

**UJI AKTIVITAS ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK
BATANG KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (W. Ait.) Hassk)
TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**



Oleh :

**Rika Arfiana Safitri
20144194A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

**UJI AKTIVITAS ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK
BATANG KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (W. Ait.) Hassk)
TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**



Oleh:

**Rika Arfiana Safitri
20144194A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

UJI AKTIVITAS ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK BATANG KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa* (W. Ait.) Hassk) TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR WISTAR

Oleh:

Rika Arfiana Safitri
20144194A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : April 2018



Dekan,

Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Pembimbing,

Mamik Ponco Rahayu, S.Si.,M.Si.,Apt
Pembimbing pendamping

Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt
Penguji

1. Dr.Ika Purwidyaningrum, S.Farm.,M.Si.,Apt.
2. Reslely Harjanti, S.Farm.,M.Sc.,Apt.
3. Jamilah Sarimanah, S.Si.,M.Si.,Apt.
4. Mamik Ponco Rahayu, S.Si.,M.Si.,Apt

1.

2.

3.

4.

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Maka bersabarlah kamu, sesungguhnya janji Allah adalah benar dan sekali-kali janganlah orang-orang yang tidak meyakini (kebenaran ayat-ayat Allah) itu menggelisahkan kamu”

(Q.S Ar-Rum ayat 60)

“Dan barang -siapa yang bertakwa kepada Allah, niscaya Allah menjadikan baginya kemudahan dalam urusannya”

(Q.S At-Talaq 65:4)

“Jangan gantungkan keyakinanmu kepada manusia, bergantung pada manusia hampa, bergantung kepada harta sirna, bergantung kepada kuasa, takan tersisa. Bergantunglah kepada DIA, la ta'khudzuhu sinatiw wala naum”

(Ust. Abdul somad)

Karya ini saya persembahkan untuk :

1. Ibu saya Sriyatmi dan Alm. Bapak saya Edi Sujarwo tecinta yang telah memberikan motivasi, dukungan dan Do'a sepanjang hari untuk kesuksesan anaknya. Terlebih ibu saya yang sangat berjasa bagi hidup saya, pahlawan saya, panutan saya. Terimakasih atas segala kerja keras ibu membiayai kuliah saya hingga sarjana. Terimakasih juga untuk Alm. Bapak, saya yakin bapak disana juga berdoa untuk anak-anaknya. Dan untuk adik saya Frisa Arfiana Dewi terimakasih sudah menemani ibu selama mbak Rika kuliah di Solo. Keluarga besar ku yang telah mendukung dan mendo'a kan saya. Terlebih Mbah bibit dan mbah kakung terimakasih segala bentuk perhatiannya. Mbah suli, mbah kardi, om, tante semuanya terimakasih dukungannya.

2. Sahabat terbaik ku Ciega Pratama Sulistio terimakasih semangat, Do'a, dan motivasi. Terimakasih mau mendengarkan keluh kesah ku selama 4 tahun kuliah Farmasi dan jauh dari keluarga.
3. Sahabat-sahabat lama ku di Palangkaraya (Prisma segienam) Ega, Hanim, Jalu, Nia, dan Pepep. Dan sahabat baru ku di Solo Serli, Kombeng, Maah, Jeng-jeng, Epti dan Tika Indrasari.
4. Teman seperjuangan skripsi ku Serli, Sopan, Daus, Tika Indrasari, Oya, Njay, dan Satria.
5. Teman-teman angkatan 2014 Universitas Setia Budi. Khususnya teman-teman FKK 1.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di perguruan tinggi lain dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain. Kecuali yang secara tertulis diacu didalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiblanan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis ataupun hukum.

Surakarta,



Rika Arfiana Safitri

KATA PENGANTAR

Assalamu alaikum. Wr. Wb.

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala nikmat, karunia, rahmat, dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Sholawat dan salam tetap tercurahkan pada Nabi Muhammad SAW beserta pengikutnya.

Skripsi ini berjudul “**UJI AKTIVITAS ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK BATANG KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa*)**

TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR WISTAR” yang disusun demi memenuhi sebagian syarat untuk memperoleh derajat Sarjana Farmasi di Universitas Setia Budi, Surakarta. Saya harapkan skripsi ini dapat bermanfaat bagi seluruh masyarakat umum dan bagi ilmu pengetahuan bidang obat tradisional khususnya.

Keberhasilan penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari doa dan dukungan berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa berterimakasih yang tulus kepada :

6. Allah SWT.
7. Dr. Ir Djoni Taigan MBA selaku rektor Universitas Setia Budi, Surakarta.
8. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. Selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
9. Mamik Ponco Rahayu., M.Si., Apt selaku pembimbing utama yang telah memberikan dukungan, dorongan, nasehat, petunjuk dan pengarahan sehingga penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan.
10. Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bantuan, nasehat, bimbingan, dan masukan yang maksimal kepada penulis demi kesempurnaan skripsi ini.
11. Tim penguji yang telah menyediakan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.

12. Semua pihak yang telah membantu berjalannya skripsi saya. Terimakasih telah ikhlas membantu saya.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI.....	viv
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Tanaman Karamunting	6
1. Sistematika dan nama tanaman	6
2. Nama daerah.....	6
3. Morfologi tanaman	6
4. Kandungan kimia	7
4.1 Flavonoid.	7
4.2 Triterpenoid.....	8
4.3 Alkaloid.....	9
5. Kegunaan tanaman	10
B. Simplisia	10
1. Pengertian simplisia	10
2. Pembuatan simplisia.....	11
3. Pencucian dan pengeringan simplisia.....	11
4. Penyimpanan	11
C. Ekstrak.....	12
1. Pengertian ekstrak	12

2.	Metode ekstraksi.....	12
3.	Maserasi.....	13
4.	Pelarut.....	13
D.	Nyeri	14
1.	Pengertian Nyeri.....	14
1.1	Nyeri somatik.....	15
1.2	Nyeri dalam (<i>viseral</i>).....	15
2.	Mekanisme nyeri	16
2.1	Stimulasi.	16
2.2	Transmisi.....	16
2.3	Persepsi.	16
2.4	Modulasi.	17
3.	Obat-Obat Analgetik	17
3.1	Analgetik Narkotik.....	18
3.2	Analgetik perifer (non narkotik).	18
E.	Tramadol.....	18
F.	Metode uji Analgetik.....	19
1.	Metode rangsangan zat kimia (Sigmund).....	19
2.	Metode <i>Woolfe-mac Donald</i>	20
3.	Metode <i>tail flick</i>	20
G.	Inflamasi	20
1.	Pengertian inflamasi	20
2.	Klasifikasi Inflamasi.....	21
2.1	Inflamasi akut.....	21
2.2	Respon imun.	21
2.3	Inflamasi kronis.	22
3.	Mekanisme inflamasi	22
4.	Mediator-mediator inflamasi.....	23
4.1	<i>Rubor</i> (kemerahan).	24
4.2	<i>Tumor</i> (pembengkakan).	24
4.3	<i>Kalor</i> (panas).	24
4.4	<i>Dolor</i> (nyeri).	24
4.5	<i>Function laesa</i> (hilangnya fungsi).	24
5.	Obat-obat antiinflamasi	24
5.1	AINS (Antiinflamasi Nonsteroid).....	25
H.	Metode Uji Antiinflamasi.....	26
1.	Metode pembuatan edema buatan	26
2.	Metode pembentukan eritema	27
3.	Metode iritasi dengan panas	27
4.	Metode pembentukan kantong granuloma	27
I.	Karagenin	28
J.	Hewan Percobaan	29
1.	Sistematika tikus putih	29
2.	Karakteristik	29
3.	Jenis kelamin	30
4.	Pengambilan dan pemegangan	30

5. Perlakuan dan penyuntikan	30
K. Landasan Teori	30
L. Hipotesis	33
BAB III METODE PENELITIAN	34
A. Populasi dan Sampel.....	34
1. Populasi	34
2. Sampel	34
B. Variabel Penelitian	34
1. Identifikasi variable utama	34
2. Klasifikasi variabel utama	34
3. Definisi operasional variabel utama	35
4. Bahan	36
5. Alat	36
6. Hewan uji	36
C. Jalannya penelitian	37
1. Pengambilan sampel.....	37
2. Determinasi karamunting	37
3. Pembuatan ekstrak batang karamunting	37
4. Penetapan kadar air	38
5. Identifikasi senyawa kandungan kimia	38
6. Uji bebas alkohol ekstrak batang karamunting	39
7. Pembuatan sediaan uji	39
7.4 Pembuatan suspensi tramadol 0,5%	40
8. Penetapan dosis	40
8.1 Dosis karagenin.....	41
8.2 Dosis sediaan uji.	41
8.3 Dosis natrium diklofenak.....	41
8.4 Dosis tramadol.	41
9. Pengadaptasi hewan uji	41
10. Pengujian efek analgetik	41
11. Perhitungan persentasi daya analgetik metode <i>Tail-flick</i>	42
12. Dosis pengujian antiinflamasi	43
13. Perhitungan persentase daya antiinflamasi.....	43
14. Perhitungan persentase antara analgetik dan antiinflamasi	44
D. Analisis Hasil.....	47
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	48
A. Hasil Determinasi dan Deskripsi Tanaman Karamunting	48
B. Ekstraksi batang karamunting	48
1. Pengeringan bahan dan pembuatan serbuk batang karamunting.....	48
2. Hasil pembuatan serbuk batang karamunting	49
3. Hasil pembuatan ekstrak etanol batang karamunting.....	49
4. Hasil penetapan kadar air serbuk batang karamunting.....	50
5. Hasil uji bebas etanol ekstrak batang karamunting	50

6. Identifikasi kandungan kimia ekstrak batang karamunting.....	51
C. Hasil Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Batang Karamunting.....	52
D. Hasil Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Batang Karamunting.....	56
E. Hubungan hasil antara PHN (Persen hambatan nyeri) dan %DAI (Daya antiinflamasi).....	61
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	62
A. Kesimpulan.....	62
B. Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA.....	63
LAMPIRAN.....	73

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur Luteolin	8
2. Struktur Myrisentin-3-O- α -L-rhamnoshida	8
3. Struktur Lupeol	9
4. Struktur β -amyrin	9
5. Struktur Rhodomyrton	9
6. Mekanisme Timbulnya Nyeri (Rang dkk 2003)	17
7. Struktur Tramadol HCL	19
8. Diagram perombakan asam arakidonat (Tan & Rahardja 2007)	23
9. Kerangka pikir penelitian	33
10. Skema pembuatan ekstrak etanol 96% serbuk batang karamunting	38
11. Skema jalannya uji Analgetik	46
12. Skema kerja uji antiinflamasi ekstrak batang karamunting	47
13. Grafik waktu reaksi rangsang nyeri (detik) setelah pemberian sediaan uji	53
14. Hasil uji efek antiinflamasi dengan metode induksi karagenan	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Hasil pengeringan batang karamunting	49
Tabel 2. Rendemen berat serbuk terhadap berat batang kering.....	49
Tabel 3. Rendemen ekstrak etanol batang karamunting	49
Tabel 4. Hasil penetapan kadar air serbuk batang karamunting.....	50
Tabel 5. Hasil uji bebas etanol ekstrak batang karamunting	50
Tabel 6. Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak batang karamunting secara kualitatif.....	51
Tabel 7. Waktu rata-rata (detik) aktivitas analgetik	52
Tabel 8. Persentase hambatan nyeri (PHN).....	54
Tabel 9. Hasil perhitungan rata-rata volume udem pada telapak kaki tikus.....	57
Tabel 10. Hasil perhitungan AUC	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil determinasi tanaman	74
2. Surat Hewan Uji	75
3. Hasil etikal klirens.....	76
4. Foto kegiatan penelitian	77
5. Hasil identifikasi kandungan kimia.....	81
6. Pengukuran Kadar Air.....	82
7. Perhitungan Rendemen Batang Karamunting.....	83
8. Perhitungan Dosis	84
9. Data Analgetik	88
10. Data analgetik.....	91
11. Perhitungan Persentase Hambat Nyeri (PHN)	93
12. Data antiinflamasi	95
13. Data antiinflamasi	97
14. Perhitungan AUC	100
15. Perhitungan %DAI.....	109
16. Hasil statistik data analgetik.....	111
17. Hasil statistik AUC total	122
18. Hasil statistik %DAI	124
19. Hasil statistik uji korelasi	125

INTISARI

Safitri, RA., 2018, UJI AKTIVITAS ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK BATANG KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa*) TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR WISTAR, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Rasa nyeri hanya merupakan suatu gejala dan mekanisme dalam tubuh yang berfungsi sebagai isyarat bahaya tentang adanya gangguan di jaringan seperti inflamasi, infeksi atau kejang otot. Inflamasi merupakan respon terhadap kerusakan jaringan akibat berbagai rangsangan yang merugikan baik rangsangan kimia maupun mekanis, infeksi serta benda asing seperti bakteri dan virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh efek analgetik dan antiinflamasi ekstrak etanol batang karamunting.

Batang karamunting diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Pengujian analgetik dan antiinflamasi masing-masing dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (CMC Na), kelompok kontrol positif (Tramadol dan Na diklofenak), kelompok uji ekstrak batang karamunting (dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/Kg BB, dan 400 mg/Kg BB). Uji analgetik menggunakan metode *Tail flick* sedangkan pada uji antiinflamasi menggunakan metode *Rat hind paw oedema* yang diinduksi karagenan 1%. Analisis data menggunakan uji *Saphiro-wilk* lalu dilanjutkan dengan uji ANOVA satu arah.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol batang karamunting dapat memberikan efek analgetik dan antiinflamasi. Pada dosis 200 mg/Kg BB memiliki efek sebagai analgetik, sedangkan pada dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/Kg BB memiliki efek antiinflamasi.

Kata kunci : Batang Karamunting, Analgetik, Antiinflamasi, Metode *Tail flick*, Karagenan, Metode *Rat hind paw oedema*

ABSTRACT

Safitri, RA., 2018, TEST OF ANALGETIC AND AND ANTI-INFLAMMATION ACTIVITY EXTRACT OF KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa*) STEM TO MALE RAT WISTAR STRAIN, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Pain is only symptom and mechanism in body which functions as danger signal about existence disturbance in tissue like inflammation, infection or muscle seizures. Inflammation is a response to tissue damage due to various stimuli that harm both chemical and mechanical stimuli, infection as well as foreign objects such as bacteria and virus. This study was aimed to determine the effect of analgetic and anti-inflammation ethanol extract of Karamunting stem.

The Karamunting Stem was extracted by maceration method use solvent 96% ethanol. Tests of analgetic and anti-inflammation were divided into five groups, those are negative control group (CMC Na), positive control group (Tramadol and Na diclofenac), test group of Karamunting stem extract (doses of 100 mg/kg BW, 200 mg/Kg BW, and 400 mg/kg BW). Analgetic test use *Tail Flick* method while anti-inflammation test use *Rat hind paw oedema* method 1% carrageenan-induced. Data analysis use *Saphiro-wilk* test then continued with one way ANOVA test.

The result shows that ethanol extract of Karamunting Stem could give analgetic and anti-inflammation effects. At dose of 200 mg/kg BW had effect as analgetic, while at doses of 200 mg/kg BW and 400 mg/kg BW had anti-inflammation effect.

Keywords: Karamunting Stem, Analgetic, Antiinflammation, *Tail flick* Method, Carrageenan, *Rat hind paw oedema* Method.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Nyeri merupakan perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman, berkaitan dengan (ancaman) kerusakan jaringan. Rasa nyeri hanya merupakan suatu gejala dan mekanisme dalam tubuh yang berfungsi sebagai isyarat bahaya tentang adanya gangguan di jaringan seperti inflamasi, infeksi atau kejang otot dan akan menyebabkan individu bereaksi dengan cara menghindari stimulus nyeri. Nyeri yang disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis (kalor, listrik) dapat menimbulkan kerusakan jaringan (Dewantara 2010 ; Tjay & Raharja 2007). Inflamasi merupakan suatu respon tubuh terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh zat iritan serta organisme yang menyerang sehingga sel dapat melakukan perbaikan jaringan (Mycek 2001). Inflamasi disebabkan karena gangguan metabolisme jaringan yang diikuti dengan pembesaran dan pembentukan mediator seperti histamin, prostaglandin, serotonin, dan bradikinin. (Tjay dan Rahardja 2002). Respon inflamasi ditandai dengan adanya warna merah karena aliran darah yang berlebihan pada daerah cedera, panas yang merupakan respon inflamasi pada permukaan tubuh dan rasa nyeri karena adanya penekanan jaringan akibat edema. Selain itu menimbulkan bengkak atau (edema) karena pengiriman cairan dan sel-sel dari sirkulasi darah ke daerah interstisial (Dyatmiko 2003). Inflamasi bukan suatu penyakit, melainkan manifestasi suatu penyakit (Underwood 1999). Dengan demikian, inflamasi terkait erat dengan proses perbaikan yang mengganti jaringan yang rusak dengan regenerasi sel.

Inflamasi dapat membantu membersihkan infeksi dan bersama-sama dengan proses perbaikan penyembuhan luka, baik inflamasi maupun proses perbaikan sangat potensial menimbulkan bahaya, misalnya respon inflamasi yang merupakan dasar terjadinya penyakit kronik seperti arthritis rheumatoid dan aterosklerosis (Kumar 2007). Hal ini membuat inflamasi sebagai sesuatu yang tidak diinginkan karena inflamasi pada tenggorok, kulit, atau jaringan lunak dapat menyebabkan rasa tidak nyaman (Wilson & Price 2006). Lima tanda terjadinya

inflamasi akut adalah rubor (kemerahan) calor (panas), tumor (pembengkakan), dolor (nyeri) dan functio laesa (perubahan fungsi).

Terapi farmakologi terhadap nyeri yang disertai inflamasi dilakukan dengan analgetika anti-inflamasi atau NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) yang dilakukan berupa simptomatis atau penekanan gejala-gejala, mengurangi kehilangan fungsi dan memperlambat proses destruktif, yaitu misalnya pada kasus arthritis rheumatoid yakni menghindari dari kerusakan sendi. NSAID berkhasiat analgetik, antipiretik serta anti-inflamasi pada dosis yang lebih tinggi dan banyak digunakan untuk menghilangkan gejala penyakit rematik seperti arthritis rheumatoid, artrosis dan spondylosis. Obat ini juga efektif terhadap inflamasi lain akibat trauma (pukulan, benturan dan kecelakaan), juga misalnya setelah pembedahan, atau pada memar akibat olahraga. Penggunaan NSAID memerlukan monitoring efek samping terhadap lambung. Inhibisi sintesis prostaglandin oleh NSAID dalam mukosa gaster sering menyebabkan kerusakan gastrointestinal (dyspepsia, mual dan gastritis), adanya tukak pada gastrointestinal dan terjadi pendarahan (Dipiro 2008 ; Neal 2006). Terapi analgetik yang banyak beredar dan dipergunakan untuk mengurangi atau menghilangkan nyeri derajat sedang ke atas adalah tramadol. Tramadol merupakan obat analgesik yang bekerja sentral, dapat diberikan peroral, parenteral, intravena, intramuscular, dalam beberapa penelitian menunjukkan efek samping yang ditimbulkan oleh karena pemberian tramadol secara bolus intravena diantaranya adalah mual, muntah, pusing, gatal, sesak nafas, mulut kering dan berkeringat. Dari berbagai efek samping tersebut, maka pengobatan dengan menggunakan obat herbal atau jamu pun masih menjadi alternatif pengobatan yang diharapkan memiliki efek samping yang lebih kecil. Penggunaan obat herbal atau jamu di masyarakat untuk mengatasi dan mengurangi gejala yang ditimbulkan dari inflamasi banyak ditemukan.

Salah satu tumbuhan yang sering digunakan sebagai tanaman obat yang digunakan oleh masyarakat Kalimantan adalah karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*). Tumbuhan ini termasuk ke dalam famili Myrtaceae dan mempunyai nama internasional Rosemyrle (Burkill 1966). Suku Dayak dan Paser di

Kalimantan Timur menggunakan rebusan akar karamunting untuk mengobati diabetes. Tanaman ini juga digunakan sebagai anti diare, anti luka, sakit perut, dan juga digunakan untuk antiaging (Miyake dan Nojima 2006 ; Sutomo *et al* 2010)

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa aktivitas yang terdapat pada batang dan ranting karamunting mengandung senyawa flavonoid dan terpenoid. Uji antioksidan terhadap batang karamunting dan diperoleh nilai LC_{50} 6-50 ppm, hal ini membuktikan bahwa batang karamunting memiliki sifat antioksidan yang sangat kuat (Kusuma 2016). Menurut Sirait (2007) ekstrak batang karamunting diduga menghambat bakteri penyebab infeksi dan kandungan senyawa kimia dalam ekstrak seperti alkaloid sebagai antiinflamasi dan antimikrobia. Selain itu, uji efek antiinflamasi secara *in vitro* dan *in vivo* dari ekstrak daun karamunting dapat menghambat produksi mediator inflamasi (nitrat oksida, NO dan prostaglandin) (Jeong *et al* 2013). Dari hasil isolasi senyawa flavonoid dari daun tumbuhan karamunting didapat senyawa flavonoid jenis flavon (Doloksaribu 2009). Penelitian lain menyatakan ekstrak buah karamunting mampu menurunkan kadar kolesterol dan meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan mencegah pembentukan aterosklerosis (Mohamad *et al* 2014). Buah karamunting juga berpotensi sebagai pewarna alami (Nasution 2014). Menurut Putri *et al.* (2015) buah dan daun karamunting mengandung senyawa flavonoid, seskuiterpen, polifenolat, tannin, dan steroid.

Pemanfaatan tanaman yang memiliki aktivitas analgetik dan antiinflamasi sangat perlu dilakukan, terlebih untuk mendapatkan alternatif pengobatan yang memiliki efek samping yang kecil, terutama dalam khasiat sebagai analgetik dan antiinflamasi, sehingga pada penelitian ini akan dilakukan pengujian tentang aktivitas analgetik dan antiinflamasi ekstrak etanol batang karamunting yang akan di uji pada tikus jantan dengan dua metode yaitu *Tail flick* dan induksi karagenan. Metode *Tail flick* menggunakan panas sebagai penginduksi nyeri. Rasa nyeri diperhatikan dalam bentuk respon gerakan menjentikan ekor. Uji antiinflamasi menggunakan metode induksi karagenan dengan pengukuran volume udem buatan pada kaki tikus yang diinduksi dengan karagenan lambda. pelarut yang digunakan adalah etanol 96% karena dapat menarik senyawa yang bersifat polar

maupun non polar serta lebih selektif, etanol 96% dapat digunakan untuk menghilangkan pengotor asam amino, mineral, dan protein, yang tidak dapat larut pada kadar etanol yang rendah (Fardhani 2014). Tramadol digunakan sebagai kontrol positif karena dapat menghambat pengambilan norepinefrin dan serotonin. Natrium diklofenak digunakan sebagai kontrol positif karena dapat menghambat siklooksigenase yang relatif non selektif, kuat dan mengurangi bioavailabilitas asam arakidonat (Tjay dan Rahardja 2002).

Berdasarkan latar belakang tersebut kemungkinan bahwa kandungan dalam batang karamunting dapat digunakan sebagai antiinflamasi dan analgetik khususnya untuk mengurangi pembengkakan dan rasa nyeri, sehingga dapat digunakan sebagai anti-nyeri dan anti-radang. Maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas analgesik dan antiinflamasi ekstrak batang karamunting.

B. Perumusan Masalah

Permasalahan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

Pertama, apakah ekstrak batang karamunting mempunyai efek analgetik dan antiinflamasi terhadap tikus putih jantan galur wistar

Kedua, berapakah dosis ekstrak batang karamunting dapat memberikan efek analgetik dan antiinflamasi yang optimal terhadap tikus putih jantan galur wistar?

Ketiga, bagaimanakah hubungan efek analgetik dan antiinflamasi ekstrak etanol batang karamunting terhadap tikus jantan galur wistar.

C. Tujuan Penelitian

Pertama, menguji efek analgesik dan antiinflamasi dari ekstrak batang karamunting pada tikus putih jantan galur wistar

Kedua, mengetahui dosis analgetik dan antiinflamasi yang optimal dari ekstrak batang karamunting terhadap tikus jantan galur wistar

Ketiga, mengetahui hubungan efek analgetik dan antiinflamasi ekstrak batang karamunting terhadap tikus jantan galur wistar.

D. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat mengetahui dan mengembangkan obat tradisional yang berkhasiat. Dapat juga memberikan informasi kepada masyarakat luas dan dalam dunia kesehatan mengenai pengaruh dari ekstrak batang karamunting sebagai tanaman obat khususnya sebagai analgesik dan antiinflamasi, serta dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut tentang khasiat lain dari batang karamunting.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Karamunting

1. Sistematika dan nama tanaman

Rhodomyrtus tomentosa tanaman ini termasuk ke dalam suku Myrtaceae atau jambu-jambuan yang telah digunakan sebagai obat herbal, biasanya tumbuh di daerah-daerah tropis. Klasifikasi karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk) menurut Cronquist (1981) dan Latiff (1992) adalah sebagai berikut:

Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Sub kelas : Rosidae
Bangsa : Myrtales
Suku : Myrtaceae
Marga : *Rhodomyrtus*
Jenis : *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.

2. Nama daerah

Karamunting memiliki nama daerah yang berbeda-beda. Sebutan karamunting sendiri berasal dari daerah Kalimantan. Di daerah Sumatra Selatan disebut keramunting sedangkan di Sumatra Utara disebut haramunting, di Pekanbaru disebut kalamunting, harendong sabrang untuk sebutan daerah Sunda dan untuk sebutan di Inggris dan Hawaii yaitu *hill guava* atau *Isenberg bush* (Cherry 2011)

3. Morfologi tanaman

Karamunting berupa perdu atau pohon kecil yang tingginya dapat mencapai sampai 4 m. Daun berhadapan, berbentuk jorong sampai lonjongjorong, 4,5-8 cm x 2,3-4 cm, permukaan atas mengkilap, permukaan bawah berambut halus putih atau kekuningan, dan panjang tangkai daun 3-5 mm. Bunga tunggal atau dalam perbungaan “dichasium” terdiri dari 3 bunga, tangkai perbungaan panjangnya sampai 1 cm, tangkai bunga 0,5-2.5 cm. Kelopak berbentuk cawan, panjang 5-7 mm dengan mahkota 5 “cuping” berukuran 15-18 mm x 9-13 mm

yang berwarna merah atau merah muda, stamen banyak, panjangnya 10-15 mm, ovarium 3(-4) ruang. Buah buni lonjong, rasanya manis, 10-15 mm x 8-10 mm berwarna hitam keunguan dengan kelopak dengan kelopak yang tidak gugur diujungnya (Backer dan Bakhuizen van den Brink 1963, Latiff 1992).

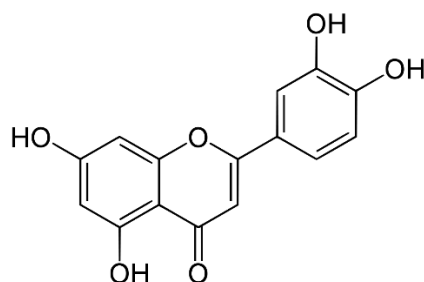
4. Kandungan kimia

Hasil penelitian Kusuma (2016) menunjukkan bahwa ekstrak etanol batang karamunting terdapat senyawa flavonoid dan triterpenoid. Untuk senyawa alkaloid, steroid dan saponin tidak terdeteksi selama analisis. Hasil penelitian lain mengenai identifikasi senyawa alkaloid dari batang karamunting menggunakan uji LC-MS menunjukkan bahwa terdapat tujuh jenis alkaloid yang berbeda pada tanaman tersebut, yaitu maritidin, berberin, ismine, tazettine, lycorine, deoxytazettine, dan homolycorine (Ningrum *et al* 2016).

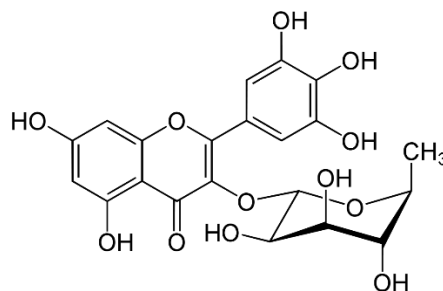
Buah karamunting mengandung senyawa golongan terpenoid, flavonoid, fenolik dan antrakinon, dan mengandung unsur natrium dan kalium (Samah *et al* 2008). Daun karamunting mengandung senyawa golongan flavonoid, steroid, triterpen, tannin galat, tannin katekat, kuinon dan unsur natrium, kalsium, kalium serta magnesium. Dari ekstrak etanol 95% diisolasi golongan flavonoid yang diduga myricentin dalam bentuk glikosida, serta golongan asam fenolat yang diduga asam p-hidroksibenzoat dan asam p-kumarat dalam bentuk ester (Taurhesia *et al.* 1987 & Anwar *et al.* 1986). Dari hasil isolasi daun karamunting didapat beberapa senyawa organik antara lain golongan flavon glikosida seperti myrisentin-3-O- α -L-rhamnoshida (Hou Wu & Liu 1999), selain itu juga ditemukan dari golongan senyawa triterpenoid seperti lupeol, β -amyrin, botulin dan mengandung rhodomyrton (Hiu Li & Luk 1975).

4.1 Flavonoid. Merupakan sistem aromatik yang terkonjugasi, senyawa ini terdapat dalam semua tumbuhan berpembuluh, terikat pada gula sebagai glikosida dan aglikon flavonoid yang manapun mungkin saja terdapat dalam beberapa bentuk kombinasi glikosida (Harbone 1987). Flavonoid meliputi banyak pigmen yang paling umum dan terdapat pada semua tumbuhan. Flavonoid berperan penting dalam menjaga permeabilitas serta meningkatkan resistensi pembuluh darah kapiler. Oleh karena itu, flavonoid digunakan pada keadaan

patologis seperti terjadinya gangguan permeabilitas dinding pembuluh darah. Flavonoid terutama bekerja pada endothelium mikrovaskular untuk mengurangi terjadinya hiperpermeabilitas dan radang. Beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari membran dengan jalan memblok jalur siklooksigenase dan jalur lipooksigenase sehingga menurunkan kadar prostaglandin dan leukotrien. Hasil isolasi senyawa flavonoid dari daun tumbuhan karamunting didapat senyawa flavonoid jenis flavon (Doloksaribu 2009). Dari beberapa senyawa dalam karamunting yang mempunyai efek farmakologi salah satunya adalah luteolin. Luteolin dapat menghambat COX-2 sehingga prostaglandin tidak terbentuk dimana prostaglandin merupakan mediator terjadinya nyeri (Miguel 2009).



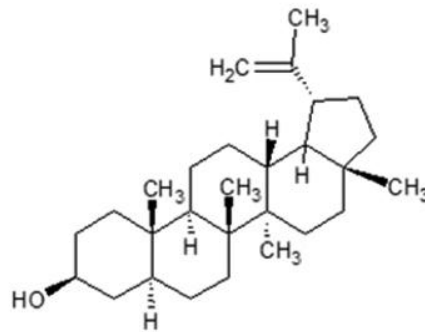
Gambar 1. Struktur Luteolin (Hamid *et al.* 2016)



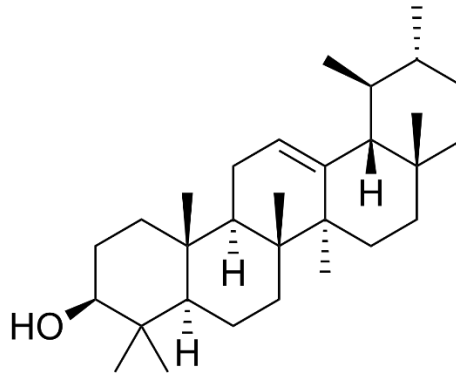
Gambar 2. Struktur Myricetin-3-O- α -L-rhamnoshida (Hamid *et al.* 2016)

4.2 Triterpenoid. Triterpenoid merupakan senyawa berkerangka karbon dari enam satuan isoprene dan secara biosintesis diturunkan dari hidrokarbon asiklik yaitu skualena. Triterpenoid dibagi menjadi empat golongan senyawa yaitu triterpene, steroid dan glikosida jantung. Sterol adalah triterpene yang kerangka dasarnya sistem cincin siklopentana penhidrofenantren. Terpenoid terdapat dalam senyawa tumbuhan, memiliki struktur siklik dan satu gugus fungsi atau lebih (hidroksil, karbonil, dan lain-lain). Umumnya, terpenoid larut lemak dan berada di

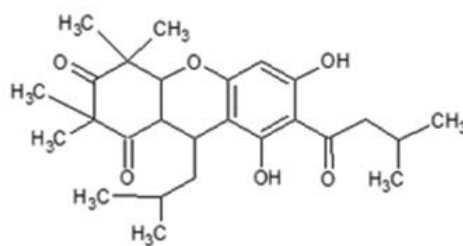
dalam sitoplasma sel tumbuhan. Hasil isolasi dari daun tumbuhan karamunting didapat senyawa golongan triterpenoid seperti lupeol, β -amyrin, botulin dan mengandung rhodomyrton (Hui Li & Luk 1975).



Gambar 3. Struktur Lupeol (Hamid *et al.* 2016)



Gambar 4. Struktur β -amyrin (Hamid *et al.* 2016)



Gambar 5. Struktur Rhodomyrton (Hamid *et al.* 2016)

4.3 Alkaloid. Alkaloid adalah senyawa organik yang terdapat di alam bersifat basa atau alkali dan sifat basa ini disebabkan karena adanya atom N dalam molekul senyawa tersebut dalam struktur lingkaran heterosiklik atau aromatis, dan dalam dosis kecil dapat memberikan efek farmakologis pada manusia dan hewan. Selain itu ada beberapa pengecualian, dimana termasuk golongan alkaloid tapi atom N nya terdapat di dalam rantai lurus atau alifatis. Biasanya senyawa alkaloid

dapat diperoleh dengan cara mengekstraksi bahan tumbuhan memakai air yang diasamkan yang melarutkan alkaloid sebagai garam atau bahan tumbuhan dapat dibasakan dengan natrium karbonat dan alkaloid basa dalam bentuk bebas diekstraksi dengan pelarut organik seperti kloroform atau eter (Robinson 1995).

Hasil isolasi senyawa alkaloid yaitu maritidin, berberin, ismine, tazettine, lycorine, deoxytazettine, dan homolycorine (Ningrum *et al* 2016). Metabolit sekunder alkaloid mempunyai aktivitas analgesik dan antiinflamasi diduga menghambat pembentukan prostaglandin dengan menghambat enzim siklooksigenase dalam jalur metabolisme asam arakidonat terlebih dahulu dan menjadi leukotriene oleh enzim lipooksigenase. Kemudian asam arakidonat akan dipecah oleh enzim siklooksigenase menjadi endoperoksida (Shang 2010)

5. Kegunaan tanaman

Rhodomyrtus tomentosa (Myrtaceae), di daerah Kalimantan Tengah dikenal dengan nama karamunting, secara tradisional telah digunakan sebagai obat cacing pada manusia, obat luka, kudis, sakit kepala, sakit perut dan diare, menahan pendarahan dan mencegah infeksi setelah melahirkan. Buahnya digunakan sebagai antibisa dan diare, dan dapat dibuat selai, yang di India disebut thaonthi. Kayunya mengandung zat warna yang dapat menghitamkan gigi, sedangkan sari akar karamunting digunakan untuk pengobatan sakit jantung, diare, mengurangi rasa sakit setelah melahirkan dan untuk perawatan bekas luka pada kornea mata (Burkill 1966).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang digunakan sebagai bahan obat dan belum mengalami pengolahan apapun juga, kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dibedakan menjadi simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelikan (mineral).

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan ialah isi sel yang secara

spontan keluar dari tumbuhan atau isi sel yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya dan belum berupa senyawa kimia murni (Depkes RI 2000).

2. Pembuatan simplisia

Dasar pembuatan simplisia meliputi beberapa tahapan yang dimulai dari pengumpulan bahan baku, sortasi basah, pencucian, pengubahan bentuk, pengeringan, sortasi kering, pengepakan dan penyimpanan.

Simplisia yang digunakan adalah simplisia nabati dan bagian yang digunakan adalah batang. Pengambilan dilakukan pada saat tanaman mengalami perubahan pertumbuhan dari vegetatif ke generatif yaitu ditandai dengan mulai berbunga tanaman atau mulai masaknya buah. Pada saat itu penumpukan senyawa aktif dalam kondisi tinggi sehingga mempunyai mutu yang baik (Gunawan & Mulyani 2004).

3. Pencucian dan pengeringan simplisia

Pencucian dilakukan untuk menghilangkan tanah dan pengotor lainnya yang melekat pada bahan simplisia. Pencucian dilakukan dengan air bersih. Menurut Frazier *et al.* (1978), pencucian sayur-sayuran satu kali dapat menghilangkan 25% dari jumlah mikroba awal, jika dilakukan pencucian sebanyak tiga kali, jumlah mikroba yang tertinggal hanya 42% dari jumlah mikroba awal.

Pengeringan simplisia bertujuan untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Dengan mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik akan mencegah penurunan mutu atau kerusakan simplisia. Suhu pengeringan pada umumnya antara 40-60⁰ C dan hasil yang baik dari proses pengeringan adalah simplisia yang mengandung kadar air kurang dari 10%. Waktu pengeringan juga bervariasi, tergantung pada jenis bahan yang dikeringkan seperti rimpang, daun, kayu atau pun bunga. Hal yang perlu diperhatikan dalam proses pengeringan adalah kebersihan (khususnya pengeringan menggunakan sinar matahari), kelembapan udara, aliran udara dan tebal bahan (tidak saling menumpuk) (Ballitro 2008).

4. Penyimpanan

Dalam penyimpanan simplisia, maka harus dipastikan bahwa simplisia benar-benar kering atau kadar airnya kurang dari 10%. Simplisia disimpan dalam wadah yang tidak bersifat racun dan tidak bereaksi dengan bahan lain, terhindar dari cemaran mikroba, kotoran, serangga sehingga tidak menyebabkan terjadinya reaksi serta perubahan warna, bau dan rasa pada simplisia, mampu melindungi simplisia dari penguapan kandungan aktif, pengaruh cahaya, oksigen dan uap air, dan suhu penyimpanan simplisia yang terbaik tergantung dari sifat simplisia. (Gunawan & Mulyani 2004).

C. Ekstrak

1. Pengertian ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang sesuai, diluar pengaruh cahaya matahari langsung. Parameter yang mempengaruhi kualitas dari ekstrak adalah bagian dari tumbuhan yang digunakan, pelarut yang digunakan untuk ekstrak, dan prosedur ekstraksi (Tiwari *et al* 2011). Pemilihan sistem pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimal dari zat aktif dan seminimal mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan (Pratiwi 2012). Ekstrak menurut konsistensinya dibagi menjadi tiga yaitu ekstrak cair, ekstrak kental, dan ekstrak kering. Ekstrak cair adalah sediaan cair hasil dari penyarian simplisia. Ekstrak kental adalah sediaan kental yang dibuat dari simplisia kemudian diuapkan pelarutnya. Ekstrak kering adalah sediaan yang berbentuk bubuk yang dibuat dari hasil tarikan simplisia yang diuapkan dengan pelarut hingga kering (Voigt 1995).

2. Metode ekstraksi

Ekstraksi adalah penyarian zat-zat berkhasiat atau zat-zat aktif dari bagian tanaman obat, hewan dan beberapa jenis ikan termasuk biota laut. Zat-zat aktif terdapat di dalam sel, namun sel tanaman dan hewan berbeda demikian pula ketebalannya, sehingga diperlukan metode ekstraksi dengan pelarut tertentu dalam mengekstraksinya.

Tujuan ekstraksi bahan alam adalah untuk menarik komponen kimia yang terdapat pada bahan alam. Ekstraksi ini didasarkan pada prinsip perpindahan massa komponen zat ke dalam pelarut, dimana perpindahan mulai terjadi pada lapisan antar muka kemudian berdifusi masuk ke dalam pelarut (Harbone 1987; Dirjen POM 1986).

Prinsip dasar ekstraksi adalah melarutkan senyawa polar dalam pelarut polar dan senyawa non-polar dalam pelarut non-polar. Serbuk simplisia diekstraksi berturut-turut dengan pelarut yang berbeda polaritasnya (Harbone 1996).

3. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur kamar (Ditjen POM 2000). Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan sederhana yang dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel. Keuntungan ekstraksi dengan cara maserasi adalah pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana, sedangkan kerugiannya yaitu cara pengerjaannya lama, membutuhkan pelarut yang banyak dan penyarian kurang sempurna. Dalam maserasi (untuk ekstrak cairan), serbuk halus atau kasar dari tumbuhan obat yang kontak dengan pelarut di simpan dalam wadah tertutup untuk periode tertentu dengan pengadukan yang sering, sampai zat tertentu dapat terlarut (Depkes 1986).

4. Pelarut

Pelarut yang digunakan dalam melarutkan zat – zat aktif harus memenuhi beberapa kriteria. Pelarut yang digunakan harus murah, mudah diperoleh (Ansel 1989), bersifat netral, selektif (dapat menarik zat berkhasiat yang diinginkan) dan tidak mempengaruhi zat berkhasiat (Depkes 1986).

Cairan penyari yang digunakan dalam penelitian adalah etanol 96%. Etanol dipertimbangkan sebagai penyari karena lebih selektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol diatas 20%, tidak beracun, netral, absorbsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit (Ansel 1986). Etanol dapat melarutkan alkaloida basa, minyak menguap, glikosida, kurkumin, antrakinon, flavonoid, steroid, dammar, klorofil, lemak, malam, tannin, dan saponin. Etanol tidak menyebabkan pembengkakan sel dan memperbaiki stabilitas pelarut (Depkes 1987).

Proses penyarian ini digunakan pelarut etanol karena mampu mengekstraksi senyawa polar maupun nonpolar, tidak toksik, tidak ditumbuhi mikroba, serta mudah diuapkan. Keuntungan lainnya adalah menghambat kerja enzim serta dihasilkan suatu bahan aktif yang optimal dimana bahan pengotornya sebagian kecil larut dalam cairan pengestraksi (Voigt 1994).

D. Nyeri

1. Pengertian Nyeri

International Association for Study of Pain (IASP), mendefinisikan nyeri sebagai suatu sensori subjektif dan pengalaman emosional yang tidak menyenangkan yang berkaitan dengan kerusakan jaringan yang bersifat akut yang dirasakan dalam kejadian-kejadian dimana terjadi kerusakan (Potter & Perry 2005).

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan dan yang berkaitan dengan (ancaman) kerusakan jaringan. Rasa nyeri merupakan suatu gejala, yang berfungsi untuk melindungi dan memberikan tanda bahaya karena adanya gangguan-gangguan di tubuh seperti peradangan, infeksi kuman atau kejangan otot. Nyeri disebabkan oleh rangsangan mekanis, kimiawi, atau fisis, dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan. Nyeri dalam bila rasa nyeri berasal dari kulit, otot, persendian, dan tulang. Nyeri dalam bersifat menekan dan membakar yang sukar dilokalisasi serta menyebar ke daerah sekitar.

Sedangkan nyeri permukaan bertempat pada kulit. Nyeri visceral atau nyeri perut adalah nyeri yang disebabkan oleh gangguan pada saraf nyeri di daerah visera terutama dalam rongga dada dan perut. Rangsangan ini dialirkan melalui saraf-saraf sensoris ke SSP melalui sumsum tulang belakang ke thalamus (optikus) dan kemudian ke pusat nyeri di dalam otak besar, dimana rangsangan dirasakan sebagai nyeri (Mustchler 1991; Tjay & Rahardja 2002).

Kualitas nyeri menurut tempat terjadinya dibagi atas nyeri *somatik* dan nyeri dalaman (*viseral*).

1.1 Nyeri somatik. Nyeri somatik dibagi 2 yaitu nyeri permukaan dan nyeri dalam, apabila nyeri berasal dari kulit, maka disebut dengan nyeri permukaan dan sebaliknya jika nyeri otot, persendian, tulang atau jaringan ikat disebut nyeri dalam. Nyeri permukaan seperti setelah tertusuk dengan jarum pada kulit mempunyai karakter yang ringan, dapat dilokalisasi dengan baik dan hilang cepat setelah berakhirnya rangsangan. Hal ini disebut dengan nyeri pertama yaitu nyeri yang dapat menyebabkan suatu reaksi menghindar secara refleks. Nyeri dalam juga dirasakan sebagai tekanan yang sukar dilokalisasi dan kebanyakan menyebar di sekitarnya, contoh dari nyeri dalam yaitu sakit kepala yang dalam berbagai macam jenisnya merupakan bentuk nyeri yang paling sering dijumpai (Mutschler 1991).

1.2 Nyeri dalam (*viseral*). Nyeri dalam (*viseral*) atau nyeri perut, mirip dengan nyeri dalam yaitu sifat menekan dan reaksi vegetatif yang menyertainya. Nyeri ini terjadi antara lain pada tegangan organ perut, kejang otot polos, aliran darah kurang dan penyakit yang disertai radang (Mutschler 1991). Mediator nyeri antara lain dapat menimbulkan reaksi radang dan kejang-kejang, yang merangsang reseptor nyeri diujung-ujung saraf bebas di kulit, mukosa dan jaringan lain. Nociceptor ini terdapat di seluruh jaringan dan organ tubuh, kecuali di SSP. Rangsangan disalurkan ke otak melalui jaringan lebat dari tajuk-tajuk neuron dengan banyak *sinaps* melalui sumsum tulang-belakang, sumsum-lanjutan, dan otak tengah. Kemudian dari *thalamus* impuls kemudian diteruskan ke pusat nyeri di otak besar, dimana impuls dirasakan sebagai rasa nyeri (Tan dan Rahardja 2013). Mediator nyeri penting adalah histamin yang bertanggung jawab untuk

kebanyakan reaksi alergi (bronchokonstriksi, pengembangan mukosa dan pruritus) dan nyeri. Bradikinin adalah polipeptida (rangkaian asam amino) yang dibentuk dari protein plasma. Prostaglandin memiliki struktur kimia yang mirip dengan asam lemak dan terbentuk dari *asam arachidonat*. Zat-zat ini dapat meningkatkan kepekaan pada ujung saraf sensoris bagi rangsangan nyeri yang diakibatkan oleh mediator lainnya (Tan dan Rahardja 2013). Zat nyeri seperti yang telah disebutkan, memiliki rangsangan yang cukup kuat untuk menimbulkan nyeri yaitu kerusakan jaringan atau gangguan metabolisme jaringan, disini senyawa tubuh sendiri dibebaskan dari sel-sel yang rusak, yang disebut zat nyeri (mediator nyeri) yang menyebabkan perangsangan reseptor nyeri (Mutschler 1991).

2. Mekanisme nyeri

Perangsangan pada ujung saraf bebas yang dikenal dengan istilah nosiseptor merupakan tahap pertama yang mengawali timbulnya rasa nyeri. Reseptor ini dapat ditemukan baik di struktur visceral ataupun somatik, serta teraktivasi oleh rangsangan mekanis, termal (panas) dan kimiawi. Pelepasan bradikinin K^+ , prostaglandin, histamin, leukotrien dan serotonin dapat menimbulkan kepekaan atau mengaktivasi nosiseptor. Nyeri kronis (neuropatik) terjadi akibat pemrosesan input sensorik yang abnormal oleh system saraf pusat atau perifer, yang berlangsung selama 6 bulan atau lebih (Sukandar *et al* 2000).

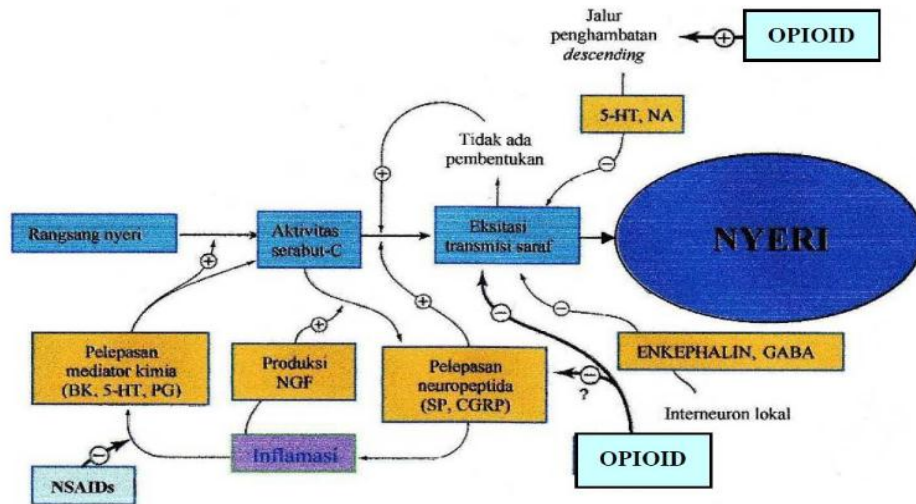
Proses penghantaran nyeri terdiri dari 4 tahap yaitu stimulasi, transmisi, persepsi dan modulasi.

2.1 Stimulasi. Merupakan proses dimana suatu stimulasi nyeri (*noxious, stimuli*) diubah menjadi suatu aktivitas listrik yang akan diterima ujung-ujung saraf (*nerve ending*).

2.2 Transmisi. Merupakan fase dimana stimulus dipindahkan dari saraf perifer melalui medula spinalis (*spinal cord*) menuju otak.

2.3 Persepsi. Merupakan proses interaksi kompleks dan unik yang dimulai dari proses transduksi dan transmisi pada gilirannya menghasilkan suatu perasaan subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri. Sedangkan fungsi kognitif dan tingkah laku akan memodifikasi nyeri sehingga tidak lebih parah.

2.4 Modulasi. Proses dari mekanisme nyeri dimana terjadi interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh tubuh kita dengan input nyeri yang masuk ke kornu posterior medulla spinalis. Jadi proses ini merupakan proses desenden yang dikontrol oleh otak (Zakiyah 2015).



Gambar 6. Mekanisme Timbulnya Nyeri (Rang dkk 2003)

Mekanisme terbentuknya nyeri dimulai dengan adanya rangsangan nyeri yang kemudian akan mengaktivasi serabut C. Aktivitas serabut C akan menyebabkan eksitasi transmisi saraf yang kemudian akan menyebabkan timbulnya rasa nyeri. Adanya inflamasi, akan menyebabkan terjadinya pelepasan mediator kimia seperti bradikinin, 5-hidroksi triptamin (serotonin), dan prostaglandin. Mediator kimia tersebut akan menginduksi aktivitas serabut C sehingga terjadi rasa nyeri. Inflamasi akan merangsang produksi neuron growth factor (NGF). Adanya NGF akan menginduksi serabut C yang teraktivasi untuk melepaskan neuropeptida seperti substansi-p dan calcitonin gene-related peptide yang dapat menginduksi eksitasi transmisi saraf dan kemudian menimbulkan rasa nyeri.

3. Obat-Obat Analgetik

Analgesik adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik meringankan atau menekan rasa nyeri, tanpa memiliki kerja anestesi umum. Berdasarkan potensi kerja, mekanisme kerja dan efek samping analgesik dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu analgesik yang berkhasiat kuat bekerja pada pusat

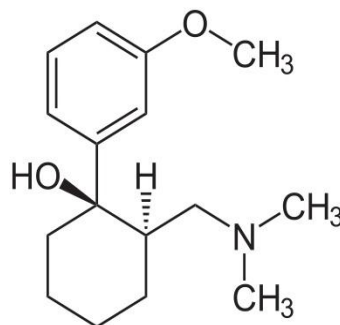
(hipoanalgetika, kelompok obat opiate) dan analgesik yang berkhasiat lemah sampai sedang bekerja terutama pada perifer dengan sifat antipiretik kebanyakan juga mempunyai sifat antiinflamasi dan antireumatik (Mutschler 1991).

Analgesik menurut potensi kerja dapat dibagi dalam dua golongan besar yaitu analgesik narkotik dan analgesik perifer.

3.1 Analgetik narkotik. Zat-zat ini memiliki daya menghalangi nyeri yang kuat sekali dengan titik kerja yang terletak di SSP sehingga juga analgesik kuat (hipoanalgetika). Umumnya analgesik sentral ini dapat mengurangi kesadaran (sifat meredakan dan menidurkan), mengakibatkan toleransi dan kebiasaan serta ketergantungan fisik dan psikis misalnya golongan morfin dan turunannya : morfin, kodein, heroin, hidromorfin, hidrokodon dan dionin (Tjay dan Raharja 2002).

3.2 Analgesik perifer (non narkotik). Secara kimiawi analgesik perifer dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu parasetamol, golongan salisilat (asetosal, salisilamida, dan benorilat), penghambat prostaglandin (ibuprofen), derivat antranilat (mefenamat, glafenin) derivat-pirazolon (propifenazon, isopropilaminofenazon, dan metamizol), benzidamin (tantum) (Tjay 2007). Analgesik ini berkhasiat lemah sampai sedang yang bekerja pada perifer karena obat ini tidak mempengaruhi SSP, tidak menurunkan kesadaran atau mengakibatkan ketagihan. Mekanisme kerja analgesik ini adalah mempengaruhi proses sintesa prostaglandin dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase yang menyebabkan asam arakidonat dan asam C₂O tak jenuh tidak dapat membentuk endoperokside yang merupakan prazat dari prostaglandin (Tjay dan Raharja 2002).

E. Tramadol



Gambar 7. Struktur Tramadol (Naharuddin 2013)

Tramadol adalah analgesik opioid sintetik yang bekerja di sentral untuk mengatasi nyeri sedang hingga berat. Efek analgetik tramadol dihasilkan melalui jalur opioid dengan cara berikatan dengan reseptor μ dan jalur non-opioid (efek monoaminergik) dengan cara menghambat pengambilan norepinefrin dan serotonin. Afinitas tramadol terhadap reseptor μ relatif rendah sehingga aktivitas opioid tramadol tergolong lemah dibandingkan dengan opioid seperti morfin dan kodein.

Tramadol dimetabolisme di hati dan dieksresikan di urine. Efek analgesik tercapai dalam 1 jam dan mencapai puncaknya dalam 2 hingga 3 jam. Efek ini dapat tertahan hingga 6 jam. Dosis maksimal tramadol dalam sehari adalah 400 mg. Tramadol aman digunakan dalam jangka pendek dengan efek samping utama pusing, mual, sedasi, xerostomia, dan berkeringat. Secara klinis, tramadol terbukti mempunyai efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan opioid lainnya dalam hal depresi pernafasan, *konstipasi*, dan bahaya *adiksi* (Naharuddin 2013).

F. Metode uji Analgetik

1. Metode rangsangan zat kimia (Sigmund)

Metode ini menggunakan senyawa kimia yang dapat menimbulkan rasa nyeri seperti : asam asetat, HCL 2%, 5-hidroksi triptamin, fenilbenzokuinon, bradikinin, dan lain-lain. Senyawa tersebut diberikan secara intraperitoneal 30 menit sebelum diberikan obat. Reaksi nyeri diperlihatkan oleh hewan antara lain menggeliat, menggeser-geserkan perut pada alas kandang. Jumlah geliat langsung diamati selama 30 menit dengan selang waktu 5 menit (Syamsudin & Darmono 2011). Metode ini sederhana, reproducible dapat diulang-ulang hasilnya), dan

cukup peka untuk menguji senyawa analgetik dengan daya analgetik lemah, namun mempunyai kekurangan yaitu masalah kespesifikannya (Hidayat 2010).

2. Metode Woolfe-mac Donald

Metode ini menggunakan lempeng panas dari seng. Hewan coba diletakkan di atas lempeng tersebut pada suhu tertentu ($50-60^{\circ}\text{C}$) dalam silinder kaca, silinder kaca dimasukkan agar hewan tetap berada di atas lempeng panas. Reaksi sakit ditunjukkan dengan gerakan-gerakan kaki belakang, depan atau keduanya yang menyatakan rasa nyeri setempat (Syamsudin & Darmono 2011). Kekurangan dari metode ini adalah kesalahan dalam mencatat waktu pada pengujian berlangsung karena menggunakan stopwatch kurang efektif (Puspitasari *et al* 2003).

3. Metode Tail flick

Metode ini digunakan untuk uji efek analgetik narkotik menggunakan alat analgesy-meter yang terbuat dari logam tahan karat (Inayati 2010). Alat ini dilengkapi dengan thermometer, stopwatch, dan alat pengatur suhu. Pada bagian atasnya terdapat kurungan mencit yang terbuat dari kaca yang berlubang sehingga leher dan ekor mencit terfiksasi sempurna. Parameter yang digunakan adalah waktu reaksi yang dibutuhkan untuk menimbulkan respon nyeri pada ekor mencit, setelah diberi rangsang thermal berupa panas pada temperatur 70°C yang diperoleh dari aliran listrik pada alat tersebut. Waktu reaksi ditandai dengan lamanya ekor mencit dalam keadaan diam sampai ekornya ditarik secara tiba-tiba. Metode ini lebih efektif dibandingkan dengan metode Woolfe-mac Donald karena waktu reaksi dapat dicatat langsung oleh komputer (Yusuf 2001).

G. Inflamasi

1. Pengertian inflamasi

Inflamasi adalah reaksi tubuh terhadap adanya infeksi, iritasi atau zat asing, sebagai upaya mekanisme pertahanan tubuh. Pada reaksi inflamasi akan terjadi pelepasan histamin, bradikinin, prostaglandin, ekstrasvasi cairan, migrasi sel, kerusakan jaringan dan perbaikannya yang ditujukan sebagai upaya pertahanan tubuh dan biasanya respon ini terjadi pada beberapa kondisi penyakit

yang serius, seperti penyakit kardiovaskular, gangguan inflamasi dan autoimun, kondisi neurodegeneratif, infeksi dan kanker (Chippada *et al* 2011).

Inflamasi dimulai saat sel mast berdegranulasi dan melepaskan bahan-bahan kimianya seperti histamin, serotonin, dan bahan kimia lainnya. Histamin yang merupakan mediator kimia utama inflamasi juga dilepaskan oleh basofil dan trombosit. Akibat pelepasan histamin ini adalah vasodilatasi pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan aliran darah dan terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler pada awal inflamasi (Corwin 2008).

2. Klasifikasi inflamasi

Inflamasi secara umum dibagi menjadi 3 fase, yakni : inflamasi akut, respon imun, dan inflamasi kronis.

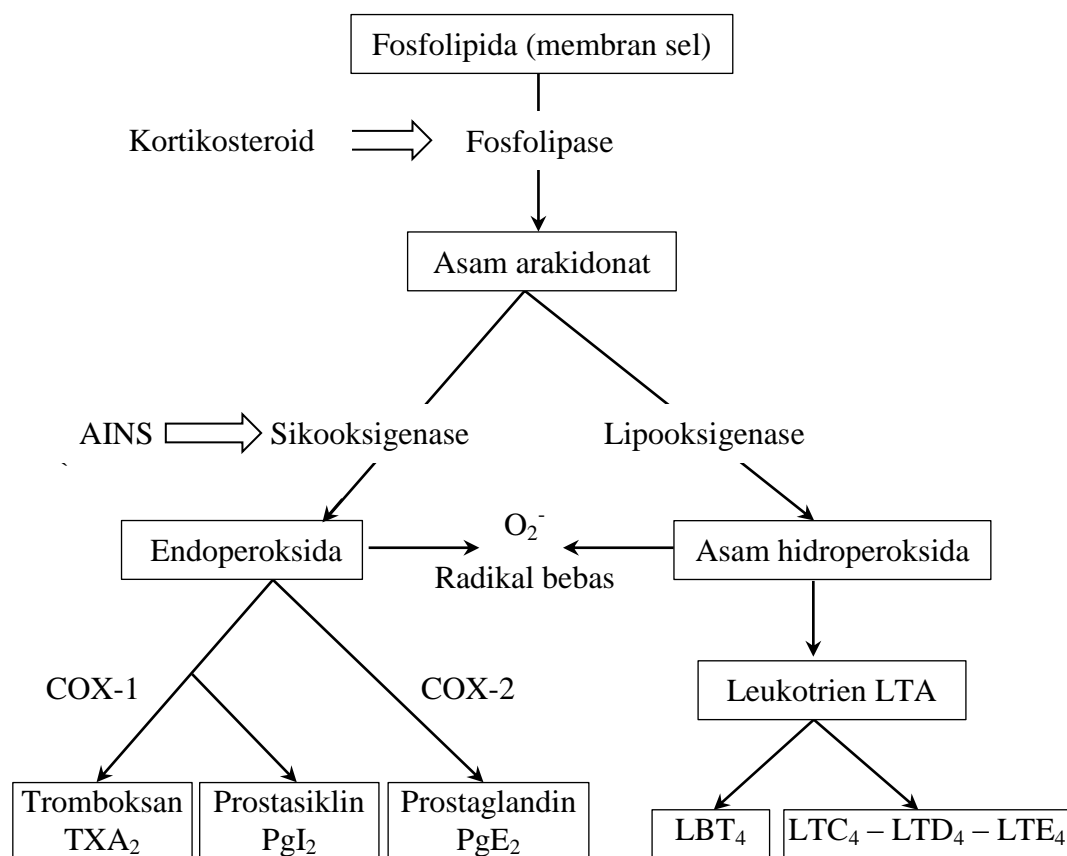
2.1 Inflamasi akut. Inflamasi akut merupakan respon awal terhadap cedera jaringan, hal tersebut terjadi melalui media rilisnya autacoid serta pada umumnya didahului oleh pembentukan respon imun (Katzung 2001). Fase ini ditandai dengan adanya vasodilatasi lokal dan peningkatan permeabilitas kapiler (Vogel 2002). Inflamasi ini ditandai dengan kemerahan dan panas yang terlihat jelas pada jaringan luar. Hal ini akibat pecahnya sel mast sehingga melepaskan mediator-mediator inflamasi dan enzim lisosom serta ditandai dengan banyaknya leukosit. Selain dari peristiwa tersebut, terjadi eksudasi cairan plasma ke tempat inflamasi yang terus meningkat sehingga terbentuk cairan eksudat yang ditandai dengan edema. Inflamasi akut akan hilang setelah satu atau dua hari karena mempunyai waktu yang pendek. Sebagai contoh inflamasi akut ini adalah inflamasi akibat gigitan serangga, akibat luka dan lainnya (Guyton 1995; Underwood 1999).

2.2 Respon imun. Respon imun terjadi nilai sejumlah sel yang mampu menimbulkan kekebalan diaktifkan untuk merespon organisme asing atau substansi analgetik yang terlepas selama respon terhadap inflamasi akut serta kronis. Akibat dari respon imun bagi hospes mungkin menguntungkan, sehingga menyebabkan organisme penyerang menjadi difagositosis atau dinetralisir. Sebaliknya, akibat tersebut juga dapat bersifat merusak bila menjurus kepada inflamasi kronis.

2.3 Inflamasi kronis. Inflamasi tipe ini di tandai dengan banyaknya eksudat jaringan granulomatosis, monositosis, limfositosis dan pengumpulan plasma sel. Akibatnya jaringan mengalami fibrosis dan timbul hiperplasia di sekitar jaringan. Tetapi hal ini dapat terjadi tergantung dari kedudukan dan kondisi inflamasi kronik. Elemen-elemen jaringan yang diserang akan menghasilkan reaksi imun antara suatu antigen dengan suatu antibodi yang merangsang terjadinya inflamasi. Inflamasi kronik mempunyai waktu kerja yang sma. Sebagai contoh inflamasi kronik adalah inflamasi akibat tuberkolosis dan rematoid arthritis (Guyton 1995; Underwood 1999).

3. Mekanisme inflamasi

Mekanisme terjadinya radang sangat dipengaruhi oleh senyawa dan mediator yang dihasilkan oleh asam arakidonat. Bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimiawi, fisik, atau mekanis maka enzim fosfolipase diaktifkan untuk mengubah fosfolipida yang terdapat di membran sel tersebut menjadi asam arakidonat (Tjay dan Rahardja 2002).



Gambar 8. Diagram perombakan asam arakidonat (Tan & Rahardja 2007)

Enzim siklooksigenase mengubah fosfolipida yang terdapat dalam membran sel tersebut menjadi senyawa prostaglandin dan tromboksan. Enzim siklooksigenase (COX) yang terlibat dalam reaksi ini ada 2 tipe, yaitu COX-1 dan COX-2 (Nandave *et al.* 2006). COX-1 terdapat di kebanyakan jaringan antara lain di pelat-pelat darah, ginjal, dan seluruh cerna (Tjay dan Rahardja, 2002). COX-1 bersifat konstitutif (selalu ada) dan terlibat dalam homeostasis. COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat di jaringan tapi diinduksi dalam sel-sel yang meradang (Rang dkk 2003).

Lipooksigenase ialah enzim yang mengubah asam arakidonat menjadi senyawa leukotriene. Leukotriene mempunyai efek kemotaktik yang kuat pada eosinophil, neutrophil, dan makrofag dan mendorong terjadinya bronkokonstriksi dan perubahan permeabilitas vaskuler. Kinin dan histamin juga dikeluarkan di tempat kerusakan jaringan, sebagai unsur komplemen dan produk leukosit dan platelet lain. Stimulasi membran neutrophil menghasilkan *oxyangen free radicals*. Anion superoksid dibentuk oleh reduksi oksigen molekuler yang dapat memacu produksi molekul lain yang reaktif, seperti hidrogen peroksid dan hidroksil radikal. Interaksi substansi-substansi ini dengan asam arakidonat menyebabkan munculnya substansi kemotatik, oleh karena itu memperlama proses inflamasi (Wibowo dan Gofir 2001).

4. Mediator-mediator inflamasi

Inflamasi dimulai saat sel mast berdegranulasi dan melepaskan bahan-bahan kimianya seperti histamin, serotonin, dan bahan kimia lainnya. Histamin yang merupakan mediator kimia utama inflamasi juga dilepaskan oleh basophil dan trombosit. Akibat pelepasan histamin ini adalah vasodilatasi pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan aliran darah dan terjadi peningkatan permeabilitas kapiler pada awal inflamasi. Mediator lain yang dilepaskan selama respon inflamasi yaitu faktor kemotaktikneutrofil dan eusinofil, dilepaskan oleh leukosit (netrofil dan eusinofil) yang dapat menarik sel-sel ke daerah cedera. Selain itu, juga dilepaskan prostaglandin terutama seri E. Saat membran mengalami

kerusakan, fosfolipid akan dirubah menjadi asam arakidonat yang dikatalis oleh fosfolipase A₂. Asam arakidonat ini selanjutnya akan dimetabolisme oleh siklooksigenase sehingga menjadi sintesis prostaglandin. Mediator inflamasi yang lain sitokin, yaitu zat-zat yang dikeluarkan oleh luekosit. Sitokin bekerja seperti hormon dengan merangsang sel-sel lain pada sistem imun untuk berproliferasi (Corwin 2008). Tanda klasik umum yang terjadi pada proses inflamasi yaitu rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), calor (panas setempat yang berlebihan), dolor (rasa nyeri), dan function laesa (gangguan fungsi/kehilangan fungsi jaringan yang terkena).

4.1 Rubor (kemerahan). Kemerahan terjadi pada tahap pertama dari proses inflamasi. Darah berjumpul pada daerah cedera jaringan akibat pelepasan mediator-mediator kimia tubuh (kinin, prostaglandin, histamin).

4.2 Tumor (pembengkakan). Pembengkakan merupakan tahap kedua inflamasi. Pembengkakan disebabkan adanya peningkatan permeabilitas dinding kapiler serta pengiriman cairan sel-sel dari sirkulasi darah ke jaringan yang cedera. Kemudian dinding kapiler tersebut menjadi lebih permeabel dan lebih mudah dilalui oleh leukosit dan protein terutama albumin yang diikuti oleh protein dari pada biasanya yang kemudian meninggalkan kapiler dan masuk ke dalam jaringan.

4.3 Calor (panas). Panas pada tempat inflamasi disebabkan oleh bertambahnya pengumpulan darah dan mungkin juga karena pirogen (substansi yang menimbulkan demam) yang mengganggu pusat pengatur panas pada hipotalamus.

4.4 Dolor (nyeri). Nyeri disebabkan oleh pembengkakan dan pelepasan mediator-mediator kimia seperti bradikinin, prostaglandin, histamin atau zat kimia bioaktif lainnya diketahui juga dapat mengakibatkan rasa sakit karena dapat merangsang syaraf.

4.5 Function laesa (hilangnya fungsi). Hilangnya fungsi disebabkan Karena penumpukan cairan pada tempat cedera jaringan dan rasa nyeri, yang mengurangi mobilitas pada daerah yang terkena (Kee dan Hayes 1996).

5. Obat-obat antiinflamasi

5.1 AINS (Antiinflamasi Nonsteroid). Obat golongan non steroid adalah obat-obat analgesik, antipiretik serta antiinflamasi yang merupakan suatu kelompok senyawa yang heterogen, yang sering tidak berkaitan dengan senyawa kimiawi, namun mempunyai banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping. Mekanisme kerja obat-obat AINS adalah menghambat aktivitas COX, COX terdapat dalam dua bentuk, yaitu (COX-1;konstitutif) dan (COX-2;terinduksi saat terjadi peradangan) dengan demikian sintesis prostaglandin dan tromboksan juga terhambat. Bila COX-1 dihambat oleh AINS maka timbul efek samping pada organ dan jaringan tersebut. Sedangkan jika aktivitas COX-2 dihambat oleh AINS maka inflamasi akan berkurang, penghambatan COX-2 diduga memperlambat paling tidak sebagian kerja *antipiretik, analgesic, dan antiradang*, tetapi menghambat COX-1 yang terjadi secara bersamaan dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan, terutama menyebabkan ulser lambung akibat berkurangnya pembentukan prostaglandin (Goodman & Gilman 2008).

Obat-obat (AINS) bekerja dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase tetapi tidak menghambat enzim lipooksigenase (Mycek *et al*, 2001). Berdasarkan mekanismenya terhadap penghambatan COX, AINS dikelompokkan menjadi dua kelompok. Kelompok AINS selektif penghambat COX-2 seperti selekoksib, refekoksib, etorikoksib serta kelompok AINS penghambat nonselektif seperti aspirin, indometasin, noproksen, dan natrium diklofenak, AINS selektif penghambat COX-2 terbukti kurang menyebabkan gangguan saluran cerna dibanding AINS non selektif tetapi tidak terbukti lebih efektif dari AINS non selektif (Goodman & Gilman 2008).

5.1.1. Ibuprofen. Ibuprofen adalah turunan sederhana dari *phenylpropionic acid*. Dalam dosis sekitar 2400 mg sehari, ibuprofen ekuivalen dengan 4 gram aspirin dalam hal efek antiinflamasinya. Obat ini lebih dari 99% terikat protein, dengan mudah dibersihkan, dan mempunyai waktu paruh terminal dari 1-2 jam. Ibuprofen dimetabolisme secara ekstensif via CYP2C8 didalam hati, dan sedikit dieksresikan dalam keadaan tak berubah. Ibuprofen oral dalam dosis rendah mempunyai kemanjuran analgetik tetapi bukan antiinflamasi. Pemakaian

efek samping yang terjadi adalah iritasi gastrointestinal, tinnitus, pusing, dan anemia aplastik (Katzung 2002).

5.1.2. Asam Mefenamat. Asam mefenamat menghambat kedua COX dan Fosfolipase A₂. Derivat-derivat asam mefenamat ini mencapai kadar puncak plasma dalam 30-60 menit dan mempunyai waktu paruh serum yang pendek yaitu 1-3 dan jelas lebih toksik, dan tidak memiliki kelebihan dibanding dengan AINS lainnya. Obat ini mempunyai efek-efek yang tidak diinginkan seperti diare dan dapat meningkatkan efek antikoagulansia. Asam mefenamat tidak boleh dipakai selama lebih dari 1 minggu, tidak boleh dipakai untuk anak-anak, serta dikontraindikasikan pada kehamilan (Katzung 2002).

5.1.3. Natrium Diklofenak. Diklofenak adalah derivat fenil asetat yang memiliki aktivitas analgesik, antipiretik, serta antiinflamasi. Mekanisme kerja obat ini adalah menghambat siklooksigenase yang relative nonselektif dan kuat, juga mengurangi bioavailabilitas asam arakidonat (Katzung 2002). Diklofenak merupakan inhibitor siklooksigenase dan potensinya jauh lebih besar dengan efek samping iritasi terhadap saluran cerna yang lebih rendah, jika dibandingkan dengan indometasin, naproksen atau senyawa lain (Goodman & Gilman 2008). Diklofenak juga dapat digunakan untuk pengobatan dalam jangka waktu lama seperti pada artritis rheumatoid, osteoarthritis dan spondilitis ankilosa. Diklofenak bertumpuk pada cairan sinovial. Ekskresi obat ini dan metabolitnya bersama dengan urin. Toksisitas yang ditimbulkan adalah masalah saluran pencernaan dan kadar enzim hepar meningkat (Mycek *et al* 2001).

Natrium diklofenak diabsorpsi cepat dan sempurna setelah pemberian peroral. Konsentrasi plasma obat ini tercapai dalam 2-3 jam. Bioavailabilitasnya sekitar 50% akibat metabolisme lintas pertama yang cukup besar setelah pemberian oral. Obat ini 99% terikat pada protein plasma dan waktu paruhnya berada pada rentang 102 jam. Dosis untuk radang 3 kali sehari 50 mg (Wilmana 2007).

H. Metode Uji Antiinflamasi

1. Metode pembuatan edema buatan

Metode ini berdasarkan pengukuran volume dari edema buatan. Volume edema diukur sebelum dan sesudah pemberian zat yang diuji. Beberapa iritan yang dipakai sebagai penginduksi edema antara lain formalin, kaolin, rahi, dekstran, telur (albumin), dan polisakarida sulfat seperti karagenin. Karagenin merupakan bahan iritan yang paling sesuai dan memiliki kepekaan yang tinggi (Vogel 2002).

2. Metode pembentukan eritema

Metode ini berdasarkan pengamatan secara visual terhadap eritema pada kulit hewan yang telah dicukur bulunya. Hewan percobaan dihilangkan bulu menggunakan suspensi barium sulfat. Dua puluh menit kemudian dibersihkan menggunakan air panas. Hari berikutnya senyawa uji disuspensikan dan setengah dosisnya diberikan 30 menit sebelum pemaparan UV. Setengah dosisnya lagi diberikan setelah 2 menit berjalan pemaparan UV. Eritema dibentuk akibat iritasi sinar UV selama 20 detik, sehingga terjadi vasodilatasi yang diikuti dengan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan leukositosis lokal. Dua jam kemudian eritema yang terbentuk diamati (Vogel 2002).

3. Metode iritasi dengan panas

Metode ini berdasarkan pengukuran luas radang dan berat edema yang terbentuk setelah diiritasi dengan panas. Mula-mula hewan diberikan zat warna tripan biru yang disuntik secara intravena, dimana zat ini akan berikatan dengan albumin plasma. Kemudian pada daerah penyuntikan tersebut dirangsang dengan panas yang cukup tinggi. Panas menyebabkan pembebasan histamin endogen sehingga timbul inflamasi. Zat warna akan keluar dari pembuluh darah yang mengalami dilatasi bersama-sama dengan albumin plasma sehingga jaringan yang meradang kelihatan berwarna. Penilaian derajat inflamasi diketahui dengan mengukur luas radang akibat perembesan zat ke jaringan yang meradang. Pengukuran juga dapat dilakukan dengan menimbang edema yang terbentuk, dimana jaringan yang meradang dipotong kemudian ditimbang (Vogel 2002).

4. Metode pembentukan kantong granuloma

Metode ini berdasarkan pengukuran volume eksudat yang terbentuk di dalam kantong granuloma. Mula-mula benda terbentuk pallet yang terbuat dari

kapas yang ditanam di bawah kulit abdomen tikus menembus lapisan linia alba. Respon yang terjadi berupa gejala iritasi, migrasi leukosit dan makrofag ke tempat radang yang mengakibatkan kerusakan jaringan dan timbul granuloma (Vogel 2002).

I. Karagenin

Karagenin merupakan ekstrak kering ganggang laut merah (*Rhodopyceae*) yang diperoleh dari spesies (*Chondrus crispus*). Ekstrak berwarna kuning kecoklatan sampai putih, sedikit berbau dan memberikan rasa berlendir pada lidah. Komposisi karagenin mengandung senyawa derivat mukopolisakarida yaitu poligalaktosa sulfat. Karagenin juga merupakan suatu zat asing (antigen) yang bila masuk ke dalam tubuh akan merangsang pelepasan mediator radang seperti histamin sehingga menimbulkan radang karena antibodi tubuh bereaksi terhadap antigen tersebut untuk melawan pengaruhnya. Berdasarkan kandungan sulfat dan potensi pembentukan gelnya karagenin dibagi menjadi tiga jenis, yaitu kappa karagenin, iota karagenin, dan lambda karagenin. Karagenin diberi nama berdasarkan persentase kandungan ester sulfatnya, yaitu kappa karagenin mengandung 25-30%, iota karagenin 28-35%, dan lambda karagenin 32-39%. Larut sempurna dalam air panas yang bersifat kental, susu dan dalam larutan gula sehingga sering digunakan sebagai pengental dan penstabil pada berbagai makanan dan minuman (Lumbanraja 2009).

Karagenin sebagai penginduksi radang memiliki beberapa keuntungan antara lain tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat inflamasi dibandingkan senyawa iritan lainnya. Tipe karagenin lambda dibandingkan dengan jenis karagenin yang lain, lambda memiliki kelebihan paling cepat menginduksi terjadinya inflamasi dan membentuk gel yang baik dan tidak keras, karagenin dapat menyebabkan edema melalui tiga fase, yang pertama adalah pelepasan bradikinin yang terjadi pada 1,5 jam hingga 2,5 jam setelah induksi dan fase terakhir pada 3 jam setelah induksi terjadi pelepasan prostaglandin, pembentukan udem yang diinduksi oleh karagenin akan berkembang dengan cepat dan bertahan pada volume maksimal sekitar 5 jam setelah induksi (Morris *et al.* 2003).

J. Hewan Percobaan

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 g. Tikus putih dan manusia mempunyai fisiologi dan anatomi yang hampir sama, sedangkan kebanyakan proses biokimia dan biofisik juga mirip berdasarkan fungsi fisiologiknya (Koeman 1987). Bahkan kemiripannya tidak hanya terbatas pada struktur genomnya saja, tetapi sampai tingkat sekuens DNA (Wart 2004). Tikus putih juga relatif bersih, mudah ditangani, dan perawatannya tidak mahal. Tikus putih juga cukup tahan terhadap infeksi yang umum dan cukup memuaskan untuk penelitian yang membutuhkan tindakan bedah.

1. Sistematika tikus putih

Tikus putih dalam sistematika hewan percobaan diklasifikasikan sebagai berikut (Sugianto 1995) :

Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Subkelas	: Placentalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus novergicus</i>

2. Karakteristik

Tikus putih sebagai hewan percobaan relatif resisten terhadap infeksi dan sangat cerdas. Tikus putih tidak begitu bersifat fotofobik seperti halnya mencit dan kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Aktivasinya tidak terganggu oleh adanya manusia di sekitarnya. Terdapat dua sifat yang membedakan tikus putih dari hewan percobaan yang lain, yaitu bahwa tikus putih tidak dapat muntah karena struktur anatominya yang tidak lazim di tempat esofagus bermuara ke dalam lambung dan tikus putih tidak mempunyai kandung empedu. Tikus laboratorium jantan jarang berkelahi seperti mencit

jantan, tikus putih lebih menguntungkan daripada mencit (Smith dan Mangkoewidjaja 1988).

3. Jenis kelamin

Kecepatan metabolisme obat pada tikus berkelamin jantan lebih cepat dibandingkan tikus betina, pada tikus betina secara berkala akan mengalami perubahan kondisi dalam tubuhnya seperti masa kehamilan, menyusui dan menstruasi (Subarnas *et al* 2008).

4. Pengambilan dan pemegangan

Tikus ditempatkan dikandang dengan cara membuka kandang. Mengangkat tikus dengan tangan kanan, dan meletakkan diatas permukaan kasar atau kawat. Tangan kiri diletakkan dipunggung tikus. Kepala tikus diletakkan diantara ibu jari dan jari tengah, jari manis dan kelingking di sekitar perut tikus sehingga kaki depan kiri dan kanan terselip diantara jari-jari. Tikus juga dapat dipegang dengan cara menjepit kulit pada tengkuknya (Harmita & Maksun 2005).

5. Perlakuan dan penyuntikan

Perlakuan oral. S spuit diisi dengan bahan perlakuan kemudian tikus dipegang pada bagian tengkuk dan ekor dijepit dengan jari manis dengan jari kelingking. Ujung kanul dimasukkan dan bahan perlakuan disuntikan perlahan atau bahan perlakuan juga dapat disemprotkan antara gigi dan pipi bagian dalam, biarkan mencit dan tikus menelan sendiri (Permatasari 2012).

K. Landasan Teori

Karamunting (*Rhodomirtus tomentosa*) termasuk ke dalam suku Myrtaceae atau jambu-jambuan yang berasal dari Asia Tenggara. Kandungan kimia yang terkandung dalam batang karamunting diantaranya flavonoid, triterpenoid, dan karbohidrat (Kusuma 2016). Berdasarkan penelitian (Reynertson 2007) senyawa flavonoid memiliki potensi dalam menghambat enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin pun terhambat. Methanol, etanol, aseton merupakan pelarut yang sering digunakan untuk ekstraksi flavonoid (Robinson 1995). Penelitian Putri (2015) menyatakan kadar senyawa flavonoid yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa flavonoid banyak terdapat dalam

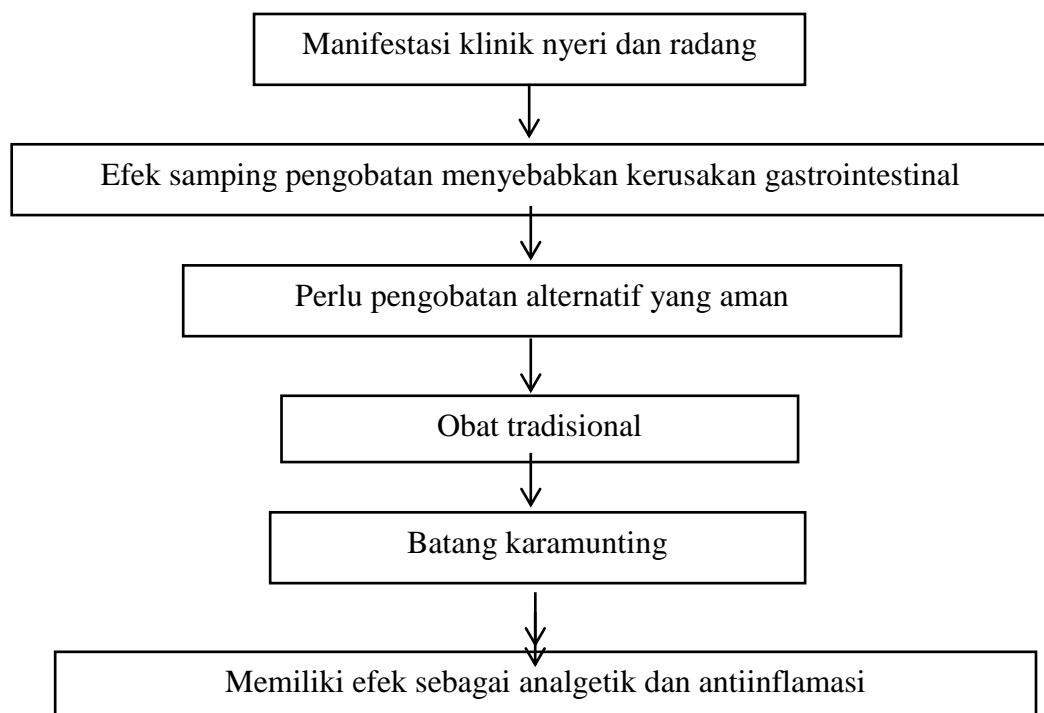
pelarut semi polar yang berpotensi memiliki aktivitas analgetik dari ekstrak daun dan buah karamunting. Sedangkan menurut sirait (2007) ekstrak batang karamunting diduga menghambat bakteri penyebab infeksi dan kandungan senyawa kimia dalam ekstrak seperti alkaloid sebagai antiinflamasi dan antimikrobia. Penelitian lain membuktikan bahwa daun, batang, ranting dan buah ekstrak etanol menunjukkan aktivitas antioksidan dan antimikroba. Uji sitotoksik menunjukkan bahwa ekstrak daun dan buah tanaman ini memiliki potensi sebagai antikanker (Kusuma 2016). Hasil penelitian Suryadinata (2016) fraksi metanol dari ekstrak metanol daun karamunting mempunyai aktivitas antioksidan yang kuat dengan nilai IC₅₀ sebesar 51,95 µg/mL. Hasil isolasi senyawa flavonoid dari daun tumbuhan karamunting didapat senyawa flavonoid jenis flavon (Doloksaribu 2009). Dari beberapa senyawa dalam karamunting yang mempunyai efek farmakologi salah satunya adalah luteolin. Luteolin dapat menghambat COX-2 sehingga prostaglandin tidak terbentuk dimana prostaglandin merupakan mediator terjadinya nyeri (Miguel 2009).

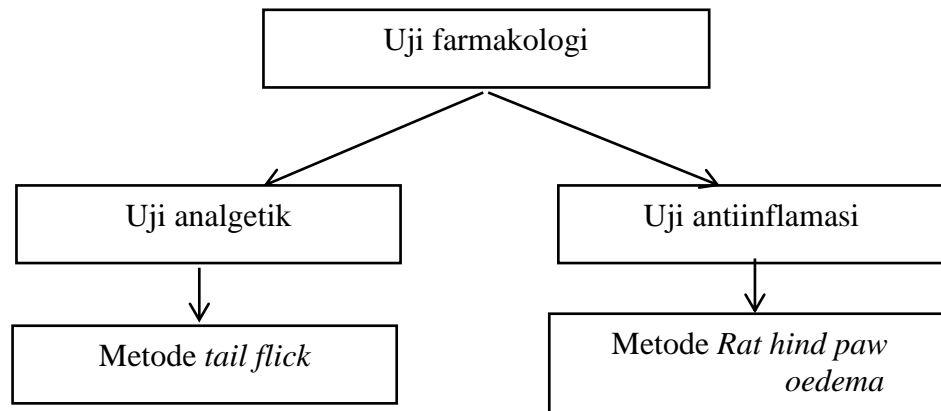
Berdasarkan penelitian Jeong (2013) ekstrak metanol daun karamunting dosis tunggal 200 mg/Kg BB memiliki aktivitas antiinflamasi secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap tikus. Dosis ini digunakan untuk orientasi dosis. Dari penelitian tersebut diketahui ekstrak methanol daun karamunting secara signifikan mempunyai potensi antiinflamasi secara *in vitro* dan *in vivo*

Cairan penyari yang digunakan adalah etanol 96%. Pemakaian etanol 96% sebagai pelarut karena etanol 96% dapat melarutkan senyawa organik dalam tumbuhan baik dalam yang bersifat polar maupun non polar, tidak beracun, tidak mudah ditumbuhi kapang dan kuman, dan pemanasan yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit (Anonim 2000). Etanol tidak menyebabkan pembengkakan sel dan memperbaiki stabilitas pelarut (Depkes 1987).

Aktivitas analgetik dan antiinflamasi dari ekstrak etanol 96 % batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) akan diuji pada tikus putih jantan galur wistar dengan dua metode yaitu menggunakan *Tail flick* dan induksi karagenan. Metode *Tail flick* menggunakan panas sebagai penginduksi nyeri. Rasa nyeri diperhatikan dalam bentuk respon gerakan menjentikan ekor. Hasil yang dicatat

adalah respon nyeri yang dilakukan dengan mengamati waktu yang dibutuhkan pada saat ekor tikus dalam keadaan diam sampai ekornya ditarik secara tiba-tiba, pengamatan dilakukan pada menit ke 30, 60, 90 dan 120. Metode yang kedua adalah induksi karagenan. Karagenan dilakukan dengan membuat edema buatan diinduksi lambda karagenan karena cepat menimbulkan bengkak selain itu bentuk gel nya juga baik dan tidak keras. Pada karagenan terdapat tiga fase yakni fase pertama pelepasan histamin dan serotonin, kedua pelepasan bradikinin, dan yang terakhir fase tiga pelepasan prostaglandin. Hasil yang dicatat adalah volume udem pada telapak kaki tikus pada waktu menit ke 30, 60, 120, 180, 280, 300, 360 pada hewan coba (Alfi 2010).





Gambar 9. Kerangka pikir penelitian

L. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan yang ada dapat disusun hipotesis sebagai berikut.

Pertama ekstrak etanol batang karamunting dapat memberikan efek analgetik dan antiinflamasi terhadap tikus putih jantan galur wistar.

Kedua, ekstrak batang karamunting pada dosis tertentu memiliki efek analgetik dan antiinflamasi optimal pada tikus putih jantan galur wistar.

Ketiga, ekstrak etanol batang karamunting memberikan hasil analgetik dan antiinflamasi terhadap tikus jantan galur

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah batang dari tanaman karamunting yang terdapat di daerah Palangkaraya, Kalimantan Tengah.

2. Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah batang karamunting yang diperoleh dari daerah Palangkaraya, Kalimantan Tengah. Sampel diambil batang yang berwarna coklat tua, sehat, yang sudah berbunga dan secara acak.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variable utama

Variable utama pada penelitian ini adalah ekstrak batang karamunting. Variabel utama kedua adalah nyeri pada tikus putih jantan galur wistar dan penurunan volume uedema . Variabel utama ketiga adalah persentase daya antiinflamasi tikus putih jantan galur wistar yang dikondisikan peradangan pada kaki (uedema).

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama memuat identifikasi semua variabel yang diteliti langsung. Variabel utama yang telah diidentifikasi terlebih dahulu dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai variabel yaitu variabel bebas, variabel tergantung dan variabel terkontrol.

Variabel bebas adalah variabel yang sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis 200 mg/Kg BB ekstrak batang karamunting untuk analgetik dan antiinflamasi pada tikus jantan galur wistar.

Variabel tergantung merupakan variabel akibat dari variabel utama, variabel tergantung dalam penelitian ini adalah selisih penurunan jumlah geliat dan penurunan proses inflamasi pada hewan uji sesudah dan sebelum diberikan

perlakuan. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah efek analgetik dan antiinflamasi terhadap tikus putih jantan galur wistar yang dinyatakan sebagai persentase nyeri dan persentase penghambat udem.

Variabel terkendali adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung sehingga perlu dinetralisir atau ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang didapat tidak tersebar dan dapat diulang oleh peneliti lain secara tepat. Variabel terkendali pada penelitian ini adalah metode ekstrak batang karamunting, kondisi fisik hewan uji meliputi berat badan tikus, galur, jenis kelamin, kondisi percobaan, laboratorium, zat penginduksi, dan peneliti.

3. Definisi operasional variabel utama

Pertama, batang karamunting adalah seluruh batang pada tanaman karamunting yang segar, berwarna coklat tua, tidak terlalu tua, dan tidak terlalu muda, dan tidak rusak yang diperoleh dari kecamatan Pahandut, Palangkaraya, Kalimantan Tengah.

Kedua, serbuk batang karamunting adalah serbuk yang dibuat dari batang karamunting yang telah dicuci bersih, dikeringkan dalam oven suhu $\pm 50^{\circ}\text{C}$ diblender dan diayak dengan ayakan no 60.

Ketiga, ekstrak batang karamunting adalah cairan hasil dari penarikan sari dari batang karamunting dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 96%, kemudian diuapkan dengan evaporator dan dilanjutkan dengan oven untuk mendapatkan ekstrak kental.

Keempat, hewan percobaan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar, usia 2-3 bulan dengan berat 170-200 g.

Kelima, inflamasi adalah peradangan pada kaki tikus yang diinduksi dengan dosis karegenin 1 mg/200 g BB tikus yang diberikan efek terhadap perubahan volume udem.

Keenam, efek antiinflamasi adalah besarnya volume kaki tikus diberi induksi karagenin volume kaki tikus diberi ekstrak bahan uji yang diukur dengan alat plestismometer = $v_{t_2} - v_{t_1}$.

Ketujuh, nyeri adalah lama waktu yang dibutuhkan pada saat ekor tikus dalam keadaan diam sampai ekornya ditarik secara tiba-tiba dengan menggunakan metode *tail flick*.

Kedelapan, efek analgetik adalah efek mengurangi rasa nyeri yang ditentukan dengan metode *tail flick* yang ditunjukkan dengan nilai waktu penjektikan atau penarikan ekor hewan uji.

4. Bahan

4.1 Bahan Sampel Bahan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah batang karamunting yang diperoleh dari Kecamatan Pahandut, Palangkaraya, Kalimantan Tengah.

4.2 Bahan kimia. Bahan kimia yang digunakan pada penelitian ini antara lain larutan etanol 96% (pelarut), karagenin 1% (penginduksi edema), Natrium diklofenak 50 mg (kontrol positif), CMC-Na yang sudah ditambahkan aquadest (kontrol negatif), serbuk tramadol 50 mg (kontrol positif). Bahan kimia yang digunakan untuk identifikasi kandungan kimia serbuk adalah Mg, alkohol, asam klorida, FeCl_3 , reagen Dragendorf, reagen Mayer.

5. Alat

Alat untuk membuat simplisia yaitu pisau untuk merajang, oven dengan suhu rendah dan konstan. Alat penyari yang digunakan adalah Alat untuk penyari adalah penggiling simplisia, evaporator, botol maserasi, kain flannel, neraca elektrik, pipet, tabung reaksi, beaker glass. Alat untuk perlakuan hewan uji adalah timbangan analitik, jarum oral, spuit injeksi, gelas ukur beaker glass, stopwatch, kandang tikus, mortir dan stemper, .

6. Hewan uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih galur wistar kelamin jantan, umur 2-3 bulan dengan berat badan rata-rata 150-200 g sebanyak 40 ekor. Pengelompokan dilakukan secara acak masing-masing 5 ekor per kelompok. Semua tikus dipelihara dengan cara yang sama, mendapat diet yang sama, ukuran kandang yang sesuai dengan temperature $30 \pm 10^0\text{C}$.

Penerangan diatur dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap. Selama penelitian kebutuhan makanan dan minuman harus selalu terkontrol agar mencegah kematian tikus.

C. Jalannya penelitian

1. Pengambilan sampel

Batang karamunting diambil dalam keadaan segar dengan pengambilan secara acak, dicuci bersih dari kotoran, mikroba serta ulat, kemudian dilakukan perajangan menjadi bagian yang lebih kecil untuk mempercepat proses pengeringan, ditiriskan dan dikeringkan dalam alat pengering (oven) pada suhu 50°C - 55°C sampai benar-benar kering. Kemudian diayak dengan ayakan no 60, sehingga diperoleh serbuk yang mempunyai derajat kehalusan relatif homogen (Depkes 1985).

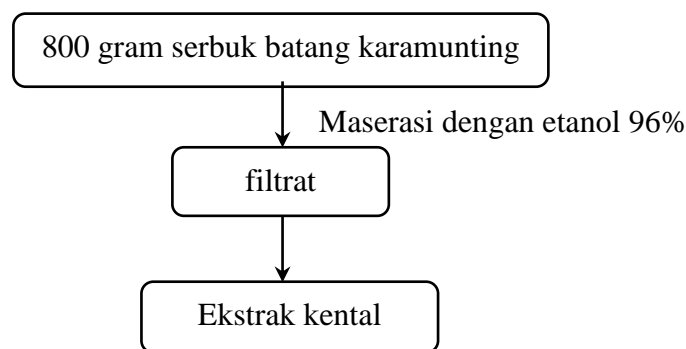
2. Determinasi karamunting

Tahap pertama yang dilakukan dalam penelitian ini adalah melakukan determinasi tanaman untuk menetapkan kebenaran sampel tanaman berkaitan dengan ciri-ciri mikroskopis dan makroskopis, serta ciri-ciri morfologis yang ada pada tanaman terhadap pustaka yang dilakukan di Universitas Setia Budi Surakarta.

3. Pembuatan ekstrak batang karamunting

Pembuatan ekstrak etanol batang karamunting dilakukan dengan metode maserasi menggunakan cairan penyari etanol 96% dengan cara mengambil batang karamunting yang telah diserbuk, kemudian di timbang sebanyak 800 gram. Serbuk dimasukkan ke dalam botol berwarna gelap dan ditambahkan etanol 96%. Kemudian dikocok dan segera di tutup. Setelah itu botol didiamkan selama 5 hari sambil sering diaduk dan pengocokkan berulang. Setelah 5 hari, filtrat disaring dengan kain flanel, sedangkan sisa ampasnya dibilas dengan etanol 96%. Ekstrak cair yang diperoleh kemudian dipekatkan pada suhu 40 - 50°C sampai diperoleh ekstrak kental (Depkes 1986). Pelarut etanol 96% lebih awet dalam penyimpanan karena mengandung kadar air yang sedikit sehingga lebih kecil kemungkinan untuk tumbuh bakteri. Perhitungan rendemen :

$$\text{Rendemen ekstrak (\%)} = \frac{\text{berat ekstrak kental}}{\text{berat serbuk}} \times 100\%$$



Gambar 10. Skema pembuatan ekstrak etanol 96% serbuk batang karamunting

4. Penetapan kadar air

Penetapan kadar air batang karamunting dilakukan dengan alat *Sterling-Bidwell*, serbuk ditimbang sebanyak 20 gram kemudian dimasukkan kedalam labu alas bulat pada alat *Sterling-Bidwell*, kemudian ditambahkan xylene sebanyak 125 ml dan dipanaskan sampai tidak ada tetesan air lagi. Selanjutnya dilihat volume tetesan dan dihitung kadarnya dalam satuan persen dengan rumus :

$$\text{Persen kadar air} = \frac{V}{W} \times 100\%$$

Keterangan :

V = volume air yang terdestilasi (ml)

W = jumlah sampel yang diambil (gram) (Apriyantono *et al* 1989)

5. Identifikasi senyawa kandungan kimia

Identifikasi kandungan senyawa kimia dilakukan untuk memastikan kebenaran zat kimia yang terkandung di dalam batang karamunting. Identifikasi senyawa meliputi senyawa flavonoid, tanin, saponin, steroid dan alkaloid.

5.1. Identifikasi flavonoid. Ekstrak batang karamunting sebanyak 1 g dilarutkan dalam 100 ml air panas kemudian dididihkan selama 5 menit, disaring dan diambil filtratnya 5 ml dimasukkan dalam tabung reaksi ditambahkan serbuk magnesium secukupnya, 1 ml asam klorida dan 2 ml amil alkohol, dikocok kuat-kuat kemudian dibiarkan memisah. Terbentuknya warna merah/kuning/jingga pada lapisan amil alkohol menunjukkan positif flavonoid (Sarker 2006).

5.1. Identifikasi alkaloid. Sebanyak 1 gram sampel dimasukkan dalam tabung reaksi dan ditambah dengan 5 tetes amonia pekat. Setelah itu, disaring kemudian ditambah 2 ml asam sulfat 2N dan dikocok hingga memberi hingga memberi lapisan atas dan bawah. Larutan dibagi menjadi 3 bagian, pada tabung pertama ditambahkan 1 tetes larutan mayer, adanya alkaloid ditandai dengan terbentuknya endapan putih keruh, jika pada tabung kedua ditambah 1 tetes pereaksi Dragendorf dan terbentuknya endapan menandakan adanya alkaloid (Harborne 1987).

5.1. Identifikasi triterpenoid. Sejumlah tertentu ekstrak ditambahkan dengan satu tetes Liebermann Burchard yang terdiri dari 1 ml asam asetat anhidrat dan asam sulfat pekat 1 tetes. Terpenoid menunjukkan reaksi positif dengan adanya cincin kecoklatan atau violet pada perbatasan larutan. Sedangkan steroid menunjukkan reaksi positif apabila muncul cincin biru kehijauan (Sarker 2006).

5.1. Identifikasi saponin. Sebanyak 0,5 g ekstrak dimasukkan kedalam tabung reaksi, ditambahkan 10 ml air panas kemudian didinginkan, dikocok kuat-kuat selama 10 detik, jika terbentuk buih yang menetap \pm 10 menit, setinggi 1-10 cm dan dengan penambahan 1 tetes HCL 2N buih tidak hilang (Depkes 1980).

5.1. Identifikasi tanin. Sebanyak 0,5 gram ekstrak masing-masing di masukkan kedalam tabung reaksi kemudian dilarutkan dengan 10 ml aquadest, saring dan filtrate ditambahkan 3 tetes FeCl_3 1%. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya warna hijau kehitaman. (Setyowati *et al.* 2014)

6. Uji bebas alkohol ekstrak batang karamunting

Ekstrak batang karamunting bebas etanol dilakukan dan dibuktikan di Laboraturium Kimia Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Ekstrak di uji etanolnya untuk mengetahui apakah ekstrak batang karamunting benar-benar bebas dari etanol. Ekstrak batang karamunting di uji etanolnya dengan melakukan esterifikasi etanol menggunakan reagen H_2SO_4 pekat dan CH_3COOH kemudian dipanaskan, hasil uji bebas etanol dalam ekstrak batang karamunting ditandai dengan tidak hanya bau ester yang khas dari etanol.

7. Pembuatan sediaan uji

7.1 Larutan Na-CMC 0,5%. Na-CMC konsentrasi 0,5% adalah digunakan sebagai kontrol negatif, dibuat dengan cara menimbang serbuk CMC Na sebanyak 500 mg kemudian dimasukkan ke dalam cawan penguap dan ditambahkan sedikit lalu dilarutkan dengan aquadest panas sedikit demi sedikit sampai semua Na-CMC aquadest. Selanjutnya dipanaskan sampai mengembang kemudian dimasukkan ke dalam mortir dan menggerusnya dan menambahkan sedikit demi sedikit aquadest hingga 100 ml, diaduk hingga homogen. Larutan Na-CMC (*Natrium Carboxi Methyl Selulose*) digunakan sebagai *suspending agent* dalam konsentrasi 0,25%-1,0% (Rowe *et al.* 2009).

7.2 Larutan karagenin 1%. Larutan karagenin yang digunakan sebagai zat peradang dibuat dengan cara: 100 mg karagenin dilarutkan dalam larutan NaCl fisiologis (0,9%) hingga volume 10 ml, akan diperoleh larutan karagenin 1% (b/v).

7.3 Suspensi natrium diklofenak. Larutan stok ini dibuat dengan cara natrium diklofenak dimasukkan ke dalam cawan penguap, ditambahkan aquadest secukupnya dan dipanaskan sampai mengembang. Dimasukkan ke dalam mortir sambil digerus hingga homogen. Menimbang 1000 mg natrium diklofenak dimasukkan ke dalam mortir berisi suspensi CMC-Na, gerus sambil menambahkan aquadest sampai volume 100 ml, hingga diperoleh konsentrasi 1%.

7.4 Pembuatan suspensi tramadol 0,5%. Tramadol 100 mg ditambahkan aquadest sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga 20 ml sampai terbentuk larutan.

7.5 Pembuatan suspensi ekstrak batang karamunting. Dibuat mucilago CMC dengan mencampur 2 gram serbuk CMC ke dalam cawan yang telah diisi air panas secukupnya. Sebanyak 4 gram ekstrak batang karamunting digerus dalam mortir untuk memperkecil ukuran partikel, selanjutnya ditambah mucilago CMC diaduk hingga homogen kemudian dituang dalam botol yang telah dikalibrasi 100 ml lalu ditambahkan air suling sampai tanda batas.

8. Penetapan dosis

8.1 Dosis karagenin. Dosis sediaan karagenin mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh (Falodum *et al.* 2013), yaitu 1 mg/200 g BB dari 1% karagenin yang artinya 1 gram karagenin dalam 100 ml sediaan.

8.2 Dosis sediaan uji. Landasan untuk orientasi dosis menggunakan acuan dari jurnal (Jeong *et al.* 2013) jurnal tersebut menggunakan daun karamunting sebagai antiinflamasi secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap tikus, dengan dosis tunggal yaitu 200 mg/ Kg BB.

8.3 Dosis natrium diklofenak. Dosis yang digunakan untuk manusia 50 mg/kg BB manusia yaitu, 70 kg. Faktor konversi dari manusia dengan berat badan 70 kg pada tikus dengan berat badan 200 g adalah 0,018. Maka dosis natrium diklofenak manusia (70 kg) dikonversikan ke tikus (200 g) adalah 0,9 mg/200 g BB tikus (4,5 mg/kg BB).

8.4 Dosis tramadol. Dosis tramadol ditentukan berdasarkan faktor konversi dosis manusia. Dosis lazim tramadol adalah 50 mg/kg BB manusia sekali pakai. Konversi dosis manusia dengan berat badan 70mg/kg ke tikus adalah 0,018. Jadi dosis tramadol yang akan diberikan pada tikus adalah 0,9 mg/200 g BB tikus (4,5 mg/kg BB).

9. Pengadaptasi hewan uji

Tikus didapat dari Laboraturium Farmakologi Universitas Setia Budi sebanyak 25 ekor tikus putih jantan. Kemudian dibagi menjadi 5 kelompok masing-masing kelompok 5 ekor tikus secara acak. Tikus putih jantan galur wistar diberi makanan dan minuman yang cukup selama 18-24 jam. Sebelum dilakukan pengujian tikus di puasakan, tetapi tetap diberi minum.

10. Pengujian efek analgetik

Metode uji yang digunakan adalah metode Rat tail flick/ D'Amour dan Smith. Alat yang digunakan adalah analgesiometer. Tikus yang telah dipuasakan selama lebih kurang 18 jam tetapi tetap diberikan minum, dikelompokkan menjadi 5 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok uji tersebut adalah sebagai berikut:

Kelompok I : Kontrol negatif yang diberikan per oral larutan Na CMC 0,5% dengan volume 1 ml/200 g BB tikus.

Kelompok II : Kontrol positif yang diberikan per oral larutan tramadol 0,5% dengan dosis 4,5 mg/200 g BB tikus.

Kelompok III : Pemberian ekstrak batang karamunting dengan dosis 100 mg/kg BB tikus yang diberikan per oral.

Kelompok IV : Pemberian ekstrak batang karamunting dengan dosis 200 mg/kg BB tikus yang diberikan per oral.

Kelompok V : Pemberian ekstrak batang karamunting dengan dosis 400 mg/kg BB tikus yang diberikan per oral.

Sebelum hewan uji diberikan larutan uji, hewan uji dihitung terlebih dahulu, selanjutnya dilakukan uji *Tail flick* dengan cara ekor tikus di letakkan diatas plat panas pada temperatur 70⁰C, stopwatch dihidupkan pada saat perletakkan ekor tikus dan dimatikan pada saat ekornya ditarik secara tiba-tiba. Pengukuran respon nyeri dilakukan dengan mengamati waktu yang dibutuhkan tikus dalam keadaan diam sampai ekornya ditarik secara tiba-tiba. Diamati dan dicatat waktu reaksi, diulang sebanyak 3 kali dalam selang waktu 3-5 menit. Di catat hasil dari dua pengamatan terakhir, di rata-rata sebagai respon normal tikus terhadap stimulus nyeri.

Selanjutnya tikus diberi perlakuan sesuai kelompoknya secara per oral, didiamkan selama 30 menit setelah pemberian ekstrak, kemudian diuji lagi respon nyeri dengan alat analgesiometer, catat waktu reaksi tikus. Pencatatan waktu reaksi (dalam detik) dilakukan dengan ketepatan alat ukur 0,1 detik untuk setiap perlakuan dalam kelompok. Pengamatan dilakukan pada menit ke 30, 60, 90 dan 120 menit.

11. Perhitungan persentasi daya analgetik metode Tail-flick

Perhitungan persentase daya analgetik metode *Tail flick* dinyatakan dengan persen hambatan nyeri (PHN) yang dihitung menggunakan rumus :

$$PHN = \frac{T_2 - T_1}{T_1} \times 100\%$$

Keterangan :

T₁ = rata-rata waktu respon (detik) pada pemberian CMC-Na (kelompok kontrol negatif)

T₂ = rata-rata waktu respon (detik) pada pemberian tramadol dan larutan ekstrak

12. Dosis pengujian antiinflamasi

Metode uji yang digunakan adalah metode Winter yang dimodifikasi (Turner 1965). Prosedur uji antiinflamasi yaitu tikus dipuasakan selama 10 jam sebelum pengujian, air minum tetap diberikan. Tikus ditimbang dan di kelompokkan secara acak. Ada 25 ekor tikus di bagi menjadi 5 kelompok. Kaki kiri belakang setiap tikus akan diinduksi diberi tanda pada mata kaki, kemudian diukur volumenya terlebih dahulu dengan cara memasukkan telapak kaki tikus ke dalam raksa hingga batas tanda. Setiap tikus diberi perlakuan sesuai kelompoknya.

Kelompok I : Kontrol negatif (CMC-Na) dengan dosis 1 ml

Kelompok II : Kontrol positif (Natrium diklofenak) dengan dosis 4,5 mg/kg BB tikus

Kelompok III : Ekstrak etanol 96% batang karamunting 100 mg/kg BB

Kelompok IV : Ekstrak etanol 96% batang karamunting 200 mg/kg BB

Kelompok V : Ekstrak etanol 96% batang karamunting 400 mg/kg BB

Satu jam setelah pemberian zat uji, kemudian dilakukan induksi karagenin 1% pada telapak kaki kiri belakang dengan volume 0,1 ml. Volume telapak kaki diukur pada tikus ke 30, 60, 120, 180, 280, 300 dan 360 setelah diinduksi karagenin dengan cara memasukkan telapak kaki tikus ke dalam alat pletismometer hingga tanda batas. DAI obat uji ditunjukkan oleh kemampuan dalam menghambat volume udem telapak kaki yang dihasilkan akibat induksi karagenin (Winter *et al.* 1962). Hitung persentase udem dan DAI (Daya Antiinflamasi).

13. Perhitungan persentase daya antiinflamasi

Pengaruh pemberian ekstrak batang karamunting terhadap efek antiinflamasi diperoleh dengan menghitung volume udemnya. Data yang diperoleh berupa volume udem rata-rata pada waktu tertentu. Volume udem merupakan selisih kaki tikus sebelum dan sesudah dibandingkan dengan injeksi karagenin 1% secara intraplanar.

Menghitung volume udem sebagai berikut :

$$V_u = V_t - V_0$$

Keterangan :

V_u = volume udem kaki tikus tiap waktu (t)

V_t = volume udem kaki tikus setelah diradangkan dengan karagenin 1% pada waktu (t)

V_0 = volume udem kaki tikus sebelum diradangkan dengan karagenin 1%

Setelah di peroleh volume udem, kemudian dibuat kurva perbandingan volume udem dan waktu. AUC (Area Under the Curve) yaitu luas daerah rata-rata dibawah kurva yang merupakan hubungan antara volume udem rata-rata tiap satuan waktu dengan lama waktu perlakuan. Dengan rumus :

$$AUC_{t_{n-1}}^{t_n} = \frac{V_{t_{n-1}} + V_{t_n}}{2} (t_n - t_{n-1})$$

Keterangan :

$V_{t_{n-1}}$ = volume udem rata-rata pada t_{n-1}

V_{t_n} = volume udem rata-rata pada t_n

persentase daya antiinflamasi dapat di hitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{AUC_k - AUC_p}{AUC_k} \times 100\%$$

Keterangan :

AUC_k = AUC kurva volume udem rata-rata terhadap waktu untuk kontrol negatif

AUC_p = AUC kurva volume udem rata-rata terhadap waktu untuk kelompok perlakuan tiap individu

14. Perhitungan persentase antara analgetik dan antiinflamasi

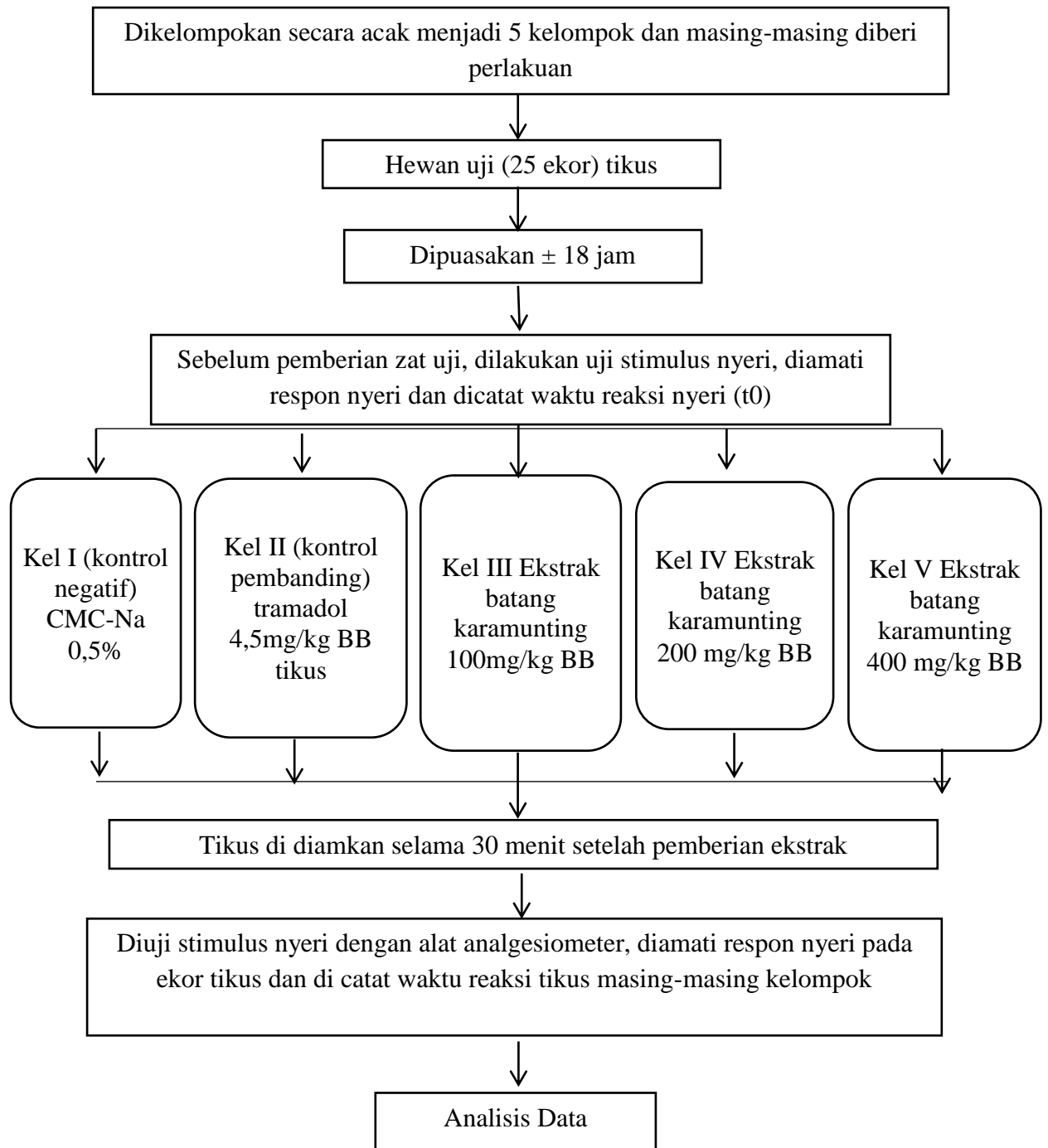
Perhitungan persen hambatan nyeri (PHN) yang dihitung menggunakan rumus:

$$PHN = \frac{T_2 - T_1}{T_1} \times 100\%$$

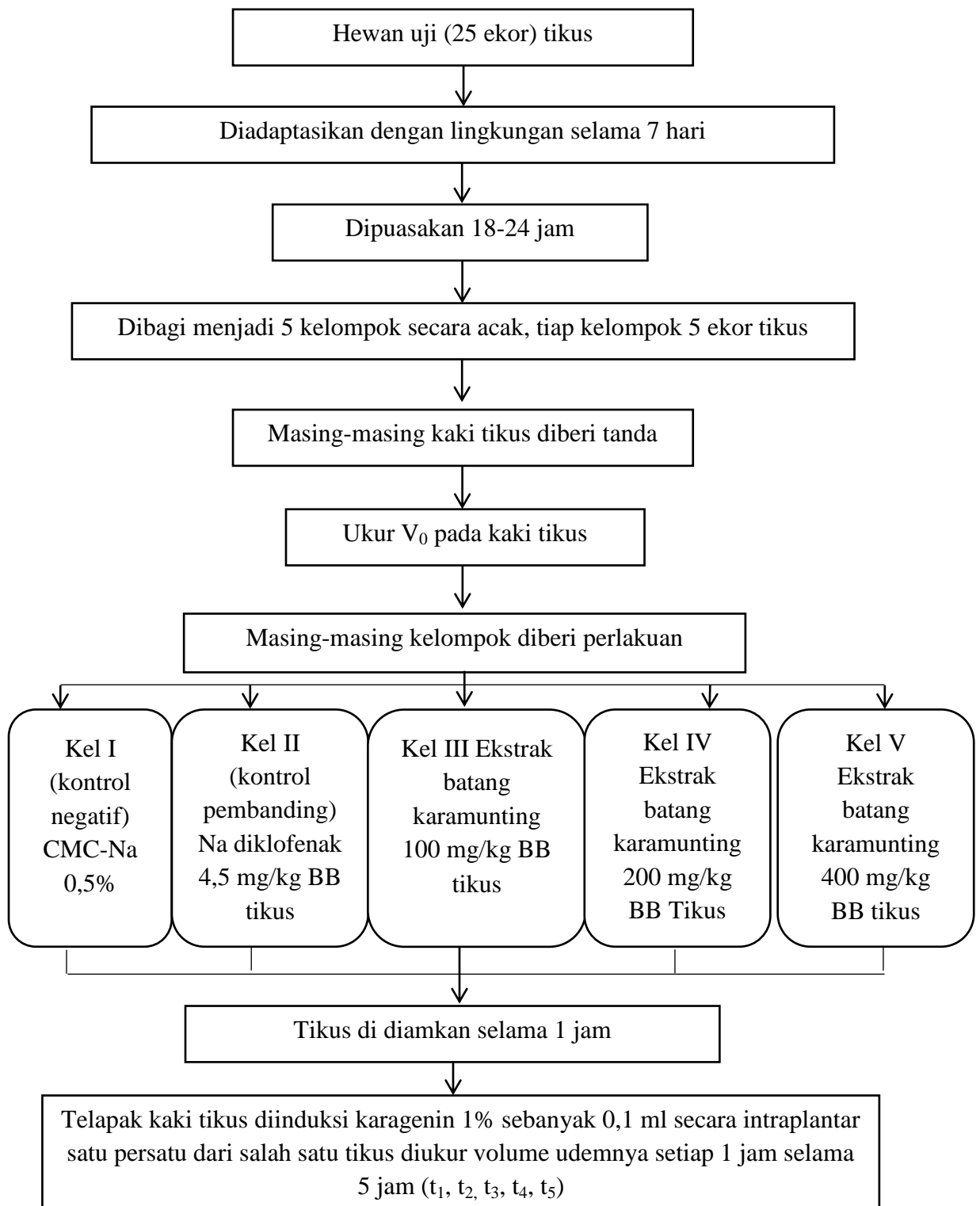
persentase daya antiinflamasi dapat di hitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{AUC_k - AUC_p}{AUC_k} \times 100\%$$

Setelah hasil persentase hambat nyeri (PHN) dan persentase daya antiinflamasi dari setiap kelompok diperoleh, lalu dibandingkan antara PHN dan persentase daya antiinflamasi.



Gambar 11. Skema jalannya uji Analgetik





Gambar grafik volume udem vs waktu AUC serta hitungan % daya antiinflamasi

Gambar 12. Skema kerja uji antiinflamasi ekstrak batang karamunting

D. Analisis Hasil

Data yang diperoleh pada penelitian ini adalah waktu reaksi tikus dan volume udem kaki tikus dianalisis secara statistik dengan uji *Shapiro Wilk* untuk mengetahui apakah data yang diperoleh terdistribusi normal atau tidak, jika data terdistribusi normal ($p < 0,05$) maka dilanjutkan dengan menggunakan metode *ANOVA one away* dan dilanjutkan uji *LSD* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan bermakna. Jika data tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$), maka dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Willis* untuk melihat adanya perbedaan. Selanjutnya dilakukan analisis uji korelasi antara PHN dan DAI. Analisis statistik ini menggunakan program *SPPS For windows Release 17*.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Determinasi dan Deskripsi Tanaman Karamunting

Tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) yang telah dideterminasi di Laboratorium Botani Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta. Determinasi didasarkan dengan mencocokkan ciri morfologi terhadap kepustakaan. Determinasi dilakukan untuk mengetahui kebenaran bahan yang diambil dan menghindari kemungkinan terjadinya kesalahan dalam pengumpulan bahan. Hasil determinasi berdasarkan Backer (1965) : 1b – 2b – 3b – 4b – 12b – 14b -17b –18b – 19b – 20b – 21b – 22b – 23b – 24b – 25b – 26b – 27b – 28b – 29b – 30b – 31b – 32b – 74a – 75b – 76b – 333b – 334b – 335b – 366b – 370b – 371b – 372b – 389a – 390b – 391b – 392b. Familia 84. Myrtaceae. 1a – 2b – 3a – 4b – 5b – 6b. 4. *Rhodomyrtus*. 1a. ***Rhodomyrtus tomentosa* (W. Ait.) Hassk.**

Hasil deskripsi tanaman dalam penelitian menunjukkan tanaman batang karamunting sebagai berikut :

Habitus : perdu tegak. Akar : sistem akar tunggang. Batang : percabangan monopodial, berkayu. Daun : Tunggal, berhadapan, jorong sampai bulat memanjang, pangkal runcing, tulang daun menyirip, permukaan atas licin, permukaan bawah berambut pendek, panjang 5-7 cm, lebar 2-3,5 cm, tungkai 3-8 mm. Bunga : Aksilar, tunggal, kadang-kadang 3 bunga berkumpul pada satu tangkai, bunga banci, pentamer, kelopak keabu-abuan, petala merah, elip sampai bulat telur terbalik, bakal buah tenggelam, beruang 3, benang sari banyak. Hasil dapat dilihat pada lampiran 1.

B. Ekstraksi batang karamunting

1. Pengeringan bahan dan pembuatan serbuk batang karamunting

Batang karamunting yang digunakan dalam penelitian diperoleh dari Kota Palangkaraya, Kalimantan Tengah. Batang karamunting yang diambil berwarna coklat, tidak busuk, dan belum berubah warna. Batang karamunting yang sudah

diperoleh dicuci dengan air bersih agar bebas dari kotoran yang menempel, kemudian dikeringkan menggunakan oven. Pengeringan dengan oven pada suhu 40-60⁰ C dianggap lebih menguntungkan karena akan terjadi pengurangan kadar air dalam jumlah besar dalam waktu singkat (Muller *et al.* 2006). Hasil pengeringan batang karamunting dapat dilihat di tabel 1 dan perhitungan rendemen serbuk dapat dilihat pada lampiran 7.

Tabel 1. Hasil pengeringan batang karamunting

Berat batang basah (g)	Berat batang kering (g)	Rendemen (%) b/b
5000	1400	28

2. Hasil pembuatan serbuk batang karamunting

Berat daun kering sebanyak 1400 gram dalam kondisi kering dihaluskan dengan alat penggiling dan blender, lalu diayak dengan ayakan nomor 60. Pembuatan serbuk bertujuan untuk memperhalus permukaan partikel bahan yang kontak dengan pelarut sehingga penyarian dapat berlangsung efektif dan ukuran partikel juga tidak boleh terlalu kecil sebab dikhawatirkan pada saat penyaringan kemungkinan partikel yang terlalu kecil akan lolos dari kertas saring. Berdasarkan tabel 2, rendemen serbuk simplisia yang diperoleh sebesar 57,1%. Perhitungan persen rendemen terdapat pada lampiran 7.

Tabel 2. Rendemen berat serbuk terhadap berat batang kering

Berat kering (g)	Berat serbuk (g)	Rendemen (%) b/b
1400	800	57,1

3. Hasil pembuatan ekstrak etanol batang karamunting

Tabel 3. Rendemen ekstrak etanol batang karamunting

Serbuk batang karamunting (g)	Ekstrak kental (g)	Rendemen (%) b/b
800	153,6	19,2

Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa dari 800 gram bahan serbuk batang karamunting yang dimaserasi dengan etanol 96% diperoleh ekstrak sebanyak 153,6 gram dengan persentase rendemen sebanyak 19,2% perhitungan rendemen ekstrak dapat dilihat dalam lampiran 7.

4. Hasil penetapan kadar air serbuk batang karamunting

Serbuk batang karamunting sebanyak 20 g, diukur kadar airnya dengan alat *Sterling Bidwell* menggunakan xylene. Penetapan kadar air dilakukan untuk memberikan batasan maksimal atau rentang tentang besarnya kandungan air. Hasil penetapan kadar air serbuk batang karamunting dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil penetapan kadar air serbuk batang karamunting

No.	Berat awal (gram)	Volume air (ml)	Kadar air %
1	20,00	1,6	8,00
2	20,00	1,4	7,00
3	20,00	1,4	7,00
Rata-rata ± SD		1,47	7,33±0,58

Tabel 4 menunjukkan hasil penetapan kadar air serbuk batang karamunting dengan persentase rata-rata kandungan kadar air adalah 7,33% kadar air serbuk batang karamunting ini sudah memenuhi persyaratan yang sudah ditetapkan yaitu kurang dari 10%. Kadar air kurang dari 10% dapat menghentikan reaksi enzimatik dan pertumbuhan jamur (Depkes 1985) sehingga dapat meningkatkan mutu serbuk tersebut. Perhitungan kadar air dapat dilihat di lampiran 6.

5. Hasil uji bebas etanol ekstrak batang karamunting

Ekstrak batang karamunting dilakukan uji esterifikasi etanol. Hasil esterifikasi etanol dalam ekstrak batang karamunting dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji bebas etanol ekstrak batang karamunting

Hasil uji	Hasil pustaka
Tidak tercium bau ester yang khas	Bila positif tercium bau ester yang khas pada alkohol

Hasil uji bebas etanol menunjukkan bahwa ekstrak batang karamunting telah bebas etanol 96 % yang ditunjukkan dengan tidak adanya bau ester yang khas dari etanol. Uji bebas etanol bertujuan agar ekstrak yang akan dipakai untuk pengujian pada hewan uji tidak mengandung etanol sehingga tidak mempengaruhi perlakuan ke hewan uji.

6. Identifikasi kandungan kimia ekstrak batang karamunting

Ekstrak batang karamunting yang didapat kemudian diuji kandungan kimia yang terkandung di dalamnya, untuk membuktikan kebenarannya diuji sebagai berikut :

Tabel 6. Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak batang karamunting secara kualitatif

Senyawa	Pereaksi	Hasil berdasarkan pustaka	Hasil identifikasi ekstrak	Keterangan
Flavonoid	Mg + alkohol:HCl (1:1) + amil alkohol	Positif jika ditunjukkan dengan warna merah/kuning/jingga pada amil alkohol (Depkes 1978)	Terbentuk warna kuning pada lapisan amil alkohol	+
Alkaloid	Mayer	Positif jika terbentuk endapan putih (Depkes 1978)	Tidak terbentuk endapan putih	-
	Dragendrof	Positif jika terbentuk kekeruhan atau endapan coklat (Depkes 1978)	Tidak terbentuk endapan coklat	-
Saponin	HCl 2N	Positif jika buih yang menetap 1-10 cm (Depkes 1980)	Terbentuknya buih yang menetap setinggi 3 cm	+
Triterpenoid	Liebermann Burchard (1:1 asam asetat anhidrat : asam sulfat)	Positif jika adanya cincin kecoklatan atau violet pada perbatasan larutan (Sarker 2006)	Terbentuk cincin kecoklatan pada perbatasan larutan.	+
Tanin	FeCl ₃ 1%	Positif jika terbentuk warna hijau kehitaman	Terbentuk hijau kehitaman	+

Berdasarkan hasil identifikasi kualitatif kandungan kimia ekstrak batang karamunting mengandung senyawa flavonoid, saponin, triterpenoid, dan tanin sesuai dengan hasil pengamatan yang telah dilakukan. Sedangkan untuk kandungan alkaloid dinyatakan negatif. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hamid *et al* (2017) menyatakan bahwa senyawa flavonoid paling banyak terkandung dalam tumbuhan karamunting dan ada beberapa senyawa yang lain seperti tanin, triterpenoid, dan glikosida. Batang karamunting memiliki kandungan senyawa kimia yaitu flavonoid dan glikosida (Kusuma 2016). Uji kandungan kimia ini dilakukan di Laboratorium Fitokimia Universitas Setia Budi Surakarta. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak batang karamunting mengandung

flavonoid, triterpenoid, saponin dan tanin. Gambar hasil identifikasi dapat dilihat pada lampiran 5.

C. Hasil Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Batang Karamunting

Metode *Tail flick* adalah metode yang menggunakan alat *Tail flick analgesy-meter*. Alat ini dilengkapi dengan *stopwacth* dan suhu ruangan. Parameter yang digunakan dalam metode ini adalah waktu reaksi yang menimbulkan respon nyeri pada ekor hewan uji (tikus), setelah itu diberikan rangsangan thermal berupa panas dengan suhu tertentu (70°C) yang didapatkan dari aliran listrik pada alat tersebut. Pada uji ini menggunakan 25 ekor tikus terbagi dalam 5 kelompok uji yaitu kontrol negatif, kontrol positif, dan ekstrak batang karamunting dengan variasi dosis yang didapatkan dari hasil orientasi yaitu 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB.

Kontrol positif yang digunakan adalah tramadol. Pemilihan tramadol dikarenakan tramadol adalah analgesik opioid sintetis yang bekerja sentral untuk mengatasi nyeri sedang hingga berat. Secara klinik, tramadol terbukti mempunyai efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan opioid lainnya dalam hal depresi pernafasan, *konstipasi*, dan bahaya *adiksi* (Naharuddin 2013).

Pengujian aktivitas analgetik didapatkan data kuantitatif rata-rata waktu (detik) hewan uji dapat menahan dari rangsangan nyeri dan SD. Hasil dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Waktu rata-rata (detik) aktivitas analgetik

Kelompok perlakuan	Rata-rata waktu (detik)				
	T_0	$\Delta T(T_{30}-T_0)$	$\Delta T(T_{60}-T_0)$	$\Delta T(T_{90}-T_0)$	$\Delta T(T_{120}-T_0)$
I	4,112±0,62	2,96±0,790	2,738±0,754	2,642±1,080	2,60±0,627
II	6,68±0,83	5,426±0,668 ^a	4,452±0,783 ^a	4,172±0,803 ^a	3,516±0,610 ^a
III	4,89±0,68	4,866±0,798 ^{ab}	3,732±0,599 ^{ab}	3,156±0,538	2,642±0,605 ^a
IV	5,19±0,49	4,702±0,819 ^{ab}	3,834±0,475 ^{ab}	3,660±0,594 ^{ab}	3,006±0,415 ^{ab}
V	5,66±0,67	4,332±0,976 ^a	4,098±0,390 ^{ab}	3,568±0,555 ^{ab}	3,268±0,510 ^{ab}

Keterangan :

I : Kontrol (-) CMC Na 0,5%

II : Kontrol (+) tramadol

III : Ekstrak dosis 100 mg/Kg BB tikus

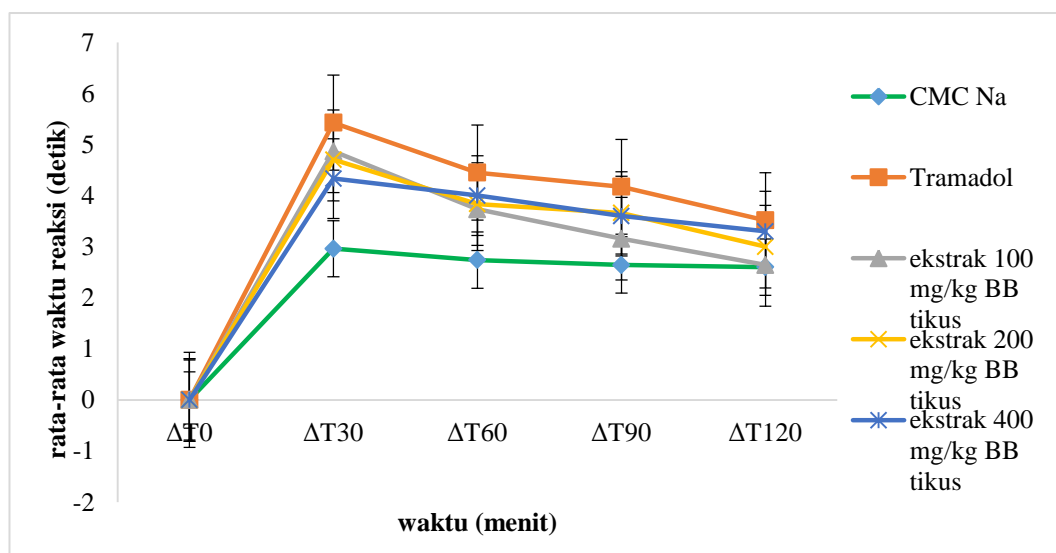
IV : Ekstrak dosis 200 mg/Kg BB tikus

V : Ekstrak dosis 400 mg/Kg BB tikus

a : berbeda bermakna dengan kontrol negatif ($p < 0,05$)

b : tidak terdapat perbedaan bermakna dengan kontrol positif ($p > 0,05$)

Pemberian ekstrak batang karamunting terbukti mampu memperlama waktu reaksi dan berbedaan secara signifikan dengan kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak batang karamunting memiliki aktivitas analgetik. Secara statistik pada menit ke 120 dengan uji LSD, dihasilkan bahwa kelompok dosis ekstrak 200 dan 400 mg/Kg BB memiliki waktu reaksi yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif, artinya peningkatan dosis menyebabkan peningkatan waktu reaksi. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol batang karamunting dapat memberikan aktivitas analgetik yang setara dengan kontrol positif tramadol. Oleh karena sebab itu, dosis ekstrak batang karamunting yang efektif sebagai analgetik adalah pada dosis 400 mg/Kg BB.



Gambar 13. Grafik waktu reaksi rangsang nyeri (detik) setelah pemberian sediaan uji

Berdasarkan gambar 13 kelompok negatif (CMC Na), kelompok positif (Tramadol), dan kelompok perlakuan ekstrak batang karamunting pada menit ke 30 mengalami peningkatan reaksi tikus menahan rangsangan nyeri. Kelompok negatif (CMC Na) memberikan data waktu reaksi tikus menahan rangsangan nyeri yang sangat berbeda dibandingkan kontrol uji yang lain. Hal ini disebabkan CMC-Na tidak mempunyai aktivitas analgetik. Kelompok positif (tramadol) pada menit ke 30, ekstrak dosis 100 mg/Kg BB tikus, 200 mg/Kg BB tikus, dan 400 mg/Kg BB tikus memiliki rata-rata waktu reaksi rangsangan nyeri yang tinggi dibandingkan dengan kontrol negatif setelah pemberian obat secara peroral.

Kelompok kontrol positif yang diberikan tramadol mengalami peningkatan reaksi pada menit ke-30 setelah pemberian sediaan uji. Hal ini menunjukkan bahwa kontrol positif (tramadol) mempunyai waktu absorpsi yang cepat dan dapat memberikan efek analgesik. Dosis ekstrak 100 mg/Kg BB tikus, ekstrak 200 mg/Kg BB tikus dan ekstrak 400 mg/Kg BB tikus mengalami peningkatan pada menit ke-30 dan mampu menahan nyeri hingga mencapai puncak pada menit ke-60, sedangkan pada menit ke-90 ekstrak 100 mg/kg BB tikus mengalami penurunan hingga menit ke-120, hal ini mungkin disebabkan efek ekstrak yang berfungsi menahan rasa nyeri mulai berkurang pada rentang waktu yang lama. Berbeda dengan ekstrak 200 mg/Kg BB tikus dan 400 mg/Kg BB tikus yang mampu menahan rasa nyeri hingga menit ke-120. Peningkatan reaksi rangsang nyeri yang berbeda pada setiap perlakuan menunjukkan adanya hambatan nyeri yang berbeda pula.

Persentase peningkatan hambatan nyeri adalah besarnya kemampuan senyawa uji dalam mengatasi rasa nyeri akibat reaksi nyeri yang diberikan. Semakin besar dosis yang diberikan maka semakin lama juga reaksi yang mampu ditahan oleh hewan uji selama disinari inframerah oleh alat *Tail flick analgesy-meter*. Data persen hambatan nyeri (PHN) pada kelompok dosis ekstrak batang karamunting dan kontrol positif dapat dilihat pada tabel 8 lampiran 11.

Tabel 8. Persentase hambatan nyeri (PHN)

Kelompok perlakuan	Persentase hambat nyeri (PHN)
	Rata-rata \pm SD
II	67,07 \pm 1,56
III	33,42 \pm 2,519 ^a
IV	44,75 \pm 2,62 ^a
V	54,21 \pm 3,52 ^a

Keterangan :

II : Kontrol (+) tramadol

III : Ekstrak dosis 100 mg/Kg BB tikus

IV : Ekstrak dosis 200 mg/Kg BB tikus

V : Ekstrak dosis 400 mg/Kg BB tikus

a : berbeda bermakna dengan kontrol positif ($p < 0,05$)

Daya aktivitas analgesik pada sediaan uji ditunjukkan dengan persentase hambat nyeri yang diberikan lebih besar atau sama dengan 50% dari kelompok kontrol negatif, maka dianggap efektif sebagai analgesik (Siratik *et al.* 1993). Dari

tabel diatas persentase hambat nyeri yang dihasilkan oleh ekstrak dosis terendah 100 mg/Kg BB tikus adalah 33,42% dan ekstrak dosis 200 mg/Kg BB tikus adalah 44,75%. Hal ini menunjukkan bahwa pada dosis sebesar 100 mg/Kg BB tikus dan 200 mg/Kg BB tikus belum memberikan efek analgesik disebabkan nilai prosentase <50%. Ketiga variasi dosis ekstrak yang memiliki prosentase hambatan nyeri terbesar adalah dosis 400 mg/Kg BB tikus yaitu sebesar 54,21%, tetapi berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol positif (tramadol yang memiliki prosentase hambatan nyeri sebesar 67,07%).

Pemberian ekstrak etanol batang karamunting terbukti mampu meningkatkan rata-rata reaksi sebagai respon hambat nyeri. Hasil secara statistik dengan uji *Saphiro-Wilk* (lampiran 16) persentase peningkatan hambat nyeri terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan uji *levne* diperoleh nilai signifikansi 0,146 ($p > 0,05$) artinya varian data homogen. Kemudian dilanjutkan dengan uji *one way ANOVA* dimana hasil menunjukkan bahwa $p = 0,00$ ($p < 0,05$) berarti terdapat perbedaan bermakna bahwa kelompok kontrol positif berbeda bermakna dengan kelompok dosis 100, 200, dan 400 mg/Kg BB. Hal tersebut berarti bahwa tramadol dan variasi dosis ekstrak batang karamunting memiliki efek analgetik pada tikus putih jantan galur wistar. Hasil analisis statistik menunjukkan ketiga kelompok dosis (100 mg, 200 mg, dan 400 mg/kg BB tikus) belum mampu memberikan efek analgesik karena ketiganya berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif. Hal ini disebabkan oleh pemilihan kontrol pembanding tramadol yang memiliki efek analgetik terlalu kuat, sehingga tidak sebanding dengan kelompok ekstrak.

Ekstrak etanol batang karamunting memiliki aktivitas analgesik karena mengandung senyawa yang dapat berefek sebagai analgesik, tetapi kemampuannya tidak sebanding dengan tramadol. Senyawa yang terkandung dalam batang karamunting yaitu flavonoid, tanin, saponin, dan triterpenoid. Saponin dikelompokkan berdasarkan aglikonnya yaitu saponin triterpenoid dan saponin steroid, kedua senyawa tersebut mempunyai aktivitas antiinflamasi, analgesik, dan sitotoksik (Gotama *et al.* 1999). Saponin diduga memiliki efek analgesik dengan cara menghambat sintesis PGE2. Mekanisme flavonoid dapat melalui beberapa

jalur yaitu penghambatan aktivitas enzim COX dan lipooksigenase secara langsung juga menghambat biosintesis eikosanoid dan leukotrien yang merupakan produk akhir jalur COX dan lipooksigenase (Dewi 2017). Menurut Mohan *et al.* (2012) flavonoid juga bekerja menghambat degranulasi neutrofil sehingga akan menghambat pengeluaran sitokin, radikal bebas, serta enzim yang berperan dalam peradangan. Steroid bekerja dengan cara menghambat fosfolipase dan mencegah lipooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin maupun leukotrien terhambat (Katzung 2002; Tjay dan Raharja 2007). Steroid bekerja menimbulkan aktivitas analgetik dengan cara menekan enzim fosfolipase sehingga pembentukan mediator-mediator inflamasi dapat dihambat (Dhara *et al.* 2000). Tanin memiliki aktivitas analgetik dengan menghambat *cyclooxygenase-1* (Dewantara. 2011).

D. Hasil Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Batang Karamunting

Pengujian efek antiinflamasi menggunakan metode *Rat hind paw oedema* atau pembentukan radang buatan pada telapak kaki belakang tikus putih jantan. Metode ini dipilih karena edema atau radang merupakan salah satu gejala inflamasi yang dapat digunakan sebagai parameter untuk mengukur potensi antiinflamasi suatu senyawa. Potensi antiinflamasi diukur berdasarkan kemampuan senyawa tersebut untuk menghambat dan mengurangi terjadinya radang. Selain itu, metode ini sederhana, tidak membutuhkan keahlian serta mudah pelaksanaannya.

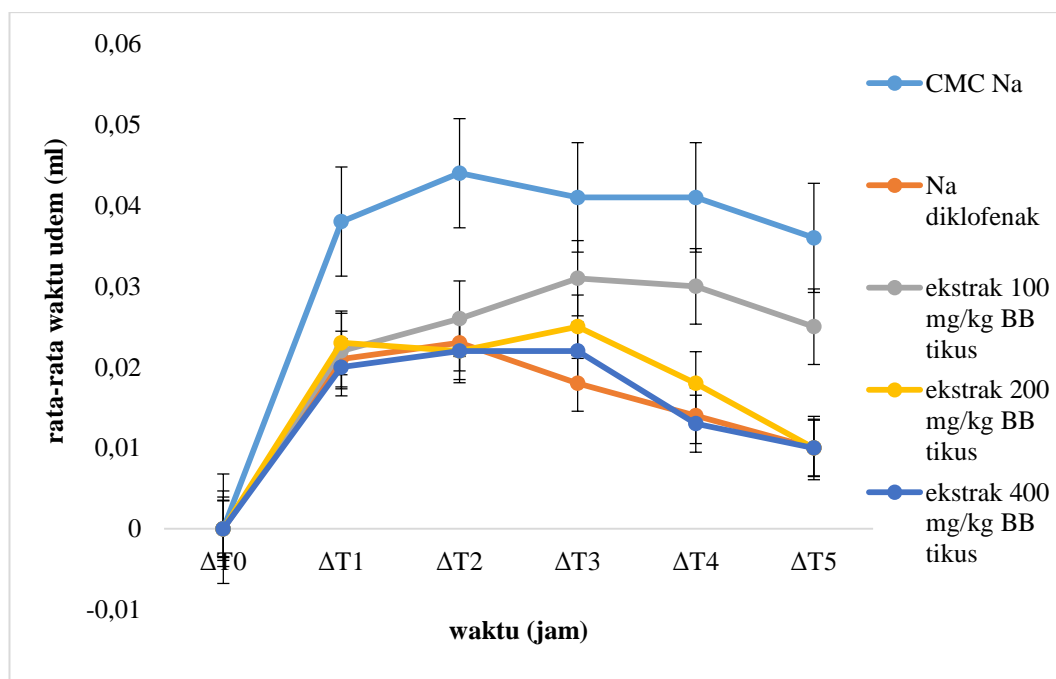
Pada penelitian ini radang dibuat dengan menginduksi telapak kaki tikus dengan larutan karagenin 1% b/v sebanyak 0,1 ml, akan menyebabkan edema yang terbentuk setelah tiga puluh menit. Karagenin dibagi menjadi tiga jenis, yaitu kappa karagenin, iota karagenin, dan lambda karagenin. Pada penelitian ini menggunakan jenis karagenan lambda. Karagenan dipilih untuk menguji efek antiinflamasi karena bersifat antigenik dan tidak menimbulkan efek sistemik (Chakraborty *et al.* 2004). Volume edema diukur sebelum dan sesudah pemberian zat yang diuji dengan menggunakan alat *Pletysmograph*. Pada uji ini menggunakan 25 ekor tikus terbagi dalam 5 kelompok uji yaitu kontrol negatif,

kontrol positif, dan ekstrak batang karamunting dengan variasi dosis yang didapatkan dari hasil orientasi yaitu 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB.

Pengujian efek antiinflamasi didapatkan data kuantitatif rata-rata penurunan volume udem pada telapak kaki tikus, hasil perlakuan dapat dilihat pada tabel 9 dan diplotkan pada gambar 2.

Tabel 9. Hasil perhitungan rata-rata volume udem pada telapak kaki tikus

Kelompok perlakuan	jam ke 0 (ml)	jam ke 1 (ml)	jam ke 2 (ml)	jam ke 3 (ml)	jam ke 4 (ml)	jam ke 5 (ml)
CMC Na 0,5%	0,013±0,004	0,038±0,002	0,044±0,005	0,041±0,007	0,041±0,005	0,036±0,005
Na diklofenak	0,016±0,005	0,021±0,002	0,023±0,003	0,018±0,006	0,014±0,004	0,01±0
Dosis 100 mg/kg BB tikus	0,018±0,004	0,022±0,004	0,026±0,003	0,031±0,002	0,03±0,006	0,025±0,005
dosis 200 mg/kg BB tikus	0,014±0,014	0,023±0,003	0,022±0,005	0,025±0,004	0,018±0,004	0,01±0
dosis 400 mg/kg BB tikus	0,018±0,004	0,02±0,003	0,022±0,003	0,022±0,003	0,013±0,005	0,01±0,002



Gambar 14. Hasil uji efek antiinflamasi dengan metode induksi karagenan

Kelompok kontrol negatif mempunyai volume udem lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lain yang juga diinduksi karagenin. Hal ini dikarenakan CMC merupakan suatu *suspending agent* yang tidak mempunyai aktivitas antiinflamasi. Pada kelompok negatif volume telapak kaki tikus terus

meningkat mulai jam ke 1 sampai jam ke 5. Karagenin diketahui dapat menimbulkan respon inflamasi akut dalam tiga fase. Fase utama dimediasi oleh histamin dan *5-hydroxytryptamin* (serotonin), fase kedua dimediasi oleh bradikinin, dan fase terakhir yang diinduksi prostaglandin (Winyard & Willoughby 2003). Respon inflamasi karagenin melalui tiga fase tersebut dapat dilihat dari peningkatan ukuran udem berkembang cepat dan bertahan pada volume maksimal sekitar 5 jam setelah induksi (Morris 2003).

Pada kelompok kontrol positif yang diberikan natrium diklofenak dengan dosis 0,45 mg/200 g BB volume telapak kaki tikus meningkat pada jam ke 1, volume telapak kaki tertinggi terjadi pada jam ke 2, lalu volume tersebut menurun hingga jam ke 5. Hal ini menunjukkan bahwa natrium diklofenak memberikan efek terapi yang baik berupa hambatan edema yang terjadi pada jam ke 3. Natrium diklofenak merupakan obat AINS yang bekerja menghambat enzim siklooksigenase yang berperan dalam metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin (Tjay dan Kirana 2002), mediator prostaglandin dibentuk 3 jam setelah induksi lambda karagenan (Morris 2003). Absorpsi natrium diklofenak berlangsung cepat dan lengkap, natrium diklofenak terikat 99% pada protein plasma, mengalami *First-pass effect* sebesar 40-50% dan memiliki waktu paruh 1-2 jam, onset 30 menit dan durasi 8 jam (Katzung 2007).

Ekstrak batang karamunting pada dosis 200 mg/Kg BB tikus dan dosis 400 mg/Kg BB tikus menunjukkan efek antiinflamasi yang ditunjukkan dengan adanya penurunan udem pada jam ke 3 sampai dengan jam ke 5 secara drastis sama seperti kontrol positif (Na diklofenak). Sedangkan pada ekstrak 100 mg/Kg BB tikus pada jam ke 1 mengalami kenaikan hingga ke 3 dan menunjukkan arti berbeda bermakna dengan kontrol positif. Efek antiinflamasi yang ditimbulkan oleh ekstrak batang karamunting dimungkinkan karena adanya kandungan flavonoid, saponin, dan tanin dalam ekstrak.

Dari kurva volume udem akan dihitung luas area dibawah kurva (AUC). nilai AUC dapat menunjukkan perbedaan antara kontrol dan perlakuan. Dengan adanya nilai AUC dapat dihitung daya antiinflamasi dari masing-masing kelompok. Daya antiinflamasi (DAI) yang dimaksud adalah kemampuan bahan uji

untuk mengurangi pembengkakan kaki hewan uji akibat adanya udem dari pemberian karagenan. Hasil harga AUC dan persen daya antiinflamasi dapat dilihat pada tabel 10.

Tabel 10. Hasil perhitungan AUC

kelompok perlakuan	Rata-rata AUC \pm SD	Rata-rata % Daya Antiinflamasi \pm SD
I	0,037 \pm 0,0026 ^b	-
II	0,016 \pm 0,0019 ^a	60,518 \pm 7,060
III	0,0243 \pm 0,0022 ^{ab}	34,246 \pm 2,853 ^b
IV	0,0185 \pm 0,0012 ^a	49,842 \pm 3,495
V	0,018 \pm 0,0015 ^a	51,774 \pm 5,528

Keterangan :

I : Kontrol (-) CMC Na 0,5%

II : Kontrol (+) Na-diklofenak

III : Ekstrak dosis 100 mg/Kg BB tikus

IV : Ekstrak dosis 200 mg/Kg BB tikus

V : Ekstrak dosis 400 mg/Kg BB tikus

a : ada perbedaan bermakna dengan kontrol negatif ($p < 0,05$)

b : ada perbedaan bermakna dengan kontrol positif ($p < 0,05$)

Harga AUC yang terbesar sampai terkecil adalah kontrol negatif CMC 1%, ekstrak etanol batang karamunting dosis 100 mg/Kg BB tikus, ekstrak 200 mg/Kg BB tikus, ekstrak 400 mg/Kg BB tikus, dan kontrol positif Na diklofenak.

Dari hasil uji *Shapiro-wilk* data total AUC tiap tikus menunjukkan data terdistribusi normal dengan nilai signifikansi ($p > 0,05$), dan homogen dengan nilai signifikansi (0,5011) dilanjutkan uji *one way ANOVA* diperoleh nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) artinya menunjukkan perbedaan bermakna bahwa kelompok negatif berbeda makna dengan kelompok kontrol positif, kelompok dosis 200 mg/kg BB tikus, dan kelompok dosis 400 mg/kg BB tikus. Hal tersebut berarti bahwa natrium diklofenak dan variasi dosis ekstrak batang karamunting memiliki efek antiinflamasi pada tikus putih jantan galur wistar yang di induksi karagenan. Hasil analisis statistik menunjukkan kedua kelompok dosis (100 mg/Kg BB, 200 mg/kg BB tikus dan 400 mg/ kg BB tikus) mampu memberikan efek antiinflamasi karena berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif.

Setelah mendapatkan data AUC dari masing-masing perlakuan, selanjutnya data AUC digunakan untuk menghitung persentase daya antiinflamasi. Semakin kecil nilai dari AUC maka kemampuan menghambat udem semakin baik, sehingga persen daya antiinflamasi semakin besar.

Hasil uji *saphiro wilk* menunjukkan data DAI (daya antiinflamasi) terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan homogen dengan nilai signifikan 0,503 ($> 0,05$). Hasil dari uji *One Way ANOVA* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan dengan nilai signifikan 0,000 ($< 0,05$) dilanjutkan dengan uji LSD hasilnya menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan. Kelompok ekstrak etanol batang karamunting dosis (200 mg/Kg BB dan 400 mg/Kg BB) terdapat perbedaan tidak bermakna dengan kontrol positif sehingga membuktikan bahwa kelompok ekstrak batang karamunting dapat berefek sebagai antiinflamasi. Kelompok ekstrak etanol batang karamunting dosis 200 mg/kg BB sebanding dengan kelompok kontrol positif natrium diklofenak.

Hasil identifikasi senyawa pada ekstrak etanol batang karamunting mengandung flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kusuma *et al* (2016) senyawa yang memberikan efek antiinflamasi adalah flavonoid sehingga pada penelitian ini yang diduga sebagai antiinflamasi adalah flavonoid. Flavonoid dapat menghambat enzim-enzim oksidatif diantaranya adalah siklooksigenase (Reynertson 2007). Penghambatan jalur COX dan lipooksigenase secara langsung juga menyebabkan penghambatan biosintesis eikosanoid dan leukotrien (Muller 2005). Dari beberapa senyawa dalam karamunting yang mempunyai efek farmaologi salah satunya luteolin. Luteolin dapat menghambat COX-2 sehingga prostaglandin tidak terbentuk dimana prostaglandin merupakan mediator terjadinya nyeri (Miguel 2009). Mueller (2005) menduga bahwa flavonoid dapat menghambat enzim c-AMP fosfodiesterase sehingga kadar c-AMP dalam sel mast meningkat dengan demikian kalium dicegah masuk ke dalam sel yang berarti juga mencegah pelepasan histamin. Senyawa lain yang efektif sebagai antiinflamasi yaitu tanin. Tanin mempunyai aktivitas antioksidan. Senyawa saponin yang terdapat di batang karamunting diduga berinteraksi dengan banyak membran lipid, seperti fosfolipid yang merupakan prekursor prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya (Pelegri *et al.* 2012). Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya oleh Hidayati

(2008) yang membuktikan bahwa saponin memiliki efek anti inflamasi terhadap tikus yang diinduksi karagenan.

E. Hubungan hasil antara PHN (Persen hambatan nyeri) dan %DAI (Daya antiinflamasi)

Koefisien korelasi sederhana menunjukkan seberapa besar hubungan yang terjadi antara dua variabel. Nilai korelasi (r) berkisaran antara 1 sampai -1, nilai semakin mendekati 1 atau 1 berarti hubungan antara dua variabel semakin kuat, sebaliknya nilai mendekati 0 berarti hubungan antara dua variabel semakin lemah. Nilai positif menandakan hubungan yang positif atau searah dan tanda negatif menandakan hubungan yang negatif atau berlawanan.

Tabel 13. Hasil Persentase hambat nyeri (PHN) dan Daya antiinflamasi (DAI)

Kelompok perlakuan	Korelasi	Signifikansi
Ekstrak 100 mg/Kg BB	-0,064	0,059
Ekstrak 200 mg/Kg BB	-0,013	0,983
Ekstrak 400 mg/Kg BB	-0,689	0,198

Berdasarkan uji korelasi ekstrak dosis (100, 200, dan 400 mg/Kg BB) terlihat bahwa nilai signifikansi dari semua kelompok ($p > 0,05$) maka H_0 diterima, yang artinya nilai PHN tidak mempunyai hubungan yang signifikan dengan nilai DAI pada semua kelompok. Kelompok ekstrak 100 dan 200 mg/Kg BB diperoleh angka koefisien korelasi sebesar -0,064 dan -0,013. Dari hasil ini menunjukkan bahwa hubungan antara Nilai PHN dengan nilai DAI bersifat negatif dan berbanding terbalik. Artinya semakin tinggi nilai PHN akan diikuti dengan semakin rendahnya nilai DAI. Angka korelasi tersebut menjelaskan bahwa ada hubungan yang sangat lemah. Sedangkan untuk kelompok ekstrak dosis 400 mg/Kg BB menunjukkan angka koefisien sebesar -0,689, sehingga hubungan bersifat negatif dan berbanding terbalik. Artinya, jika nilai PHN bertambah maka nilai DAI menurun. Angka korelasi tersebut menjelaskan bahwa ada hubungan negatif yang kuat antara nilai PHN dan DAI pada ekstrak 400 mg/Kg BB.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Hasil penelitian uji aktivitas analgetik dan antiinflamasi ekstrak etanol batang karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) terhadap tikus jantan galur wistar dapat disimpulkan sebagai berikut :

Pertama, ekstrak etanol batang karamunting tidak dapat memberikan efek analgetik tetapi dapat memberikan efek sebagai antiinflamasi terhadap tikus putih galur wistar.

Kedua, ekstrak etanol batang karamunting pada dosis 200 dan 400 mg/kg BB memiliki efek antiinflamasi pada tikus putih jantan galur wistar.

Ketiga, ekstrak etanol batang karamunting memiliki hubungan negatif yang kuat antara analgetik dan antiinflamasi pada dosis 400 mg/kg BB pada tikus jantan galaur wistar.

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan penelitian tentang aktivitas analgetik dengan metode pengujian analgetik lainnya seperti metode rangsang zat kimia dan metode Woolfe-mac Donald.

Kedua, perlu dilakukan penelitian tentang aktivitas antiinflamasi dengan metode pengujian inflamasi lainnya seperti metode penghambatan adhesi leukosit, metode iritasi pleuram dan metode eritema akibat induksi ultraviolet.

Ketiga, perlu dilakukan uji secara *in vitro* untuk mengetahui senyawa yang berperan sebagai antiinflamasi dan analgetik.

Keempat, perlu dilakukan penelitian aktivitas analgetik dengan memilih kontrol pembanding yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- [Depkes RI]. 1985. Cara Pembuatan Simplisia. Jakarta: Departemen kesehatan Republik Indonesia.
- [DepKes RI]. 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 1-11.
- [DepKes RI]. 1987. *Analisa Obat Tradisional. Jilid I*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- [DepKes] Departemen Kesehatan. 1986. *Sedian Galenik*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [DepKes] Departemen Kesehatan. 2000. *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*. Jakarta : Direktorat Jendral, Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan Bakti Husada.
- Alfi. 2010. Uji efek analgetik dan antiinflamasi ekstrak etanol 70% daun sirih (*Piper betle Linn*) secara *in vivo* [Skripsi]. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah.
- Anjelisa, Z.P., Hasibuan & Nainggolan A. (2007), Penentuan Sifat Kimia Fisika Senyawa Alkaloids Hasil Isolasi dari Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides Linn*), *Jurnal Penelitian MIPA*, 1(1),20-22.
- Anonim. 2000. *Parameer Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Edisi ke-1. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Ansel H C. 1989. *Pengantar bentuk sediaan Farmasi*. Ed IV. Penerjemah; Faida Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia. hlm : 605-619
- Anwar, ., Soediro, I., Suganda, A.G. (1986). *Pemeriksaan Pendahuluan Senyawa Kimia Daun Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa (W.AIT), Myrtaceae)*. Deprtemen Farmasi ITB. Bandung
- Apriyantono, Anton *et al*. 1989. *Analisis Pangan*. Bogor: IPB-press
- Backer C.A. & Brink R.C.B. (1995): *Flora of Java (Spermatophytes only)*. N.V.P. Noordhoff-Groningen – The Netherlands.
- Backer, C. A, R.C Backhuizen Van Den Brink Jr. 1963. *Flora of Java (Spermathophytes only)*. N. V. P Noordhoff, Groningen, The Netherlands, pp. 335-336.

- Bailey, L. H. 1930. *The Standart Cylopedia of Horticulturae*. The Macmillan Company. 3.
- Ballitro. 2008. *Teknologi Penyiapan Simplisia Terstandar Tanaman Obat*. 23 oktober 2013.
- Bhushan MS, Rao CH, Ojha SK, Vijayakumar M, Verma A. 2010. An analytical review of plants for anti diabetic activity with their phytoconstituen & mechanism od action. *LIPJR*, Issue 1, Vol 1.
- Burkill, I. H. (1966). *A Dictionary of Economic Product of The Malay Peninsula Vol. II*. Kuala Lumpur, Malaysia: Government of Malaysia and Singapore by The Ministry of Agriculture and Cooperatives.
- Chakraborty, A. R.K.B.04. Preliminary studies on anti- Th. I singh. 20 analgesic of *Spilanthes* inflammatory and nental animal models. *Indian Journal acmella* in experin 148-150. *Pharmacology* 36 (3) : 2005. *Carrageenan*
- Cherry, C.H., (2011), *Downy Rose Myrtle, Rhodomyrtus tomentosa*, Departemen of Employment, Economic Developmenr and innovation, Biosecurity Qeensland.
- Chippada SC, Sharan SV, Srinivasa RB, Meena V. 2011. *Invitro Antiinflamatory Activity of Methanolic Extract of Centella asiatica by HRBC Membrane Stabilization*. *RASAYAN Journal Chemistry*. 4(2) ; 457-460.
- Corwin, Elizabeth J, 2008, *Handbook of pathophysiology 3th edition*. Philadelphia, Lippincort Williams & Wilkins.
- Corwin, Elizabeth J. 2008. *Handbook of Pathophysiology*. Ed ke-3. Philadelpia: Lippincort Williams & Wilkins. hlm 138-143.
- Cronquist, A. 1981. *An Intergrated System of Clasification of Flowering Plants*. New York : Columbia University Press.
- Dewantara Candra. 2011. *Efek Analgetik Ekstrak Etanol Gandarusa (Jusrici gendarussa) pada Mencit Swiss Webster Jantan yang Diinduksi Rangsang Termis*. Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha. Bandung.
- Dewantara Candra. 2011. *Efek Analgetik Ekstrak Etanol Gandarusa (Justicia gendarussa) pada Mencit Swiss Webster Jantan yang Diinduksi Rangsang Termis*. Karya Tulis Ilmia Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha. Bandung.
- Dewi F J S U. 2017. Uji aktivitas analgesik ekstrak daun leuncha (*Solanum nigrum* L.) dengan metode *Tail Flick* dan *Writhing Test*. [Skripsi]. Surakarta; Universitas Setia Budi.

- Dewoto, (2007). Pengembangan Obat Tradisional Indonesia Menjadi Fitofarmaka. Jakarta : FKUI. *Maj Kedokt Indon*, Volum : 57, Nomor : 7.
- Dhara AK, Sub V, Sen T, Pal S and Chaudhuri AK. Preliminary studies on the antiinflammatory and analgesic activity of methanolic fraction of the root of *tragia involucrate*. 2000; *J. Ethnopharmacol*:72:265-8.
- Dipiro T. J., Talbert L. R., et al. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiology Approach*. United State of Amerca : The McGraw-Hill Companies, Inc. 1505-1511.
- Ditjen POM. 1986. *Sediaan galenik*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. hlm 10-11.
- Doloksaribu R. 2009. Isolasi Senyawa Flavonoid Dari Tumbuhan Harimonting (*Rhodomyrtus tomentosa* W.Ait). Medan : Universitas Sumatera Utara.
- DymikoW. 2003. Efek antiinflamasi perasan kerin buah (*Morinda Citrifolia* Linn). Secara peroral pada tikus putih. *Hayati* 9:53-55.
- Falodum A, Igbe I, Erharuyi O, Agbanyin O. J., 2013. Chemical Characterization, Anti inflammatory and Analgesic Properties of *Jatropha Multifida* Root Bark. Nigeria *J. Appl. Sci. Environ. Manage. Sept 2013* Vol. 7 (3) 357-362.
- Fardhani H.L., 2014, Pengaruh Metode Ekstraksi Secara Infundasi Dan Meserasi Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) Terhadap Kadar Flavonoid Total, *Universitas Gadjah Mada*, 296344
- Frazier, W.C. and D.C. Westhoff. 1978. *Food Microbiology*. Mc Graw-Hill Book Company, New York.
- Goodman dan Gilman.2008. *Dasar farmakologi terapi*, vol I. Edisi 10 hlm : 666-667.
- Gotama IBI, sugiarto S, Nurhadi M, Widiyastuti, wahyono S, Prapti IJ. 1999. Inventaris tanaman obat indonesia. Jilid V. Jakarta : Departemen Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan hlm 147 (8).
- Gunawan D., Mulyani S. 2004. *Ilmu obat alam : Farmakognosi jilid ke-1* Jakarta: Penebar Swadaya. Hlm 9;13;87-90.
- Gunawan, S.G., Setiabudy, R., Nafrialdi, Elsyabeth, editor. 2008.
- Guyton, A. C. 1995. Buku Ajar Kedokteran, Ed ke-7. Jakarta : EGC, Hlm 307.

- Hamid Hinna, Tarique Abdullah, Asif Ali, M. Sarwar Alam, and Ansari. Anti-inflammatory and analgesic Aktiviti of *Uraria Lagopoides*. *Pharmaceutical Biology*, Vol. 42, No. 2, 2017, 114-116.
- Harbone J.B. 1987. *Metode Fitokimia, Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Terbitan Ke-2. Padmawinata K, Soediro I, penerjemah; Bandung; ITB. Terjemahan Dari: *Phytochemichal Methods English* J.K. 1980. *Introduction to Laboratory Animal Science and Technology*. Pergamon. Press. Ltd., Oxford.
- Harbone J.B. 1987. *Metode Fitokimia, Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Terbitan Ke-2. Padmawinata K, Soediro I, penerjemah; Bandung; ITB. Terjemahan Dari: *Phytochemichal Methods English* J.K. 1980. *Introduction to Laboratory Animal Science and Technology*. Pergamon. Press. Ltd., Oxford.
- Harborne, J.B. (1996). *Metode Fitokimia : Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, Terbitan Kedua, terjemah Padmawinata. K dan Soediro, I., Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- Harmita, Maksum. 2005. *Buku Ajar Analisis hayati*. Edisi 2. Jakarta: Departemen Farmasi FMIPA UI.
- Hidayati, dkk. 2008. *Kandungan Kimia dan Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol Lntana camara L. Pda Tikus Putih (Rattus nervegicus L.) Jantan*. *Bioteknologi* 5(1): 10.17.
- Hosseinzadeh H, Younesi HM. 2002. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. Stigma and petal extracts in mine. *BMC Pharmacol*; 7-16 : 2.
- Hou A, Wu Y, Liu Y. Flavone glycosides and an ellagitannin from downy rosemyrtle (*Rhodomytus tomentosa*). *Chin Tradit Herb Drugs* 1999;30:645-7.
- Hui WH, Li MM, Luk K. Triterpenoids and steroids from *Rhodomyrtus tomentosa*. *Phytochemistry* 1975;14(3):833-4.
- Inayati, A 2010. *Uji Efek Analgetik dan Antiinflamasi Ekstrak Etanol 70% Daun Sirih (Piper bite, linn) Secara In Vivo*. Fakultas kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Joeng, D., Woo S.Y., Yanyan Y. 2013. *In Vitro and In Vivo Anti-inflammatory Effect of Rhodomyrtus tomentosa Methanol Extract*. Departement of Herbal Crop Research, National Institutes of Horticultural and Herbal Science, Rural Development Administration, Eumsoeng 369-873. Republic of Korea.

- Katzung B G. 2007. *Basic and clinical pharmacology*. Ed ke-10. McGraw Hill Lange. hlm 566-568.
- Katzung B G. 2010. *Basic and clinical pharmacology*. Ed ke-10. McGraw Hill Lange. hlm 589-612.
- Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Ed ke-8. Jakarta: Salemba Medika. hlm 567.
- Kee. J. L., dan Hayes. E. R. 1996. Farmakologi Pendekatan Proses Keperawatan, edisi 5, diterjemahkan Peter. A., 310-317. Buku Kedokteran EGC. Jarkarta.
- Koeman JH. 1987. *Pengantar Umum Toksikologi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Hlm 77-8
- Kumar V., Cotran Ramzi S., Robbins Stanley L. 2007. *Robbins Buku Ajar Patologi*. Ed ke-7. Vol 1. Jakarta : penerbit Buku Kedokteran EGC. 35-63.
- Kusuma, I. W, Ainiyati, N, Suwinarti, W. 2015. Search for Biological Activities drom an invasive Shrub Species Rose Myrtle (*Rhodomyrtus tomentosa*). *Jurnal Nusantara Bioscience*. 8(1).
- Lattiff, A.M., (1992), *Rhodomyrtus tomentosa (Aiton) Hassk. In Verheij, E.W. M. and Coronel, R.E. (Editors). Plant Resources of South-East Asia No.2, Edible Fruits and Nuts, PROSEA, Bogor Indonesia.*
- Lumbanraja LB. 2009. Skrinning Fitokimia dan Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis L.*) terhadap Radang pada Tikus. <http://repository.usu.ac.id/bitsream/123456789/14501/1/09E02475.pdf> [20 Januari 2015].
- Miguel López-Lázaro, 2009, Distribution and Biological Activities of the Flavonoid Luteolin, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Seville, Spain, 9, 31-59
- Miyake Y, Nojima J. 2006. Skin Cosmetic and Food/drink for cosmetogical Use. Maruzen Pharmaceutical, Hiroshima, Japan.
- Mohamad, J., Maskam, M.F., Abdulla, M.A. Wasiman, I. 2014. *Antioxidant Activity of Rhodomyrtus tomentosa (Kemunting) Fruits and its Effect on Lipid Profile in Induced-cholesterol New Zealand White Rabbits*. *Jurnal Sains Malaysiana*. 43, 3.
- Morris, Christopher J. 2003. *Carragenan-induced Paw Edema in the Rat and Mouse*. In P. G. Winyard and D. A. Willoughy (Ed). *Methods in Molecular Biology*. Volume ke-225.

- Muller, E. W 2006. 'Biochemie.' *Eine Einfuhrung fur Mediziner Und Naturwissenschaftler*. Spektrum.
- Mutschler. Ernest. 1991. *Dinamika Obat*. Edisi V. Di terjemahkan oleh Widiyanto, B dan A.S. Rianti, Institut Teknologi Bandung. Bandung.
- Mycek M.J, Harvey, RA, Champe PC. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Jakarta: Widya medika. Hlm 407-415.
- Naharuddin M. Pengaruh pemberian premedikasi tramadol terhadap durasi ambang nyeri setelah pencabutan gigi [skripsi]. Makassar; FKG Universitas Hassanuddin;2013.
- Nandave, MD., Ojha, S.K., and Arya, D.S., 2006, Should Selective Inhibitors be Used More. *Indian J. Pharmacol.*, 68(3), 281-285.
- Nasution, I. 2014. *Penggunaan Ekstrak Buah Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa Aiton) Hassk) dalam Formula Pewarna Rambut*. Skripsi. Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara : Medan.
- Neal, Michael J. 2016. *Farmakologi Medis*. Edisi Kelima. Erlangga.
- Ningrum R., Elly P., Sukarsono. 2016. *Identifikasi Senyawa Alkaloid Dari Batang Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa) Sebagai Bahan Ajar Biologi Untuk SMA kelas X*. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang.
- Pellegrini, N., Sarfini, M., Colombi, M., Del Rio., D., Salvatore, S., Bianchi, M., & Brighenti, B. (2013). Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oil consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *Journal of Nutrition*, 133. 2812-2819
- Permatasari N. 2012. *Intruksi Kerja Pengambilan Darah, Perlakuan, dan Injeksi pada Hewan Coba*: Universitas Brawijaya, Malang.
- Potter , P.A, Perry, A.G. *bku Ajar Fundamental keperawatan : Konsep proes, dan praktik*. Edisi 4. Volume 2. Alih bahs : Renata Komalasari, dkk. Jakarta. EGC. 2005.
- Pratiwi D. 2012. *Uji Aktifitas Antibakteri Ekstrak Etanolik Tunggal dan Kombinasi Daun Kemangi (Ocimum Sanctum L.) DAN Daun Jeruk Purut (Citrus Hystrix D.C) Terhadap Shigella Dysentriae*. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
- Puspitasari H, Listyawati S, Widiyani T. 2003. *Aktivitas Analgetik Ekstrak Umbi Teki (Cyperus rotundus L.) Pada Mencit Putih (Mus musculus) Jantan*. *Biofarmasi* 1 (2); 50-57

- Putri, A.A., Mulkiya, K., Sadiyah, E.R. 2015. Pengaruh Perbedaan Pelarut Ekstrak Terhadap Kadar Senyawa yang Berpotensi Memiliki Aktivitas Analgesik dari Ekstrak Daun dan Buah Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk.). Prosiding Penelitian SpeSIA. Universitas Islam Bandung : Bandung.
- Rang, H.p., Dale, M.M., Ritter, J.M., and Moore, P.K., 2003, *Pharmacology*, 5th ed., 231-237, 244-250. 562-567, Churchill Livingstone, London.
- Reynertson. 2007. Di dalam Sutrisna EM., Widiyarsari, D. F., Suprpto. 2010. Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etil Asetat Buan Semu Jambu Mete (*Anacardium occidentale L.*) Terhadap Edema Pada Telapak Kaki Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenin. *Biomedika* 2(1):33-37.
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organic Tumbuhan Tinggi*. Edisi VI. Padmawinata K, penerjemah. Bandung: Institut Teknologi Bandung. Terjemahan dari: *The Organic Constituent Of Higher Plants*.
- Rowe Raymond C, Paul J Sheskey, Marian E Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Exipients*. Ed ke-6. London: Pharmaceutical Press. 122-125.
- Rustam, Erlina, dkk. 2007. Efek Anti Inflamasi Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma domestica Val*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi* Vol. 12 No. 2. P.112-115.
- Saifudin, Azis; Rahayu, Viesa dan Teruna, Hilwan Yuda. 2011. *Standarisasi Bahan Obat Alam*. Yogyakarta: Graba Ilmu.
- Samah, Harun, Djamal, Ratnawilis, Abbas, Ginting dan Rasyid. (2008). *Penentuan Kadar Fe dan senyawa Aktif Lainnya Dalam Buah Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa W. Ait) Yang Digunakan Sebagai Obat Anemia Pada Wanita Hamil*. Project Report. Universitas Andalas. (Unpublished).
- Sarker S D, Latif Z, Gray A I. 2006. *Natural Product Isolation*. Ed ke-2. Humana Press. hlm 30-32, 340-342.
- Setyowati WA, Sri RDA, Ashadi, Bakti Mulyani, Cici PR. 2014. Skrining Fitokimis dan Identifikasi Komponen Utama Ekstrak Metanol Kulit Kayu Durian (*Durio zibethinus Murr.*) Varietas Petruk. *Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan VI*. ISBN : 9779373174-0
- Shang JH, Cai XH, Feng T, Zhao YL, Wang JK, Zhang LY, et al. Pharmacological evaluation of Alstonia Printed : 1693–1424 Online : 2089-9157 scholaris: anti-inflammatory and analgesic effects. *J Ethnopharmacol*. 2010;129(2):174-181.

- Singh A & Marar T. 2011. Inhibitory effect of extracts of *syzygium cumini* and *psidium guajava* on glycosidases. *Journal of Cell and Tissue Research* Vol. 11(1) 2535-2539 (2011). ISSN: 0974-0910.
- Sirait, M.2007. *Penentuan Fitokimia Dalam Farmasi*. Bandung: Penerbit ITB.
- Sirait, M.D., D. Hargono, J.R. Wattimena, M. Husin, R.S. Sumadilaga, dan S.O. Santosa. 1993. *Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitofarmaka, Penampisan Farmakologi, Pengujian Fitokima dan pengujian klinik pengembangan dan pemanfaatan obat Bahan Alam*. Jakarta: Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam phytomedica.
- Smith dan Mangkoewidjaja. 1988. *Pemeliharaan Pembiakan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: UI Pres
- Soeksmanto A. 2006. Pengaruh Ekstrak Butanol Buah Tua Mahkota Dewa Halaman 278-79 (7). Vailable from : <http://biodiversitas.mipa.uns.ac.id/D/D070317.pdf>
- Sriningsih dan Agung EW. 2006. Efek Protektif Pemberian Ekstrak Etanol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri L.*) Terhadap Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Magrofag Peritoneum Tikus. Dalam : *Artocarpus Media Pharmaceutica Indonesiana Vol.6 (2)*. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya: 91-96
- Subarnas A, Suwendar, Qowiyyah A. 2008. Panduan Praktikum Farmakologi. Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut. Garut
- Sugiyanto. 1995. *Penuntun Praktikum Farmakologi*. Edisi IV. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Sukandar, Ellin Yulinah, Retnosari, Joseph I sigit, I ketut adnyana. 2000. *Iso Farmakoterapi*. Jakarta;PT. ISFI Penerbitn.
- Suryadinata W., Endah R., Reza A.K. 2016. *Telaah Fitokimia Senyawa Antioksidan dari Ekstrak dan Fraksi Daun Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa (Aiton) Hassk.)*. Bandung : Universitas Islam Bandung.
- Sutomo, Arnida, Hernawati F, Yuwono W. 2010. A Pharmacognostic study of karamunting leaves (*Rhodomyrtus tomentosa*) from Palaihari, South Kalimantan. *Sci Appl Chen* 4: 38-50.
- Syamsudin dan Darmono. 2011. *Buku Ajar Farmakologi Eksperimental*. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hlm.5, 65-67.
- Syukri Y, Saeoudin. 2008. Aktivitas Penghambatan Kerja Kanker Ekstrak Etanol Buah Mahkota dewa vol 5. Halaman 9-11.

- Tan HT dan Rahardja K. 2013. *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Jakarta Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Edisi VI. Hlm 312-319.
- Taurhesia, S, I. Soediro & A. G. Suganda. 1987. *Pemeriksaan Flavonoid dan Minyak Atsiri Daun Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa W.Ait, Myrtaceae)* Dept. Farmasi ITB.
- Tiwari P., Kumar B., Kaur M., Kaur G., Kaur H. 2011. *Phytochemical screening and extraction international pharmaceutical sciecia*. Vol 1. Issue.
- Tjay TH, Rahardja K. 2002. *Obat-obat penting : Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Ed ke-6. Jakarta : PT. Elexmedia Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia. Hlm 321-347.
- Tjay, Tan dan Rahardja K. 2007. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya* Edisi ke VI cetak ke-1. Jakarta : PT Elex Media Komputindo.
- Turner RA. 1965. *Screening Methods in Pharmacology*, 2nd Printing. New York: Academic Press
- Underwood J.C.E. 1999. *Patologi umum dan sistemik*. Ed ke-2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 232-252.
- Vogel H G. 2002. *Drug Discovery and Evaluation : Pharmacological Assays*. Ed ke-2. Germany: Springer. hlm 1047, 1094-1103.
- Voigt R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada. hlm: 4-10, 560-564, 568, 570. Terjemahan: lehburch Der Pharmazeutischen Technology.
- Voigt, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Terjemah oleh Soedani Nerono*. Edisi IV. Gajah Mada University Press. Yogyakarta. 566-567, 570-575.
- Ward, P.A. 2004. *Inflamsi*. Dalam: *Imunologi III*. Penerjemah: Wahab, S. Yogyakarta: GMU Press
- Wibowo, S. dan Gofir, A. 2001, *Farmakoterapi dalam Neurologi*, Edisi I, 113-115, Penerbit Salemba Medika, Jakarta.
- Wilmana PF. 2007. *Analgesik-Antipiretik antiinflamasi NonSTEROID DAN Obat Piri*. Dalam : *Farmakologi dan Terapi*. Edisi IV. Gaiswara S G. Editor. Jakarta : Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Wilson LM., Price SA. 2006. *Patofisiologi Konsep Klinik dan Proses-Proses Penyakit*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. 56-80.

- Wilson LM., Price SA. 2006. *Patofisiologi Konsep Klinik dan Proses-Proses Penyakit*. Jakarta: penerbit Buku Kedokteran EGC. 56-80.
- Winter CA, Risley EA, Nuss GW. 1962. *Carragenan-Induced Udem in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs*. Proc. Soc. Exp. BiolMed.
- Yusuf, H. *Efek analgesia Ekstrak Daun Klausena (Clausena anisata Hook.f) pada Tikus Putih Dengan Metode Rat Tail Flick Test*. Tesis Program Pascasarjana Universitas Sumatera Utara, Medan 2001.
- Zakiyah A. 2015. *Nyeri : Konsep dan penatalaksanaan dalam praktik keperawatan berbasis bukti*. Jakarta : Salemba Medika.

L

A

M

P

I

R

A

N

Lampiran 1. Hasil determinasi tanaman



No : 235/DET/UPT-LAB/31/III/2018

Hal : Surat Keterangan Determinasi Tumbuhan

Menerangkan bahwa :

Nama : Rika Arfiana Safitri

NIM : 20144194 A

Fakultas : Farmasi Universitas Setia Budi

Telah mendeterminasikan tumbuhan : **Karamunting / *Rhidomyrtus tomentosa* (W. Ait.) Hassk.**

Determinasi berdasarkan **Backer : Flora of Java**

1b – 2b – 3b – 4b – 12b – 13b – 14b – 17b – 18b – 19b – 20b – 21b – 22b – 23b – 24b – 25b – 26b – 27a – 28b – 29b – 30b – 31a – 32b – 74a – 75b – 76b – 333b – 334b – 335b – 366b – 370b 371b – 372b – 389a – 390b – 391b – 392b – 393b. familia 84. Myrtaceae. 1a – 2b – 3a – 4b – 5b – 6b. 4. *Rhidomyrtus*. 1a. ***Rhidomyrtus tomentosa* (W. Ait.) Hassk.**

Deskripsi :

Habitus : Perdu tegak.

Akar : Sistem akar tunggang.

Batang : Percabangan monopodial, berkayu,

Daun : Tunggal, berhadapan, jorong sampai bulat memanjang, pangkal runcing, tulang daun menyirip, permukaan atas licin, permukaan bawah berambut pendek, panjang 5 – 7 cm, lebar 2 – 3,5 cm; tangkai daun 3 – 8 mm.

Bunga : Aksilar, tunggal, kadang-kadang 3 bunga berkumpul pada satu tangkai, bunga banci, pentamer, kelopak keabu-abuan, petala merah, elip sampai bulat telur terbalik, bakal buah tenggelam, beruang 3, benangsari banyak.

Pustaka : Backer C.A. & Brink R.C.B. (1965): *Flora of Java* (Spermatophytes only). N.V.P. Noordhoff – Groningen – The Netherlands.



31 Maret 2018

Surat Keterangan Determinasi

Artijah Wirjosoendjojo, SU.

Lampiran 2. Surat Hewan Uji

“ABIMANYU FARM”

√ Mencit putih jantan √ Tikus Wistar √ Swis Webster √ Cacing
 √ Mencit Balb/C √ Kelinci New Zealand

Ngampon RT 04 / RW 04. Mojosongo Kec. Jebres Surakarta. Phone 085 629 994 33 / Lab USB Ska

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sigit Pramono

Selaku pengelola Abimanyu Farm, menerangkan bahwa hewan uji yang digunakan untuk penelitian, oleh:

Nama : Rika Arfiana Safitri

Nim : 20144194 A

Institusi : Universitas Setia Budi Surakarta

Merupakan hewan uji dengan spesifikasi sebagai berikut:

Jenis hewan : Tikus Wistar

Umur : 2-3 bulan

Jenis kelamin : Jantan

Jumlah : 25 ekor

Keterangan : Sehat

Asal-usul : Unit Pengembangan Hewan Percobaan UGM Yogyakarta

Yang pengembangan dan pengelolaannya disesuaikan standar baku penelitian. Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Surakarta, 03 April 2018

Hormat kami



Sigit Pramono

“ABIMANYU FARM”

Lampiran 3. Hasil etikal klirens

12/29/2017

Form A2



HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Dr. Moewardi General Hospital
RSUD Dr. Moewardi



School of Medicine Sebelas Maret University
Fakultas Kedokteran Universitas sebelas Maret

ETHICAL CLEARANCE
KELAIKAN ETIK

Nomor : 1.053 / XII / HREC / 2017

The Health Research Ethics Committee Dr. Moewardi General Hospital / School of Medicine Sebelas Maret
 Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Maret University Of Surakarta, after reviewing the proposal design, herewith to certify
 Surakarta, setelah menilai rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan

That the research proposal with topic :
 Bahwa usulan penelitian dengan judul

**UJI AKTIVITAS ANALGETIK DAN ANTIINFLAMASI EKSTRAK BATANG KARAMUNTING (Rhodomyrtus tomentosa)
 TERHADAP TIKUS JANTAN GALUR WISTAR**

Principal investigator : Rika Arfiana Safitri
 Peneliti Utama : 20144194A

Location of research : laboratorium farmakologi universitas setia budi surakarta
 Lokasi Tempat Penelitian

Is ethically approved
 Dinyatakan layak etik

Issued on : 29 Dec 2017
 Chairman
 Ketua

 Dr. Hari Wijoso, dr., Sp.F.MM
 NIP. 19621022 199503 1 001

Lampiran 4. Foto kegiatan penelitian

Tumbuhan karamunting



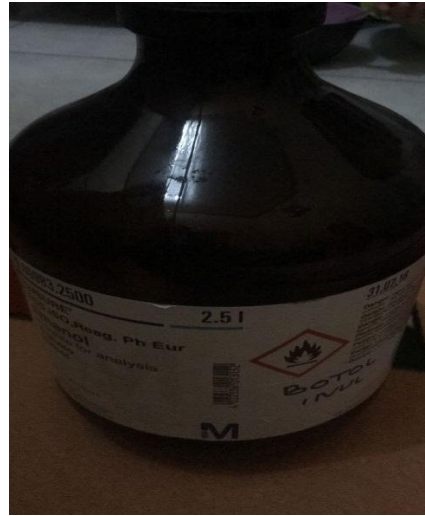
Batang karamunting



Serbuk Batang karamunting



Timbangan



Botol maserasi



Ekstrak kental



Suspensi



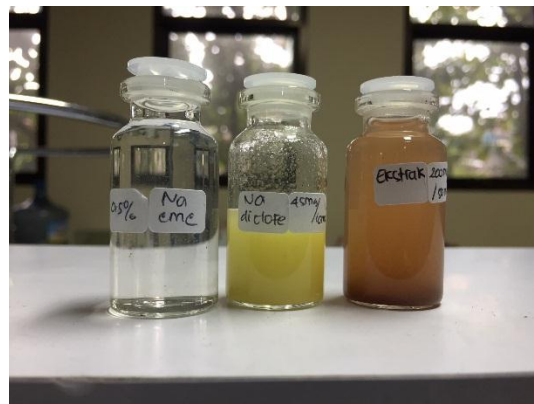
Tramadol



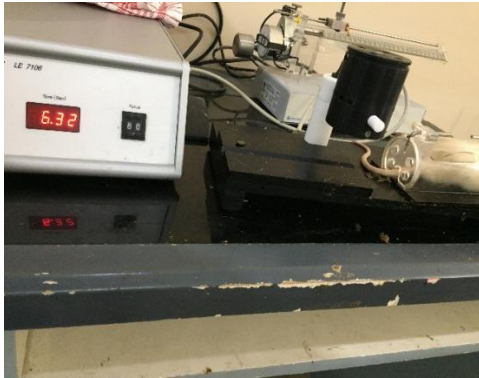
Na diklofenak



Pengukuran kadar air



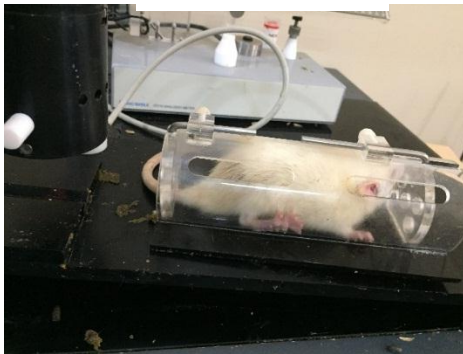
Suspensi



Analgesic meter



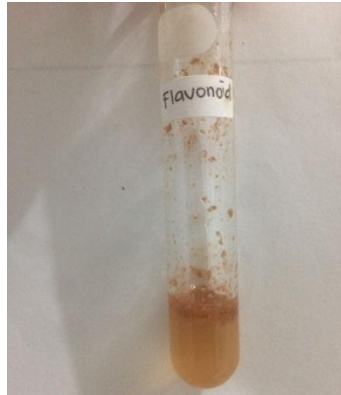
Pletysmograph



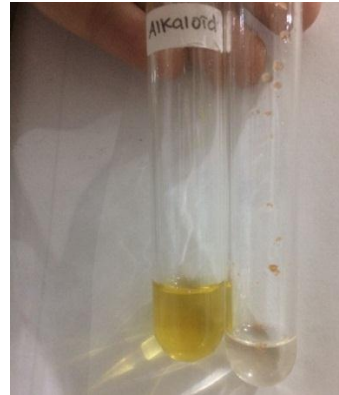
Λ karagenan



Rotarry evaporator

Lampiran 5. Hasil identifikasi kandungan kimia

Identifikasi flavonoid ekstrak batang
karamunting



Identifikasi alkaloid ekstrak batang
karamunting



Identifikasi triterpenoid ekstrak batang
karamunting



Identifikasi saponin ekstrak batang
karamunting



Identifikasi tanin batang karamunting

Lampiran 6. Pengukuran Kadar Air

Berat basah	berat simplisia	Berat serbuk
5000	1400	800 gram

➤ Perhitungan rendemen

$$\text{Rendemen serbuk (\%)} = \frac{\text{berat serbuk}}{\text{berat basah}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen serbuk (\%)} = \frac{800 \text{ g}}{5000 \text{ g}} \times 100\% = 16 \%$$

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{volume air}}{\text{berat serbuk}} \times 100\%$$

1. Berat serbuk 20 gram

$$\text{Volume terbaca} = 1,6 \text{ ml}$$

$$\text{Rendemen} = \frac{1,6 \text{ ml}}{20 \text{ gram}} \times 100\% = 8 \% < 10 \%$$

2. Berat serbuk 20 gram

$$\text{Volume terbaca} = 1,2 \text{ ml}$$

$$\text{Rendemen} = \frac{1,4 \text{ ml}}{20 \text{ gram}} \times 100\% = 7 \% < 10 \%$$

3. Berat serbuk 20 gram

$$\text{Volume terbaca} = 1,2 \text{ ml}$$

$$\text{Rendemen} = \frac{1,4 \text{ ml}}{20 \text{ gram}} \times 100\% = 7 \% < 10 \%$$

Lampiran 7. Perhitungan Rendemen Batang Karamunting

Rendemen berat batang karamunting

Berat batang basah (g)	Berat batang kering (g)	Rendemen (%) b/b
5.000	1400	28

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{berat batang kering}}{\text{berat batang basah}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{1400}{5000} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = 28\%$$

Rendemen berat serbuk terhadap berat batang kering

Berat kering (g)	Berat serbuk (g)	Rendemen (%) b/b
1400	800	57,1

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{berat serbuk}}{\text{berat batang kering}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{800}{1400} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = 57,1 \%$$

Rendemen ekstrak etanol batang karamunting

Serbuk batang karamunting (g)	Ekstrak kental (g)	Rendemen (%) b/b
800	153,6	19,2

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{berat ekstrak}}{\text{berat serbuk}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{153,6}{800} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = 19,2 \%$$

Lampiran 8. Perhitungan Dosis

PERHITUNGAN DOSIS UJI ANALGETIK & UJI ANTIINFLMASI

1. kontrol negatif CMC Na 0,5%

Menimbang 500 gram CMC Na disuspensikan ke dalam air suling ad 100 ml
volume pemberian CMC Na 1 ml / tikus

2. Dosis Tramadol = 50 mg

Faktor konversi manusia ke berat tikus 200 gram = 0,018

$$\begin{aligned} \text{Dosis untuk tikus} &= 50 \text{ mg} \times 0,018 \\ &= 0,9 \text{ mg} / 200 \text{ gram BB tikus} \\ &= 4,5 \text{ mg/kg BB} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Larutan stok dibuat 0,5 \%} &= 0,5 \text{ g} / 100 \text{ ml} \\ &= 500 \text{ mg} / 100 \text{ ml} \\ &= 50 \text{ mg} / 10 \text{ ml} \end{aligned}$$

Perhitungan penimbangan :

Sediaan 50 mg = 170 mg (serbuk)

$$\frac{50 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = \frac{X}{170 \text{ mg}}$$

$$X = \frac{170 \times 50}{50}$$

$$X = 170 \text{ mg} / 10 \text{ mL}$$

3. Kontrol positif (Natrium Diklofenak)

Dosis natrium diklofenak = 50 mg

Faktor konversi manusia ke berat tikus 200 gram = 0,018

$$\begin{aligned} \text{Dosis untuk tikus} &= 50 \text{ mg} \times 0,018 \\ &= 0,9 \text{ mg} / 200 \text{ gram BB tikus} \\ &= 4,5 \text{ mg/kg BB} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Larutan stok dibuat 1 \%} &= 1000 \text{ mg} / 100 \text{ ml} \\ &= 100 \text{ mg} / 10 \text{ ml} \end{aligned}$$

Perhitungan penimbangan :

Sediaan 50 mg = 200 mg (berat tablet)

$$\frac{100 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = \frac{X}{200 \text{ mg}}$$

$$X \cdot 50 \text{ mg} = 20000 \text{ mg}$$

$$X = 400 \text{ mg} \sim 2 \text{ tablet}$$

4. **Ekstrak 4 gram / 100 ml** \rightarrow 4000 mg / 100 ml = 2000 mg / 50 ml

➤ **Pembuatan dosis (dosis tramadol 0,9 mg / 200 g BB tikus)**

1) $\frac{160}{200} \text{ g} \times 0,9 \text{ mg} = 0,72$

- Volume Suntik = $\frac{0,72}{5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,144 \text{ ml}$

2) $\frac{170}{200} \text{ g} \times 0,9 \text{ mg} = 0,765$

- Volume Suntik = $\frac{0,765}{5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,15 \text{ ml}$

3) $\frac{160}{200} \text{ g} \times 0,9 \text{ mg} = 0,72$

- Volume Suntik = $\frac{0,72}{5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,144 \text{ ml}$

4) $\frac{180}{200} \text{ g} \times 0,9 \text{ mg} = 0,81$

- Volume Suntik = $\frac{0,81}{5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,162 \text{ ml}$

5) $\frac{165}{200} \text{ g} \times 0,9 \text{ mg} = 0,742$

- Volume Suntik = $\frac{0,742}{5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml} = 0,148 \text{ ml}$

➤ **Pembuatan Na diklofenak 100 mg/ 10 ml**

1) $\frac{160}{200} \text{ g} \times 0,9 \text{ mg} = 0,72$

- Volume Suntik = $\frac{0,72}{100 \text{ mg}} \times 10 \text{ ml} = 0,072 \text{ ml}$

6) $\frac{170}{200} \text{ g} \times 0,9 \text{ mg} = 0,765$

- Volume Suntik = $\frac{0,765}{100 \text{ mg}} \times 10 \text{ ml} = 0,0765 \text{ ml}$

7) $\frac{160}{200} \text{ g} \times 0,9 \text{ mg} = 0,72$

- Volume Suntik = $\frac{0,72}{100 \text{ mg}} \times 10 \text{ ml} = 0,072 \text{ ml}$

$$8) \frac{180}{200} \text{ g} \times 0,9 \text{ mg} = 0,81$$

$$\bullet \text{ Volume Suntik} = \frac{0,81}{100 \text{ mg}} \times 10 \text{ ml} = 0,081 \text{ ml}$$

$$9) \frac{165}{200} \text{ g} \times 0,9 \text{ mg} = 0,742$$

$$\bullet \text{ Volume Suntik} = \frac{0,742}{100 \text{ mg}} \times 10 \text{ ml} = 0,0742 \text{ ml}$$

➤ **Pembuatan dosis 100 mg/ kg BB tikus**

Dosis : 100 mg/ kg BB tikus

20 / 1000 g BB tikus

20 mg / 200 g BB tikus

$$1) \frac{160}{200} \text{ g} \times 20 \text{ mg} = 16$$

$$\bullet \text{ Volume Suntik} = \frac{16}{2000} \times 50 \text{ ml} = 0,4 \text{ ml}$$

$$2) \frac{160}{200} \text{ g} \times 20 \text{ mg} = 16$$

$$\bullet \text{ Volume Suntik} = \frac{16}{2000} \times 50 \text{ ml} = 0,4 \text{ ml}$$

$$3) \frac{180}{200} \text{ g} \times 20 \text{ mg} = 18$$

$$\bullet \text{ Volume Suntik} = \frac{18}{2000} \times 50 \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$$

$$4) \frac{170}{200} \text{ g} \times 20 \text{ mg} = 17$$

$$\bullet \text{ Volume Suntik} = \frac{17}{2000} \times 50 \text{ ml} = 0,425 \text{ ml}$$

$$5) \frac{170}{200} \text{ g} \times 20 \text{ mg} = 17$$

$$\bullet \text{ Volume Suntik} = \frac{17}{2000} \times 50 \text{ ml} = 0,425 \text{ ml}$$

➤ **Pembuatan dosis 200 mg/ kg BB tikus**

Dosis : 200 mg/ kg BB tikus

200 / 1000 g BB tikus

40 mg / 200 g BB tikus

$$1) \frac{160}{200} \text{ g} \times 40 \text{ mg} = 32$$

$$\bullet \text{ Volume Suntik} = \frac{32}{2000} \times 50 \text{ ml} = 0,8 \text{ ml}$$

$$2) \frac{180}{200} \text{ g} \times 40 \text{ mg} = 36$$

- Volume Suntik = $\frac{36}{2000} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$

3) $\frac{180}{200} \text{ g} \times 40 \text{ mg} = 36$

- Volume Suntik = $\frac{36}{2000} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$

4) $\frac{170}{200} \text{ g} \times 40 \text{ mg} = 34$

- Volume Suntik = $\frac{34}{2000} \times 50 \text{ ml} = 0,85 \text{ ml}$

5) $\frac{160}{200} \text{ g} \times 40 \text{ mg} = 32$

- Volume Suntik = $\frac{32}{2000} \times 50 \text{ ml} = 0,8 \text{ ml}$

➤ **Pembuatan dosis 400 mg/ kg BB tikus**

Dosis : 400 mg/ kg BB tikus

400 / 1000 g BB tikus

80 mg / 200 g BB tikus

1) $\frac{160}{200} \text{ g} \times 80 \text{ mg} = 64$

- Volume Suntik = $\frac{64}{2000} \times 50 \text{ ml} = 1,6 \text{ ml}$

2) $\frac{180}{200} \text{ g} \times 80 \text{ mg} = 68$

- Volume Suntik = $\frac{68}{2000} \times 50 \text{ ml} = 1,7 \text{ ml}$

3) $\frac{160}{200} \text{ g} \times 80 \text{ mg} = 64$

- Volume Suntik = $\frac{64}{2000} \times 50 \text{ ml} = 1,6 \text{ ml}$

4) $\frac{180}{200} \text{ g} \times 80 \text{ mg} = 72$

- Volume Suntik = $\frac{72}{2000} \times 50 \text{ ml} = 1,8 \text{ ml}$

5) $\frac{160}{200} \text{ g} \times 80 \text{ mg} = 64$

Volume Suntik = $\frac{64}{2000} \times 50 \text{ ml} = 1,6 \text{ ml}$

Lampiran 9. Data Analgetik

Sebelum dikurang T0

	Kontrol negatif (CMC-Na 0,5%)						
	T0	T 30	T 60	T 90	T 120	RATA-RATA	SD
1	3,4	5,11	5,12	7,8	6	5,486	1,600431
2	4,23	7,15	7,71	6,92	7,11	6,624	1,370321
3	4,7	8,1	7,09	6,85	6,9	6,728	1,242043
4	3,53	7,35	7,01	6	5,4	5,858	1,516796
5	4,7	7,65	7,32	6,2	5,98	6,37	1,173755
RATA-RATA	4,112	7,072	6,85	6,754	6,278		
SD	0,622712	1,153655	1,004565	0,708223	0,709944		

	Kontrol positif (Tramadol)						
relokasi	T0	T30	T60	T90	T120	RATA-RATA	SD
1	5,31	10,12	10,1	9,13	9,2	8,772	1,781992
2	6,79	12,74	12,01	11,97	10,74	10,85	2,129216
3	6,8	12,87	10,66	10,75	9,87	10,19	1,965268
4	6,99	12,67	11,98	11,75	11	10,878	2,015811
5	7,5	12,12	10,9	10,65	10,16	10,266	1,52635
RATA-RATA	6,678	12,104	11,13	10,85	10,194		

SD	0,817294	1,145439	0,841368	1,126144	0,714479		
-----------	----------	----------	----------	----------	----------	--	--

Dosis 100 mg/Kg BB tikus							
Replikasi	T0	T30	T60	T90	T120	RATA-RATA	SD
1	4,12	9,66	7,98	6,53	6,19	6,896	2,070828
2	4,43	9,98	8,86	7,58	7,22	7,614	2,088344
3	5,18	9,64	8,87	8,47	7,65	7,962	1,712825
4	4,85	9,95	8,75	8,32	7,78	7,93	1,898276
5	5,87	9,55	8,65	8,63	7,86	8,112	1,388856
rata-rata	4,89	9,756	8,622	7,906	7,34		
SD	0,680184	0,195525	0,369959	0,867946	0,688658		

Dosis 200 mg/Kg BB tikus							
REPLIKASI	T0	T30	T60	T90	T120	RATARATA	SD
1	4,82	9,9	8,75	8,21	7,64	7,864	1,895133
2	5,54	10,51	9,89	9,76	8,87	8,914	1,974925
3	4,84	9,91	8,43	8,21	7,54	7,786	1,860465
4	4,87	10,02	9,76	9,23	8,43	8,1375	2,272992
5	5,88	9,12	9,03	8,87	8,5	8,28	1,362406
RATA-RATA	5,19	9,892	9,025	8,856	8,196		
SD	0,49	0,498668	0,626605	0,669313	0,578991		

Dosis 400 mg/Kg BB tikus							
REPLIKASI	T0	T30	T60	T90	T120	RATA-RATA	SD
1	4,82	9,23	8,7	8,58	8,6	7,986	1,789603
2	5,97	10,97	10,69	10,48	9,79	9,58	2,064607
3	5,34	9,56	10,58	9,11	8,1	8,538	1,997528
4	5,57	10,71	10,54	9,43	9,35	9,12	2,079423
5	6,61	9,89	10,34	9,54	9,89	9,254	1,505068
RATA-RATA	5,662	10,072	10,17	9,428	9,146		
SD	0,67355	0,744594	0,831445	0,696326	0,774939		

Lampiran 10. Data analgetik

Sesudah dikurang T0

		Kontrol negatif (CMC-NA 0,5%)					
replikasi	T0	T-30	T-60	T-90	T-120	RATA-RATA	SD
1	0	1,71	1,72	4,4	2,6	2,6075	1,096161
2	0	2,92	3,48	2,69	2,88	2,9925	0,294565
3	0	3,4	2,39	2,15	2,2	2,535	0,507371
4	0	3,82	3,48	2,47	1,87	2,91	0,779134
5	0	2,95	2,62	1,5	1,28	2,0875	0,711455
rata-rata	0	2,96	2,738	2,642	2,166	2,6265	0,677737
SD	0	0,790158	0,753737	1,080356	0,626881	0,358323	0,300974

		Kontrol positifif (tramadol)						
Replikasi	T0	T-30	T-60	T-90	T-120	RATA-RATA	SD	PHN
1	0	4,81	4,79	3,82	3,89	4,3275	0,546405	65,96
2	0	5,95	5,22	5,18	3,95	5,075	0,829317	69,59
3	0	6,07	3,86	3,95	3,07	4,2375	1,28404	67,15
4	0	5,68	4,99	4,76	4,01	4,86	0,688428	67,01
5	0	4,62	3,4	3,15	2,66	3,4575	0,833722	65,62
rata-rata	0	5,426	4,452	4,172	3,516			67,066
SD	0	0,66763	0,782732	0,803038	0,613172			1,556833

		Dosis 100 mg/kg BB tikus						
Replikasi	T0	T-30	T-60	T-90	T-120	RATA-RATA	SD	PHN
1	0	5,54	3,86	2,41	2,07	3,47	1,583309	30,39
2	0	5,55	4,43	3,15	2,79	3,98	1,261269	32,99
3	0	4,46	3,69	3,29	2,47	3,4775	0,828789	37,17
4	0	5,1	3,9	3,47	2,93	3,85	0,923002	32,3
5	0	3,68	2,78	2,76	1,99	2,8025	0,691008	34,25
rata-rata	0	4,866	3,732	3,016	2,45			33,42
SD	0	0,798173	0,599975	0,427762	0,419047			2,518511

		dosis 200 mg/kg BB tikus							
Replikasi	T0	T-30	T-60	T-90	T-120	RATA-RATA	SD	PHN	
1	0	5,08	3,93	3,39	2,82	3,805	0,963276	45,92	
2	0	4,97	4,35	4,22	3,33	4,2175	0,676135	40,93	
3	0	5,07	3,59	3,37	2,7	3,6825	0,999446	45,26	
4	0	5,15	4,15	4,36	3,56	4,305	0,657292	47,93	
5	0	3,24	3,15	2,99	2,62	3	0,273618	43,71	
rata-rata	0	4,702	3,834	3,666	3,006			44,75	
SD	0	0,819799	0,475058	0,593574	0,415066			2,617986	

		dosis 400 mg/ kg BB tikus							
replikasi	T0	T30	T60	T90	T120	Rata-rata	SD	PHN	
1	0	4,41	3,88	3,76	3,78	3,9575	0,3062	51,77	
2	0	5	4,72	4,51	3,82	4,5125	0,503413	50,79	
3	0	4,22	5,24	3,77	2,76	3,9975	1,028992	57,69	
4	0	5,14	4,97	3,86	3,78	4,4375	0,717141	52,49	
5	0	3,28	3,73	2,93	3,28	3,305	0,327872	58,32	
rata-rata	0	4,41	4,508	3,766	3,484			54,212	
SD	0	0,740608	0,669679	0,561543	0,462039			3,52175	

Lampiran 11. Perhitungan Persentase Hambat Nyeri (PHN)

$$\text{PHN} = \frac{T_2 - T_1}{T_1} \times 100\%$$

Kontrol negatif (CMC-Na 0,5%) - Tramadol

$$\text{PHN} = \frac{4,3275 - 2,6075}{2,6075} \times 100\% = 65,96\%$$

$$\text{PHN} = \frac{5,075 - 2,9925}{2,9925} \times 100\% = 69,59\%$$

$$\text{PHN} = \frac{4,2375 - 2,535}{2,535} \times 100\% = 67,15\%$$

$$\text{PHN} = \frac{4,86 - 2,91}{2,91} \times 100\% = 67,01\%$$

$$\text{PHN} = \frac{3,4575 - 2,0875}{2,0875} \times 100\% = 65,62\%$$

Rata-rata PHN = 67,066 %

Kontrol negatif (CMC-Na 0,5%) - Ekstrak 100 mg/ kg BB tikus

$$\text{PHN} = \frac{3,47 - 2,6075}{2,6075} \times 100\% = 30,39\%$$

$$\text{PHN} = \frac{3,98 - 2,9925}{2,9925} \times 100\% = 32,99\%$$

$$\text{PHN} = \frac{3,4775 - 2,535}{2,535} \times 100\% = 37,17\%$$

$$\text{PHN} = \frac{3,85 - 2,91}{2,91} \times 100\% = 32,30\%$$

$$\text{PHN} = \frac{2,8025 - 2,0875}{2,0875} \times 100\% = 34,25\%$$

Rata-rata PHN = 36,39 %

Kontrol negatif (CMC-Na 0,5%) - Ekstrak 200 mg/ kg BB tikus

$$\text{PHN} = \frac{3,805 - 2,6075}{2,6075} \times 100\% = 45,92\%$$

$$\text{PHN} = \frac{4,2175 - 2,9925}{2,9925} \times 100\% = 40,93\%$$

$$\text{PHN} = \frac{3,6825-2,535}{2,535} \times 100\% = 45,26 \%$$

$$\text{PHN} = \frac{4,305-2,91}{2,91} \times 100\% = 47,93 \%$$

$$\text{PHN} = \frac{3-2,0875}{2,0875} \times 100\% = 43,71\%$$

Rata-rata PHN = 44,75 %

Kontrol negatif (CMC-Na 0,5%) - Ekstrak 400 mg/ kg BB tikus

$$\text{PHN} = \frac{3,9575-2,6075}{2,6075} \times 100\% = 51,77 \%$$

$$\text{PHN} = \frac{4,5125-2,9925}{2,9925} \times 100\% = 50,79 \%$$

$$\text{PHN} = \frac{3,9975-2,535}{2,535} \times 100\% = 57,69 \%$$

$$\text{PHN} = \frac{4,4375-2,91}{2,91} \times 100\% = 52,49\%$$

$$\text{PHN} = \frac{3,305-2,0875}{2,0875} \times 100\% = 58,32 \%$$

Rata-rata PHN = 45,766 %

Lampiran 12. Data antiinflamasi

Sebelum dikurang T0

	replikasi	T0	T1	T2	T3	T4	T5
kontrol negatif (CMC Na)	1	0,01	0,05	0,05	0,06	0,06	0,05
	2	0,01	0,05	0,06	0,052	0,05	0,05
	3	0,015	0,05	0,065	0,06	0,05	0,05
	4	0,02	0,06	0,062	0,05	0,06	0,055
	5	0,01	0,045	0,05	0,05	0,05	0,04
	rata-rata	0,013	0,051	0,0574	0,0544	0,054	0,049
	SD	0,004472	0,005477	0,006986	0,005177	0,005477	0,005477

	replikasi	T0	T1	T2	T3	T4	T5
kontrol positif (Na diklofenak)	1	0,02	0,04	0,045	0,03	0,032	0,03
	2	0,02	0,04	0,045	0,04	0,033	0,03
	3	0,02	0,04	0,044	0,042	0,04	0,03
	4	0,01	0,03	0,03	0,035	0,02	0,02
	5	0,01	0,035	0,03	0,035	0,25	0,02
	rata-rata	0,016	0,037	0,0388	0,0364	0,075	0,026
	SD	0,005477	0,004472	0,008044	0,004722	0,098092	0,005477

	replikasi	T0	T1	T2	T3	T4	T5
EKSTRAK 100 mg/Kg BB tikus	1	0,02	0,041	0,045	0,05	0,054	0,05
	2	0,01	0,04	0,04	0,045	0,04	0,03
	3	0,02	0,04	0,046	0,05	0,055	0,05
	4	0,02	0,04	0,047	0,05	0,04	0,04
	5	0,02	0,04	0,042	0,05	0,05	0,045
	rata-rata	0,018	0,0402	0,044	0,049	0,0478	0,043
	SD	0,004472	0,000447	0,002915	0,002236	0,007362	0,008367

EKSTRAK 200 mg/Kg BB tikus	replikasi	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	1	0,01	0,035	0,03	0,04	0,03	0,02
	2	0,02	0,04	0,048	0,045	0,04	0,03
	3	0,02	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03
	4	0,01	0,035	0,03	0,04	0,02	0,02
	5	0,01	0,034	0,03	0,03	0,03	0,02
	rata-rata	0,014	0,0368	0,0356	0,039	0,032	0,024
SD	0,005477	0,00295	0,008173	0,005477	0,008367	0,005477	

EKSTRAK 400 mg/kg BB tikus	replikasi	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	1	0,02	0,04	0,042	0,045	0,03	0,03
	2	0,02	0,035	0,04	0,042	0,03	0,03
	3	0,02	0,04	0,045	0,04	0,038	0,03
	4	0,01	0,035	0,03	0,03	0,03	0,03
	5	0,02	0,041	0,045	0,045	0,039	0,035
	rata-rata	0,018	0,0382	0,0404	0,0404	0,0334	0,031
SD	0,004472	0,00295	0,006189	0,006189	0,004669	0,002236	

Lampiran 13. Data antiinflamasi

Sesudah di kurang T0

kontrol negatif CMC Na								
replikasi	T0	T1	T2	T3	T4	T5	Rata-rata AUC	Total AUC
1	0,01	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	0,2
2	0,01	0,04	0,05	0,042	0,04	0,04	0,0384	0,192
3	0,015	0,035	0,05	0,045	0,035	0,035	0,0365	0,1825
4	0,02	0,04	0,042	0,03	0,04	0,035	0,0339	0,1695
5	0,013	0,035	0,04	0,04	0,04	0,03	0,0345	0,1725
rata-rata	0,013	0,038	0,0444	0,0414	0,041	0,036	0,03666	
SD	0,004472	0,002739	0,005177	0,007403	0,005477	0,004183	0,002573519	

kontrol positif (Na diklofenak)									
replikasi	T0	T1	T2	T3	T4	T5	Rata-rata AUC	Total AUC	%DAI
1	0,02	0,02	0,025	0,01	0,012	0,01	0,0144	0,072	64
2	0,02	0,02	0,025	0,02	0,013	0,01	0,0166	0,083	69,79
3	0,02	0,02	0,024	0,021	0,02	0,01	0,018	0,09	50,68
4	0,01	0,02	0,02	0,015	0,01	0,01	0,014	0,07	58,7
5	0,01	0,025	0,02	0,025	0,015	0,01	0,018	0,09	59,42
rata-rata	0,016	0,021	0,0228	0,0182	0,014	0,01	0,0162	0,081	60,518
SD	0,005477	0,002236	0,002588	0,005805	0,003808	0	0,001918333	0,0095917	7,060299

Ekstrak 100 mg/kg BB tikus									
replikasi	T0	T1	T2	T3	T4	T5	Rata-rata AUC	total AUC	%DAI
1	0,02	0,021	0,025	0,03	0,034	0,03	0,025	0,125	37,5
2	0,01	0,03	0,03	0,035	0,03	0,02	0,027	0,135	32,29
3	0,02	0,02	0,026	0,03	0,035	0,03	0,0252	0,126	30,95
4	0,02	0,02	0,027	0,03	0,02	0,02	0,0214	0,107	36,87
5	0,02	0,02	0,022	0,03	0,03	0,025	0,0229	0,1145	33,62
rata-rata	0,018	0,0222	0,026	0,031	0,0298	0,025	0,0243	0,1215	34,246
SD	$\frac{0,00447}{2}$	0,004382	0,002915	0,002236	0,005933	0,005	0,002177154	0,0108858	2,852863

Ekstrak 200 mg/kg BB tikus									
replikasi	T0	T1	T2	T3	T4	T5	Rata-rata AUC	Total AUC	%DAI
1	0,01	0,025	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02	0,1	50
2	0,02	0,02	0,028	0,025	0,02	0,01	0,0196	0,098	48,95
3	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,017	0,085	55,72
4	0,01	0,025	0,02	0,03	0,01	0,01	0,018	0,09	46,9
5	0,01	0,024	0,02	0,02	0,02	0,01	0,0178	0,089	47,64
rata-rata	0,014	0,0228	0,0216	0,025	0,018	0,01	0,01848	0,0924	49,842
SD	$\frac{0,00547}{7}$	0,002588	0,003578	0,005	0,004472	0	0,001269646	0,0063482	3,495557

Ekstrak 400 mg/kg BB tikus									
replikasi	T0	T1	T2	T3	T4	T5	Rata-rata AUC	Total AUC	%DAI
1	0,02	0,02	0,022	0,025	0,01	0,01	0,0164	0,082	59
2	0,02	0,015	0,02	0,022	0,01	0,01	0,0186	0,093	51,82
3	0,02	0,02	0,025	0,02	0,018	0,01	0,0176	0,088	51,78
4	0,01	0,025	0,02	0,02	0,01	0,01	0,016	0,08	52,8
5	0,02	0,021	0,025	0,025	0,019	0,015	0,0195	0,0975	43,47
rata-rata	0,018	0,0202	0,0224	0,0224	0,0134	0,011	0,01762	0,0881	51,774
SD	$\frac{0,00447}{2}$	0,003564	0,00251	0,00251	0,004669	0,002236	0,00146697	0,0073348	5,527801

Lampiran 14. Perhitungan AUC

Kontrol negatif (NA CMC)

REPLIKASI 1

$$AUC_{tn-1}^{tn} = \frac{Vt_{n-1} + Vt_n}{2} (t_n - t_{n-1})$$

$$AUC_0^1 = \frac{0,04+0}{2} (1-0) = 0,02$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,04+0,04}{2} (2-1) = 0,04$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,05+0,04}{2} (3-2) = 0,045$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,05+0,05}{2} (4-3) = 0,05$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,04+0,05}{2} (5-4) = 0,045$$

Total AUC = 0,2

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,2}{5} = 0,04$$

REPLIKASI 2

$$AUC_0^1 = \frac{0,04+0}{2} (1-0) = 0,02$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,05+0,04}{2} (2-1) = 0,045$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,042+0,05}{2} (3-2) = 0,046$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,04+0,042}{2} (4-3) = 0,041$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,04+0,04}{2} (5-4) = 0,04$$

Total AUC = 0,192

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,202}{5} = 0,0384$$

REPLIKASI 3

$$AUC_0^1 = \frac{0,035+0}{2} (1-0) = 0,0175$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,05+0,035}{2} (2-1) = 0,0425$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,045+0,05}{2} (3-2) = 0,0475$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,035+0,045}{2} (4-3) = 0,04$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,035+0,035}{2} (5-4) = 0,035$$

Total AUC = 0,1825

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,1825}{5} = 0,0365$$

REPLIKASI 4

$$AUC_0^1 = \frac{0,04+0}{2} (1-0) = 0,02$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,042+0,04}{2} (2-1) = 0,041$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,03+0,042}{2} (3-2) = 0,036$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,04+0,03}{2} (4-3) = 0,035$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,035+0,04}{2} (5-4) = 0,0375$$

Total AUC = 0,1695

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,1695}{5} = 0,0339$$

REPLIKASI 5

$$AUC_0^1 = \frac{0,035+0}{2} (1-0) = 0,0175$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,04+0,035}{2} (2-1) = 0,0375$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,04+0,04}{2} (3-2) = 0,04$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,04+0,04}{2} (4-3) = 0,04$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,03+0,04}{2} (5-4) = 0,035$$

Total AUC = 0,1725

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,1725}{5} = 0,0345$$

AUC Na DIKLOFENAK

REPLIKASI 1

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,025+0,02}{2} (2-1) = 0,0225$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,01+0,025}{2} (3-2) = 0,0175$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,012+0,01}{2} (4-3) = 0,011$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,012}{2} (5-4) = 0,011$$

Total AUC = 0,072

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,072}{5} = \mathbf{0,0144}$$

REPLIKASI 2

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,025+0,02}{2} (2-1) = 0,0225$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,025+0,02}{2} (3-2) = 0,0225$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,013+0,02}{2} (4-3) = 0,0165$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,013+0,01}{2} (5-4) = 0,0115$$

Total AUC = 0,083

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,083}{5} = \mathbf{0,0166}$$

REPLIKASI 3

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,024+0,02}{2} (2-1) = 0,022$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,021+0,024}{2} (3-2) = 0,0225$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,02+0,021}{2} (4-3) = 0,0205$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,02}{2} (5-4) = 0,015$$

Total AUC = 0,09

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,09}{5} = \mathbf{0,018}$$

REPLIKASI 4

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,02+0,02}{2} (2-1) = 0,02$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,015+0,02}{2} (3-2) = 0,0175$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,01+0,015}{2} (4-3) = 0,0125$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,01}{2} (5-4) = 0,01$$

Total AUC = 0,07

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,07}{5} = \mathbf{0,014}$$

REPLIKASI 5

$$AUC_0^1 = \frac{0,025+0}{2} (1-0) = 0,0125$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,02+0,025}{2} (2-1) = 0,0225$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,025+0,02}{2} (3-2) = 0,0225$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,015+0,025}{2} (4-3) = 0,02$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,015}{2} (5-4) = 0,0125$$

Total AUC = 0,09

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,09}{5} = \mathbf{0,0118}$$

EKSTRAK 100 mg/Kg BB tikus

REPLIKASI 1

$$AUC_0^1 = \frac{0,021+0}{2} (1-0) = 0,0105$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,025+0,021}{2} (2-1) = 0,023$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,03+0,025}{2} (3-2) = 0,0275$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,034+0,03}{2} (4-3) = 0,032$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,03+0,034}{2} (5-4) = 0,032$$

Total AUC = 0,125

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,125}{5} = \mathbf{0,025}$$

REPLIKASI 2

$$AUC_0^1 = \frac{0,03+0}{2} (1-0) = 0,015$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,03+0,03}{2} (2-1) = 0,03$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,035+0,03}{2} (3-2) = 0,0325$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,03+0,035}{2} (4-3) = 0,0325$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,03+0,02}{2} (5-4) = 0,025$$

Total AUC = 0,135

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,135}{5} = \mathbf{0,027}$$

REPLIKASI 3

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,026+0,02}{2} (2-1) = 0,023$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,03+0,026}{2} (3-2) = 0,028$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,035+0,03}{2} (4-3) = 0,0325$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,03+0,035}{2} (5-4) = 0,0325$$

Total AUC = 0,126

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,126}{5} = \mathbf{0,0252}$$

REPLIKASI 4

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,027+0,02}{2} (2-1) = 0,0235$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,03+0,027}{2} (3-2) = 0,0285$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,02+0,03}{2} (4-3) = 0,025$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,02+0,02}{2} (5-4) = 0,02$$

Total AUC = 0,107

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,107}{5} = \mathbf{0,0214}$$

REPLIKASI 5

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,022+0,02}{2} (2-1) = 0,021$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,03+0,022}{2} (3-2) = 0,026$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,03+0,03}{2} (4-3) = 0,03$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,025+0,03}{2} (5-4) = 0,0275$$

Total AUC = 0,1145

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,1145}{5} = 0,0229$$

EKSTRAK 200 mg/Kg BB tikus

REPLIKASI 1

$$AUC_0^1 = \frac{0,025+0}{2} (1-0) = 0,0125$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,02+0,025}{2} (2-1) = 0,0225$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,03+0,02}{2} (3-2) = 0,025$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,02+0,03}{2} (4-3) = 0,025$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,02}{2} (5-4) = 0,015$$

Total AUC = 0,1

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,1}{5} = 0,02$$

REPLIKASI 2

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,028+0,02}{2} (2-1) = 0,024$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,025+0,028}{2} (3-2) = 0,0265$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,02+0,025}{2} (4-3) = 0,0225$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,02}{2} (5-4) = 0,015$$

Total AUC = 0,098

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,103}{5} = 0,0196$$

REPLIKASI 3

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,02+0,02}{2} (2-1) = 0,02$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,02+0,02}{2} (3-2) = 0,02$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,02+0,02}{2} (4-3) = 0,02$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,02}{2} (5-4) = 0,015$$

Total AUC = 0,085

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,085}{5} = 0,017$$

REPLIKASI 4

$$AUC_0^1 = \frac{0,025+0}{2} (1-0) = 0,0125$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,02+0,025}{2} (2-1) = 0,0225$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,03+0,02}{2} (3-2) = 0,025$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,01+0,03}{2} (4-3) = 0,02$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,01}{2} (5-4) = 0,01$$

Total AUC = 0,09

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,09}{5} = 0,018$$

REPLIKASI 5

$$AUC_0^1 = \frac{0,024+0}{2} (1-0) = 0,012$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,02+0,024}{2} (2-1) = 0,022$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,02+0,02}{2} (3-2) = 0,02$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,02+0,02}{2} (4-3) = 0,02$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,02}{2} (5-4) = 0,015$$

Total AUC = 0,089

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,089}{5} = 0,0178$$

EKSTRAK 400 mg/Kg BB tikus**REPLIKASI 1**

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,022+0,02}{2} (2-1) = 0,021$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,025+0,022}{2} (3-2) = 0,0235$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,01+0,025}{2} (4-3) = 0,0175$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,01}{2} (5-4) = 0,01$$

Total AUC = 0,082

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,0945}{5} = \mathbf{0,0164}$$

REPLIKASI 2

$$AUC_0^1 = \frac{0,015+0}{2} (1-0) = 0,0075$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,02+0,015}{2} (2-1) = 0,0175$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,022+0,02}{2} (3-2) = 0,042$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,01+0,022}{2} (4-3) = 0,016$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,01}{2} (5-4) = 0,01$$

Total AUC = 0,093

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,093}{5} = \mathbf{0,0186}$$

REPLIKASI 3

$$AUC_0^1 = \frac{0,02+0}{2} (1-0) = 0,01$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,025+0,02}{2} (2-1) = 0,0225$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,02+0,025}{2} (3-2) = 0,0225$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,018+0,02}{2} (4-3) = 0,019$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,018}{2} (5-4) = 0,014$$

Total AUC = 0,088

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,088}{5} = \mathbf{0,0176}$$

RPLIKASI 4

$$AUC_0^1 = \frac{0,025+0}{2} (1-0) = 0,0125$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,02+0,025}{2} (2-1) = 0,0225$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,02+0,02}{2} (3-2) = 0,02$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,01+0,02}{2} (4-3) = 0,015$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,01+0,01}{2} (5-4) = 0,01$$

Total AUC = 0,08

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,08}{5} = 0,016$$

REPLIKASI 5

$$AUC_0^1 = \frac{0,021+0}{2} (1-0) = 0,0105$$

$$AUC_1^2 = \frac{0,025+0,021}{2} (2-1) = 0,023$$

$$AUC_2^3 = \frac{0,025+0,025}{2} (3-2) = 0,025$$

$$AUC_3^4 = \frac{0,019+0,025}{2} (4-3) = 0,022$$

$$AUC_4^5 = \frac{0,015+0,019}{2} (5-4) = 0,017$$

Total AUC = 0,0975

$$\text{Rata-rata} = \frac{0,975}{5} = 0,0195$$

Lampiran 15. Perhitungan %DAI

(Na Diklofenak)

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,04-0,0144}{0,04} \times 100\% = 64\%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0384-0,0116}{0,0384} \times 100\% = 69,79 \%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0365-0,018}{0,0365} \times 100\% = 50,68 \%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0339-0,014}{0,0339} \times 100\% = 58,70\%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0345-0,014}{0,0345} \times 100\% = 59,42\%$$

(Ekstrak 100 mg/ kg BB tikus)

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,04-0,025}{0,0} \times 100\% = 37,5\%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0384-0,026}{0,0384} \times 100\% = 32,29\%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0365-0,0252}{0,0365} \times 100\% = 30,95 \%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0339-0,0214}{0,0339} \times 100\% = 36,87 \%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0345-0,0229}{0,0345} \times 100\% = 33,62 \%$$

(Ekstrak 200 mg/ kg BB tikus)

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,04-0,02}{0,04} \times 100\% = 50\%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0384-0,0196}{0,0384} \times 100\% = 48,95\%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0365-0,017}{0,0365} \times 100\% = 55,7 \%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0339-0,018}{0,0339} \times 100\% = 46,90 \%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0345-0,0178}{0,0345} \times 100\% = 47,64 \%$$

(Ekstrak 400 mg/kg BB tikus)

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,04-0,0164}{0,04} \times 100\% = 59 \%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0384-0,0185}{0,0384} \times 100\% = 51,82$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0365-0,0176}{0,0365} \times 100\% = 51,78 \%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0339-0,016}{0,0339} \times 100\% = 52,80\%$$

$$\% \text{ Daya antiinflamasi} = \frac{0,0345-0,0195}{0,0345} \times 100\% = 43,47\%$$

Lampiran 16. Hasil uji statistik berdasarkan waktu reaksi (detik)

- Waktu reaksi t_{30}

kelompok		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
waktu delta T30	CMC Na	.279	5	.200*	.924	5	.557
	tramadol	.248	5	.200*	.861	5	.231
	Dosis 100 mg	.215	5	.200*	.887	5	.343
	dosis 200 mg	.428	5	.003	.625	5	.001
	dosis 400 mg	.199	5	.200*	.925	5	.562

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

One way

Test of Homogeneity of Variances

waktu delta T30

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.063	4	20	.992

Uji *levene* menunjukkan nilai signifikansi 0,992 ($p < 0,05$), artinya varians homogen.

ANOVA

waktu delta T30

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17.011	4	4.253	7.278	.001
Within Groups	11.686	20	.584		
Total	28.697	24			

Hasil uji *Anova* menunjukkan terdapat perbedaan dengan nilai signifikansi sebesar 0,01 ($p < 0,05$).

Multiple Comparisons

waktu delta T30

LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC Na	tramadol	-2.46400*	.48345	.000	-3.4725	-1.4555

	Dosis 100 mg	-1.90400 [*]	.48345	.001	-2.9125	-.8955
	dosis 200 mg	-1.74000 [*]	.48345	.002	-2.7485	-.7315
	dosis 400 mg	-1.44800 [*]	.48345	.007	-2.4565	-.4395
tramadol	CMC Na	2.46400 [*]	.48345	.000	1.4555	3.4725
	Dosis 100 mg	.56000	.48345	.260	-.4485	1.5685
	dosis 200 mg	.72400	.48345	.150	-.2845	1.7325
	dosis 400 mg	1.01600 [*]	.48345	.048	.0075	2.0245
Dosis 100 mg	CMC Na	1.90400 [*]	.48345	.001	.8955	2.9125
	tramadol	-.56000	.48345	.260	-1.5685	.4485
	dosis 200 mg	.16400	.48345	.738	-.8445	1.1725
	dosis 400 mg	.45600	.48345	.357	-.5525	1.4645
dosis 200 mg	CMC Na	1.74000 [*]	.48345	.002	.7315	2.7485
	tramadol	-.72400	.48345	.150	-1.7325	.2845
	Dosis 100 mg	-.16400	.48345	.738	-1.1725	.8445
	dosis 400 mg	.29200	.48345	.553	-.7165	1.3005
dosis 400 mg	CMC Na	1.44800 [*]	.48345	.007	.4395	2.4565
	tramadol	-1.01600 [*]	.48345	.048	-2.0245	-.0075
	Dosis 100 mg	-.45600	.48345	.357	-1.4645	.5525
	dosis 200 mg	-.29200	.48345	.553	-1.3005	.7165

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

1. Kelompok kontrol negatif CMC Na berbeda signifikan dengan kontrol positif tramadol, dosis 100 mg/Kg BB, dosis 200 mg/Kg BB, dan dosis 400 mg/Kg BB.
2. Kelompok kontrol positif tramadol berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na dan dosis 400 mg/kg BB. Tidak terdapat perbedaan signifikan antara dosis 100 mg/kg BB dan dosis 200 mg/kg BB.
3. Kelompok ekstrak dosis 100 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na. Tidak berbeda signifikan antara kontrol positif tramadol, dosis ekstrak 200 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 400 mg/Kg BB.
4. Kelompok ekstrak 200 mg/Kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na. Tidak berbeda signifikan antara kontrol positif tramadol, dosis ekstrak 100 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 400 mg/Kg BB.

5. Kelompok ekstrak dosis 400 mg/Kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na dan kontrol positif tramadol. Tidak berbeda signifikan antara dosis ekstrak 100 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 200 mg/Kg BB.

- Waktu reaksi t_{60}

Tests of Normality

kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
waktu delta T60 CMC Na	.238	5	.200	.903	5	.429
tramadol	.267	5	.200	.897	5	.392
Dosis 100 mg	.348	5	.047	.851	5	.199
dosis 200 mg	.208	5	.200	.939	5	.660
dosis 400 mg	.226	5	.200	.894	5	.380

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

One way

Test of Homogeneity of Variances

waktu delta T60

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.291	4	20	.307

Uji *levене* menunjukkan nilai signifikansi 0,307 ($p < 0,05$), artinya varians homogen.

ANOVA

waktu delta T60

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	10.176	4	2.544	5.975	.002
Within Groups	8.514	20	.426		
Total	18.690	24			

Hasil uji *Anova* menunjukkan terdapat perbedaan dengan nilai signifikansi sebesar 0,02 ($p < 0,05$).

Multiple Comparisons

waktu delta T60
LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC Na	tramadol	-1.71400*	.41266	.000	-2.5748	-.8532
	Dosis 100 mg	-1.04800*	.41266	.020	-1.9088	-.1872
	dosis 200 mg	-1.16600*	.41266	.010	-2.0268	-.3052
	dosis 400 mg	-1.77000*	.41266	.000	-2.6308	-.9092
tramadol	CMC Na	1.71400*	.41266	.000	.8532	2.5748
	Dosis 100 mg	.66600	.41266	.122	-.1948	1.5268
	dosis 200 mg	.54800	.41266	.199	-.3128	1.4088
	dosis 400 mg	-.05600	.41266	.893	-.9168	.8048
Dosis 100 mg	CMC Na	1.04800*	.41266	.020	.1872	1.9088
	tramadol	-.66600	.41266	.122	-1.5268	.1948
	dosis 200 mg	-.11800	.41266	.778	-.9788	.7428
	dosis 400 mg	-.72200	.41266	.096	-1.5828	.1388
dosis 200 mg	CMC Na	1.16600*	.41266	.010	.3052	2.0268
	tramadol	-.54800	.41266	.199	-1.4088	.3128
	Dosis 100 mg	.11800	.41266	.778	-.7428	.9788
	dosis 400 mg	-.60400	.41266	.159	-1.4648	.2568
dosis 400 mg	CMC Na	1.77000*	.41266	.000	.9092	2.6308
	tramadol	.05600	.41266	.893	-.8048	.9168
	Dosis 100 mg	.72200	.41266	.096	-.1388	1.5828
	dosis 200 mg	.60400	.41266	.159	-.2568	1.4648

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

1. Kelompok kontrol negatif CMC Na berbeda signifikan dengan kontrol positif tramadol, dosis 100 mg/Kg BB, dosis 200 mg/Kg BB, dan dosis 400 mg/Kg BB.
2. Kelompok kontrol positif tramadol berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na. Tidak berbeda signifikan antara dosis ekstrak 100 mg/kg BB, dosis ekstrak 200 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 400 mg/Kg BB.
3. Kelompok ekstrak dosis 100 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na. Tidak berbeda signifikan antara kontrol positif tramadol, dosis ekstrak 200 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 400 mg/Kg BB.

4. Kelompok ekstrak dosis 200 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na. Tidak berbeda signifikan antara kontrol positif tramadol, dosis ekstrak 100 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 400 mg/Kg BB.
5. Kelompok ekstrak dosis 400 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na. Tidak berbeda signifikan antara kontrol positif tramadol, dosis ekstrak 100 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 200 mg/Kg BB.

- **Waktu t_{90}**

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
kelompok		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
waktu delta T90	CMC Na	.282	5	.200*	.907	5	.450
	tramadol	.209	5	.200*	.963	5	.829
	Dosis 100 mg	.223	5	.200*	.947	5	.714
	dosis 200 mg	.279	5	.200*	.883	5	.324
	dosis 400 mg	.296	5	.176	.915	5	.498

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

One way

Test of Homogeneity of Variances

waktu delta T90

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.827	4	20	.523

Uji *levene* menunjukkan nilai signifikansi 0,523 ($p < 0,05$), artinya varians homogen.

ANOVA

waktu delta T90

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7.545	4	1.886	3.542	.024
Within Groups	10.651	20	.533		
Total	18.196	24			

Hasil uji *Anova* menunjukkan terdapat perbedaan dengan nilai signifikansi sebesar 0,024 ($p < 0,05$).

Multiple Comparisons

waktu delta T90
LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC Na	tramadol	-1.53000*	.46153	.003	-2.4927	-.5673
	Dosis 100 mg	-.37400	.46153	.427	-1.3367	.5887
	dosis 200 mg	-1.02400*	.46153	.038	-1.9867	-.0613
	dosis 400 mg	-1.12400*	.46153	.024	-2.0867	-.1613
tramadol	CMC Na	1.53000*	.46153	.003	.5673	2.4927
	Dosis 100 mg	1.15600*	.46153	.021	.1933	2.1187
	dosis 200 mg	.50600	.46153	.286	-.4567	1.4687
	dosis 400 mg	.40600	.46153	.389	-.5567	1.3687
Dosis 100 mg	CMC Na	.37400	.46153	.427	-.5887	1.3367
	tramadol	-1.15600*	.46153	.021	-2.1187	-.1933
	dosis 200 mg	-.65000	.46153	.174	-1.6127	.3127
	dosis 400 mg	-.75000	.46153	.120	-1.7127	.2127
dosis 200 mg	CMC Na	1.02400*	.46153	.038	.0613	1.9867
	tramadol	-.50600	.46153	.286	-1.4687	.4567
	Dosis 100 mg	.65000	.46153	.174	-.3127	1.6127
	dosis 400 mg	-.10000	.46153	.831	-1.0627	.8627
dosis 400 mg	CMC Na	1.12400*	.46153	.024	.1613	2.0867
	tramadol	-.40600	.46153	.389	-1.3687	.5567
	Dosis 100 mg	.75000	.46153	.120	-.2127	1.7127
	dosis 200 mg	.10000	.46153	.831	-.8627	1.0627

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

1. Kelompok kontrol negatif CMC Na berbeda signifikan dengan kontrol positif tramadol, dosis 200 mg/Kg BB, dan dosis 400 mg/Kg BB. Tidak berbeda signifikan dengan dosis 100 g/kg BB.
2. Kelompok kontrol positif tramadol berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na dan dosis 100 mg/kg BB. Tidak berbeda signifikan antara dosis ekstrak 200 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 400 mg/Kg BB.
3. Kelompok ekstrak dosis 100 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol positif tramadol. Tidak berbeda signifikan antara kontrol negatif CMC Na, dosis ekstrak 200 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 400 mg/Kg BB.

4. Kelompok ekstrak dosis 200 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na. Tidak berbeda signifikan antara kontrol positif tramadol, dosis ekstrak 100 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 400 mg/Kg BB.
5. Kelompok ekstrak dosis 400 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na. Tidak berbeda signifikan antara kontrol positif tramadol, dosis ekstrak 100 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 200 mg/Kg BB.

- **Waktu T₁₂₀**

Tests of Normality

kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
waktuT120 CMC Na	.156	5	.200 [*]	.978	5	.921
tramadol	.329	5	.081	.819	5	.114
dosis 100 mg/kg BB	.218	5	.200 [*]	.908	5	.455
dosis 200 mg/kg BB	.273	5	.200 [*]	.876	5	.290
dosis 400 mg/kg BB	.339	5	.061	.797	5	.077

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

One way

Test of Homogeneity of Variances

waktuT120

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.682	4	20	.613

Uji *levене* menunjukkan nilai signifikansi 0,613 ($p < 0,05$), artinya varians homogen.

ANOVA

waktuT120

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7.350	4	1.838	6.906	.001
Within Groups	5.321	20	.266		
Total	12.671	24			

Hasil uji *Anova* menunjukkan terdapat perbedaan dengan nilai signifikansi sebesar 0,001 ($p < 0,05$).

Multiple Comparisons

waktuT120
LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC Na	tramadol	-1.35000*	.32623	.001	-2.0305	-.6695
	dosis 100 mg/kg BB	-.28400	.32623	.394	-.9645	.3965
	dosis 200 mg/kg BB	-.84000*	.32623	.018	-1.5205	-.1595
	dosis 400 mg/kg BB	-1.31800*	.32623	.001	-1.9985	-.6375
tramadol	CMC Na	1.35000*	.32623	.001	.6695	2.0305
	dosis 100 mg/kg BB	1.06600*	.32623	.004	.3855	1.7465
	dosis 200 mg/kg BB	.51000	.32623	.134	-.1705	1.1905
	dosis 400 mg/kg BB	.03200	.32623	.923	-.6485	.7125
dosis 100 mg/kg BB CMC Na	tramadol	.28400	.32623	.394	-.3965	.9645
	dosis 200 mg/kg BB	-1.06600*	.32623	.004	-1.7465	-.3855
	dosis 400 mg/kg BB	-.55600	.32623	.104	-1.2365	.1245
	dosis 200 mg/kg BB	-1.03400*	.32623	.005	-1.7145	-.3535
dosis 200 mg/kg BB CMC Na	tramadol	.84000*	.32623	.018	.1595	1.5205
	dosis 100 mg/kg BB	-.51000	.32623	.134	-1.1905	.1705
	dosis 400 mg/kg BB	.55600	.32623	.104	-.1245	1.2365
	dosis 400 mg/kg BB	-.47800	.32623	.158	-1.1585	.2025
dosis 400 mg/kg BB CMC Na	tramadol	1.31800*	.32623	.001	.6375	1.9985
	dosis 100 mg/kg BB	-.03200	.32623	.923	-.7125	.6485
	dosis 200 mg/kg BB	1.03400*	.32623	.005	.3535	1.7145
	dosis 200 mg/kg BB	.47800	.32623	.158	-.2025	1.1585

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

1. Kelompok kontrol negatif CMC Na berbeda signifikan dengan kontrol positif tramadol, dosis 200 mg/Kg BB, dan dosis 400 mg/Kg BB. Tidak berbeda signifikan dengan dosis 100 g/kg BB.
2. Kelompok kontrol positif tramadol berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na dan dosis 100 mg/kg BB. Tidak berbeda signifikan antara dosis ekstrak 200 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 400 mg/Kg BB.
3. Kelompok ekstrak dosis 100 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol positif tramadol dan dosis 400 mg/kg BB. Tidak berbeda signifikan antara kontrol negatif CMC Na dan dosis ekstrak 200 mg/Kg BB.

4. Kelompok ekstrak dosis 200 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na. Tidak berbeda signifikan antara kontrol positif tramadol, dosis ekstrak 100 mg/Kg BB, dan dosis ekstrak 400 mg/Kg BB.
5. Kelompok ekstrak dosis 400 mg/kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif CMC Na dan dosis 100 mg/kg BB. Tidak berbeda signifikan antara kontrol positif tramadol dan dosis ekstrak 200 mg/Kg BB.

Lampiran 16. Hasil statistik data analgetik

		Tests of Normality ^a					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
perlakuan		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PHN	tramadol	.278	5	.200	.883	5	.323
	ekstrak 100 mg/kg bb	.171	5	.200	.976	5	.914
	ekstrak 200 mg/kg bb	.177	5	.200	.981	5	.940
	ekstrak 400 mg/kg bb	.286	5	.200	.845	5	.179

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

b. There are no valid cases for PHN when perlakuan = 1,000. Statistics cannot be computed for this level.

Test of Homogeneity of Variances

PHN

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.036	3	16	.149

ANOVA

PHN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3055.126	3	1018.375	147.146	.000
Within Groups	110.734	16	6.921		
Total	3165.860	19			

Post Hoc test

Multiple Comparisons

PHN
LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
tramadol	ekstrak 100 mg/kg bb	33.64600*	1.66383	.000	30.1188	37.1732
	ekstrak 200 mg/kg bb	22.31600*	1.66383	.000	18.7888	25.8432
	ekstrak 400 mg/kg bb	12.89400*	1.66383	.000	9.3668	16.4212
ekstrak 100 mg/kg bb	Tramadol	-33.64600*	1.66383	.000	-37.1732	-30.1188
	ekstrak 200 mg/kg bb	-11.33000*	1.66383	.000	-14.8572	-7.8028
	ekstrak 400 mg/kg bb	-20.75200*	1.66383	.000	-24.2792	-17.2248
ekstrak 200 mg/kg bb	Tramadol	-22.31600*	1.66383	.000	-25.8432	-18.7888
	ekstrak 100 mg/kg bb	11.33000*	1.66383	.000	7.8028	14.8572
	ekstrak 400 mg/kg bb	-9.42200*	1.66383	.000	-12.9492	-5.8948
ekstrak 400 mg/kg bb	Tramadol	-12.89400*	1.66383	.000	-16.4212	-9.3668
	ekstrak 100 mg/kg bb	20.75200*	1.66383	.000	17.2248	24.2792
	ekstrak 200 mg/kg bb	9.42200*	1.66383	.000	5.8948	12.9492

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 17. Hasil statistik AUC total

Tests of Normality

perlakuan		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
totalAUC	CMC Na	.199	5	.200 [*]	.942	5	.680
	Na Diklofenak	.226	5	.200 [*]	.845	5	.180
	ekstrak dosis 100 mg/kg	.245	5	.200 [*]	.934	5	.626
	ekstrak dosis 200 mg/Kg	.247	5	.200 [*]	.915	5	.495
	ekstrak dosis 400 mg/Kg	.197	5	.200 [*]	.948	5	.726

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Test of Homogeneity of Variances

totalAUC

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.866	4	20	.501

ANOVA

totalAUC

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.036	4	.009	97.522	.000
Within Groups	.002	20	.000		
Total	.037	24			

Multiple Comparisons

totalAUC
LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC Na	Na Diklofenak	.102300*	.006036	.000	.08971	.11489
	ekstrak dosis 100 mg/kg	.060400*	.006036	.000	.04781	.07299
	ekstrak dosis 200 mg/Kg	.090900*	.006036	.000	.07831	.10349
	ekstrak dosis 400 mg/Kg	.095200*	.006036	.000	.08261	.10779
Na Diklofenak	CMC Na	-.102300*	.006036	.000	-.11489	-.08971
	ekstrak dosis 100 mg/kg	-.041900*	.006036	.000	-.05449	-.02931
	ekstrak dosis 200 mg/Kg	-.011400	.006036	.074	-.02399	.00119
	ekstrak dosis 400 mg/Kg	-.007100	.006036	.253	-.01969	.00549
ekstrak dosis 100 mg/kg	CMC Na	-.060400*	.006036	.000	-.07299	-.04781
	Na Diklofenak	.041900*	.006036	.000	.02931	.05449
	ekstrak dosis 200 mg/Kg	.030500*	.006036	.000	.01791	.04309
	ekstrak dosis 400 mg/Kg	.034800*	.006036	.000	.02221	.04739
ekstrak dosis 200 mg/Kg	CMC Na	-.090900*	.006036	.000	-.10349	-.07831
	Na Diklofenak	.011400	.006036	.074	-.00119	.02399
	ekstrak dosis 100 mg/kg	-.030500*	.006036	.000	-.04309	-.01791
	ekstrak dosis 400 mg/Kg	.004300	.006036	.484	-.00829	.01689
ekstrak dosis 400 mg/Kg	CMC Na	-.095200*	.006036	.000	-.10779	-.08261
	Na Diklofenak	.007100	.006036	.253	-.00549	.01969
	ekstrak dosis 100 mg/kg	-.034800*	.006036	.000	-.04739	-.02221
	ekstrak dosis 200 mg/Kg	-.004300	.006036	.484	-.01689	.00829

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 18. Hasil statistik %DAI

Tests of Normality^p

perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
%DAI na diclofenak	.198	5	.200*	.980	5	.936
ekstrak 100 mg/kg	.221	5	.200*	.915	5	.500
ekstrak 200 mg/kg	.282	5	.200*	.846	5	.183
ekstrk 400 mg/kg	.300	5	.159	.914	5	.490

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

b. There are no valid cases for %DAI when perlakuan = 1,000. Statistics cannot be computed for this level.

Test of Homogeneity of Variances

%DAI

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.817	3	16	.503

ANOVA

%DAI

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1793.564	3	597.855	23.733	.000
Within Groups	403.049	16	25.191		
Total	2196.613	19			

Multiple Comparisons

%DAI

LSD

(I) perlakuan	(J) perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
na diclofenak	ekstrak 100 mg/kg	26.272000	3.174305	.000	19.54277	33.00123
	ekstrak 200 mg/kg	10.676000	3.174305	.004	3.94677	17.40523
	ekstrk 400 mg/kg	8.744000	3.174305	.014	2.01477	15.47323
ekstrak 100 mg/kg	na diclofenak	-26.272000	3.174305	.000	-33.00123	-19.54277
	ekstrak 200 mg/kg	-15.596000	3.174305	.000	-22.32523	-8.86677
	ekstrk 400 mg/kg	-17.528000	3.174305	.000	-24.25723	-10.79877
ekstrak 200 mg/kg	na diclofenak	-10.676000	3.174305	.004	-17.40523	-3.94677
	ekstrak 100 mg/kg	15.596000	3.174305	.000	8.86677	22.32523
	ekstrk 400 mg/kg	-1.932000	3.174305	.551	-8.66123	4.79723
ekstrk 400 mg/kg	na diclofenak	-8.744000	3.174305	.014	-15.47323	-2.01477
	ekstrak 100 mg/kg	17.528000	3.174305	.000	10.79877	24.25723
	ekstrak 200 mg/kg	1.932000	3.174305	.551	-4.79723	8.66123

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 19. Hasil statistik uji korelasi

Kontrol positif (Tramadol - Na diklofenak)

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
(PHN) Tramadol	67.0660	1.55683	5
(DAI) Na diklofenak	60.5180	7.06030	5

Correlations

		(PHN) Tramadol	(DAI) Na diklofenak
(PHN) Tramadol	Pearson Correlation	1	.464
	Sig. (2-tailed)		.431
	N	5	5
(DAI) Na diklofenak	Pearson Correlation	.464	1
	Sig. (2-tailed)	.431	
	N	5	5

Ekstrak 100 mg/Kg BB

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
(PHN) ekstrak 100 mg/kgBB	33.4200	2.51851	5
(DAI) ekstrak 100 mg/kg BB	34.2460	2.85286	5

Correlations

		(PHN) ekstrak 100 mg/kgBB	(DAI) ekstrak 100 mg/kg BB
(PHN) ekstrak 100 mg/kgBB	Pearson Correlation	1	-.864
	Sig. (2-tailed)		.059
	N	5	5
(DAI) ekstrak 100 mg/kg BB	Pearson Correlation	-.864	1
	Sig. (2-tailed)	.059	
	N	5	5

Ekstrak 200 mg/Kg BB

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
(PHN) ekstrak 200 mg/kgBB	44.7500	2.61799	5
(DAI) ekstrak 200 mg/kg BB	49.8420	3.49556	5

Correlations

		(PHN) ekstrak 200 mg/kgBB	(DAI) ekstrak 200 mg/kg BB
(PHN) ekstrak 200 mg/kgBB	Pearson Correlation	1	-.013
	Sig. (2-tailed)		.983
	N	5	5
(DAI) ekstrak 200 mg/kg BB	Pearson Correlation	-.013	1
	Sig. (2-tailed)	.983	
	N	5	5

Ekstrak 400 mg/Kg BB

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
(PHN) ekstrak 400 mg/kgBB	54.2120	3.52175	5
(DAI) ekstrak 400 mg/kg BB	51.7740	5.52780	5

Correlations

		(PHN) ekstrak 400 mg/kgBB	(DAI) ekstrak 400 mg/kg BB
(PHN) ekstrak 400 mg/kgBB	Pearson Correlation	1	-.689
	Sig. (2-tailed)		.198
	N	5	5
(DAI) ekstrak 400 mg/kg BB	Pearson Correlation	-.689	1
	Sig. (2-tailed)	.198	
	N	5	5