dipupuk dengan pupuk kandang dengan bobot basah 10 kg, dikeringkan selama 2 hari menggunakan panas matahari, Etanol 50 %, Na CMC 0,1 %, *Complete Freund's Adjuvant* (CFA), Aquadest (Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Indonesia), dan Methotrexat 20 mg/kgBB/minggu; 2,5 mg/kg/hari (Kimia Farma).

2. Alat

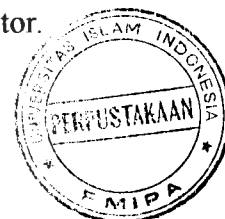
Alat – alat yang digunakan antara lain: seperangkat alat destilasi, seperangkat alat maserasi, timbangan, plethysmometer, hot plate, spuit injection , spuit oral, termometer raksa 100⁰C, stopwatch, alat – alat gelas, kalkulator.

B. Cara Penelitian

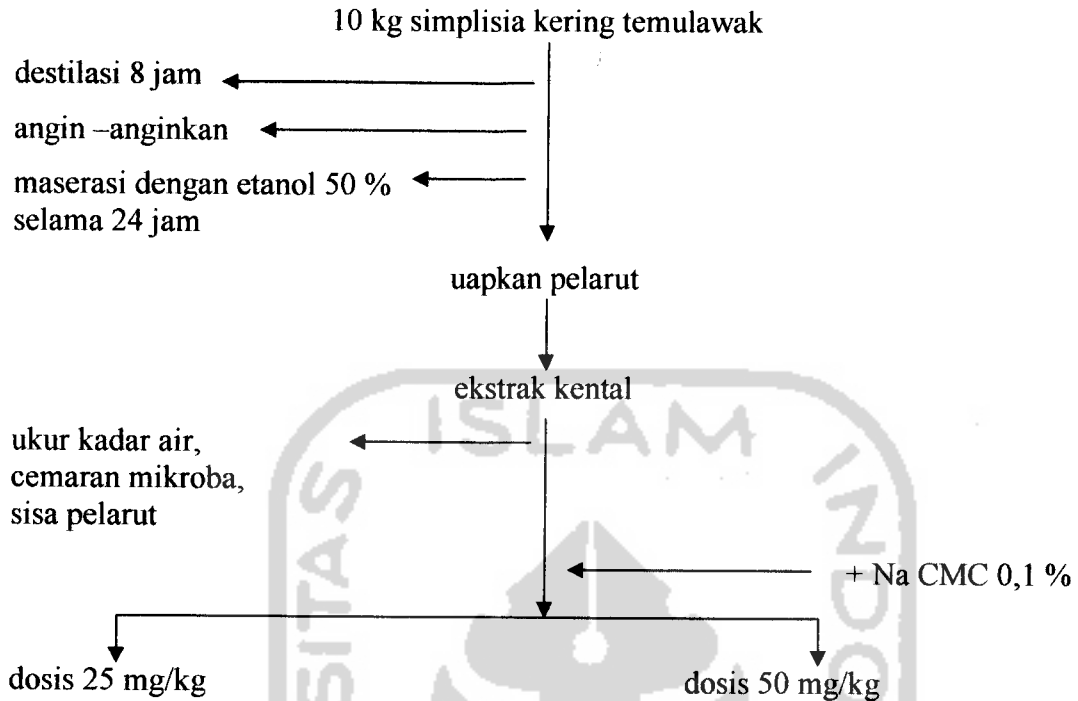
1. Determinasi Tanaman

Determinasi dilakukan di Laboratorium Biologi Farmasi Universitas Islam Indonesia untuk mengetahui kebenaran tanaman yang akan diteliti. Contoh tanaman diambil dari Budidaya Tanaman Herbal Sari Jatra Perbukitan Menoreh Utara kemudian dideterminasi morfologi dan fisiologi tiap bagian tanaman untuk menentukan klasifikasinya berdasarkan pedoman determinasi Flora Voor De Scholen In Indonesia (Steenis, 2003). Langkah determinasi sebagai berikut:

1b- 2b- 3b- 4b- 6b- 7b- 9b- 10b- 11a- 67b- 69b- 70b- 71a- 32 Zingiberaceae- 1a- 2b- 6b- 7a- curcuma- *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb.

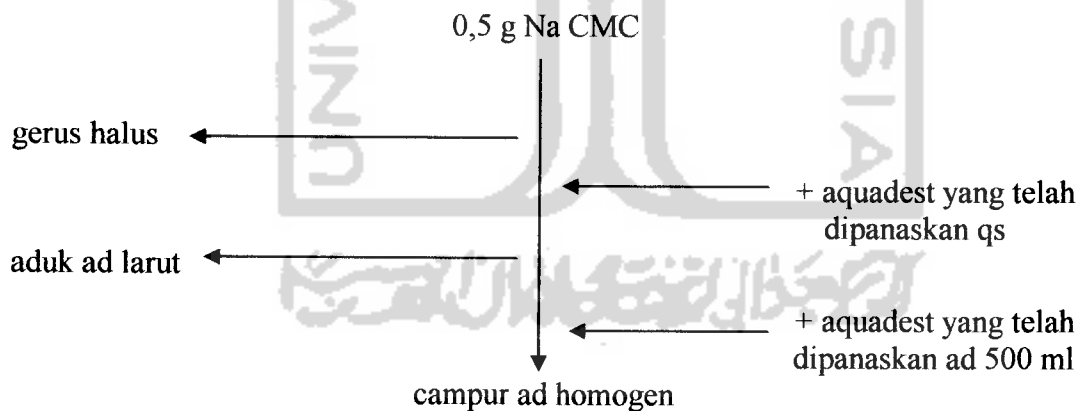


2. Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Temulawak



Gambar 10. Skema ekstraksi rimpang temulawak

3. Pembuatan Larutan Na CMC 0,1 %



Gambar 11. Skema pembuatan Larutan Na CMC 0,1 %

4. Pembuatan Larutan Stok Methotrexate

Dosis lazim = 20 mg/70kgBB/minggu ~ 2,5 mg/70kgBB 1x sehari

a. Konversi ke dosis tikus

Asumsi berat tikus jantan normal = 200 g

Volume pemejanan = 1 mL untuk BB 200 g

Dosis tikus = 2,5 mg x 0,018 = 0,045 mg/200 g / 1mL

Stok untuk 8 tikus = 0,045 mg/1mL x 8 = 0,36 mg/8mL

Stok untuk 8 tikus, 7 hari = 0,36 mg/8mL x 7 = 2.52 mg/56mL

b. Pembuatan larutan Stok untuk 1 minggu

Bobot rata-rata 1 tablet = 0,125g = 125mg

Kandungan zat aktif = 2,5 mg

Stok 1 minggu dengan labu takar 200 mL diperlukan zat aktif =

$2.52 \text{ mg}/56\text{mL} = x \text{ mg}/200\text{mL}$

$x = 9 \text{ mg}$

Bobot serbuk yang ditimbang = $9 \text{ mg}/2,5 \text{ mg} \times 0.125 \text{ g} = 0,45 \text{ g}$

4 tablet metotreksat digerus ad halus kemudian ditimbang seberat 0,45 g dan dilarutkan dengan larutan Na CMC 0.1 % ad 200 ml

4. Pembuatan Stok Ekstrak Temulawak 25 mg/kgBB

Perhitungan : Asumsi bobot tikus normal = 200 g

Volume pemejanan = 1ml untuk BB 200 g

Dosis = 25 mg/kg BB = 25 mg/1000 g BB = 5 mg/200g/1ml ekstrak

Volume larutan stok/minggu untuk 2x pemejanan =

8 ekor x 2 x 7hari x 1 ml = 112 ml → dibuat 200 ml

Penimbangan : $5 \text{ mg}/1\text{ml} = a / 200 \text{ ml}$

$a = 1000\text{mg} = 1 \text{ g}$

Pembuatan : 1 g ekstrak kental temulawak + lar.CMC 0.1 % ad 200 ml

5. Pembuatan Stok Ekstrak Temulawak 50 mg/kgBB

Perhitungan : Asumsi bobot tikus normal = 200 g

Volume pemejanan = 1ml untuk BB 200 g

Dosis = 50 mg/kgBB = 50 mg/1000 gBB = 10 mg/200g/1ml ekstrak

Volume larutan stok/minggu untuk 2x pemejanan =

8 ekor x 2 x 7hari x 1 ml = 112 ml , dalam prakteknya dibuat larutan 200 ml

Penimbangan : $10 \text{ mg}/1\text{ml} = a / 200 \text{ ml}$

$a = 2000\text{mg} = 2 \text{ g}$

Pembuatan : 2 g ekstrak kental temulawak + lar.CMC 0.1 % ad 200 ml

C. Rancangan Penelitian

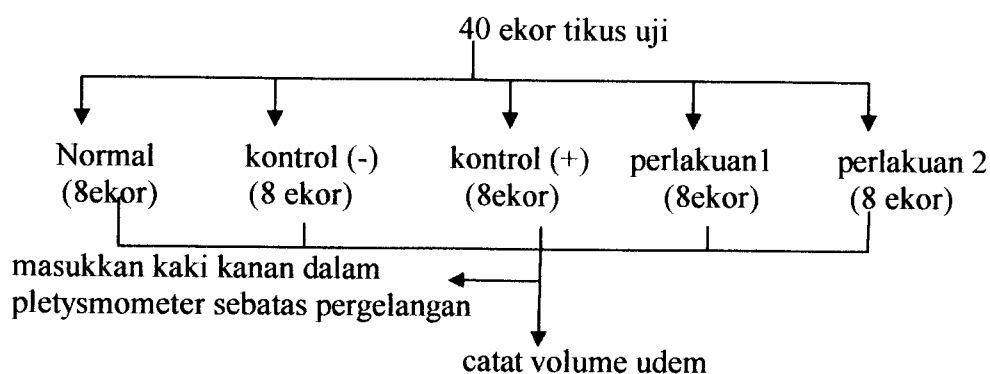
Penelitian dilakukan menggunakan rancangan acak pola searah. Sebanyak 40 ekor tikus putih jantan, berat 150 – 200 g dibagi menjadi 5 kelompok (N=8) diberi makan dan minum standar *ad libitum*.

- a. Kelompok I (kelompok kontrol normal) : tanpa perlakuan
- b. Kelompok II (kontrol negatif) : diinduksi CFA pada hari ke-0 dan dibiarkan sampai hari ke-50
- c. Kelompok III (kontrol positif) : diinduksi CFA pada hari ke-0, pada hari ke-21 sampai hari ke-50 diberi methotreksat 20 mg/kgBB secara per oral 1x sehari
- d. Kelompok IV (kelompok perlakuan 1) : diberi induksi CFA pada hari ke-0 dan hari ke-21 sampai hari ke-50 diberi ekstrak temulawak 25 mg/kgBB p.o 2x sehari
- e. Kelompok V (kelompok perlakuan 2) : pada hari ke-0 diberi induksi CFA, kemudian hari ke-21 diberi p.o ekstrak temulawak 50 mg/kgBB 2x sehari sampai hari ke-50

Parameter nyeri, dan inflamasi diukur setiap dua hari sekali menggunakan metode hot plate, dan pletysmometer.

1. Uji Arthritis Adjuvant pada Tikus (Aktivitas Antiinflamasi)

Pertama, hewan uji diinduksi radang menggunakan adjuvant pada telapak kakinya. Tingkat inflamasi dinilai berdasar volume udem yang diukur menggunakan alat pletysmometer yang bekerja berdasar prinsip Hukum Archimedes. Aktivitas antiinflamasi obat uji ditunjukkan oleh kemampuan mengurangi udem yang diinduksi pada kaki tersebut (Anonim, 1993).

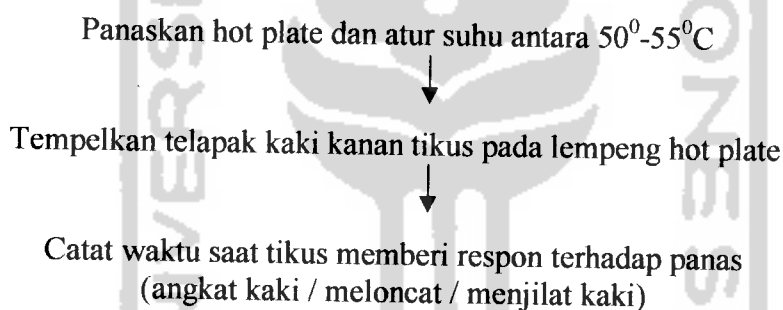


Gambar 12. Skema uji aktivitas antiinflamasi

2. Pengukuran Aktivitas Analgetik

Setiap hewan uji diletakkan telapak kaki bekas induksi CFA diletakkan di atas plate panas dengan suhu antara 50⁰-55⁰ C. Sebagai respon nyeri akan timbul reaksi dalam bentuk mengangkat atau menjilat telapak kaki atau meloncat. Waktu reaksi diukur antara pemberian stimulus nyeri (saat telapak kaki diletakkan di atas hot plate) sampai timbulnya respon angkat kaki atau menjilat kaki.

Daya analgetik dinilai dari perpanjangan waktu reaksi setelah hewan uji mendapat perlakuan senyawa uji dibandingkan dengan waktu reaksi sebelum diinduksi nyeri. Respon analgetik dinyatakan positif jika waktu reaksi setelah pemberian obat lebih dari 3 kali waktu normal (sebelum pemberian obat uji atau kelompok kontrol) (Anonim, 1993).



Gambar 13. Skema uji aktivitas analgetik

D. Analisis Hasil

Data volume udem dan jumlah loncatan tikus yang diperoleh dari tiap kelompok uji selanjutnya dihitung nilai AUC_{0-50} dan persentase daya antiinflamasi menggunakan rumus:

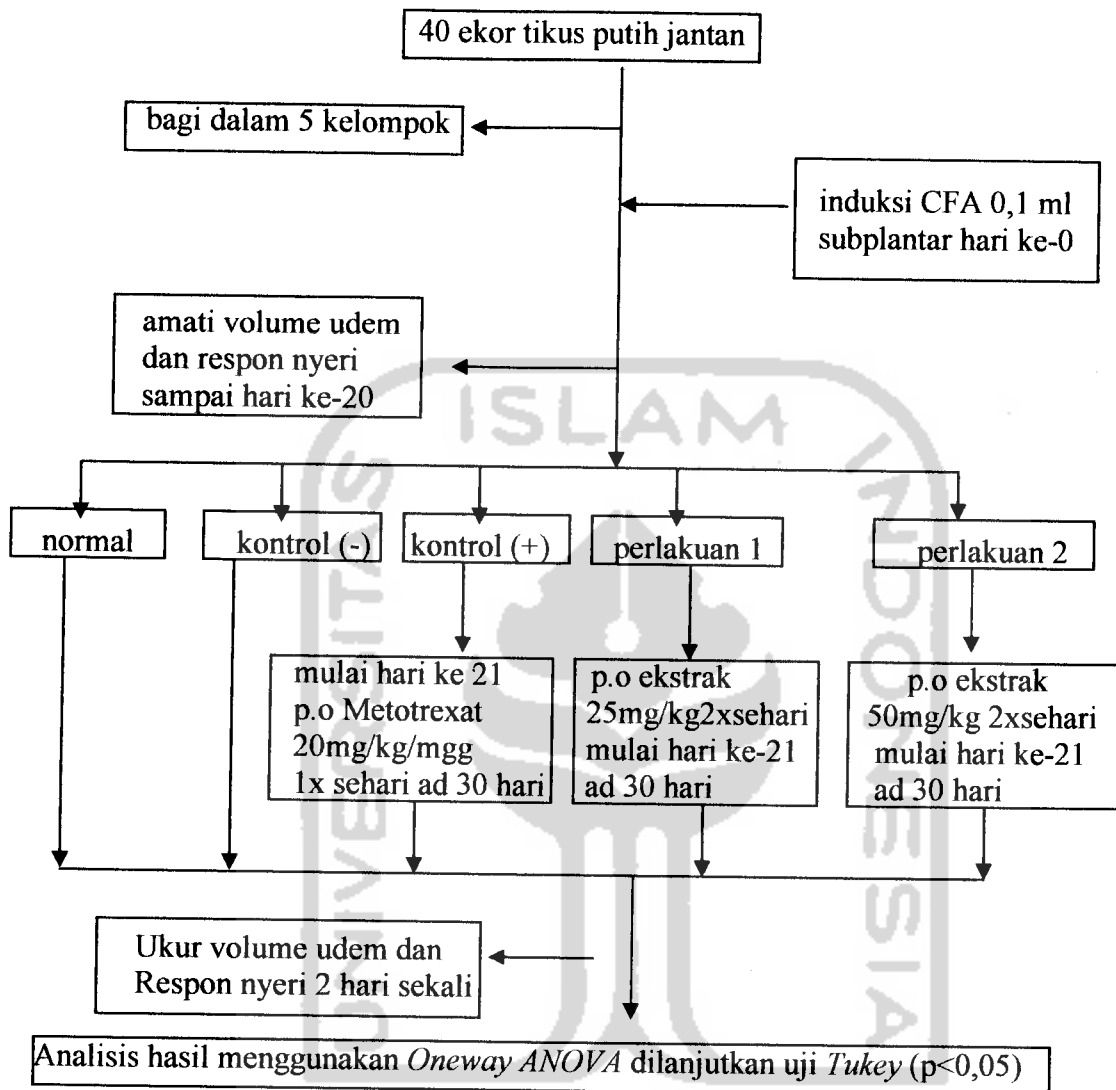
$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \left[\frac{AUC_{kontrol} - AUC_{uji}}{AUC_{kontrol}} \right] \times 100 \% \text{ (Ernamawati, 2004)}$$

Sedangkan untuk persentase daya analgetik dihitung berdasar rumus :

$$\% \text{ Daya analgetik} = \left[\frac{AUC_{uji} - AUC_{kontrol}}{AUC_{kontrol}} \right] \times 100 \%$$

Nilai AUC_{0-50} dianalisis secara statistik menggunakan analisis statistik *Oneway ANOVA* dilanjutkan dengan uji *Tukey* ($p < 0,05$).

E. Skema Kerja



Gambar 14. Skema kerja penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol temulawak (*Curcuma xanthorrhiza, Roxb*) sebagai analgetik dan antiinflamasi pada kasus *rheumatoid arthritis* yang diujikan pada tikus Wistar jantan yang diinduksi CFA (*Complete Freund's Adjuvant*). Metotrexat 20 mg/kg/minggu (2,5 mg/kg/hari) digunakan sebagai obat pembanding dalam penelitian ini karena metotrexat merupakan DMARDs (*Disease Modifying Antirheumatoid Drugs*) yang banyak digunakan dalam terapi *rheumatoid arthritis* dan obat ini memiliki mekanisme kerja yang sama dengan mekanisme farmakologi kandungan aktif dalam ekstrak temulawak yaitu kurkuminoid kurkumin. Metotrexat bekerja menghambat TNF- α , interleukin-1, dan siklooksigenase-2 serta menghambat produksi matriks metalloproteinase yang dimodulasi oleh sitokin sehingga dapat menurunkan simptom *rheumatoid arthritis* yang berupa nyeri dan inflamasi (Lange *et al*, 2004; Cutolo *et al*, 2001).

Induksi arthritis dilakukan dengan menyuntikkan adjuvant CFA ke kaki kanan tikus secara sub plantar. Penginduksian dilakukan secara subkutan karena bila larutan diinduksikan intradermal, maka udem yang terjadi bukan karena perkembangan arthritis namun karena terjadi emboli larutan CFA sehingga akan menimbulkan bias nilai volume udem. CFA merupakan emulsi dari larutan antigen dalam minyak mineral yang mengandung *mycobacteria* kering dan inaktif. CFA mengaktifasi sistem imun dengan menstimulasi produksi *tumor necrosis factor* yang bekerja merusak sel-T menyebabkan perusakan sel β -pankreas oleh autoimun.

Perkembangan arthritis dilihat dari skor arthritis secara visual berdasar udem dan kemerahan telapak kaki. Skor arthritis diamati sampai hari ke-20 untuk memastikan tikus uji positif arthritis berdasarkan indeks arthritis Smit (2000) dan pada hari ke-20 semua tikus kecuali kelompok kontrol normal telah mengalami arthritis (indeks arthritis $\geq 1,00$) (Wibowo, 2006). Temulawak diberikan secara per oral dua kali sehari setelah tikus positif arthritis (hari ke-21) dan dilanjutkan selama 30 hari dalam bentuk ekstrak etanol dengan dosis 25 mg/kg dan 50 mg/kg. Pemilihan dosis ini berdasar penelitian Funk *et al* (2005), ekstrak metanol

Curcuma longa, Linn dengan dosis 100-300mg/kg/hari yang diberikan secara per oral mampu menurunkan inflamasi karena induksi *adjuvant* pada tikus.

Determinasi tanaman yang dilakukan menunjukkan rimpang yang diambil berasal dari tanaman suku Zingiberaceae, marga *Curcuma* dengan spesies *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb. Ekstraksi rimpang temulawak dilakukan dengan maserasi menggunakan etanol 50% karena bersifat polar sehingga kandungan kurkuminoid dan zat aktif lain dalam temulawak yang bersifat polar dan berfungsi sebagai antiinflamasi akan terekstraksi optimal. Metode yang dipilih adalah maserasi dengan pertimbangan simplisia yang akan diekstraksi dalam jumlah besar dan dengan perendaman diharapkan zat aktif akan lebih banyak terlarut ke dalam pelarut.

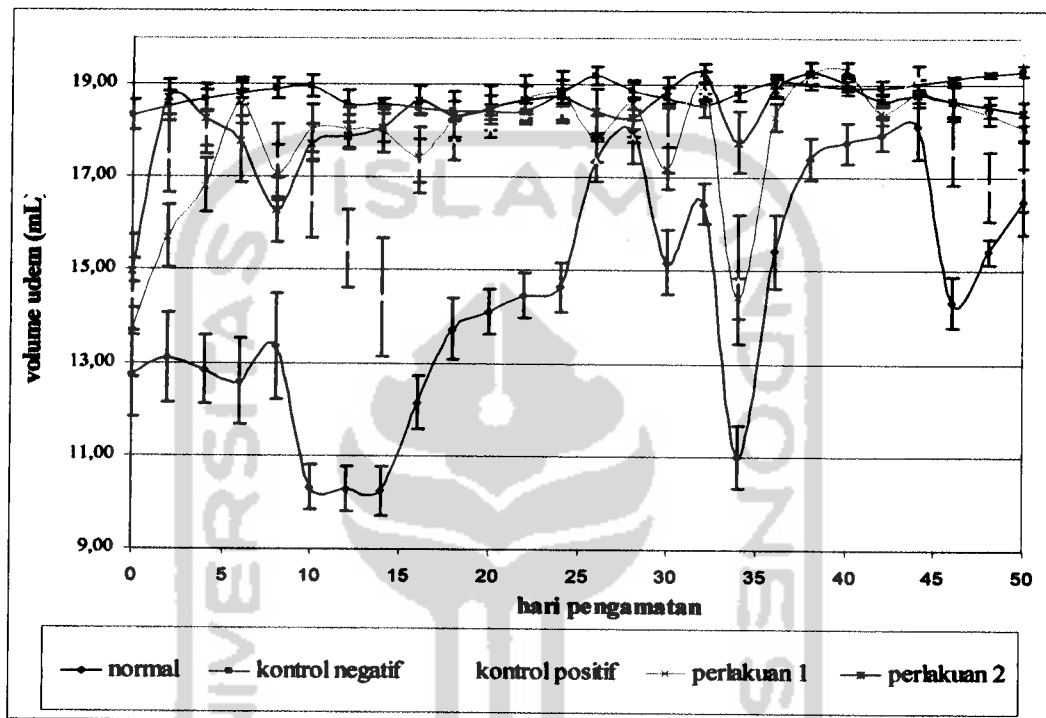
Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan galur Wistar umur 1-2 bulan dengan berat 150-200 g. Pengendalian variabel ini dilakukan untuk mengurangi variabilitas hewan uji. Alasan penggunaan tikus Wistar jantan adalah karena tikus Wistar mudah didapat dan memiliki farmakokinetik yang mirip dengan manusia. Tikus jantan mendapat pengaruh hormonal yang lebih kecil dibanding tikus betina, sehingga diharapkan dapat memberikan hasil yang lebih terpercaya. Metode yang digunakan adalah rancangan acak lengkap pola searah yang memberikan peluang yang sama pada setiap tikus untuk terpilih dan tiap kelompok memperoleh satu perlakuan.

A. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Temulawak terhadap Udem yang Diinduksi dengan CFA

Adjuvant arthritis yang diinduksikan ke dalam kaki tikus secara sub plantar akan berperan sebagai antigen yang menstimulasi sel T CD4⁺ dan mengaktivasi makrofag untuk mengeluarkan sitokin yaitu TNF- α , IL-1, dan IL-6 yang memacu siklooksigenase memproduksi prostaglandin sebagai sitokin (Raghavendra *et al*, 2004).

Grafik perubahan volume udem (Gambar 14) menunjukkan pada hari ke-20 setelah induksi arthritis, tikus kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan ekstrak 25mg/kg, dan 50mg/kg mengalami peningkatan volume telapak kaki disebabkan *adjuvant* telah bekerja menginduksi arthritis yang ditandai dengan udem kaki. Pada hari ke-50 setelah perlakuan selama 30 hari, tikus

kelompok kontrol positif, ekstrak temulawak 25mg/kg, dan 50mg/kg mengalami penurunan volume udem dibandingkan pada hari ke-20 saat tikus mengalami arthritis. Sedangkan udem kaki tikus kontrol negatif terus meningkat. Hasil ini menunjukkan bahwa metotrexat dan ekstrak temulawak dapat menghambat perkembangan inflamasi arthritis dibandingkan dengan tikus kontrol negatif yang tidak mendapat perlakuan pengobatan sehingga inflamasi terus berkembang.



Gambar 14. Grafik perubahan volume udem terhadap waktu pengamatan kelompok kontrol dan uji ($n = 6$ tikus/kelompok), metotrexat 2,5 mg/kg/hari (kontrol positif) dan ekstrak temulawak (perlakuan 1 dan perlakuan 2) diberikan mulai hari ke-21.

Tabel III. Nilai AUC Volume udem telapak kaki pada kelompok kontrol dan uji hari ke 0- 50

Kelompok ($n=6$)	Nilai AUC_{0-50} volume udem (mean \pm SE)
Kontrol Normal	719,93 \pm 17,35
Kontrol Negatif	939,90 \pm 4,32
Kontrol Positif	878,11 \pm 10,79
Dosis 25 mg/kg	895,79 \pm 8,46
Dosis 50 mg/kg	917,35 \pm 6,15

Hasil analisis nilai AUC_{0-50} tiap kelompok menunjukkan bahwa tikus kontrol positif yang mendapat terapi metotrexat 2,5mg/kg/hari mengalami

penurunan volume udem yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif yang tidak mendapat perlakuan setelah diinduksi arthritis. Nilai AUC_{0-50} dari yang tinggi ke yang rendah berturut-turut adalah 939,90 untuk tikus kontrol negatif, 917,35 perlakuan ekstrak temulawak 50 mg/kg, perlakuan ekstrak temulawak 25 mg/kg yaitu 895,79, tikus kontrol positif 878,11, dan kontrol normal 721,93 karena tidak mengalami inflamasi. Semakin rendah nilai AUC_{0-50} semakin baik aktivitas senyawa uji dalam menghambat perkembangan inflamasi. Tikus yang diberi per oral ekstrak temulawak 25 mg/kg juga menunjukkan penurunan volume udem yang signifikan dibandingkan dengan tikus kontrol negatif, sedangkan ekstrak 50 mg/kg tidak.

Tabel IV. Signifikansi perbedaan nilai AUC_{0-50} volume udem antara kelompok kontrol dan uji

	Kontrol Normal	Kontrol Negatif	Kontrol positif	Ekstrak Temulawak 25 mg/kg	Ekstrak temulawak 50 mg/kg
Kontrol Normal	-	+	+	+	+
Kontrol Negatif	+	-	+	+	-
Kontrol positif	+	+	-	-	-
Ekstrak temulawak 25mg/kg	+	+	-	-	-
Ekstrak temulawak 50 mg/kg	+	-	-	-	-

Keterangan:

Tanda + menunjukkan adanya perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

Tanda - menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan ($p > 0,05$)

Tabel V. Persentase Daya Antiinflamasi

Kelompok perlakuan	Kontrol positif	Ekstrak temulawak 25 mg/kg	Ekstrak temulawak 50 mg/kg
% Daya Antiinflamasi	6,57 %	4,69 %	2,40 %

Hasil perhitungan % daya antiinflamasi (Tabel V) menunjukkan efek antiinflamasi ekstrak temulawak 25 mg/kg lebih baik dari ekstrak 50 mg/kg namun masih lebih rendah dibandingkan metotrexat 2,5 mg/kg/hari. Aktivitas penghambatan inflamasi yang ditunjukkan ekstrak temulawak disebabkan oleh beberapa kemungkinan mekanisme yang berhubungan dengan kandungan

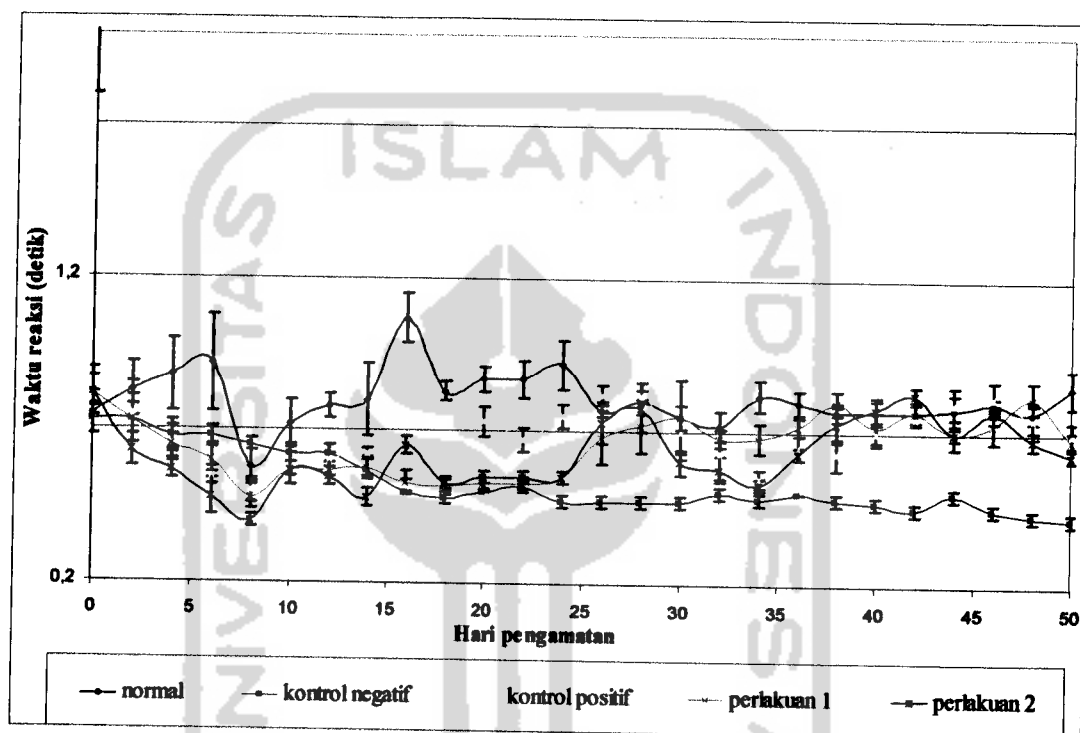
kurkuminoid dalam ekstrak tersebut, antara lain sebagai penghambat TNF- α , IL-1, dan IL-6 agar tidak mengaktivasi NF- κ B (*Nuclear Factor-kappa B*) sebagai faktor transkripsi yang menginduksi pengeluaran mediator inflamasi. Mekanisme ini didukung oleh penelitian Funk *et al* (2005) yang menggunakan ekstrak metanol *Curcuma longa*, Linn yang mengandung kurkuminoid 23 mg/kg/hari untuk pengobatan awal 4 hari sebelum tikus uji diinduksi arthritis menggunakan SCW (*Streptococcal Cell Wall*) yang terbukti menurunkan inflamasi secara signifikan berdasar indeks arthritis. Mekanisme lain yang mungkin yaitu penghambatan ekspresi dan aktivasi siklooksigenase-2 sehingga menghambat pelepasan PGE₂ sebagai salah satu mediator inflamasi, hal ini didukung oleh penelitian Tohda *et al* (2005) (data tidak dicantumkan) melalui pengujian *in vitro* bahwa ekstrak metanol *Curcuma phaeocaulis* 500 μ g/ml yang mengandung kurkuminoid mampu menghambat aktivitas COX-2 secara signifikan. Kurkuminoid juga didalilkan dapat mereduksi pelepasan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang dapat menstimulasi transpor neutrofil yang berlebihan menyebabkan inflamasi sendi. Selain itu kurkuminoid juga dapat menghambat angiogenesis dengan menghambat pengeluaran gelatinase B.

Aktivitas antiinflamasi ekstrak temulawak juga didukung oleh kandungan lain dalam ekstrak seperti yang ditunjukkan dalam penelitian Tohda *et al* (2005) bahwa ekstrak metanol *Curcuma phaeocaulis* mengandung kurkuminoid dalam jumlah sedikit namun mampu menurunkan inflamasi akibat induksi CFA pada mencit karena didukung oleh kandungan lain yaitu curcumenol dan furanodienon. Namun dalam penelitian ini tidak diteliti kandungan lain yang kemungkinan mendukung mekanisme antiinflamasi.

Setelah mendapat perlakuan ekstrak temulawak, volume udem tikus uji mengalami penurunan namun kurang bermakna klinis karena daya antiinflamasinya sangat kecil. Ada beberapa kemungkinan penyebab yang mengakibatkan aktivitas antiinflamasi metotreksat maupun ekstrak temulawak tidak bermakna secara klinis, diantaranya adalah karena tidak adanya orientasi dosis yang optimal. Kemungkinan yang lain adalah karena pemberian perlakuan dilakukan bukan sebagai preventif tetapi diberikan setelah hewan uji mengalami arthritis sehingga aktivitasnya mengatasi gangguan autoimun kurang efektif.

B. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Temulawak terhadap Respon Nyeri

Timbulnya nyeri pada keadaan rheumatoid arthritis dengan *adjuvant* CFA disebabkan oleh respon sistem imun yang mengekspresikan PGE-2 secara berlebihan akibat stimulasi dari TNF- α , IL-1, dan IL-6 yang dihasilkan makrofag (Raghavendra *et al*, 2004).



Gambar 15. Grafik perubahan waktu reaksi terhadap waktu pengamatan kelompok kontrol dan uji, metotrexat 2,5mg/kg/hari (kontrol positif) dan ekstrak temulawak (perlakuan 1 dan perlakuan 2) diberikan mulai hari ke-21.

Grafik perubahan waktu reaksi (Gambar 15) menunjukkan bahwa pada hari ke-20 tikus pada semua kelompok kecuali kontrol normal mengalami penurunan waktu reaksi dibandingkan sebelum diinduksi arthritis. Tikus kontrol positif, perlakuan 1, dan perlakuan 2 yang mendapat perlakuan per oral metotrexat 2,5 mg/kg/hari (kontrol positif), ekstrak temulawak 25 mg/kg, dan ekstrak temulawak 50 mg/kg mulai hari ke-21, mengalami perpanjangan waktu reaksi setelah tikus tersebut positif arthritis (hari ke-20) bila dibandingkan dengan tikus kontrol negatif. Artinya ada peningkatan ketahanan terhadap stimulus nyeri

termal setelah pemberian per oral metotrexat maupun ekstrak temulawak selama 30 hari.

Tabel VI. Nilai AUC Waktu Reaksi Terhadap Stimulasi Termal Hari ke 0-50.

Kelompok (n=6)	Nilai AUC ₀₋₅₀ perubahan waktu reaksi (mean ± SE)
Kontrol Normal	40,34 ± 1,41
Kontrol Negatif	26,50 ± 0,27
Kontrol Positif	34,82 ± 1,38
Dosis 25 mg/Kg	32,73 ± 0,62
Dosis 50 mg/Kg	31,22 ± 0,49

Tabel VII. Signifikansi perbedaan nilai AUC₀₋₅₀ respon nyeri kelompok kontrol dan uji

	Kontrol Normal	Kontrol Negatif	Kontrol positif	Ekstrak Temulawak 25mg/kg	Ekstrak Temulawak 50 mg/kg
Kontrol Normal	-	+	+	+	+
Kontrol Negatif	+	-	+	+	+
Kontrol positif	+	+	-	-	-
Ekstrak temulawak 25mg/kg	+	+	-	-	-
Ekstrak temulawak 50 mg/kg	+	+	-	-	-

Keterangan:

Tanda + menunjukkan signifikansi ($p < 0,05$)

Tanda – menunjukkan tidak ada signifikansi ($p > 0,05$)

Hasil analisis nilai AUC₀₋₅₀ waktu reaksi terhadap stimulus termal menunjukkan urutan dari yang terbesar sampai yang terkecil yaitu 40,34 untuk tikus kontrol normal, 34,82 kontrol positif (metotrexat 2,5 mg/kg/hari), ekstrak temulawak dosis 25 mg/kg 32,73, dosis 50 mg/kg 31,22, dan kontrol negatif 26,50. Semakin besar nilai AUC₀₋₅₀ artinya semakin baik kemampuan senyawa uji menghambat ekspresi prostaglandin E-2 yang memediasi nyeri sehingga tikus uji mampu bertahan lebih lama terhadap stimulus nyeri termal.

AUC₀₋₅₀ kelompok kontrol positif dan kedua kelompok uji menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol negatif yang tidak mendapat perlakuan pengobatan. Pada tikus kontrol negatif arthritis terus berkembang, makrofag aktif memproduksi TNF- α memacu sekresi PGE-2 secara berlebihan sehingga ketahanan terhadap stimulasi termal lebih singkat serta

berbeda signifikan dengan tikus kontrol normal karena tidak mendapat induksi arthritis sehingga tidak terjadi inflamasi dan sensitisasi reseptor nyeri sehingga lebih tahan terhadap stimulus nyeri. Metotrexat 2,5 mg/kg/hari, ekstrak temulawak 25 mg/kg, dan 50 mg/kg mampu bekerja sebagai analgetik pada kasus arthritis dengan menghambat produksi TNF- α dan PGE-2 yang berlebihan.

Tabel VIII. Persentase Daya Analgetik

Kelompok perlakuan	Kontrol positif	Ekstrak Temulawak 25mg/kg	Ekstrak Temulawak 50mg/kg
% Daya Analgetik	31,39 %	23,51 %	17,81 %

Untuk mengetahui seberapa besar aktivitas senyawa uji memperpanjang waktu reaksi terhadap stimulus nyeri termal, maka dihitung persentase daya analgetik berdasar nilai AUC_{0-50} . Persentase daya analgetik dari tabel VII menunjukkan bahwa metotreksat 2,5 mg/kg/hari memiliki aktivitas analgetik lebih besar dari ekstrak temulawak. Ekstrak dosis 25 mg/kg lebih besar daya analgetiknya dibandingkan dengan dosis 50 mg/kg.

Tabel IX. Waktu reaksi tikus kelompok kontrol dan uji pada hari ke-0, 20, dan 50 (means \pm SE).

Hari	Kontrol Normal	Kontrol negatif	Kontrol positif	Ekstrak temulawak 25 mg/kg	Ekstrak temulawak 50 mg/kg
0	0,75 \pm 0,07	0,73 \pm 0,05	2,05 \pm 0,25	0,82 \pm 0,08	0,82 \pm 0,05
20	0,87 \pm 0,04	0,50 \pm 0,00	0,73 \pm 0,05	0,53 \pm 0,02	0,55 \pm 0,02
50	0,85 \pm 0,06	0,42 \pm 0,02	0,70 \pm 0,04	0,68 \pm 0,03	0,63 \pm 0,02

Keterangan

Hari ke-0 = sebelum tikus diinduksi arthritis

Hari ke-20 = saat tikus mengalami arthritis

Hari ke-50 = setelah tikus mendapat perlakuan terapi selama 30 hari

Batasan efektivitas analgetik suatu senyawa menggunakan metode hot plate adalah jika waktu reaksi setelah pemberian obat 3 kali lebih besar dari waktu normal (sebelum pemberian obat uji atau kelompok kontrol negatif) (Anonim, 1993). Namun pada penelitian ini data yang diperoleh menunjukkan bahwa tikus dari kelompok kontrol positif (MTX 2,5mg/kg/hari), perlakuan 1 (ekstrak temulawak 25 mg/kg), dan perlakuan 2 (ekstrak temulawak 50 mg/kg) tidak menunjukkan efek klinis sebagai analgetik karena waktu reaksi yang diperoleh

setelah pemberian terapi (hari ke-50) masih kurang dari 3 kali waktu reaksi kontrol negatif meskipun secara statistik berbeda signifikan.

Aktivitas ekstrak temulawak dalam memperpanjang waktu reaksi terhadap stimulus nyeri termal didukung oleh aktivitas kurkuminoid yang terkandung di dalamnya yang bekerja sebagai penghambat pelepasan prostaglandin E₂ yang berlebihan akibat stimulasi siklooksigenase oleh sitokin proinflamasi, seperti ditunjukkan dalam penelitian Tohda *et al* (2005) yang meneliti kemampuan penghambatan siklooksigenase-2 dari ekstrak metanol *Curcuma phaeocaulis* 500µg/ml secara *in vitro* dan menunjukkan penghambatan yang signifikan sebesar 24,4 %. Daya analgetik tersebut juga ditunjang oleh kandungan lain dalam ekstrak yang belum diketahui secara pasti seperti dalam penelitian *invitro* yang dilakukan Funk *et al* (2005) terhadap ekstrak metanol *Curcuma longa*, Linn yang menunjukkan daya hambat PGE₂ berdasar IC₅₀ (kadar minimum ekstrak yang dapat menghambat 50% produksi PGE₂) sebesar 0,13 µg ekstrak/ml. Daya hambat ini lebih besar dari kurkuminoid murni dengan IC₅₀ sebesar 2,66 µg ekstrak/ml.

Secara keseluruhan, ekstrak etanol temulawak tidak memiliki efek klinis sebagai analgetik namun dapat memperpanjang waktu reaksi terhadap stimulus nyeri termal secara signifikan. Ekstrak etanol temulawak juga menunjukkan aktivitas menurunkan volume udem namun tidak signifikan. Daya antiinflamasi dari metotreksat 2,5 mg/kg/hari juga sangat kecil hanya sebesar 6,57 %, hal ini mungkin disebabkan karena tidak adanya optimasi dosis sebelumnya untuk model arthritis adjuvant sehingga tidak diketahui dosis MTX yang paling efektif.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

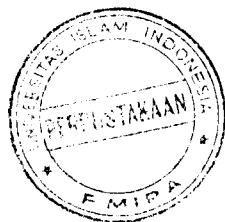
A. Kesimpulan

Dalam penelitian ini dapat disimpulkan beberapa hal yaitu

1. Ekstrak etanol temulawak yang diberikan 20 hari setelah induksi arthritis menggunakan CFA tidak memiliki efek antiinflamasi yang signifikan dengan daya antiinflamasi hanya sebesar 4,69 % untuk ekstrak 25 mg/kg dan untuk ekstrak 50 mg/kg sebesar 2,40 %.
2. Ekstrak etanol temulawak tidak mempunyai efek sebagai analgetik secara klinis tetapi dapat memperpanjang waktu reaksi secara signifikan dengan daya analgetik sebesar 23,51 % untuk ekstrak 25 mg/kg dan 17,81 % untuk ekstrak 50 mg/kg terhadap *symptom* nyeri arthritis rheumatoid yang diukur menggunakan metode *hot plate*.

B. SARAN

1. Diperlukan adanya optimasi dosis metotreksat dan ekstrak temulawak yang paling efektif untuk terapi arthritis akibat induksi adjuvant.
2. Perlu adanya penelitian terhadap parameter arthritis lain yang mendukung upaya penggalan potensi ekstrak temulawak sebagai antiarthritis.
3. Perlu dilakukan standarisasi ekstrak temulawak dan penelitian tentang kandungan aktif dan mekanismenya sebagai antiinflamasi dan analgetik dalam kasus rheumatoid arthritis.
4. Perlu dilakukan penelitian lanjutan pada tingkat seluler dan uji klinis untuk mengetahui efek antiinflamasi dan analgetik dari ekstrak temulawak dalam pengobatan rheumatoid arthritis.
5. Induksi arthritis menggunakan adjuvant harus dilakukan secara benar sesuai prosedur untuk menghindari bias pada hasil penelitian.



DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed S., Jeremy A., Charles J. M., and Tariq M.H., 2005, *Biological Basis for the Use of Botanicals in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis : A Review*, available at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid/1193557.htm> (diakses 24 Agustus 2006)
- Anonim, 1993, *Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik dalam Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitofarmaka*, Kelompok Kerja Ilmiah YPOBA Phyto Medica, Jakarta.24-41
- Anonim, 2000, *Informatorium Obat Nasional Indonesia 2000*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 411.
- Anonim, 2002, *Curcuminoids*, available at <http://www.curcuminoids.htm> (diakses 1 Agustus 2006).
- Anonim, 2004, *Freund's Adjuvant*, available at http://en.wikipedia.org/wiki/Freund's_adjuvant
- Anonim, 2005a, *Inflammation and Allergy*, available at <http://www.ovc.uoguelph.ca/BioMed/Courses/PublicPharmacology/pharmsite/98.409/Inflammation/Inflam.html> (diakses 1 Agustus 2006).
- Anonim, 2005b, *Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*, available at http://www.naturalsence.net/Curcuma_Xanthorrhiza_Roxb_Rhizoma/Curcuma_xanthorrhizae.htm (diakses 28 Juli 2006).
- Anonim, 2006a, *Freund's adjuvant*, available at http://en.wikipedia.org/wiki/Freund's_adjuvant-Wikipedia,the_free_encyclopedia.htm (diakses 1 Agustus 2006).
- Anonim, 2006b, *Inflammation and Allergy*, available at <http://www.ovc.uoguelph.ca/inflammation/inflam.html> (diakses 1 Agustus 2006)
- Anonim, 2006c, *Menghambat TNF, Mengobati Rheumatoid Arthritis*, Semijurnal Farmasi dan Kedokteran Ethical Digest, ed.28, Thn.IV, 62.
- Butler S H, Françoise G, Jean-Marie B and Jeanne WF, 2003. A limited arthritic model for chronic pain studies in the rat, available at [http://www.Sciencedirect.com/doi:10.1016/0304-3959\(92\)90133-V](http://www.Sciencedirect.com/doi:10.1016/0304-3959(92)90133-V)
- Choy E., Panayi G.S., 2001. *Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis*, available at <http://content.nejm.org/cgi.contentfull/34412907.htm> (diakses 24 Agustus 2006)

- Cunha F.Q, W. A. Verri, Jr., J. S. Silva, S. Poole, S. H. Ferreira, 1999. *Cytokine and Pain*, eds. Watkins, L. R. & Maier, S. F. (Springer, Berlin), pp. 59-87.
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, 2001, Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis, <http://ard.bmj.com/cgi/contentfull/608729.htm> (diakses 19 Desember 2006)
- Dalimartha S., 2005, *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, available at [http://www.pdpersi.co.id/show_detailnews&kode/1028&tbl/alternatif/Pusat Data & Informasi PERSI.htm](http://www.pdpersi.co.id/show_detailnews&kode/1028&tbl/alternatif/Pusat+Data+&Informasi+PERSI.htm) (diakses 14 Agustus 2006).
- Duvoix, A., Romain B., Sylvie D., Michael S., Franck M., Estelle II., Mario D., Marc D., 2004, *Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin*, available at [http://www.elsevier.com/locate/canlet223\(2005\)181-190.htm](http://www.elsevier.com/locate/canlet223(2005)181-190.htm) (diakses 1 Agustus 2006)
- Ernamawati R., 2004, Uji Antiinflamasi Ekstrak Etil Asetat Daun Kuping Gajah dan Siring Fitokimia, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Ferreira S.H., T. M. Cunha, W. A. Verri, Jr., J. S. Silva, S. Poole, F. Q. Cunha, 2004, *A cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice*, available at <http://www.pubmedcentral.gov/pnas.fcgi/artid=doi:10.1073/0409225102> (diakses 29 Agustus 2006).
- Funk JL, Janice NO, Jennifer BF, Guanjie C, Lantz RC, Shivanand DJ, Aniko MS, Barbara NT, 2005, Turmeric Extracts Containing Curcuminoids Prevent Experimental Rheumatoid Arthritis, *J.Nat.Prod.* 2006, 69, 351-355.
- Gaston JSH., 1998, *Role of T-cells in the development of arthritis*, available at <http://www.clinsci.org/cs/095/0019/cs0950019.htm> (diakses 20 Januari 2007).
- Lange F, E Bajtner, C Rintisch, K S Nandakumar, U Sack, R Holmdahl, 2004, Methotrexate ameliorates T cell dependent autoimmune arthritis and encephalomyelitis but not antibody induced or fibroblast induced arthritis, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64:599-605
- Mino T., Sugiyama E., Taki H., Kuroda A., Yamashita N., Maruyama M., Kobayashi M., 1998, Interleukin-1 alpha and Tumor Necrosis Factor alpha Sinergistically Stimulate Prostaglandin E2-dependent Production of Interleukin-11 in Rheumatoid Synovial Fibroblasts, *Arthritis Rheum* 1998 Nov; 41(11) : 2004-13
- Mutschler, E., 1991, *Dinamika Obat*, ed.V, diterjemahkan oleh Widiyanto, M.D., dan Ranti, A.S., Penerbit ITB, Bandung, 177-221

- Raghavendra, Vasudeva., Flobert Y. Tanga, Joyce A. DeLeo, 2004, Complete Freund's adjuvant-induced peripheral inflammation evokes glial activation and proinflammatory cytokine expression in the CNS, *Journal of Neuroscience* 20 (2), 467-473. doi:10.1111/j.1460-9568.03514.x
- Shiel W.C, 2005, *Arthritis*, available at http://www.medicinenet.com/rheumatoid_arthritis/page2.htm (diakses 11 Juli 2006).
- Smit HF., 2000, *Picrorhiza scrophulariiflora, from traditional use to immunomodulatory activity*, available at <http://indianmedicine.ub.rug.nl/archives/pdf/0001smit.pdf>
- Smith, HR., 2006, *Rheumatoid Arthritis*, available at <http://www.emedicine.com/medtopic2024.htm> (diakses 24 Agustus 2006)
- Taniguchi Y, Deguchi Y, Saita M, Noda K, 1994, *Antinociceptive effects of counterirritants*, available at <http://www.enzy.com/abstracts/display.asp?id=4330.htm> (diakses 14 Agustus 2006).
- Tohda C., Nakayama N., Hatanaka F., Komatsu K., 2005, Comparison of Antiinflammatory Activities of Six Curcuma Rhizomes: A Possible Curcuminoid-independent Pathway Mediated by *Curcuma phaeocaullis* Extract, *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006 June; 3(2) : 255-260. doi : 10.1093/ecam/nel008
- Wibowo A, 2006, *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Temulawak (Curcuma xanthorrhiza, Roxb) dalam Memperbaiki Kerusakan Sel Sinovial pada Model Arthritis Tikus Jantan yang Terinduksi CFA*, Skripsi Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Wu N.C., 2003, Safety and Anti-inflammatory Activity of Curcumin : A Component of Turmeric (*Curcuma longa*), *Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2003-9(1): 161-168

LAMPIRAN



**UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JURUSAN FARMASI FMIPA UII
BAGIAN BIOLOGI FARMASI**

Alamat : Jl.Kaliurang Km 14,4 Yogyakarta
Telpon : (0274) 895920 Ext. 3033

SURAT KETERANGAN
Nomor:86/ UII/Jur Far/ det/IV/2006

Yang bertanda tangan di bawah ini, Kepala Laboratorium Biologi Farmasi Jurusan Farmasi FMIPA UII menerangkan bahwa:


Nama : Aryantri Damaratining
NIM : 03613153
Pada Tanggal : 21 April 2006

Telah mendeterminasi 1 (satu) species tanaman dengan bimbingan Dra. Iyok Budiarti, di Laboratorium Biologi Farmasi FMIPA UII.

Tanaman tersebut: *Curcuma xanthorrhiza*, Roxb (temulawak)

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dipergunakan semestinya.

Yogyakarta, 22 April 2006
Bagian Biologi Farmasi
Kepala



Asih Triastuti, S.F., Apt
NIP. 03.469/MP

Lampiran 1

Tabel X. Indeks Arthritis Model CIA (*Collagen Induced Arthritis*) (Smit,2000)

Kondisi	Skor
Bengkak dan kemerahan 1 jari	0,25
Bengkak dan kemerahan minimal 2 jari	0,50
Bengkak pada telapak kaki	0,75
Bengkak dan kemerahan jari-jari kaki dan bengkak telapak kaki	1,00
Bengkak dan kemerahan jari-jari dan telapak kaki	1,25
Bengkak dan kemerahan jari-jari dan sedikit bengkak pada telapak kaki dan sendi	1,50
Bengkak dan kemerahan jari-jari dan sangat bengkak pada telapak kaki dan sendi	1,75
Bengkak dan kemerahan jari-jari, telapak kaki, dan sendi	2,00

Tikus dinyatakan mengalami arthritis jika Indeks arthritis ≥ 1

Tabel XI. Hasil pengamatan Indeks arthritis tikus uji yang diinduksi CFA (Wibowo, 2006)

	Tikus No.	Skor arthritis			
		Kontrol Negatif	Kontrol positif	Ekstrak Temulawak 25mg/kg	Ekstrak Temulawak 50mg/kg
Hari ke-0	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	0	0	0	0
Hari ke-20	1	1,00	1,00	1,75	1,50
	2	1,00	1,75	1,50	1,75
	3	0,75	1,50	2,00	1,75
	4	1,50	1,75	1,75	1,50
	5	1,25	1,75	1,50	1,75
	6	1,00	1,50	1,50	2,00
Hari ke-50	1	1,50	0,50	1,00	0,50
	2	1,50	0,75	0,50	1,25
	3	1,50	0,75	1,00	1,00
	4	1,50	1,00	1,00	1,25
	5	1,50	0,50	0,50	1,00
	6	1,50	0,50	1,00	1,00

Skor arthritis dinilai secara visual berdasarkan indeks kemerahan dan udem kaki arthritis Smit (2000). Tikus diinduksi arthritis pada hari ke-0. Perlakuan terapi ekstrak dan metotreksat (kontrol positif) diberikan mulai hari ke-21 selama 30 hari.

Lampiran 2

Tabel Waktu Reaksi Tikus Kelompok Kontrol Normal

Hari	Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0	0,60	0,60	0,90	0,60	1,00	0,80	0,75	0,18	0,07
2	0,80	0,70	0,70	0,70	0,80	1,30	0,83	0,23	0,09
4	0,80	1,00	0,70	0,80	0,60	1,40	0,88	0,29	0,12
6	0,80	1,40	0,70	0,80	0,40	1,40	0,92	0,40	0,16
8	0,50	0,60	0,50	0,80	0,50	0,60	0,58	0,12	0,05
10	1,00	0,70	0,50	0,90	0,50	0,70	0,72	0,20	0,08
12	0,80	0,70	0,70	0,70	0,90	0,90	0,78	0,10	0,04
14	0,60	0,60	0,80	0,50	1,20	1,10	0,80	0,29	0,12
16	0,80	0,90	1,10	1,10	1,20	1,30	1,07	0,19	0,08
18	0,80	0,80	1,00	0,80	0,80	0,80	0,83	0,08	0,03
20	0,80	1,00	0,80	0,80	0,80	1,00	0,87	0,10	0,04
22	0,70	1,00	0,70	0,90	0,80	1,10	0,87	0,16	0,06
24	0,70	1,10	0,70	1,00	0,80	1,20	0,92	0,21	0,08
26	0,80	0,80	0,70	0,80	0,70	0,80	0,77	0,05	0,02
28	0,80	0,70	0,70	0,80	0,80	1,00	0,80	0,11	0,04
30	0,70	0,60	0,80	0,90	0,70	0,80	0,75	0,10	0,04
32	0,60	0,70	0,60	0,70	0,80	0,90	0,72	0,12	0,05
34	0,90	0,90	0,70	0,60	0,90	0,90	0,82	0,13	0,05
36	0,80	0,70	0,80	0,70	0,80	1,00	0,80	0,11	0,04
38	0,70	0,80	0,80	0,70	0,70	0,90	0,77	0,08	0,03
40	0,60	0,80	0,90	0,80	0,70	0,80	0,77	0,10	0,04
42	0,70	0,80	0,90	0,70	0,70	0,80	0,77	0,08	0,03
44	1,00	0,80	0,80	0,70	0,70	0,70	0,78	0,12	0,05
46	0,70	0,90	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,06	0,02
48	0,80	0,70	0,70	0,70	0,90	0,80	0,77	0,08	0,03
50	1,00	0,70	0,90	0,80	0,70	1,00	0,85	0,14	0,06

Tabel Waktu Reaksi Tikus Kelompok Kontrol Negatif

Hari	Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0	0,80	0,80	0,80	0,70	0,80	0,50	0,73	0,12	0,05
2	0,80	0,80	0,80	0,70	0,80	0,50	0,73	0,12	0,05
4	0,80	0,80	0,70	0,60	0,70	0,50	0,68	0,12	0,05
6	0,80	0,70	0,70	0,60	0,70	0,60	0,68	0,08	0,03
8	0,70	0,70	0,70	0,60	0,60	0,60	0,65	0,05	0,02
10	0,70	0,70	0,60	0,50	0,60	0,60	0,62	0,08	0,03
12	0,70	0,70	0,60	0,50	0,60	0,60	0,62	0,08	0,03
14	0,60	0,60	0,60	0,40	0,60	0,60	0,57	0,08	0,03
16	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,00	0,00
18	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,40	0,48	0,04	0,02
20	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,00	0,00
22	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,60	0,52	0,04	0,02
24	0,50	0,40	0,50	0,40	0,50	0,50	0,47	0,05	0,02
26	0,50	0,40	0,50	0,40	0,50	0,50	0,47	0,05	0,02
28	0,40	0,40	0,50	0,50	0,50	0,50	0,47	0,05	0,02
30	0,40	0,40	0,50	0,50	0,50	0,50	0,47	0,05	0,02
32	0,40	0,50	0,50	0,50	0,50	0,60	0,50	0,06	0,02
34	0,40	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,48	0,04	0,02
36	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,00	0,00
38	0,50	0,50	0,40	0,50	0,50	0,50	0,48	0,04	0,02
40	0,50	0,40	0,50	0,40	0,50	0,50	0,47	0,05	0,02
42	0,40	0,40	0,50	0,40	0,50	0,50	0,45	0,05	0,02
44	0,40	0,50	0,50	0,50	0,50	0,60	0,50	0,06	0,02
46	0,40	0,50	0,40	0,50	0,40	0,50	0,45	0,05	0,02
48	0,40	0,40	0,40	0,50	0,40	0,50	0,43	0,05	0,02
50	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,50	0,42	0,04	0,02

Lampiran 2 (lanjutan)

Tabel Waktu Reaksi Tikus Kelompok Kontrol Positif

Hari	Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0	2,20	2,50	1,90	1,90	2,80	1,00	2,05	0,62	0,25
2	1,20	0,60	0,90	0,60	0,60	0,60	0,75	0,25	0,10
4	0,90	0,60	0,70	0,60	0,60	0,50	0,65	0,14	0,06
6	0,60	0,60	0,50	0,60	0,60	0,40	0,55	0,08	0,03
8	0,50	0,40	0,50	0,60	0,60	0,40	0,50	0,09	0,04
10	0,60	0,60	0,60	0,50	0,60	0,50	0,57	0,05	0,02
12	0,60	0,60	0,70	0,50	0,60	0,60	0,60	0,06	0,02
14	0,60	0,60	0,70	0,60	0,60	0,60	0,62	0,04	0,02
16	0,60	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,52	0,04	0,02
18	0,60	0,50	0,50	0,50	0,60	0,40	0,52	0,08	0,03
20	0,80	0,60	0,90	0,60	0,70	0,80	0,73	0,12	0,05
22	0,70	0,60	0,80	0,50	0,70	0,70	0,67	0,10	0,04
24	0,80	0,60	0,90	0,70	0,70	0,80	0,75	0,10	0,04
26	0,70	0,90	0,80	0,80	0,90	0,80	0,82	0,08	0,03
28	0,80	0,80	0,80	0,80	0,90	0,80	0,82	0,04	0,02
30	1,10	0,50	0,80	0,60	0,70	0,50	0,70	0,23	0,09
32	1,00	0,40	0,60	0,60	0,60	0,60	0,63	0,20	0,08
34	0,50	0,50	0,60	0,50	0,70	0,50	0,55	0,08	0,03
36	0,80	0,70	0,70	0,60	0,60	0,50	0,65	0,10	0,04
38	0,80	0,50	0,70	0,50	0,70	0,60	0,63	0,12	0,05
40	0,90	0,70	0,70	0,60	0,60	0,70	0,70	0,11	0,04
42	0,80	0,70	0,80	0,70	0,80	0,70	0,75	0,05	0,02
44	1,00	0,70	0,80	0,70	0,90	0,70	0,80	0,13	0,05
46	1,00	0,70	0,80	0,80	0,90	0,70	0,82	0,12	0,05
48	1,00	0,80	0,70	0,60	0,60	0,80	0,75	0,15	0,06
50	0,70	0,70	0,80	0,50	0,70	0,80	0,70	0,11	0,04

Tabel Waktu Reaksi Tikus Kelompok Perlakuan Ekstrak Temulawak 25 mg/kg

Hari	Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0	1,10	0,70	0,60	0,70	1,00	0,80	0,82	0,19	0,08
2	0,80	0,40	0,70	0,90	0,70	0,90	0,73	0,19	0,08
4	0,70	0,50	0,70	0,70	0,60	0,70	0,65	0,08	0,03
6	0,70	0,50	0,70	0,60	0,60	0,50	0,60	0,09	0,04
8	0,60	0,50	0,40	0,60	0,40	0,40	0,48	0,10	0,04
10	0,50	0,60	0,60	0,60	0,50	0,60	0,57	0,05	0,02
12	0,50	0,60	0,60	0,60	0,50	0,60	0,57	0,05	0,02
14	0,50	0,60	0,70	0,60	0,50	0,60	0,58	0,08	0,03
16	0,60	0,50	0,40	0,50	0,50	0,70	0,53	0,10	0,04
18	0,50	0,50	0,60	0,50	0,50	0,50	0,52	0,04	0,02
20	0,50	0,50	0,60	0,50	0,50	0,60	0,53	0,05	0,02
22	0,50	0,50	0,60	0,50	0,50	0,60	0,53	0,05	0,02
24	0,50	0,50	0,60	0,50	0,60	0,60	0,55	0,05	0,02
26	0,60	0,50	0,60	0,50	0,80	1,10	0,68	0,23	0,09
28	0,60	0,60	0,50	0,60	1,00	1,00	0,72	0,22	0,09
30	0,80	1,30	0,50	0,80	0,50	0,60	0,75	0,30	0,12
32	0,60	0,60	0,70	0,80	0,70	0,70	0,68	0,08	0,03
34	0,60	0,60	0,60	0,80	0,60	0,90	0,68	0,13	0,05
36	0,70	0,70	0,60	0,80	0,70	0,80	0,72	0,08	0,03
38	0,80	0,70	0,80	0,70	1,00	0,80	0,80	0,11	0,04
40	0,60	0,60	0,90	0,70	0,80	0,70	0,72	0,12	0,05
42	0,70	0,70	0,90	0,70	0,80	0,80	0,77	0,08	0,03
44	0,60	0,70	0,60	0,80	0,60	0,90	0,70	0,13	0,05
46	1,00	0,70	0,70	0,70	0,70	0,60	0,73	0,14	0,06
48	0,70	0,80	0,80	1,00	0,70	0,90	0,82	0,12	0,05
50	0,70	0,70	0,80	0,60	0,60	0,70	0,68	0,08	0,03

Tabel Waktu Reaksi Tikus Kelompok Perlakuan Ekstrak Temulawak 50 mg/kg

Hari	Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0	0,70	0,70	0,90	0,90	1,00	0,70	0,82	0,13	0,05
2	0,60	0,50	0,50	0,70	0,70	0,80	0,63	0,12	0,05
4	0,60	0,40	0,60	0,60	0,60	0,60	0,57	0,08	0,03
6	0,50	0,30	0,70	0,60	0,40	0,40	0,48	0,15	0,06
8	0,50	0,40	0,30	0,40	0,40	0,40	0,40	0,06	0,02
10	0,50	0,80	0,50	0,50	0,60	0,50	0,57	0,12	0,05
12	0,50	0,70	0,50	0,50	0,60	0,50	0,55	0,08	0,03
14	0,50	0,60	0,50	0,40	0,50	0,40	0,48	0,08	0,03
16	0,70	0,70	0,70	0,50	0,60	0,70	0,65	0,08	0,03
18	0,60	0,50	0,60	0,50	0,50	0,50	0,53	0,05	0,02
20	0,60	0,60	0,60	0,50	0,50	0,50	0,55	0,05	0,02
22	0,60	0,60	0,60	0,50	0,50	0,50	0,55	0,05	0,02
24	0,60	0,60	0,60	0,50	0,50	0,50	0,55	0,05	0,02
26	0,80	0,70	1,00	0,60	0,50	0,80	0,73	0,18	0,07
28	0,80	0,70	1,00	0,70	0,50	1,00	0,78	0,19	0,08
30	0,50	0,60	0,60	0,80	0,50	0,60	0,60	0,11	0,04
32	0,50	0,50	0,70	0,70	0,50	0,60	0,58	0,10	0,04
34	0,50	0,50	0,50	0,60	0,60	0,50	0,53	0,05	0,02
36	0,70	0,70	0,60	0,60	0,60	0,60	0,63	0,05	0,02
38	0,60	0,80	1,00	0,70	0,60	0,70	0,73	0,15	0,06
40	0,80	0,80	0,90	0,60	0,80	0,80	0,78	0,10	0,04
42	0,90	0,80	0,90	0,80	0,80	0,80	0,83	0,05	0,02
44	0,60	0,70	0,80	0,70	0,70	0,70	0,70	0,06	0,02
46	0,70	0,80	0,70	0,90	0,80	0,70	0,77	0,08	0,03
48	0,60	0,60	0,70	0,80	0,70	0,70	0,68	0,08	0,03
50	0,60	0,70	0,60	0,60	0,70	0,60	0,63	0,05	0,02

Lampiran 3

Tabel AUC₀₋₅₀ Waktu Reaksi Kelompok Kontrol Normal

Hari	AUC ₀₋₅₀ Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0-2	1,40	1,30	1,60	1,30	1,80	2,11			
2-4	1,60	1,70	1,40	1,50	1,40	2,70			
4-6	1,60	2,40	1,40	1,60	1,00	2,80			
6-8	1,30	2,00	1,20	1,60	0,90	2,00			
8-10	1,50	1,30	1,00	1,70	1,00	1,30			
10-12	1,80	1,40	1,20	1,60	1,40	1,60			
12-14	1,40	1,30	1,50	1,20	2,10	2,00			
14-16	1,40	1,50	1,90	1,60	2,40	2,40			
16-18	1,60	1,70	2,10	1,90	2,00	2,10			
18-20	1,60	1,80	1,80	1,60	1,60	1,80			
20-22	1,50	2,00	1,50	1,70	1,60	2,10			
22-24	1,40	2,10	1,40	1,90	1,60	2,30			
24-26	1,50	1,90	1,40	1,80	1,50	2,00			
26-28	1,60	1,50	1,40	1,60	1,50	1,80			
28-30	1,50	1,30	1,50	1,70	1,50	1,80			
30-32	1,30	1,30	1,40	1,60	1,50	1,70			
32-34	1,50	1,60	1,30	1,30	1,70	1,80			
34-36	1,70	1,60	1,50	1,30	1,70	1,90			
36-38	1,50	1,50	1,60	1,40	1,50	1,90			
38-40	1,30	1,60	1,70	1,50	1,40	1,70			
40-42	1,30	1,60	1,80	1,50	1,40	1,60			
42-44	1,70	1,60	1,70	1,40	1,40	1,50			
44-46	1,70	1,70	1,60	1,50	1,50	1,50			
46-48	1,50	1,60	1,50	1,50	1,70	1,60			
48-50	1,80	1,40	1,60	1,50	1,60	1,80			
0-50	38,00	40,70	38,00	38,80	38,70	47,81	40,34	3,46	1,41

Lampiran 3 (lanjutan)

Tabel AUC₀₋₅₀ Waktu Reaksi Kelompok Kontrol Negatif

Hari	AUC ₀₋₅₀ Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0-2	1,60	1,60	1,60	1,40	1,60	1,00	26,50	0,66	0,27
2-4	1,60	1,60	1,50	1,30	1,50	1,00			
4-6	1,60	1,50	1,40	1,20	1,40	1,10			
6-8	1,50	1,40	1,40	1,20	1,30	1,20			
8-10	1,40	1,40	1,30	1,10	1,20	1,20			
10-12	1,40	1,40	1,20	1,00	1,20	1,20			
12-14	1,30	1,30	1,20	0,90	1,20	1,20			
14-16	1,10	1,00	1,10	0,90	1,10	1,10			
16-18	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,90			
18-20	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,90			
20-22	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,10			
22-24	1,00	0,90	1,00	0,90	1,00	1,10			
24-26	1,00	0,80	1,00	0,80	1,00	1,00			
26-28	0,90	0,80	1,00	0,90	1,00	1,00			
28-30	0,80	0,80	1,00	1,00	1,00	1,00			
30-32	0,80	0,90	1,00	1,00	1,00	1,10			
32-34	0,80	1,00	1,00	1,00	1,00	1,10			
34-36	0,90	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00			
36-38	1,00	1,00	0,90	1,00	1,00	1,00			
38-40	1,00	0,90	0,90	0,90	1,00	1,00			
40-42	0,90	0,80	1,00	0,80	1,00	1,00			
42-44	0,80	0,90	1,00	0,90	1,00	1,10			
44-46	0,80	1,00	0,90	1,00	0,90	1,10			
46-48	0,80	0,90	0,80	1,00	0,80	1,00			
48-50	0,80	0,80	0,80	0,90	0,80	1,00			
0-50	26,80	26,70	27,00	25,10	27,00	26,40			

Tabel AUC₀₋₅₀ Waktu Reaksi Kelompok Kontrol Positif

Hari	AUC ₀₋₅₀ Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0-2	3,40	3,10	2,80	2,50	3,40	1,60	34,82	3,37	1,38
2-4	2,10	1,20	1,60	1,20	1,20	1,10			
4-6	1,50	1,20	1,20	1,20	1,20	0,90			
6-8	1,10	1,00	1,00	1,20	1,20	0,80			
8-10	1,10	1,00	1,10	1,10	1,20	0,90			
10-12	1,20	1,20	1,30	1,00	1,20	1,10			
12-14	1,20	1,20	1,40	1,10	1,20	1,20			
14-16	1,20	1,10	1,20	1,10	1,10	1,10			
16-18	1,20	1,00	1,00	1,00	1,10	0,90			
18-20	1,40	1,10	1,40	1,10	1,30	1,20			
20-22	1,50	1,20	1,70	1,10	1,40	1,50			
22-24	1,50	1,20	1,70	1,20	1,40	1,50			
24-26	1,50	1,50	1,70	1,50	1,60	1,60			
26-28	1,50	1,70	1,60	1,60	1,80	1,60			
28-30	1,90	1,30	1,60	1,40	1,60	1,30			
30-32	2,10	0,90	1,40	1,20	1,30	1,10			
32-34	1,50	0,90	1,20	1,10	1,30	1,10			
34-36	1,30	1,20	1,30	1,10	1,30	1,00			
36-38	1,60	1,20	1,40	1,10	1,30	1,10			
38-40	1,70	1,20	1,40	1,10	1,30	1,30			
40-42	1,70	1,40	1,50	1,30	1,40	1,40			
42-44	1,80	1,40	1,60	1,40	1,70	1,40			
44-46	2,00	1,40	1,60	1,50	1,80	1,40			
46-48	2,00	1,50	1,50	1,40	1,50	1,50			
48-50	1,70	1,50	1,50	1,10	1,30	1,60			
0-50	40,70	32,60	36,70	31,60	36,10	31,20			

Lampiran 3 (lanjutan)

Tabel AUC₀₋₅₀ Waktu Reaksi Kelompok Perlakuan Ekstrak Temulawak 25mg/kg

Hari	AUC ₀₋₅₀ Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0-2	1,90	1,10	1,30	1,60	1,70	1,70	32,73	1,51	0,62
2-4	1,50	0,90	1,40	1,60	1,30	1,60			
4-6	1,40	1,00	1,40	1,30	1,20	1,20			
6-8	1,30	1,00	1,10	1,20	1,00	0,90			
8-10	1,10	1,10	1,00	1,20	0,90	1,00			
10-12	1,00	1,20	1,20	1,20	1,00	1,20			
12-14	1,00	1,20	1,30	1,20	1,00	1,20			
14-16	1,10	1,10	1,10	1,10	1,00	1,30			
16-18	1,10	1,00	1,00	1,00	1,00	1,20			
18-20	1,00	1,00	1,20	1,00	1,00	1,10			
20-22	1,00	1,00	1,20	1,00	1,00	1,20			
22-24	1,00	1,00	1,20	1,00	1,10	1,20			
24-26	1,10	1,00	1,20	1,00	1,40	1,70			
26-28	1,20	1,10	1,10	1,10	1,80	2,10			
28-30	1,40	1,90	1,00	1,40	1,50	1,60			
30-32	1,40	1,90	1,20	1,60	1,20	1,30			
32-34	1,20	1,20	1,30	1,60	1,30	1,60			
34-36	1,30	1,30	1,20	1,60	1,30	1,70			
36-38	1,50	1,40	1,40	1,50	1,70	1,60			
38-40	1,40	1,30	1,70	1,40	1,80	1,50			
40-42	1,30	1,30	1,80	1,40	1,60	1,50			
42-44	1,30	1,40	1,50	1,50	1,40	1,70			
44-46	1,60	1,40	1,30	1,50	1,30	1,50			
46-48	1,70	1,50	1,50	1,70	1,40	1,50			
48-50	1,40	1,50	1,60	1,60	1,30	1,60			
0-50	32,20	30,80	32,20	33,30	32,20	35,70			

Tabel AUC₀₋₅₀ Waktu Reaksi Kelompok Perlakuan Ekstrak Temulawak 50mg/kg

Hari	AUC ₀₋₅₀ Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0-2	1,30	1,20	1,40	1,60	1,70	1,50	31,22	1,21	0,49
2-4	1,20	0,90	1,10	1,30	1,30	1,40			
4-6	1,10	0,70	1,30	1,20	1,00	1,00			
6-8	1,00	0,70	1,00	1,00	0,80	0,80			
8-10	1,00	1,20	0,80	0,90	1,00	0,90			
10-12	1,00	1,50	1,00	1,00	1,20	1,00			
12-14	1,00	1,30	1,00	0,90	1,10	0,90			
14-16	1,20	1,30	1,20	0,90	1,10	1,10			
16-18	1,30	1,20	1,30	1,00	1,10	1,20			
18-20	1,20	1,10	1,20	1,00	1,00	1,00			
20-22	1,20	1,20	1,20	1,00	1,00	1,00			
22-24	1,20	1,20	1,20	1,00	1,00	1,00			
24-26	1,40	1,30	1,60	1,10	1,00	1,30			
26-28	1,60	1,40	2,00	1,30	1,00	1,80			
28-30	1,30	1,30	1,60	1,50	1,00	1,60			
30-32	1,00	1,10	1,30	1,50	1,00	1,20			
32-34	1,00	1,00	1,20	1,30	1,10	1,10			
34-36	1,20	1,20	1,10	1,20	1,20	1,10			
36-38	1,30	1,50	1,60	1,30	1,20	1,30			
38-40	1,40	1,60	1,90	1,30	1,40	1,50			
40-42	1,70	1,60	1,80	1,40	1,60	1,60			
42-44	1,50	1,50	1,70	1,50	1,50	1,50			
44-46	1,30	1,50	1,50	1,60	1,50	1,40			
46-48	1,30	1,40	1,40	1,70	1,50	1,40			
48-50	1,20	1,30	1,30	1,40	1,40	1,30			
0-50	30,90	31,20	33,70	30,90	29,70	30,90			

Lampiran 4

Tabel Volume Udem Tikus Kelompok Kontrol Normal

Hari	Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0	8,98	14,09	12,11	11,72	15,29	14,43	12,77	2,31	0,94
2	9,26	14,76	12,73	11,67	15,65	14,61	13,11	2,39	0,98
4	9,2	13,55	13,12	13,98	13,56	13,78	12,87	1,82	0,74
6	8,14	12,33	13,51	13,29	14,46	13,95	12,61	2,30	0,94
8	9,98	15,18	10,03	13,25	14,83	16,87	13,36	2,84	1,16
10	8,86	11,16	10,13	9,29	12	10,54	10,33	1,17	0,48
12	8,63	11,48	10,17	9,13	11,54	10,74	10,28	1,21	0,49
14	8,4	11,8	10,2	8,97	11,09	10,95	10,24	1,32	0,54
16	12,04	11,53	13,42	11,67	14,09	10,11	12,14	1,43	0,58
18	12,38	13,03	12,08	16,39	14,3	14,26	13,74	1,59	0,65
20	13,05	13,91	12,4	15,48	14,58	15,21	14,11	1,22	0,49
22	13,72	14,79	12,72	14,57	14,86	16,16	14,47	1,16	0,47
24	14,05	15,22	12,89	14,11	15	16,64	14,65	1,28	0,52
26	17,29	18,2	16,18	15,98	17,99	18,43	17,35	1,05	0,43
28	17,61	17,95	18,53	18,28	16,97	18,6	17,99	0,62	0,25
30	12,82	16,37	16,76	13,54	16,69	14,88	15,18	1,71	0,69
32	15,11	16,9	18,26	16,23	15,74	16,39	16,44	1,08	0,44
34	8,19	12,32	11,18	10,1	12,66	11,46	10,99	1,64	0,67
36	14,27	14,84	17,4	13,25	18,27	14,46	15,42	1,97	0,8
38	15,89	18,21	18,26	15,99	17,79	18,21	17,39	1,14	0,47
40	17,04	18,54	18,65	16,83	18,88	16,5	17,74	1,06	0,43
42	17,89	16,57	18,78	17,96	18,83	17,5	17,92	0,84	0,34
44	18,74	14,6	18,9	19,09	18,78	18,5	18,10	1,73	0,71
46	13	14,61	14,97	12,37	15,56	15,52	14,34	1,34	0,55
48	15,68	15,61	15,78	14,87	16,19	14,38	15,42	0,66	0,27
50	18,35	16,61	16,58	17,36	16,83	13,24	16,50	1,73	0,71

Tabel Volume Udem Tikus Kelompok Kontrol Negatif

Hari	Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0	17,66	17,5	19,16	19,4	17,81	18,47	18,33	0,81	0,33
2	17,75	17,91	19,24	19,64	17,99	18,54	18,51	0,78	0,32
4	17,84	18,32	19,32	19,88	18,17	18,61	18,69	0,77	0,31
6	17,93	18,73	19,4	19,76	18,35	18,68	18,81	0,67	0,27
8	18,02	19,14	19,48	19,52	18,53	18,75	18,91	0,59	0,24
10	18,11	19,55	19,56	19,28	18,71	18,58	18,97	0,59	0,24
12	18,14	19,74	18,71	18,08	18,83	18,08	18,60	0,65	0,27
14	18,4	18,93	18,76	18,18	18,73	18,42	18,57	0,28	0,11
16	18,6	18,12	18,81	17,94	18,61	18,76	18,47	0,36	0,14
18	18,65	18,11	18,84	17,78	18,21	18,94	18,42	0,46	0,19
20	18,36	18,18	18,66	18,37	18,16	18,83	18,43	0,33	0,13
22	18,06	18,26	18,47	18,96	18,1	18,72	18,43	0,47	0,19
24	18,37	18,79	18,89	19,19	18,98	18,64	18,81	0,28	0,11
26	18,67	19,31	19,32	19,43	19,85	18,56	19,19	0,49	0,2
28	18,63	19,13	18,5	19,09	19,62	18,27	18,87	0,50	0,2
30	18,6	19,04	18,09	18,91	19,51	18,13	18,71	0,55	0,22
32	18,58	18,94	17,68	18,74	19,39	17,99	18,55	0,63	0,26
34	18,61	19,29	18,36	18,97	19,27	18,4	18,82	0,42	0,17
36	18,65	19,64	19,04	19,21	19,14	18,81	19,08	0,34	0,14
38	18,55	19,44	19,02	19,16	19,24	18,78	19,03	0,32	0,13
40	18,25	19,14	19	19,14	19,36	18,79	18,95	0,39	0,16
42	18,35	18,96	18,98	19,18	19,44	18,76	18,95	0,37	0,15
44	19	18,68	18,96	19,19	19,52	18,78	19,02	0,30	0,12
46	19,15	18,94	19,05	19,28	19,24	19,12	19,13	0,12	0,05
48	19,3	19,2	19,14	19,37	18,96	19,46	19,24	0,18	0,07
50	19,38	19,33	19,19	19,41	18,82	19,64	19,30	0,27	0,11

Lampiran 4 (lanjutan)

Tabel Volume Udem Tikus Kelompok Kontrol Positif

Hari	Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0	16,33	14,4	12,43	17,21	13,59	12,55	14,42	1,98	0,81
2	17,26	18,91	15,71	17,8	19,91	14,98	17,43	1,87	0,76
4	16,39	18,63	17,7	17,9	19,76	17,29	17,95	1,16	0,47
6	16,53	18,35	19,69	18	19,6	19,6	18,63	1,26	0,51
8	16,15	14,03	17	18,85	19,08	18,81	17,32	2,00	0,82
10	15,9	15,8	13,49	18,97	16,22	18,82	16,53	2,07	0,85
12	13,81	17,22	13,51	18,5	14,1	15,67	15,47	2,04	0,83
14	11,73	18,65	13,53	18,04	11,99	12,52	14,41	3,12	1,27
16	14,79	18,5	16,26	18,26	18,03	17,52	17,23	1,43	0,58
18	17,61	16,71	18,8	16,7	19,19	17,74	17,79	1,04	0,42
20	17,9	17,55	18,44	17,45	18,7	18,18	18,04	0,49	0,20
22	18,19	18,39	18,08	18,2	18,21	18,62	18,28	0,19	0,08
24	18,33	18,8	17,91	18,57	17,97	18,85	18,41	0,41	0,17
26	18,25	17,16	19,06	17,37	16,35	16,05	17,37	1,14	0,47
28	19,19	16,46	16,82	19,71	18,43	16,68	17,88	1,41	0,58
30	19,22	14,84	18,48	19,63	16,69	18,05	17,82	1,78	0,73
32	19,32	18,89	19,24	18,82	18,61	18,14	18,84	0,43	0,18
34	19,22	12,58	13,01	19,05	12,05	13,03	14,82	3,36	1,37
36	18,7	19,43	18,2	19,49	19,31	18,56	18,95	0,53	0,22
38	18,6	19,36	19,33	19,39	19,12	18,96	19,13	0,31	0,13
40	18,94	18,7	19,29	18,9	19,55	19,18	19,09	0,31	0,13
42	18,31	18,03	18,36	18,71	18,79	18,45	18,44	0,28	0,11
44	18,95	19,77	19,66	19,77	18,16	18,5	19,14	0,70	0,29
46	15,79	16,06	19,1	19,62	16,34	18,35	17,54	1,68	0,69
48	15	16,96	14,48	19,14	17,09	18,32	16,83	1,82	0,74
50	14,21	17,85	15,38	18,67	17,83	18,29	17,04	1,80	0,73

Tabel Volume Udem Tikus Kelompok Perlakuan Ekstrak Temulawak 25 mg/kg

Hari	Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0	15,79	8,97	13,15	14,21	14,62	15,49	13,71	2,50	1,02
2	16,96	12,88	17,24	15,04	15,4	16,77	15,72	1,65	0,67
4	17,69	15,22	18,34	14,76	17,35	17,56	16,82	1,46	0,60
6	18,42	17,56	19,44	18,47	19,29	18,34	18,59	0,69	0,28
8	16,72	16,31	17,97	18,34	14,92	18,37	17,11	1,37	0,56
10	18,5	16,55	19,75	18,48	16,57	18,41	18,04	1,25	0,51
12	18,53	16,01	18,99	18,64	17,56	18,44	18,03	1,10	0,45
14	18,56	15,47	18,24	18,8	18,56	18,48	18,02	1,26	0,51
16	15,84	15,5	17,87	18,1	18,55	18,97	17,47	1,45	0,59
18	19,1	18,71	18,24	16,43	17,66	19,12	18,21	1,03	0,42
20	18,92	18,47	18,7	17,01	18,45	19,15	18,45	0,75	0,31
22	18,74	18,23	19,16	17,59	19,24	19,18	18,69	0,66	0,27
24	18,66	18,11	19,38	17,88	19,63	19,19	18,81	0,71	0,29
26	19,23	18,78	16,62	16,09	18,06	18,28	17,84	1,23	0,50
28	19,56	18,18	18,43	16,19	19,54	19,52	18,57	1,32	0,54
30	16,39	18,08	15,99	16,25	18	18,51	17,20	1,11	0,45
32	19,87	19,07	18,1	19,02	18,11	19,68	18,98	0,75	0,31
34	15,96	15,2	14,35	14,53	13	13,48	14,42	1,09	0,44
36	19,24	18,73	18,08	17,21	18,19	18,37	18,30	0,68	0,28
38	18,68	18,34	19,75	19,49	19,38	19,81	19,24	0,60	0,24
40	19,77	19,36	19,12	18,77	19,87	19,11	19,33	0,42	0,17
42	18,03	18,88	18,89	17,71	17,82	18,95	18,38	0,59	0,24
44	18,01	19,11	19,24	19,26	18,84	18,46	18,82	0,50	0,20
46	18,44	17,8	17,63	19,2	19,69	19	18,63	0,81	0,33
48	18,58	17,53	17,82	18,63	18,52	19	18,35	0,55	0,22
50	18,71	17,27	18,01	18,06	17,35	19	18,07	0,70	0,29

Tabel Volume Udem Tikus Kelompok Perlakuan Ekstrak Temulawak 50 mg/kg

Hari	Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0	17,7	15,88	14,15	11,85	15,02	15,29	14,98	1,94	0,79
2	19,66	18,35	19,41	17,1	19,35	18,43	18,72	0,96	0,39
4	19,06	18,75	19,37	15,55	19,37	17,43	18,26	1,51	0,62
6	18,46	19,14	19,32	13,99	19,38	16,41	17,78	2,17	0,89
8	17,59	14,76	14,76	17,78	14,68	18,15	16,29	1,71	0,70
10	16,82	18,44	18	16,27	18,63	18,2	17,73	0,96	0,39
12	17,68	18,62	18,2	16,71	17,81	18,31	17,89	0,67	0,27
14	18,55	18,81	18,4	17,16	17	18,42	18,06	0,77	0,31
16	18,6	17,58	18,41	19,7	18,43	19,25	18,66	0,74	0,30
18	19,23	19,11	19,1	16,42	19,05	17,11	18,34	1,24	0,51
20	19,32	19,3	19,19	17,37	19,14	16,64	18,49	1,18	0,48
22	19,41	19,49	19,28	18,32	19,23	16,17	18,65	1,29	0,53
24	19,45	19,6	19,32	18,8	19,28	15,94	18,73	1,39	0,57
26	16,16	19,24	18	18,99	18,87	19,25	18,42	1,20	0,49
28	19,09	17,45	19,3	18,84	18,45	16,69	18,30	1,02	0,42
30	19,05	18,15	19,8	19,11	19,1	18	18,87	0,68	0,28
32	18,59	19,83	19,02	19,62	19,57	18,98	19,27	0,48	0,20
34	16,39	18,78	15,64	19,18	19,48	17	17,75	1,61	0,66
36	18,62	18,44	18,41	19,05	19,63	19,37	18,92	0,51	0,21
38	19,3	19,28	19,94	18,26	19,62	19,08	19,25	0,57	0,23
40	19,06	18,48	18,93	19,59	18,98	19,13	19,03	0,36	0,15
42	18,95	18,62	18,28	18,69	19,03	18,35	18,65	0,30	0,12
44	18,79	18,84	18,01	19,5	19,38	18,1	18,77	0,62	0,25
46	17,96	17,73	19,21	19,84	18,17	19,06	18,66	0,55	0,24
48	18,19	18,03	19,34	18,85	18,12	18,61	18,52	0,51	0,21
50	18,41	18,32	19,48	17,85	18,06	18,15	18,38	0,57	0,23

Lampiran 5

Tabel AUC₀₋₅₀ Volume Udem Kelompok Kontrol Normal

Hari	AUC ₀₋₅₀ Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0-2	18,24	28,85	14,84	23,39	30,94	29,04			
2-4	18,46	28,31	25,85	25,65	29,21	28,39			
4-6	17,34	25,88	26,63	27,27	28,02	27,73			
6-8	18,12	27,51	23,54	26,54	29,29	30,82			
8-10	18,84	26,34	20,16	22,54	26,83	27,41			
10-12	17,49	22,64	20,3	18,42	23,54	21,28			
12-14	17,03	23,28	20,37	18,1	22,63	21,69			
14-16	20,44	23,33	23,62	20,64	25,18	21,06			
16-18	24,42	24,56	25,5	28,06	28,39	24,37			
18-20	25,43	26,94	24,48	31,87	28,88	29,47			
20-22	26,77	28,7	25,12	30,05	29,44	31,37			
22-24	27,77	30,01	25,61	28,68	29,86	32,8			
24-26	31,34	33,42	29,07	30,09	32,99	35,07			
26-28	34,9	36,15	34,71	34,26	34,96	37,03			
28-30	30,43	34,32	35,29	31,82	33,66	33,48			
30-32	27,93	33,27	35,02	29,77	32,43	31,27			
32-34	23,3	29,22	29,44	26,33	28,4	27,85			
34-36	22,46	27,16	28,58	23,35	30,93	25,92			
36-38	30,16	33,05	35,66	29,24	36,06	32,67			
38-40	32,93	36,75	36,91	32,82	36,67	34,71			
40-42	34,93	35,11	37,43	34,79	37,71	34			
42-44	36,63	31,17	37,68	37,05	37,61	36			
44-46	31,74	29,21	33,87	31,46	34,34	34,02			
46-48	28,68	30,22	30,75	27,24	31,75	29,9			
48-50	34,03	32,22	32,36	32,23	33,02	27,62			
0-50	649,81	737,62	712,79	701,66	772,74	744,97	719,93	38,80	17,35

Lampiran 5 (lanjutan)

Tabel AUC₀₋₅₀ Volume Udem Kelompok Kontrol Negatif

Hari	AUC ₀₋₅₀ Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0-2	35,41	35,41	38,4	39,04	35,8	37,01			
2-4	35,59	36,23	38,56	39,52	36,16	37,15			
4-6	35,77	37,05	38,72	39,64	36,52	37,29			
6-8	35,95	37,87	38,88	39,28	36,88	37,43			
8-10	36,13	38,69	39,04	38,8	37,24	37,33			
10-12	36,25	39,29	38,27	37,36	37,54	36,66			
12-14	36,54	38,67	37,47	36,26	37,56	36,5			
14-16	36,9	37,05	37,57	36,12	37,34	37,18			
16-18	37,15	36,23	37,65	35,72	36,82	37,7			
18-20	37,01	36,29	37,5	36,15	36,37	37,77			
20-22	36,42	36,44	37,13	37,33	36,26	37,55			
22-24	36,43	37,05	37,36	38,15	37,08	37,36			
24-26	37,04	38,1	38,21	38,62	38,83	37,2			
26-28	37,3	38,44	37,82	38,52	39,47	36,83			
28-30	37,23	38,17	36,59	38	39,13	36,4			
30-32	37,18	37,98	35,77	37,65	38,9	36,12			
32-34	37,19	38,23	36,04	37,71	38,66	36,39			
34-36	37,26	38,93	37,4	38,18	38,41	37,21			
36-38	37,2	39,08	38,06	38,37	38,38	37,59			
38-40	36,8	38,58	38,02	38,3	38,6	37,57			
40-42	36,6	38,1	37,98	38,32	38,8	37,55			
42-44	37,35	37,64	37,94	38,37	38,96	37,54			
44-46	38,15	37,62	38,01	38,47	38,76	37,9			
46-48	38,45	38,14	38,19	38,65	38,2	38,58			
48-50	38,68	38,53	38,33	38,78	37,78	39,1			
0-50	921,98	943,81	944,91	951,31	944,45	932,91	939,90	10,59	4,32

Tabel AUC₀₋₅₀ Volume Udem Kelompok Kontrol Positif

Hari	AUC ₀₋₅₀ Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0-2	33,59	33,31	28,14	35,01	33,5	27,53			
2-4	33,65	37,54	33,41	35,7	39,67	32,27			
4-6	32,92	36,98	37,39	35,9	39,36	36,89			
6-8	32,68	32,38	36,69	36,85	38,68	38,41			
8-10	32,05	29,83	30,49	37,82	35,3	37,63			
10-12	29,71	33,02	27	37,47	30,32	34,49			
12-14	25,54	35,87	27,04	36,54	26,09	28,19			
14-16	26,52	37,15	29,79	36,3	30,02	30,04			
16-18	32,4	35,21	35,06	34,96	37,22	35,26			
18-20	35,51	34,26	37,24	34,15	37,89	35,92			
20-22	36,09	35,94	36,52	35,65	36,91	36,8			
22-24	36,52	37,19	35,99	36,77	36,18	37,47			
24-26	36,58	35,96	36,97	35,94	34,32	34,9			
26-28	37,44	33,62	35,88	37,08	34,78	32,73			
28-30	38,41	31,3	35,3	39,34	35,12	34,73			
30-32	38,54	33,73	37,72	38,45	35,3	36,19			
32-34	38,54	31,47	32,25	37,87	30,66	31,17			
34-36	37,92	32,01	31,21	38,54	31,36	31,59			
36-38	37,3	38,79	37,53	38,88	38,43	37,52			
38-40	37,54	38,02	38,62	38,29	38,67	38,14			
40-42	37,25	36,73	37,65	37,61	38,34	37,63			
42-44	37,26	37,8	38,02	38,48	36,95	36,95			
44-46	34,74	35,83	38,76	39,39	34,5	36,85			
46-48	30,79	33,02	33,58	38,76	33,43	36,67			
48-50	29,21	34,81	29,86	37,81	34,92	36,61			
0-50	858,7	871,77	858,11	929,56	877,92	872,58	878,11	26,44	10,79

Lampiran 5 (lanjutan)

Tabel AUC₀₋₅₀ Volume Udem Kelompok Perlakuan Ekstrak Temulawak 25mg/kg

Hari	AUC ₀₋₅₀ Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0-2	32,75	21,85	30,39	29,25	30,02	32,26	895,79	20,72	8,46
2-4	34,65	28,1	35,58	29,8	32,75	34,33			
4-6	36,11	32,78	37,78	33,23	36,64	35,9			
6-8	35,14	33,87	37,41	36,81	34,21	36,71			
8-10	35,22	32,86	37,72	36,82	31,49	36,78			
10-12	37,03	32,56	38,74	37,12	34,13	36,85			
12-14	37,09	31,48	37,23	37,44	36,12	36,92			
14-16	34,4	30,97	36,11	36,9	37,11	37,45			
16-18	34,94	34,21	36,11	34,53	36,21	38,09			
18-20	38,02	37,18	36,94	33,44	36,11	38,27			
20-22	37,66	36,7	37,86	34,6	37,69	38,33			
22-24	37,4	36,34	38,54	35,47	38,87	38,37			
24-26	37,89	36,89	36	33,97	37,69	37,47			
26-28	38,79	36,96	35,05	32,28	37,6	37,8			
28-30	35,95	36,26	34,42	32,44	37,54	38,03			
30-32	36,26	37,15	34,09	35,27	36,11	38,19			
32-34	35,83	34,27	32,45	33,55	31,11	33,16			
34-36	35,2	33,93	32,43	31,74	31,19	31,85			
36-38	37,92	37,07	37,83	36,7	37,57	38,18			
38-40	38,45	37,7	38,87	38,26	39,25	38,92			
40-42	37,8	38,24	38,01	36,48	37,69	38,06			
42-44	36,04	37,99	38,13	36,97	36,66	37,41			
44-46	36,45	36,91	36,87	38,46	38,53	37,46			
46-48	37,02	35,33	35,45	37,82	38,21	38			
48-50	37,29	34,8	35,83	36,69	35,87	38			
0-50	911,3	862,4	905,84	876,04	896,37	922,79			

Tabel AUC₀₋₅₀ Volume Udem Kelompok Perlakuan Ekstrak Temulawak 50mg/kg

Hari	AUC ₀₋₅₀ Tikus No.						x	SD	SE
	1	2	3	4	5	6			
0-2	37,36	34,23	33,56	28,95	34,37	33,72	917,35	15,06	6,15
2-4	38,72	37,1	38,78	32,65	38,72	35,86			
4-6	37,52	37,89	38,69	29,54	38,75	33,84			
6-8	36,05	33,9	34,08	31,77	34,06	34,56			
8-10	34,41	33,2	32,76	34,05	33,31	36,35			
10-12	34,5	37,06	36,2	32,98	36,44	36,51			
12-14	36,23	37,43	36,6	33,87	34,81	36,73			
14-16	37,15	36,39	36,81	36,86	35,43	37,67			
16-18	37,83	36,69	37,51	36,12	37,48	36,36			
18-20	38,55	38,41	38,29	33,79	38,19	33,75			
20-22	38,73	38,79	38,47	35,69	38,37	32,81			
22-24	38,86	39,09	38,6	37,12	38,51	32,11			
24-26	35,61	38,84	37,32	37,79	38,15	35,19			
26-28	35,25	36,69	37,3	37,83	37,32	35,94			
28-30	38,14	35,6	39,1	37,95	37,55	34,69			
30-32	37,64	37,98	38,82	38,73	38,67	36,98			
32-34	34,98	38,61	34,66	38,8	39,05	35,98			
34-36	35,01	37,22	34,05	38,23	39,11	36,37			
36-38	37,92	37,72	38,35	37,31	39,25	38,45			
38-40	38,36	37,76	38,87	37,85	38,6	38,21			
40-42	38,01	37,1	37,21	38,28	38,01	37,48			
42-44	37,74	37,46	36,29	38,19	38,41	36,45			
44-46	36,75	36,57	37,22	39,34	37,55	37,16			
46-48	36,15	35,76	38,55	38,69	36,29	37,67			
48-50	36,6	36,35	38,82	36,7	36,18	36,76			
0-50	924,07	923,84	926,91	899,08	932,58	897,6			

Lampiran 6

Hasil Analisis Statistik AUC₀₋₅₀ Waktu Reaksi Kelompok Kontrol dan Uji
One Way

Descriptives

AUC0-50 Waktu reaksi

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Normal	6	40,3350	3,79322	1,54858	36,3543	44,3157	38,00	47,81
Kontrol Negatif	6	26,5000	,72111	,29439	25,7432	27,2568	25,10	27,00
Kontrol Positif	6	34,8167	3,69184	1,50719	30,9423	38,6910	31,20	40,70
Ekstrak temulawa 25 mg/kg	6	32,7333	1,65610	,67610	30,9954	34,4713	30,80	35,70
ekstrak temulawa 50 mg/kg	6	31,2167	1,32426	,54063	29,8269	32,6064	29,70	33,70
Total	30	33,1203	5,18739	,94708	31,1833	35,0573	25,10	47,81

Test of Homogeneity of Variances

AUC0-50 Waktu reaksi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,379	4	25	,024

ANOVA

AUC0-50 Waktu reaksi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	615,189	4	153,797	23,278	,000
Within Groups	165,173	25	6,607		
Total	780,362	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: AUC0-50 Waktu reaksi

Tukey HSD

(I) Kelompok hewan u	(J) Kelompok hewan u	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Normal	Kontrol Negatif	13,83500*	1,48402	,000	9,4766	18,1934
	Kontrol Positif	5,51833*	1,48402	,008	1,1600	9,8767
	Ekstrak temulawak 25 mg/kg	7,60167*	1,48402	,000	3,2433	11,9600
	ekstrak temulawak 50 mg/kg	9,11833*	1,48402	,000	4,7600	13,4767
Kontrol Negatif	Kontrol Normal	-13,83500*	1,48402	,000	-18,1934	-9,4766
	Kontrol Positif	-8,31667*	1,48402	,000	-12,6750	-3,9583
	Ekstrak temulawak 25 mg/kg	-6,23333*	1,48402	,003	-10,5917	-1,8750
	ekstrak temulawak 50 mg/kg	-4,71667*	1,48402	,029	-9,0750	-,3583
Kontrol Positif	Kontrol Normal	-5,51833*	1,48402	,008	-9,8767	-1,1600
	Kontrol Negatif	8,31667*	1,48402	,000	3,9583	12,6750
	Ekstrak temulawak 25 mg/kg	2,08333	1,48402	,631	-2,2750	6,4417
	ekstrak temulawak 50 mg/kg	3,60000	1,48402	,141	-,7584	7,9584
Ekstrak temulawak 25 mg/kg	Kontrol Normal	-7,60167*	1,48402	,000	-11,9600	-3,2433
	Kontrol Negatif	6,23333*	1,48402	,003	1,8750	10,5917
	Kontrol Positif	-2,08333	1,48402	,631	-6,4417	2,2750
	ekstrak temulawak 50 mg/kg	1,51667	1,48402	,843	-2,8417	5,8750
ekstrak temulawak 50 mg/kg	Kontrol Normal	-9,11833*	1,48402	,000	-13,4767	-4,7600
	Kontrol Negatif	4,71667*	1,48402	,029	,3583	9,0750
	Kontrol Positif	-3,60000	1,48402	,141	-7,9584	,7584
	Ekstrak temulawak 25 mg/kg	-1,51667	1,48402	,843	-5,8750	2,8417

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

Homogeneous Subsets

AUC0-50 Waktu reaksi

Tukey HSD ^a

Kelompok hewan uji	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
Kontrol Negatif	6	26,5000		
ekstrak temulawak 50 mg/kg	6		31,2167	
Ekstrak temulawak 25 mg/kg	6		32,7333	
Kontrol Positif	6		34,8167	
Kontrol Normal	6			40,3350
Sig.		1,000	,141	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.

Lampiran 7

Hasil Analisis Statistik AUC_{0-50} Volume Udem Kelompok Kontrol dan Uji**Oneway****Descriptives**

AUC 0-50 TIAP KELOMPOK

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol Normal	6	719,9317	42,49805	17,34976	675,3327	764,5306	649,81	772,74
kontrol Negatif	6	939,8950	10,59495	4,32537	928,7763	951,0137	921,98	951,31
Kontrol Positif	6	878,1067	26,43733	10,79300	850,3624	905,8509	858,11	929,56
Ekstrak temulawa 25 mg/kg	6	895,7900	22,69737	9,26616	871,9706	919,6094	862,40	922,79
Ekstrak temulawa 50 mg/kg	6	917,3467	15,06307	6,14947	901,5389	933,1544	897,60	932,58
Total	30	870,2140	82,85124	15,12650	839,2768	901,1512	649,81	951,31

Test of Homogeneity of Variances

AUC 0-50 TIAP KELOMPOK

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,070	4	25	,115

ANOVA

AUC 0-50 TIAP KELOMPOK

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	182268,8	4	45567,204	67,822	,000
Within Groups	16796,683	25	671,867		
Total	199065,5	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: AUC 0-50 TIAP KELOMPOK

Tukey HSD

(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Normal	kontrol Negatif	-219,96333*	14,96515	,000	-263,9141	-176,0126
	Kontrol Positif	-158,17500*	14,96515	,000	-202,1257	-114,2243
	Ekstrak temulawak 25 mg/kg	-175,85833*	14,96515	,000	-219,8091	-131,9076
	Ekstrak temulawak 50 mg/kg	-197,41500*	14,96515	,000	-241,3657	-153,4643
kontrol Negatif	Kontrol Normal	219,96333*	14,96515	,000	176,0126	263,9141
	Kontrol Positif	61,78833*	14,96515	,003	17,8376	105,7391
	Ekstrak temulawak 25 mg/kg	44,10500*	14,96515	,049	,1543	88,0557
	Ekstrak temulawak 50 mg/kg	22,54833	14,96515	,568	-21,4024	66,4991
Kontrol Positif	Kontrol Normal	158,17500*	14,96515	,000	114,2243	202,1257
	kontrol Negatif	-61,78833*	14,96515	,003	-105,7391	-17,8376
	Ekstrak temulawak 25 mg/kg	-17,68333	14,96515	,762	-61,6341	26,2674
	Ekstrak temulawak 50 mg/kg	-39,24000	14,96515	,096	-83,1907	4,7107
Ekstrak temulawak 25 mg/kg	Kontrol Normal	175,85833*	14,96515	,000	131,9076	219,8091
	kontrol Negatif	-44,10500*	14,96515	,049	-88,0557	-,1543
	Kontrol Positif	17,68333	14,96515	,762	-26,2674	61,6341
	Ekstrak temulawak 50 mg/kg	-21,55667	14,96515	,609	-65,5074	22,3941
Ekstrak temulawak 50 mg/kg	Kontrol Normal	197,41500*	14,96515	,000	153,4643	241,3657
	kontrol Negatif	-22,54833	14,96515	,568	-66,4991	21,4024
	Kontrol Positif	39,24000	14,96515	,096	-4,7107	83,1907
	Ekstrak temulawak 25 mg/kg	21,55667	14,96515	,609	-22,3941	65,5074

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

Homogeneous Subsets

AUC 0-50 TIAP KELOMPOK

Tukey HSD ^a

KELOMPOK	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
Kontrol Normal	6	719,9317		
Kontrol Positif	6		878,1067	
Ekstrak temulawak 25 mg/kg	6		895,7900	
Ekstrak temulawak 50 mg/kg	6		917,3467	917,3467
kontrol Negatif	6			939,8950
Sig.		1,000	,096	,568

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.

Lampiran 8

Perhitungan % Daya Antiinflamasi

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \left[\frac{AUC_{kontrol} - AUC_{uji}}{AUC_{kontrol}} \right] \times 100 \%$$

Kontrol Positif

1. Tikus 1 : $\frac{921,98 - 858,7}{921,98} \times 100\% = 6,86\%$
 2. Tikus 2 : $\frac{943,81 - 871,77}{943,81} \times 100\% = 7,63 \%$
 3. Tikus 3 : $\frac{944,91 - 858,11}{944,91} \times 100 \% = 9,19 \%$
 4. Tikus 4 : $\frac{951,31 - 929,56}{951,31} \times 100 \% = 2,29 \%$
 5. Tikus 5 : $\frac{944,45 - 877,92}{944,45} \times 100 \% = 7,04 \%$
 6. Tikus 6 : $\frac{932,91 - 872,58}{932,91} \times 100 \% = 6,47 \%$
- % rata-rata = 6,58 %**

Ekstrak Temulawak 25 mg/kg

1. Tikus 1 : $\frac{921,98 - 911,3}{921,98} \times 100\% = 1,16 \%$
 2. Tikus 2 : $\frac{943,81 - 862,4}{943,81} \times 100\% = 8,63 \%$
 3. Tikus 3 : $\frac{944,91 - 905,84}{944,91} \times 100 \% = 4,13 \%$
 4. Tikus 4 : $\frac{951,31 - 876,04}{951,31} \times 100 \% = 7,91 \%$
 5. Tikus 5 : $\frac{944,45 - 896,37}{944,45} \times 100 \% = 5,09 \%$
 6. Tikus 6 : $\frac{932,91 - 922,79}{932,91} \times 100 \% = 1,08 \%$
- % rata-rata = 4,67 %**

Ekstrak Temulawak 50 mg/kg

1. Tikus 1 : $\frac{921,98 - 924,07}{921,98} \times 100\% = -0,23 \%$
 2. Tikus 2 : $\frac{943,81 - 923,84}{943,81} \times 100\% = 2,12 \%$
 3. Tikus 3 : $\frac{944,91 - 926,91}{944,91} \times 100 \% = 1,90 \%$
 4. Tikus 4 : $\frac{951,31 - 899,08}{951,31} \times 100 \% = 5,49 \%$
 5. Tikus 5 : $\frac{944,45 - 932,58}{944,45} \times 100 \% = 1,26 \%$
 6. Tikus 6 : $\frac{932,91 - 897,6}{932,91} \times 100 \% = 3,78 \%$
- % rata-rata = 2,38 %**

Lampiran 9

Perhitungan % Daya Analgetik

$$\% \text{ Daya analgetik} = \left[\frac{AUC_{\text{uji}} - AUC_{\text{kontrol}}}{AUC_{\text{kontrol}}} \right] \times 100 \%$$

Kontrol Positif

1. Tikus 1 : $\frac{40,70 - 26,80}{26,80} \times 100\% = 51,87 \%$
 2. Tikus 2 : $\frac{32,60 - 26,70}{26,70} \times 100\% = 22,10 \%$
 3. Tikus 3 : $\frac{36,70 - 27,00}{27,00} \times 100\% = 35,93 \%$
 4. Tikus 4 : $\frac{31,60 - 25,10}{25,10} \times 100\% = 25,90 \%$
 5. Tikus 5 : $\frac{36,10 - 27,00}{27,00} \times 100\% = 33,70 \%$
 6. Tikus 6 : $\frac{31,20 - 26,40}{26,40} \times 100\% = 18,18 \%$
- % rata-rata = 31,39 %**

Ekstrak Temulawak 25 mg/kg

1. Tikus 1 : $\frac{32,20 - 26,80}{26,80} \times 100\% = 20,15 \%$
 2. Tikus 2 : $\frac{30,80 - 26,70}{26,70} \times 100\% = 15,36 \%$
 3. Tikus 3 : $\frac{32,20 - 27,00}{27,00} \times 100\% = 19,26 \%$
 4. Tikus 4 : $\frac{33,30 - 25,10}{25,10} \times 100\% = 32,67 \%$
 5. Tikus 5 : $\frac{32,20 - 27,00}{27,00} \times 100\% = 19,26 \%$
 6. Tikus 6 : $\frac{35,70 - 26,40}{26,40} \times 100\% = 35,23 \%$
- % rata-rata = 23,51 %**

Ekstrak Temulawak 50 mg/kg

1. Tikus 1 : $\frac{30,90 - 26,80}{26,80} \times 100\% = 15,30 \%$
 2. Tikus 2 : $\frac{31,20 - 26,70}{26,70} \times 100\% = 16,85 \%$
 3. Tikus 3 : $\frac{33,70 - 27,00}{27,00} \times 100\% = 24,81 \%$
 4. Tikus 4 : $\frac{30,90 - 25,10}{25,10} \times 100\% = 23,11 \%$
 5. Tikus 5 : $\frac{29,70 - 27,00}{27,00} \times 100\% = 10 \%$
 6. Tikus 6 : $\frac{30,90 - 26,40}{26,40} \times 100\% = 17,05 \%$
- % rata-rata = 17,31 %**