

**UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN SINTRONG
(*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) DENGAN METODE
RANDALL SELITTO DAN WRITHING TEST**



Oleh:

**Resawati Permata Dewi
19133898 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN SINTRONG
(*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) DENGAN METODE
RANDALL SELITTO DAN WRITHING TEST**

SKRIPSI



Oleh:

**Resawati Permata Dewi
19133898 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

HALAMAN PENGESAHAN
berjudul

UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN SINTRONG
(Crassocephalum crepidioides (Benth.) S. Moore) DENGAN
METODE RANDALL SELITTO DAN WRITHING TEST

Oleh:

Resawati Permata Dewi
19133898 A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 12 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Pembimbing Utama

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "R. A. Oetari".

Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "R. Herowati".

Wiwin Herdwiani, SF, M.Sc., Apt

Penguji:

1. Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt
2. Destik Wulandari, S.Pd., M.Si
3. Siti Aisyah, M.Sc., Apt
4. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt

Four handwritten signatures in blue ink, numbered 1 through 4, corresponding to the list of examiners.

PERSEMBAHAN

Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih Lagi Maha Penyanyang
“Janganlah engkau rendahkan cita-citamu, sesungguhnya Aku tidak pernah melihat
orang yang lebih malas dari orang yang rendah cita-citanya”

(Umar bin Khattab)

“Jika kau ingin menjadi sesuatu dalam hidup, jika kau ingin memenangkan sesuatu,
cukup dengar kata hatimu, jika hatimu tak bias menjawabnya, tutup matamu dan
pikirkan kedua orang tuamu, maka semua rintangan terlewati”

(SRK)

“Ilmu ialah umpama bintang dilangit, kau tak pernah bias menghitung dalam waktu
sekian jam, umpama perjalananpun kau tak akan pernah sampai sekalipun engkau
terbang”

(@ressapermataa)

Karya skripsi ini, kupersembahkan
kepada:

Allah SWT

Ibu, bapak, dan adikku tercinta, serta
sahabat-sahabatku

Semoga Allah SWT selalu
mencurahkan kasih sayangnya untuk
kita semua.

PERNYATAAN

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

Apabila skipsi ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah/ skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 12 Juni 2017



Resawati Permata Dewi

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN SINTRONG (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) DENGAN METODE RANDALL SELITTO DAN WRITHING TEST, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA sebagai syarat kelulusan di Fakultas Farmasi Universitas Setiabudi. Penulis menyadari dengan bantuan banyak pihak, skripsi ini dapat terselesaikan. Untuk itu penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA., selaku rector Universitas setiabudi Surakarta
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU.,MM.,M.Sc.,Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
3. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt., selaku Pembimbing I dengan sabar membimbing, memberi saran, serta dorongan semangat selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
4. Wiwin Herdwiani, M.Sc., Apt., selaku pembimbing II yang dengan sabar membimbing, memberi saran, serta masukan selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
5. Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt, selaku penguji I yang telah memberikan bimbingan, kritik, saran, masukan dan pengarahan demi tersusunnya skripsi ini.
6. Destik Wulandari, S.Pd., M.Sc, selaku penguji II yang telah memberikan bimbingan, kritik, saran, masukan dan pengarahan demi tersusunnya skripsi ini
7. Siti Aisyah, M.Sc., Apt, selaku penguji III yang telah memberikan bimbingan, kritik, saran, masukan dan pengarahan demi tersusunnya skripsi ini
8. Seluruh staf pengajar, laboran dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas setia Budi, yang telah membantu kelancaran dalam perkuliahan, penelitian dan penyusunan skripsi ini

9. Keluarga tercinta (bapak, Ibu dan Adik) yang tak henti mendoakan dan telah banyak berjuang demi tercapainya gelarku, serta semangat baruku (Wilson James Asamau) yang selalu memberikan banyak dukungan kepada penulis.
10. Tim Sintrong dan partner terbaik (Atmita Dwi Wahyuni) yang rela berjuang bersama dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.
11. Si Kembar di kos “Cantik” (Vury dan Aini) yang telah banyak membantu dan memberikan motivasi.
12. Teman-teman seperjuangan (Rani, Ina, Endah, Eka, Jovita, Lala, Vekta, Galuh, Ica, Lina) yang selalu membantu dan senantiasa memberikan motivasi selama di Farmasi.
13. Teman-teman seangkatan Teori 4 dan Fkk 4 tahun 2013
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah membantu proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis berharap semoga Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak luput dari berbagai kekurangan, namun penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Penulis

Resawati Permata Dewi

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERSEMBERAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
INTISARI.....	xi
ABSTRACT	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Kegunaan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Deskripsi Tanaman	5
1. Klasifikasi tanaman	5
2. Nama daerah.....	5
3. Morfologi tanamansintrong.....	5
4. Kegunaan tanaman	6
5. Kandungan kimia	6
6.1. Saponin	6
6.2. Tanin.....	6
6.3. Flavonoid.....	6
6.4. Steroid	7
B. Simplisia.....	7
1. Pengertian simplisia	7
2. Pengambilan simplisia.....	7
3. Sortasi	8

3.1. Sortasi basah.....	8
3.2. Sortasi kering.....	8
4. Pencucian dan Pengeringan.....	8
5. Pemeriksaan mutu simplisia.....	9
C. Metode Penyarian.....	9
1. Ekstraksi.....	9
2. Maserasi.....	9
3. Larutan penyari.....	10
D. Nyeri.....	10
1. Pengertian Nyeri.....	10
2. Etiologi dan patofisiologi nyeri.....	12
3. Jenis rangsangan dan reseptor nyeri.....	12
3.1. Stimulasi.....	12
3.2. Transmisi.....	13
3.3. Persepsi nyeri	13
3.4. Modulasi.....	13
E. Obat Analgesik	13
1. Analgesik narkotik	13
2. Analgesik perifer (non narkotik)	14
F. Metode Pengujian Analgesik.....	16
1. Metode perangsangan panas.....	16
2. Metode <i>Randall Selitto</i>	17
3. Metode perangsang listrik	17
4. Metode perangsangan kimia (<i>writhing test</i>).....	17
G. Asam Asetat.....	18
H. Hewan Uji.....	18
1. Klasifikasi hewan uji	18
2. Karakteristik hewan uji	19
3. Jenis kelamin	19
4. Teknik memegang dan cara penanganan.....	19
I. Landasan Teori	20
J. Hipotesa.....	21
 BAB III METODE PENELITIAN	22
A. Populasi dan Sampel.....	22
B. Variabel Penelitian	22
1. Identifikasi variabel utama	22
2. Klasifikasi variabel utama	22
2.1. Variabel bebas	22
2.1. Variabel tergantung	22
2.3. Variabel kendali	23
3. Definisi operasional variabel utama	23
C. Alat dan Bahan	23
1. Alat penelitian	23
2. Bahan penelitian	24
D. Jalannya Penelitian	24

1.	Determinasi tanaman	24
2.	Penyiapan dan pengumpulan bahan	24
3.	Penetapan kadar kelembaban serbuk dan ekstrak daun sintrong	24
4.	Pembuatan ekstrak etanol daun sintrong	25
5.	Identifikasi kandungan kimia serbuk daun sintrong (Sangi <i>et al.</i> 2008).....	25
5.1.	Uji Flavonoid.....	25
5.2.	Uji Saponin.....	25
5.3.	Uji Tanin	26
5.4.	Uji Steroid	26
6.	Identifikasi kandungan kimia ekstrak daun sintrong.....	26
6.1.	Uji Flavonoid.....	26
6.2.	Uji Saponin.....	26
6.3.	Uji Tanin	26
6.4.	Uji Steroid	26
7.	Penetapan dosis dan pembuatan larutan	27
7.1	Penetapan dosis asam mefenamat	27
7.2	Penetapan dosis ekstrak.....	27
7.3	Larutan CMC-Na 1%	27
7.4	Pembuatan induksi asam asetat glasial 0,5% (v/v).....	27
7.5	Pembuatan suspensi asam mefenamat 1%	27
7.6	Pembuatan sediaan uji 1%	27
8.	Pengujian efek analgesik	27
8.1.	Prosedur pengujian efek analgesik metode <i>Randall Selitto</i>	27
8.1.	Prosedur pengujian efek analgesik metode <i>writhing test</i>	29
9.	Perhitungan daya analgesik	30
9.1	Metode <i>Randall Selitto</i>	30
9.2	Metode <i>writhing test</i>	30
E.	Analisis Data	31
1.	Metode <i>Randall Selitto</i>	31
2.	Metode <i>Writhing Test</i>	31
	BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	33
A.	Tanaman Sintrong (<i>Crassocephalum crepidioides</i> (Benth.) S. Moore)	33
1.	Hasil determinasi tanaman sintrong	33
2.	Pengumpulan tanaman dan pengeringan daun sintrong	33
3.	Hasil pembuatan serbuk daun sintrong	34
B.	Ekstraksi Daun Sintrong.....	34
1.	Hasil pembuatan ekstrak etanol daun sintrong	34
2.	Hasil Penetapan Kadar Kelembaban Serbuk dan Ekstrak Daun Sintrong	34
3.	Hasil Identifikasi Kandungan Serbuk dan Ekstrak Daun Sintrong	35

C. Uji Efek Analgesik Ekstrak Daun Sintrong.....	36
1. Pengujian aktivitas analgesik metode <i>Randall Selitto</i>	36
4. Pengujian aktivitas analgesik dengan metode <i>writhing test</i> ...	41
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	47
A. Kesimpulan.....	47
B. Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	56

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Daun sintrong	5
Gambar 2. Struktur kimia asam mefenamat.....	15
Gambar 3. Skema Pembuatan ekstrak etanol daun sintrong	25
Gambar 4. Bagan kerja prosedur pengujian dengan metode <i>randall selitto</i>	28
Gambar 5. Bagan kerja prosedur pengujian dengan metode <i>writhing test</i>	29
Gambar 6. Grafik data rata-rata beban terukur	38
Gambar 7. Grafik data rata-rata jumlah geliat	43

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Rendemen berat daun kering terhadap berat daun basah	33
Tabel 2. Rendemen berat serbuk terhadap berat daun kering	34
Tabel 3. Rendemen ekstrak etanol daun sintrong	34
Tabel 4. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak daun sintrong ...	35
Tabel 5. Hasil uji fitokimia berbagai serbuk dan ekstrak.....	35
Tabel 6. Rata-rata respon daya tahan beban metode <i>Randall Selitto</i>	37
Tabel 7. Data AUC dan prosentase peningkatan ambang nyeri pada kelompok perlakuan.....	40
Tabel 8. Data rata-rata jumlah geliat.....	42
Tabel 9. Data AUC dan prosentase inhibisi geliat pada kelompok perlakuan.....	45

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil determinasi tanaman sintrong	57
Lampiran 2. Surat keterangan bahan baku asam mefenamat.....	58
Lampiran 3. Sertifikasi hewan uji	59
Lampiran 4. Foto daun dan serbuk daun sintrong.....	60
Lampiran 5. Peralatan dan perlengkapan penelitian	61
Lampiran 6. Hasil ekstrak etanol daun sintrong dan larutan uji	62
Lampiran 7. Hasil identifikasi senyawa dari serbuk dan ekstrak daun sintrong	63
Lampiran 8. Perhitungan rendemen daun sintrong	65
Lampiran 9. Perhitungan dosis.....	66
Lampiran 10. Perlakuan pada hewan uji	73
Lampiran 11. Hasil uji analgesik ekstrak etanol daun sintrong metode <i>Randall Selitto</i> sebelum dikurangi T0.....	75
Lampiran 12. Hasil uji analgesik ekstrak etanol daun sintrong metode <i>Randall Selitto</i> setelah dikurangi T0	76
Lampiran 13. Perhitungan AUC metode <i>Randall Selitto</i>	77
Lampiran 14. Perhitungan % peningkatan ambang nyeri sebagai daya analgesik metode <i>Randall Selitto</i>	78
Lampiran 15. Hasil rata-rata jumlah geliat metode <i>Writhing Test</i>	79
Lampiran 16. Perhitungan AUC metode <i>Writhing Test</i>	80
Lampiran 17. Perhitungan % inhibisi geliat sebagai daya analgesik metode <i>Writhing Test</i>	81

Lampiran 18. Uji statistik % peningkatan ambang nyeri (daya analgesik) seluruh kelompok uji metode <i>Randall Selitto</i>	82
Lampiran 19. Uji statistik % inhibisi geliat (daya analgesik) seluruh kelompok uji selama 90 menit metode <i>Writhing Test</i>	86

INTISARI

DEWI, R.P., 2017, UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL DAUN SINTRONG (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore) DENGAN METODE RANDALL SELITTO DAN WRITHING TEST, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Nyeri merupakan suatu pengalaman sensorik maupun emosional berkaitan dengan kerusakan jaringan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek analgesik dari ekstrak etanol daun sintrong dan mengetahui dosis ekstrak etanol daun sintrong yang memiliki aktivitas analgesik tertinggi dengan metode *Randall Selitto* dan *writhing test*. Metode *Randall Selitto* dan *writhing test* telah banyak digunakan secara luas untuk pengembangan obat antiinflamasi non-steroid.

Serbuk daun sintrong diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kontrol positif asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB, kontrol negatif CMC Na 1%, ekstrak etanol daun sintrong dosis 5 mg/ 200 g BB, 10 mg/ 200 g BB dan 20 mg/ 200 g BB. Data yang diperoleh dianalisa dengan uji ANOVA, selanjutnya digunakan uji LSD untuk mengetahui perbedaan antar kelompok

Hasil menunjukkan ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB, 10 mg/ 200 g BB, 20 mg/ 200 g BB dan kontrol positif berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Dosis ekstrak 20 mg/ 200 g BB sebanding dengan kontrol positif menunjukkan bahwa dosis ekstrak 20 mg/ 200 g BB mempunyai aktifitas analgesik paling tinggi. Senyawa steroid dan flavonoid yang terkandung dalam daun sintrong diduga memiliki efek sebagai analgesik.

Kata kunci : Analgesik, *Randall Selitto*, *writhing test*, daun sintrong

ABSTRACT

DEWI, R.P., 2017, ANALGESIC ACTIVITY TEST OF *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore LEAF ETHANOL EXTRACT WITH RANDALL SELITTO AND WRITHING TEST METHOD, SKRIPSI, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Pain is defined as a sensory and emotional experience that not associated with tissue damage. The aims of the research were to determine analgesic effect of *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore Leaf ethanolic extract and to determine the dose of *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore Leaf the highest analgesic activity with *Randall Selitto* and *writhing test* method. *Randall Selitto* and *writhing test* method have been used extensively for the development of non-steroidal antiinflammatory drugs.

Crassocephalum crepidioides (Benth.) S. Moore Leaf was extracted by maceration method with ethanol 96%. 30 male white rats strain wistar divided in 5 groups, positive control mefenamic acid 9 mg/ 200 g BB, negative control CMC Na, *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore Leaf ethanolic extract doses 5 mg/ 200 g BB, 10 mg/ 200 g BB and 20 mg/ 200 g BB. Data were analyzed using ANOVA and LSD test was done to know the difference between the treatmeant groups.

The result of the research showed that ethanolic extract doses 5 mg/ 200 g BB, 10 mg/ 200 g BB and 20 mg/ 200 g BB compare with positive control was indicated that ethanolic extract doses 20 mg/ 200 g BB showed the highest analgesic activity. Steroid an flavonoid compounds contained in *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore Leaf are thought to have an analgesic effect.

Key words : analgesic, *Randall Selitto*, *writhing test*, daun sintrong

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Nyeri merupakan suatu kondisi tidak menyenangkan yang dapat menyebabkan ketidaknyamanan dan rasa yang tidak enak dengan atau tanpa kerusakan jaringan, dimana timbulnya nyeri bergantung pada keadaan psikis. Rasa nyeri dalam banyak hal adalah suatu kondisi dengan fungsinya yang memberikan tanda bahaya dan melindungi adanya gangguan-gangguan di tubuh seperti rematik atau peradangan, infeksi kuman dan kejang otot yang disebabkan adanya rangsangan-rangsangan kimiawi dan mekanis menimbulkan rusaknya jaringan yang melepaskan zat-zat tertentu yang disebut dengan mediator nyeri seperti histamine, serotonin (5-HT), bradikinin, prostaglandin serta ion kalsium. Zat-zat ini merangsang reseptor nyeri pada ujung syaraf bebas dikulit, selaput lendir dan jaringan organ lain. Rangsangan disalurkan melalui syaraf-syaraf sensorik ke SSP melalui sumsum tulang belakang ke thalamus kemudian ke pusat nyeri dalam otak besar, dimana rangsangan tersebut dirasakan sebagai nyeri (Tjay & Rahardja 2002).

Nyeri dalam tubuh dapat dibedakan secara kualitatif seperti menyengat, menusuk, membakar, berdenyut, atau sakit yang melibatkan substansi dari neuron perifer dan sentral dan bersifat sementara (Craig dan Sorkin 2001). Analgesik adalah suatu zat yang mengurangi atau meringankan rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Golongan analgesik dibagi menjadi dua, yaitu analgesik sentral (narkotik) dan perifer (non narkotik). Contoh beberapa obat analgesik sentral adalah morfin, codein, tramadol HCl, sedangkan contoh analgesik perifer adalah asam mefenamat, paracetamol, aspirin, ibuprofen. Obat-obat berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi pada dosis yang lebih tinggi banyak digunakan untuk menghilangkan gejala penyakit rematik seperti arthritis rheumatoid, artrosis, spondylosis (Tjay & Rahardja 2002).

Angka kejadian nyeri di dunia terbilang cukup tinggi. Hasil penelitian terakhir dari Zeng QY *et al.* (2008) populasi nyeri di Indonesia mencapai 23,6%

hingga 31,3% dengan rata-rata mengalami nyeri sendi (osteoarthritis). Secara keseluruhan pada tahun 2007 proporsi kasus nyeri sebesar 17,34% meningkat menjadi 29,35% di tahun 2008 dan tahun 2009 hingga 2010 meningkat menjadi 39,47% sampai 48,32%. Angka ini menunjukkan bahwa rasa nyeri sudah cukup mengganggu aktivitas masyarakat di Indonesia.

Penanganan nyeri dapat menggunakan obat-obat analgesik, tetapi dalam jangka panjang obat-obat analgesik seringkali memberikan efek samping ringan (berupa reaksi alergi) maupun efek samping berat (gangguan system gastrointestinal; dyspepsia, mual, muntah hingga perdarahan lambung). Berbagai efek samping yang ditimbulkan banyak cara yang dilakukan oleh masyarakat untuk memperoleh jaminan kesehatan yang optimal yaitu dengan menggunakan serta memanfaatkan tanaman obat (Katno dan Pramono 2002).

Pengobatan menggunakan obat tradisional saat ini lebih disukai oleh masyarakat, karena disamping mudah didapat juga mempunyai efek samping yang relatif ringan (Dalimartha 2000). Pada kenyataannya obat tradisional tak kalah ampuh dalam mengobati berbagai macam penyakit, meskipun telah banyak ilmu pengetahuan yang lebih maju dan modern terutama dalam bidang kesehatan. Tetapi, kurangnya pengetahuan dan informasi mengenai berbagai jenis tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat tradisional serta cara pembuatannya menjadi masalah dan kesulitan bagi masyarakat peminat obat tradisional (Tone *et al.* 2013).

Pengobatan dari bahan alami atau tradisional telah banyak dilakukan. Tanaman obat yang bisa digunakan sebagai obat tradisional yaitu daun sintrong. Sintrong merupakan tumbuhan yang termasuk dalam keluarga *Asteracea* dan mempunyai spesies *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore (Cronquist 1981). Menurut Kusdianti *et al.* (2008) sejauh ini pemanfaatan daun sintrong dalam masyarakat belum maksimal jika hanya digunakan sebagai lalapan dan obat bisul. Namun, menurut penelitian Adjatin *et al.* (2013) secara tradisional daun sintrong telah dimanfaatkan sebagai obat untuk mengatasi gangguan pencernaan, sakit kepala, sakit perut, antiinflamasi, antelmintik, antidiabetes dan antimalaria

dengan kandungan zat berkhasiat seperti tanin, flavonoid, steroid, kumarin, dan kombinasi derivate antracena C-beterosida. Dalam banyak kandungannya steroid diduga berfungsi sebagai analgesik, antiinflamasi, dan kardiotonik.

Penelitian Aniya *et al.* (2005) menyatakan bahwa daun sintrong memiliki potensi sebagai sumber antioksidan yang kuat serta sebagai pelindung hepatotoksisitas terhadap tikus yang diinduksi dengan galaksotamine, lipopolisakarida, dan CCl₄. Menurut penelitian Lestari *et al.* (2015) daun sintrong memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dengan nilai KHM 8% b/v setara dengan 11,913 µg/ml tetrasiklin HCl, dan 8% b/v setara dengan 8,698 µg/ml tetrasiklin HCl untuk bakteri *Escherichia coli*.

Penelitian mengenai ekstrak etanol daun sintrong masih jarang dilakukan. Melihat populasi penderita nyeri di Indonesia yang semakin tinggi dengan penggunaan obat-obat analgesik jangka panjang, sehingga dalam penelitian ini akan dilakukan kajian tentang ekstrak etanol daun sintrong mengenai aktivitas analgesik yang akan diuji pada tikus putih jantan galur wistar dengan dua metode, yaitu metode *Randall Selitto* (rangsang mekanik) dan *writhing test* (rangsang kimia). Prinsip metode *Randall Selitto* adalah telapak kaki tikus dijepit dan diberi suatu tekanan dengan bobot tertentu dengan peningkatan tekanan dihentikan dan tekanan dibaca dalam gram sebagai ambang respon nyeri (Wordliczeket *et al.* 2001), sedangkan prinsip metode *writhing test* adalah respon gerakan geliat dengan asam asetat glasial sebagai penginduksi rasa nyeri. Metode ini memberikan evaluasi yang cepat terhadap jenis analgesik perifer (Gupta *et al.* 2013).

Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi, karena maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari serta cocok untuk ekstraksi awal (Depkes 2000). Penyari yang digunakan dalam proses ekstraksi ini adalah etanol 96%, karena etanol 96% bersifat stabil tidak mempengaruhi zat berkhasiat, tidak mudah menguap, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit dan dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

Pertama, apakah ekstrak etanol daun sintrong mempunyai aktivitas analgesik terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diuji dengan metode *Randall Selitto* dan *writhing test*?

Kedua, berapakah dosis ekstrak etanol yang efektif yang dapat memberikan aktivitas analgesik pada tikus putih jantan galur wistar yang diuji dengan metode *Randall Selitto* dan *writhing test*?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

Pertama, untuk mengetahui aktivitas analgesik dari ekstrak etanol daun sintrong pada tikus putih jantan galur wistar yang diuji dengan metode *Randall Selitto* dan *writhing test*.

Kedua, untuk mengetahui dosis ekstrak etanol yang efektif yang dapat memberikan aktivitas analgesik pada tikus putih jantan galur wistar yang diuji dengan metode *Randall Selitto* dan *writhing test*.

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan dan informasi lebih lanjut mengenai pengembangan obat tradisional kepada masyarakat dan dapat dimanfaatkan secara ilmiah untuk meningkatkan pelayanan kesehatan sehingga dapat dibuktikan bahwa ekstrak daun sintrong berkhasiat sebagai analgesik dengan adanya data dan fakta yang dapat dipercaya dan dipertanggungjawabkan sekaligus dapat digunakan untuk dasar penelitian selanjutnya khususnya dalam pengembangan obat analgesik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Deskripsi Tanaman



Gambar 1. Daun sintrong

1. Klasifikasi tanaman

Menurut Cronquist (1981) sintrong mempunyai klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Sub division : Spermatophyta
Kelas : Magnoliopsida
Sub kelas : Asteridae
Ordo : Asterales
Famili : Asteraceae
Genus : Crassocephalum
Spesies : *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore

2. Nama daerah

Nama daerah dari tumbuhan sintrong adalah balastrong, sintrong (Sunda), lingka (Jawa), kamandhin coco (Madura) (Hidayat dan Napitupulu 2015).

3. Morfologi tanamansintrong

Sintrong memiliki batang yang tegak, sedikit berair, dan merupakan tumbuhan herba tahunan dengan tinggi mencapai 100-180 cm. Batangnya sedikit besar, halus, bergaris dan bercabang. Daunnya tersusun spiral dan menyirip, tidak

memiliki stipula, daun yang lebih rendah memiliki tangkai daun yang lebih pendek, sedangkan daun bagian atas tidak memiliki tangkai. Helai daun berbentuk elips hingga lonjong dengan panjang 6-18 cm dan lebar 2-5,5 cm, serta berbulu halus. Bunganya berbentuk silinder dengan panjang 13-16 mm dan lebar 5-6 mm yang tersusun atas banyak bunga membentuk seperti cawan.

Sintrong terdapat di seluruh daerah tropis Afrika, dari Senegal Timur ke Etiopia dan Afrika Selatan, serta ditemukan di Madagaskar dan Mauritius. Tumbuhan ini menyebar ke daerah tropis dan sub tropis lainnya seperti Asia, Australia, Fuji, Tonga, Samoa dan Amerika (Grubben dan Denton 2004)

4. Kegunaan tanaman

Daun sintrong selain dimanfaatkan sebagai sayuran, di Afrika juga digunakan sebagai bahan obat tradisional; diantaranya untuk mengatasi gangguan perut, sakit kepala, luka dan lain-lain. Khasiat lainnya yaitu untuk obat bisul (Hidayat dan Napitupulu, 2015).

5. Kandungan kimia

Daun sintrong mempunyai kandungan zat berkhasiat seperti tanin, flavonoid, steroid, kumarin, dan kombinasi derivate antracena C-beterosida (Adjatin *et al.* 2013). Menurut Kusdianti *et al.* (2008) daun sintrong mengandung saponin, flavonoid, polifenol.

6.1. Saponin. Saponin paling cocok diekstraksi memakai etanol atau methanol 70% (Harborne 1987). Saponin memiliki efek menghambat steroid anak ginjal, serta menghambat dehidrogenase jalur prostaglandin yang berperan menyebabkan peradangan. Saponin membentuk larutan koloidal dalam air dan membentuk busa jika dikocok dan tidak hilang dengan penambahan asam (Robinson 1995).

6.2. Tanin. Tanin larut dalam air tetapi tidak larut dalam pelarut organik nonpolar (Robinson 1995). Tanin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat sebagai astringen, antidiare, antibakteri dan antioksidan (Mulyani 2006).

6.3. Flavonoid. Flavonoid adalah suatu kelompok fenol terbesar yang ditemukan di alam. Flavonoid berperan sebagai antimutagenik, antineoplastik dan

aktivitas vasodilator (Windono dkk. 2001). Flavonol yang paling sering yaitu terdapat sebagai glikosida, biasanya 3-glikosida dan aglikon flavonol yang umum yaitu kamferol, kuersetin dan mirisetin yang berkhasiat sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Nainggolan 2010).

6.4. Steroid. Steroid merupakan senyawa yang mempunyai kerangka dasar triterpen asiklik. Ciri umum steroid adalah system empat cincin dimana ketiga cincin memiliki enam atom karbon dan satu cincin memiliki lima atom karbon (Robinson 1995).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dikatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dibedakan 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 dikeluarkan dari selnya, atau senyawa nabati lainnya yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya dan belum berupa senyawa kimia murni. Simplisia hewani adalah simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia pelikan (mineral) adalah simplisia yang belum berupa zat kimia murni. Simplisia harus memenuhi persyaratan minimal untuk menjamin keseragaman senyawa aktif, keamanan maupun kegunaannya. Faktor yang mempengaruhi yaitu bahan baku simplisia, proses pembuatan simplisia termasuk cara penyimpanan bahan baku simplisia dan cara pengepakan (Depkes 2000).

2. Pengambilan simplisia

Kualitas baku simplisia sangat dipengaruhi beberapa faktor, seperti: umur tumbuhan atau bagian tumbuhan pada waktu panen, bagian tumbuhan, waktu panen dan lingkungan tempat tumbuh.

3. Sortasi

Sortasi dilakukan untuk memisahkan kotoran-kotoran atau bahan-bahan asing lainnya dari bahan simplisia sehingga tidak ikut terbawa pada proses selanjutnya yang akan mempengaruhi hasil akhir. Sortasi terdiri dari dua cara, yaitu sortasi basah dan kering.

3.1. Sortasi basah. Sortasi basah dilakukan dengan memisahkan kotoran-kotoran atau bahan asing lainnya setelah dilakukan pencucian dan perajangan.

3.2. Sortasi kering. Sortasi kering bertujuan untuk memisahkan benda-benda asing seperti bagian-bagian tumbuhan yang tidak diinginkan dan pengotor yang lain dan masih tertinggal pada simplisia kering (Depkes 2000).

4. Pencucian dan Pengeringan

Pencucian dilakukan untuk memisahkan kotoran atau bahan asing lainnya dari bahan simplisia. Pencucian dilakukan dengan air bersih. Bahan simplisia yang mengandung zat yang mudah larut dalam air, pencucian agar dilakukan dalam waktu yang secepat mungkin (Prastowo 2013).

Tujuan pengeringan adalah untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Penurunan mutu atau perusakan simplisia dapat dicegah dengan mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik. Reaksi enzimatik tidak akan berlangsung bila kadar air dalam simplisia kurang dari 10%. Proses pengeringan sudah dapat menghentikan proses enzimatik dalam sel bila kadar airnya dapat mencapai kurang dari 10% (Prastowo 2013).

Menurut Pramono (2005) jika kadar air dalam bahan masih tinggi dapat memicu enzim melakukan aktivitasnya mengubah kandungan kimia yang ada dalam bahan menjadi produk lain yang mungkin tidak lagi memiliki efek farmakologi seperti senyawa aslinya. Hal ini tidak akan terjadi jika bahan yang telah dipanen segera dikeringkan sehingga kadar airnya rendah. Beberapa enzim perusak kandungan kimia yang telah lama dikenal antara lain hidrolase, oksidase dan polimerase.

5. Pemeriksaan mutu simplisia

Pemeriksaan mutu fisis secara tepat meliputi: kurang kering atau mengandung air, termakan serangga atau hewan lain, ada-tidaknya pertumbuhan kapang, dan perubahan warna atau perubahan bau. Analisis bahan meliputi penetapan jenis konstituen (zat kandungan), kadar konstituen (kadar abu, kadar sari, kadar air, kadar logam) dan standarisasi simplisia. Kemurnian mutu simplisia meliputi kromatografi kinerja tinggi, lapis tipis, kolom, kertas, dan gas untuk menentukan senyawa atau komponen kimia tunggal dalam simplisia hasil metabolit primer dan sekunder tanaman (Gunawan 2004).

C. Metode Penyarian

1. Ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes 2000).

Ekstrak tumbuhan obat yang dibuat dari simplisia nabati dapat dipandang sebagai bahan awal, bahan antara atau bahan produk jadi. Ekstrak sebagai bahan awal dianalogkan dengan komoditi bahan baku obat yang dengan teknologi fitofarmasi diproses menjadi produk jadi. Ekstrak sebagai bahan antara berarti masih menjadi bahan yang dapat diproses lagi menjadi fraksi-fraksi, isolat senyawa tunggal atau sebagai campuran dengan ekstrak lain. Ekstrak sebagai produk jadi berarti ekstrak yang berada dalam sediaan obat jadi siap digunakan oleh penderita (Depkes 2000).

2. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Prinsip metode ini adalah pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinue

(terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyarian maserat pertama, dan seterusnya (Depkes 2000).

Maserasi dapat dilakukan dengan cara memasukkan 10 bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok, dimasukkan dalam bejana lalu dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya sambil berulang-ulang diaduk, sari kemudian diencerkan dan ampas diperas. Ampas dicuci dengan cairan penyari secukupnya hingga diperoleh 100 bagian. Keuntungan metode maserasi adalah alat yang digunakan sederhana, murah dan mudah dilakukan (Depkes 2000).

3. Larutan penyari

Larutan penyari yang digunakan dalam proses pembuatan ekstrak adalah penyari yang baik untuk senyawa kandungan yang berkhasiat. Penyari tersebut dapat dipisahkan dari bahan dan dari kandungan senyawa lainnya. Faktor utama yang menjadi pertimbangan dalam pemilihan cairan penyari adalah selektifitas, ekonomis, ramah lingkungan dan aman digunakan. Larutan penyari harus mempunyai syarat kefarmasian dalam hal untuk manusia ataupun hewan coba. Pelarut yang diperbolehkan adalah air, etanol, atau campuran keduanya (Depkes 2000)

Etanol 96% merupakan larutan penyari yang mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, selektif, tidak beracun, bereaksi netral, absorpsinya baik, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, tidak mudah menguap, tidak mudah terbakar, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit, dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan (Depkes 1986). Etanol tidak menyebabkan pembengkakan membran sel, dapat memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, dapat dihasilkan suatu bahan aktif yang optimal dimana bahan pengotor hanya dalam skala kecil turut dalam cairan pengekstraksi (Voight 1994).

D. Nyeri

1. Pengertian Nyeri

Nyeri adalah sensasi tidak menyenangkan yang bervariasi dari nyeri yang ringan hingga ke nyeri yang berat. Nyeri ini adalah respons terhadap impuls dari

nervus perifer dari jaringan yang rusak atau berpotensi rusak. Otak sendiri adalah tidak sensitif terhadap nyeri dan bisa dipotong atau dibakar tanpa apa-apapun dirasakan (Burton 2007).

Tjay dan Rahardja (2002) menyatakan bahwa nyeri sebagai perasaan sensoris dan emosional yang tidak enak serta berkaitan dengan kerusakan jaringan. Nyeri sendiri berfungsi untuk mengingatkan bahwa ada sesuatu yang tidak normal pada tubuh kita dan dapat memudahkan diagnosis penyakit tersebut dengan melihat sifat dan tempat terjadinya nyeri tersebut. Walaupun nyeri merupakan petunjuk yang berharga bagi tubuh, namun pasien merasakannya sebagai hal yang tidak nyaman.

Berdasarkan durasinya, nyeri dapat diklasifikasikan sebagai nyeri akut (nosiseptif) dan nyeri kronis (neuropatik) (Hartwig & Wilson 2006; Sukandar *et al.* 2009). Nyeri akut (nosiseptif) merupakan nyeri somatik (sumber nyeri berasal dari kulit, tulang, sendi, otot atau jaringan penghubung) atau viseral (berasal dari organ dalam seperti usus besar atau pankreas), yang berlangsung kurang dari 6 bulan. 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 viseral ataupun somatik, serta teraktivasi oleh rangsangan mekanis, panas dan kimiawi. Pelepasan bradikinin, K+, prostaglandin, histamin, leukotrien dan serotonin, yang dapat menimbulkan kepekaan atau mengaktivasi nosiseptor. Nyeri kronis (neuropatik) terjadi akibat proses input sensorik yang abnormal oleh sistem saraf pusat atau perifer, yang berlangsung selama 6 bulan atau lebih. Terdapat sejumlah besar sindroma nyeri neuropatik yang seringkali sulit diatasi, misalnya nyeri punggung bawah, neuropati diabetik, nyeri akibat kanker (Sukandar *et al.* 2009).

Nyeri akan muncul ketika rangsang mekanik, panas, kimia, atau listrik melampaui nilai ambang nyeri. Ketika terjadi rangsang nyeri dan melampaui nilai ambang nyeri, maka akan terjadi kerusakan jaringan dan pelepasan mediator-mediator nyeri. Mediator nyeri ini terdapat di seluruh jaringan dan organ tubuh, kecuali di susunan saraf pusat (SSP). Mediator-mediator nyeri yang juga disebut autocoida ini antara lain histamin, prostaglandin, serotonin, bradikinin, dan

leukotrien. Mediator nyeri ini dapat menyebabkan terjadinya reaksi peradangan, kejang-kejang, dan demam (Tjay dan Rahardja 2002).

Nyeri dapat diatasi dengan berbagai cara, yaitu menghalangi pembentukan rangsangan dengan reseptor-reseptor nyeri perifer oleh analgesik perifer atau oleh analgesik lokal, menghalangi penyaluran rangsangan nyeri dalam saraf-saraf sensorik misalnya dengan anastesi lokal, blokade dari pusat nyeri dalam sistem saraf pusat dengan anagesik narkotika atau dengan anestesi local (Tjay dan Rahardja 2002).

2. Etiologi dan patofisiologi nyeri

Rasa nyeri disebabkan oleh rangsangan mekanik, fisik atau kimiawi pada ujung saraf perifer. Rangsang tersebut dihantarkan oleh serabut syaraf jenis A delta dan C. Serabut A delta berjalan cepat (6 sampai 30 m/detik) mentransmisi rasa nyeri yang tajam melalui neuron dalam jumlah kecil. Sedangkan serabut C berjalan lambat (0,5 sampai 2 menit/detik) mentransmisi rasa nyeri yang dalam melalui neuron dalam jumlah banyak. Substansia gelatinosa yang terletak di medula spinalis adalah tempat pertama yang mempengaruhi, menekan, merubah, implus rasa nyeri sebelum menerima pengaruh dari memberitahukan lokasi nyeri, sebagian lagi masuk ke batang otak. Masing-masing mengumpulkan analisa kemudian, bertindak terhadap rasa nyeri dalam keadaan sadar (Mutschler 1991).

3. Jenis rangsangan dan reseptor nyeri

Mekanik dengan reseptor nyeri mekanosensitif contohnya akibat stres mekanik, suhu dengan reseptor nyeri termosensitif contohnya panas dan dingin, selain itu ada kimia dengan reseptor nyeri kemosensitif contohnya ion kalium, asam, enzim proteolitik. Proses penghantaran nyeri terdiri atas 4 tahap (Hartwig & Wilson 2006; Dipiro *et al.* 2008) yaitu:

3.1. Stimulasi. Stimulasi sensasi nyeri diawali dengan pembebasan reseptor nyeri akibat rangsangan mekanis, panas, dan kimia. Adanya rangsangan tersebut (*noxious stimuli*) akan menyebabkan lepasnya bradikinin, K+, prostaglandin, histamin, leukotrien, serotonin dan substansi P. Aktivasi reseptor menimbulkan aksi potensial yang ditransmisikan sepanjang serabut saraf aferen menuju sumsum tulang belakang.

3.2. Transmisi. Transmisi rangsang nyeri terjadi di serabut aferen A δ dan C. Serabut saraf aferen tersebut merangsang serabut nyeri di berbagai lamina spinal cord's dorsal horn melepaskan berbagai neurotransmitter termasuk glutamat, substansi P dan kalsitonin.

3.3. Persepsi nyeri. Persepsi nyeri titik utama transmisi impuls nyeri. Otak akan mengartikan sinyal nyeri dengan batas tertentu, sedangkan fungsi kognitif dan tingkah laku akan memodifikasi nyeri sehingga tidak lebih parah. Relaksasi, pengalihan, meditasi dapat mengurangi rasa nyeri. Sebaliknya, perubahan biokimia saraf yang terjadi pada keadaan seperti depresi dan stres dapat memperparah rasa nyeri.

3.4. Modulasi. Modulasi nyeri melalui sejumlah proses yang kompleks. Diketahui bahwa sistem opiat endogen terdiri atas neurotransmitter-neurotransmitter (seperti enkhepalin, dinorfin, dan β -endorfin) dan reseptor-reseptor (seperti μ , δ , dan κ) yang ditemukan dalam sistem saraf pusat. Opioid endogen berikatan dengan reseptor opioid dan mengantarkan transmisi rangsang nyeri.

E. Obat Analgesik

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

1. Analgesik narkotik

Zat-zat ini memiliki daya menghalangi nyeri yang kuat sekali dengan titik kerja yang terletak di SSP sehingga disebut juga analgesik kuat (hipoanalgesik). 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).

2. Analgesik perifer (non narkotik)

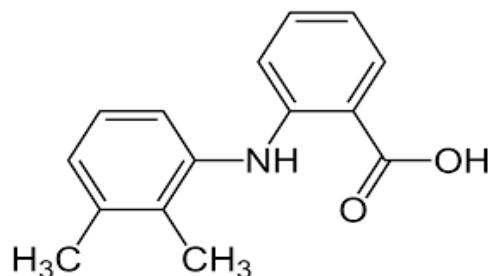
Secara kimiawi analgesik perifer dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu parasetamol, golongan salisilat (asetosal, salisilamida, dan benorilat), penghambat prostaglandin (ibuprofen), derivat-antranilat (mefenaminat, glafenin) derivat-pirazolon (propifenazon, isopropilaminofenazon, dan metamizol), 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).

Analgesik yang diberikan kepada penderita untuk mengurangi rasa sakit yang dapat ditimbulkan oleh berbagai jenis rangsangan nyeri seperti rangsangan mekanik, kimia dan fisika. Berdasarkan rangsangan nyeri yang dipergunakan, maka terdapat beberapa metode penetapan daya analgesik suatu obat salah satunya adalah dengan menggunakan rangsangan kimia sebagai penimbun rasa nyeri. Rangsangan nyeri setiap orang dinilai sangat berbeda. Jika seorang menyatakan nyeri kuat, yang lain hanya merasakan sebagai nyeri saja, di samping itu aktivitas sistem penghambat nyeri yang mungkin berbeda, yang bertanggung jawab adalah penilaian nyeri emosional, efektif yang berbeda, karena itu juga mungkin menguntungkan untuk mempengaruhi kondisi kondisi dengan fisikofarmaka, yang tidak bekerja analgesik tapi mengubah rasa nyeri (nyeri yang tidak menyiksa) disamping trankuilasia, untuk indikasi juga dipakai terutama neoraptika dan anti depresif (Mutschler 1991).

Asam mefenamat merupakan salah satu obat dari golongan AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) yang merupakan turunan dari *asam N-phenylanthranilic*

(Gilman *et al.* 1996). Asam mefenamat adalah *N*-(2,3 Xilil) antranilat dengan rumus molekul $C_{15}H_{15}NO_2$ dan berat molekul 241,28 (Depkes RI 1995). Rumus bangun asam mefenamat sebagai berikut:



Gambar 2. Struktur kimia asam mefenamat

Asam mefenamat berupa serbuk hablur, putih atau hampir putih, melebur pada suhu lebih kurang 230°C disertai peruraian. Asam mefenamat larut dalam larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam kloroform, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, praktis tidak larut dalam air (Depkes RI 1995). Dosis asam mefenamat untuk dosis dewasa ialah 2-3 kali 250-500 mg sehari. Karena efek toksiknya di Amerika obat ini tidak boleh dianjurkan untuk anak dibawah umur 14 tahun dan wanita hamil, dan pemberiannya tidak melebihi 7 hari (Gunawan *et al.* 2007). Asam mefenamat mencapai kadar puncak dalam plasma 2 – 4 jam setelah penggunaan dosis tunggal. Rata-rata 50% dari dosis asam mefenamat diekskresikan di urin, umumnya sebagai metabolit terkonjugasi 3-hidroksi metil dan metabolit 3-karboksil. Sejumlah 20% asam mefenamat ditemukan di feses, umumnya sebagai metabolit tak terkonjugasi 3-karboksil.

Efek samping terhadap saluran cerna sering timbul misalnya dispepsia, diare, sampai diare berdarah dan gejala iritasi lain terhadap mukosa lambung. Pada orang lanjut usia efek samping diare hebat lebih sering dilaporkan. Efek samping lain yang berdasarkan hipersensitivitas ialah eritema kulit dan bronkokonstriksi dan anemia hemolitik juga pernah dilaporkan (Wilmana dan Gan 2007). Asam mefenamat diabsorbsi dari gastrointestinal. Konsentrasi puncak dicapai setelah 2-4 jam pemberian (Goodman dan Gilman 2007). Asam mefenamat berikatan kuat dengan protein plasma. Mekanisme kerja obat ini dengan menghambat sintesa prostaglandin dengan menghambat kerja enzim

cyclooxygenase (COX-1 dan COX-2) (Katzung 2002). Khasiat dan penggunaan sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi (Tjay dan Rahardja 2002).

F. Metode Pengujian Analgesik

Secara umum pengujian daya analgesik dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo*. Uji *in vitro* lebih banyak dilakukan untuk menguji aktivitas analgesik sentral, yaitu dengan menguji kemampuan suatu zat uji dalam menduduki berikatan dengan reseptor (Vogel 2002).

Uji *in vitro* yang digunakan untuk menguji aktivitas analgesik sentral antara lain: survei ikatan H-Naloxone dengan jaringan, H-Dihydromorphine yang terikat reseptor μ opiate otak tikus, H-Bremazocine yang terikat reseptor κ opiat pada otak kecil babi guinea, penghambatan enkephalinase, reseptor yang terikat nociceptin, vasoaktif intestinal polypeptida (VIP), reseptor yang terikat cannabinoid, reseptor yang terikat vanilloida (Vogel 2002). Senyawa-senyawa tersebut mengandung suatu molekul hidrogen yang bersifat radioaktif H (tritium). Dengan adanya senyawa tersebut akan mempermudah dalam monitoring.

Metode percobaan untuk menentukan efek analgesik menurut Vogel (2002) yaitu:

1. Metode perangsangan panas

Secara *in vivo* dilakukan pada mencit, tikus dan marmot dan secara *in vitro* dilakukan pada anjing. Rangsang panas dapat dilakukan dengan menggunakan lempeng tipis logam yang diletakkan di atas asam formalin dan aseton mendidih pada suhu: 55-55,5°C, tikus-tikus ditempatkan pada lempeng tersebut. Selain metode *hot plate* dapat juga digunakan metode *tail flick* yang dilaporkan oleh D'Amour dan Smith. Kedua metode ini digunakan untuk uji efek analgesik narkotik (Turner 1965 dan Vogel 2002).

Metode ini melibatkan bagian tubuh yang peka yaitu ekor hewan uji. Metode *tail flick* adalah meletakkan ekor hewan uji dibawah rangsangan sinar panas infra merah yang diset bersuhu 55°C dan kemudian dihitung lama waktu yang diperlukan sampai terjadi reaksi mengibaskan ekor. Metode ini menggunakan alat pembantu yaitu wadah tikus terbuat dari plastik agar hewan

coba tidak mudah bergerak. Satu yang perlu diperhatikan yaitu, harus hati-hati dalam penggunaan alat bantu, tidak boleh sampai melukai hewan coba sehingga menyebabkan mati lemas atau pegangan yang kuat pada hewan coba sehingga ekor tidak dapat menjentik (Thompson 1990).

2. Metode *Randall Selitto*

Metode ini merupakan suatu alat untuk mengevaluasi kemampuan obat analgesik yang mempengaruhi ambang reaksi terhadap rangsangan tekanan mekanis di jaringan inflamasi (Anseloni *et al.* 2003). Alat yang digunakan adalah analgesimeter yang dirancang untuk menjalankan uji obat-obat analgesik secara cepat dan tepat pada telapak kaki tikus normal atau yang terkena radang (Mutschler 1991). Bahan kimia yang digunakan untuk menghasilkan suatu inflamasi yaitu *Brewer's yeast* yang diinjeksikan secara subkutan pada permukaan kaki tikus. Prinsip metode ini adalah tekanan dikenakan pada telapak kaki tikus. Besarnya tekanan dicatat pada saat tikus merasakan nyeri akibat rangsang tekanan tersebut yang ditandai dengan tikus menarik telapak kaki untuk melepaskan diri dari penekan (Parmar dan Prakash 2006).

3. Metode perangsang listrik

Rangsang nyeri dapat juga ditimbulkan dengan menggunakan alat yang dapat menghasilkan arus listrik sesuai dengan yang diperlukan. Dilakukan secara *in vivo* pada bagian tubuh yang peka dari hewan.

4. Metode perangsangan kimia (*writhing test*)

Metode *writhing test* yaitu suatu zat kimia yang diberikan secara oral 30 menit sebelum pemberian zat kimia secara intraperitoneal pada hewan coba. Pada metode ini rangsang kimia akan memberikan rasa nyeri yang disebabkan karena adanya pemberian zat kimia. Zat kimia yang sering digunakan untuk menginduksi respon nyeri adalah senyawa asam, misalnya asam asetat glasial. Reaksi nyeri diperlihatkan oleh mencit antara lain menggeliat, menggeser-geserkan perut pada alas kandang. Jumlah geliat langsung di amati selama 30 menit dengan selang waktu 5 menit. Frekuensi geliat dalam waktu tertentu menyatakan derajat nyeri yang dirasakan. Efek mengurangi rasa nyeri dapat ditunjukkan dengan

berkurangnya geliat mencit yang diberi bahan uji. Senyawa pembanding yang biasa digunakan dalam metode ini adalah analgesik non narkotik (Mutshler 1991).

G. Asam Asetat

Asam asetat atau lebih di kenal sebagai asam cuka (CH_3COOH) adalah suatu senyawa berbentuk cairan, tak berwarna, berbau menyengat, memiliki rasa asam yang tajam dan larut di dalam air, alkohol, gliserol, dan eter. Pada tekanan atmosferik, titik didihnya $118,1^\circ\text{C}$. Asam asetat mempunyai aplikasi yang sangat luas di bidang industri dan pangan (Hardoyo *et al.* 2007).

Bentuk murni dari asam asetat ialah asam asetat glasial. Asam asetat glasial mempunyai ciri-ciri tidak berwarna, mudah terbakar (titik beku 17°C dan titik didih 118°C) dengan bau menyengat, dapat bercampur dengan air dan banyak pelarut organik, tidak teroksidasi dan terfotosensitisasi. Dalam bentuk cair atau uap, asam asetat glasial sangat korosif terhadap kulit dan jaringan lain suatu molekul asam asetat mengandung gugus OH dan dengan sendirinya dapat membentuk ikatan hidrogen dengan air. Karena adanya ikatan hidrogen ini, maka asam asetat yang mengandung atom karbon satu sampai empat dan dapat bercampur dengan air. Asam asetat memberikan efek nyeri melalui suatu mekanisme kerja dalam memberi suasana asam dengan adanya ion hidrogen yang akan menyebabkan pH pada asam lambung makin rendah, sehingga menimbulkan rasa nyeri dan peningkatan ion hidrogen (Hewitt 2003).

H. Hewan Uji

1. Klasifikasi hewan uji

Tikus putih menurut Sugiyanto (1995) memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom	: Animal
Filium	: Chordata
Sub filium	: Vertebrata
Classis	: Mammalia
Sub classis	: Placentalia

Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

2. Karakteristik hewan uji

Tikus putih memiliki tiga galur yang umum dikenal yaitu galur Sprague-Dawley, galur Wistar dan galur Long-Evans. Galur Sprague-Dawley yang umum digunakan penelitian mempunyai ciri berwarna putih albino, berkepala kecil dan ekornya lebih panjang dari badannya (Malole *et al.* 1989).

Tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu kebanyakan binatang-binatang yang dipelajari dalam ilmu pengetahuan. Penelitian biasanya digunakan tikus berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 gram.

Tikus mempunyai telapak kaki yang lebih besar dibandingkan mencit, mudah diamati dan diukur volume kakinya. Tikus cenderung aktif pada malam hari, sedangkan untuk siang hari digunakan untuk istirahat dan tidur sehingga pada siang hari tikus lebih mudah ditangani (Bule 2014).

3. Jenis kelamin

Tikus jantan memiliki kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan dengan tikus betina. Keuntungan lainnya tikus jantan lebih tenang dan mudah ditangani serta memiliki sistem hormonal yang lebih stabil dibandingkan dengan jenis kelamin betina sehingga dapat memberikan hasil percobaan yang baik (Sugiyanto 1995).

4. Teknik memegang dan cara penanganan

Tikus cenderung menggigit bila ditangkap, lebih-lebih jika merasa takut. Tikus sebaiknya ditangkap dengan memegang ekor pada bagian pangkal ekornya (bukan pada bagian ujungnya). Diangkat dan diletakkan di atas alas kaca atau kawat ram, kemudian tikus ditarik pelan-pelan dan dengan cepat dipegang bagian tenguknya dengan ibu jari dan jari telunjuk dengan menggunakan tangan kiri, kaki belakang tikus dipegang bersama ekor dengan jari keempat atau jari

kelingking sambil menunggu sesaat sebelum tikus diletakkan di atas ram kawat dengan tetap memagang ekor tikus supaya tikus tidak membalik ke tangan pemegang (Mursiti 2014).

I. Landasan Teori

Rasa sakit atau nyeri menjadi masalah adanya perubahan kondisi dalam tubuh dan seringkali nyeri merupakan suatu gejala penyakit serta kerusakan yang paling serius sehingga menjadikan ketidaknyamanan dalam tubuh, meskipun dalam fungsinya untuk melindungi adanya gangguan-gangguan ditubuh. Rasa nyeri dapat terjadi dengan adanya pelepasan suatu zat-zat tertentu yang disebut dengan mediator nyeri yang dapat menyebabkan reaksi radang dan kejang dengan mengaktifkan reseptor nyeri di ujung syaraf bebas di kulit, mukosa dan jaringan organ lain yang akan disalurkan ke otak melalui serabut neuron dengan sumsum tulang belakang, sumsum tulang lanjutan dan otak tengah. Kemudian diteruskan ke pusat nyeri di otak besar.

Banyak hal yang dilakukan masyarakat dalam penanganan meringankan atau mengobati rasa nyeri ialah dengan menggunakan berbagai macam obat analgesik yang mempunyai efek mengurangi nyeri dengan menghambat mediatoriannya. Obat analgesik golongan NSAID yang bekerja menghambat pembentukan prostaglandin diperantarai oleh enzim cyclooxygenase bekerja menghambat enzim fosfolipase. Beberapa contoh obat analgesik golongan NSAID misalnya asam mefenamat, ibuprofen, asetosal. Namun, beberapa efek samping yang terjadi dalam penggunaan obat analgesik membuat masyarakat lebih mempertimbangkan menggunakan obat tradisional, meskipun banyak obat analgesik yang didapatkan dengan mudah dan tidak harus menggunakan resep dokter. Efek samping tersebut dapat berupa efek samping ringan seperti alergi atau ruam kulit hingga keefek samping yang berat seperti gangguan gastrointestinal yaitu: dyspepsia, mual, muntah dan perdarahan lambung.

Sintrong merupakan salah satu tanaman di Indonesia yang secara empiris berkhasiat sebagai analgesik. Bagian yang digunakan yaitu pada daun. Beberapa penyakit yang dapat diatasi menggunakan daun sintrong seperti untuk mengatasi

gangguan pencernaan, sakit kepala, sakit perut, antiinflamasi, antelmintik, antidiabetes dan antimalaria.

Penelitian Adjatin dkk (2013) menyatakan bahwa steroid yang terkandung dalam daun sintrong diduga berpotensi sebagai analgesik. Berdasarkan penelitian tersebut akan dilakukan penelitian mengenai aktivitas dari daun sintrong yang dapat berkhasiat sebagai analgesik dengan dilakukan proses ekstraksi. Ekstraksi adalah proses penarikan suatu zat yang dipilih sehingga zat yang diinginkan akan larut. Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi. Metode ekstraksi ini dilakukan karena cara pengrajaan dan peralatan yang digunakan sederhana dengan menggunakan larutan penyari yaitu etanol 96%.

Penelitian ini akan dilakukan uji analgesik dari ekstrak etanol daun sintrong terhadap tikus putih jantan galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-250 gram. Pengujian analgesik ini menggunakan dua metode, yaitu metode *Randall Selitto* dan metode *writhing test*. Obat uji akan dinilai kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri dengan memberikan rangsangan nyeri pada hewan uji.

J. Hipotesa

Berdasarkan tinjauan pustaka dan landasan teori, maka dapat disusun hipotesis dalam penelitian ini, yaitu:

Pertama, ekstrak etanol daun sintrong mempunyai aktivitas analgesik terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diuji dengan metode *Randall Selitto* dan *writhing test*.

Kedua, pada dosis ekstrak etanol daun sintrong yang setara dengan 7 lembar daun sintrong kering merupakan dosis efektif yang mempunyai aktivitas analgesik terhadap tikus putih jantan galur wistar yang diuji dengan metode *Randall Selitto* dan *writhing test*.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sintrong yang diperoleh dari daerah Boyolali, Jawa Tengah.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sintrong segar berwarna hijau tua dan bebas dari hama diambil pada awal bulan Januari 2017.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama yang pertama dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol daun sintrong dengan menggunakan pelarut etanol 96%.

Variabel utama yang kedua adalah aktivitas analgesik dari ekstrak etanol daun sintrong.

Variabel utama yang ketiga adalah metode *Randall Selitto* dan *writhing test* pada hewan uji.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama memuat identifikasi dari semua variabel yang diteliti langsung. Variabel utama yang telah diidentifikasi dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel, yaitu variabel bebas, variabel kendali dan variabel tergantung.

2.1. Variabel bebas. Variabel bebas yang dimaksudkan dalam penelitian ini adalah variabel yang direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak etanol daun sintrong yang diinduksi pada hewan uji.

2.1. Variabel tergantung. Variabel tergantung yang dimaksudkan dalam penelitian ini adalah titik pusat persoalan yang merupakan kriteria penelitian ini. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah aktivitas/ efek analgesik dari ekstrak etanol daun sintrong dengan metode *Randall Selitto* dan *writhing test*.

2.3. Variabel kendali. Variable kendali yang dimaksudkan dalam penelitian ini adalah variabel yang dianggap berpengaruh, sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang didapatkan tidak tersebar dan dapat diulang secara tepat. Variabel kendali dalam penelitian ini adalah kondisi peneliti, kondisi laboratorium, alat-alat laboratorium yang digunakan, metode uji, dan kondisi hewan uji.

3. Definisi operasional variabel utama

Pertama, daun sintrong adalah daun yang dipetik dalam keadaan masih segar, berwarna hijau tua, tidak busuk dan bebas dari hama yang diambil dari daerah Boyolali, Jawa Tengah

Kedua, serbuk daun sintrong adalah serbuk yang didapat dari daun sintrong yang dicuci bersih, dirajang lalu dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C, kemudian diblender dan diayak dengan ayakan nomor 40.

Ketiga, ekstrak etanol daun sintrong adalah ekstrak hasil maserasi serbuk daun sintrong menggunakan pelarut etanol 96%, kemudian diuapkan dengan evaporator sampai kental.

Keempat, hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan, usia 2-3 bulan dengan berat antara 150-250 gram.

Kelima, aktivitas analgesik dinyatakan sebagai kemampuan dari ekstrak etanol daun sintrong dalam menghambat nyeri dengan respon penarikan kaki tikus saat pemberian beban yang dihasilkan dari metode *Randall Selitto* dan respon geliat yang ditunjukkan dengan penarikan kedua kaki dan tangan tikus kedepan dan kebelakang disertai abdomen menyentuh dasar pijakan yang dihasilkan setelah diinduksi asam asetat.

C. Alat dan Bahan

1. Alat penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini ialah mesin penyerbuk atau mesin penggiling sampel, ayakan nomor 40, blender, oven, bekker glass, gelas ukur, corong pisah, Erlenmeyer, batang pengaduk, pipet tetes, pipet ukur, botol maserasi, kertas saring, kain flannel, timbangan analitik, penangas air atau

waterbath, rotary evaporator, sonde oral, sputt cc dan *UGO BASILE 37215 ITALY analgesy-meter*.

2. Bahan penelitian

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tikus putih jantan galur wistar dengan umur 2-3 bulan, berat badan antara 150-250 gram. Bahan uji yang digunakan adalah daun sintrong segar berwarna hijau tua dan bebas dari hama yang diperoleh dari Boyolali, Jawa Tengah. Asam mefenamat sebagai kontrol positif diperoleh dari PT. Dexamedica Palembang, CMC Na, aquadestilata atau air suling, etanol 96%, dan penginduksi asam asetat glasial 0,5% diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

D. Jalannya Penelitian

1. Determinasi tanaman

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Morfologi Sistematika Tumbuhan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Determinasi ini bertujuan untuk mengidentifikasi daun sintrong dengan menetapkan kebenaran sampel daun sintrong berdasarkan ciri-ciri morfologi tanaman.

2. Penyiapan dan pengumpulan bahan

Daun sintrong diambil dari Boyolali, Jawa Tengah pada awal bulan Januari 2017. Daun sintrong yang diambil adalah daun yang masih segar, berwarna hijau tua, tidak busuk dan bebas dari hama. Pengeringan daun sintrong dilakukan dengan menggunakan oven pada suhu 50°C. Daun sintrong kering yang sudah dicuci bersih dihaluskan dengan penggiling sampel. Serbuk diayak dengan ayakan nomor 40 hingga didapatkan serbuk halus.

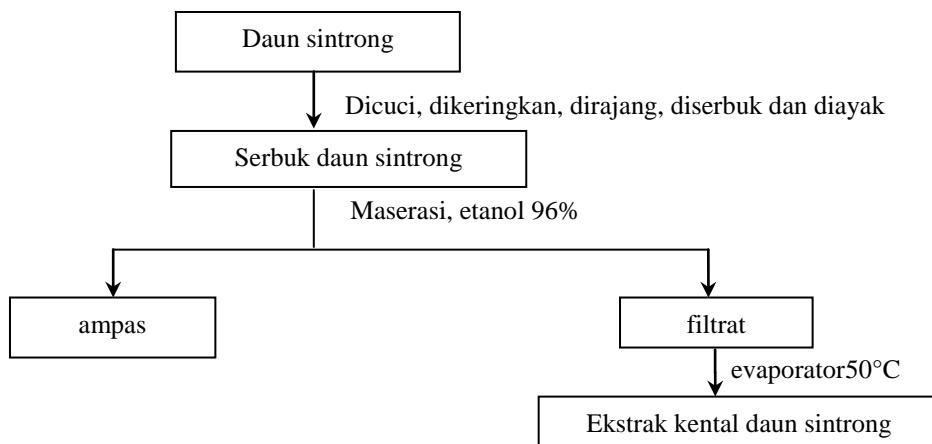
3. Penetapan kadar kelembaban serbuk dan ekstrak daun sintrong

Penetapan kadar kelembaban serbuk daun ekstrak daun sintrong dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta dengan menggunakan alat *moisture balance*. Serbuk dan ekstrak daun sintrong ditimbang masing-masing sebanyak 2 gram, dimasukkan ke dalam alat *moisture balance* pada suhu 150°C dan ditunggu sampai memberikan tanda atau bunyi. Proses ini

dilakukan sebanyak tiga kali. Angka yang tertera pada alat *moisture balance* adalah hasil persen lembab yang dihasilkan oleh serbuk maupun ekstrak daun sintrong, kadar lembab dalam serbuk simplisia tidak boleh lebih dari 10%.

4. Pembuatan ekstrak etanol daun sintrong

Ekstrak etanol daun sintrong dibuat dengan menggunakan metode maserasi. Serbuk daun sintrong ditimbang sebanyak 1000 gram. Serbuk dimasukkan dalam botol maserasi dan ditambahkan etanol 96% sebanyak 7500 ml. Botol maserasi disimpan dalam suhu ruangan, dihindarkan dari sinar matahari langsung dan digojog secara konstan setiap 3 kali sehari. Setelah 5 hari hasil rendaman disaring dengan menggunakan kain flanel dan kertas saring. Ekstrak cair dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40° C sampai didapatkan ekstrak kental.



Gambar 3. Skema Pembuatan ekstrak etanol daun sintrong

5. Identifikasi kandungan kimia serbuk daun sintrong (Sangi *et al.* 2008)

5.1. Uji Flavonoid. Sebanyak 200 mg sampel daun sintrong yang telah diekstrak dengan 5 ml etanol dan dipanaskan selama lima menit di dalam tabung reaksi. Selanjutnya ditambahkan HCl pekat, kemudian ditambahkan 0,2 gram bubuk Mg, hasil positif ditunjukkan dengan timbulnya warna merah tua (magenta) dalam waktu 3 menit.

5.2. Uji Saponin. Sebanyak 2 g sampel daun sintrong yang telah dihaluskan dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan air suling sehingga

seluruh cuplikan terendam, dididihkan selama 2-3 menit, dan selanjutnya didinginkan, kemudian dikocok kuat-kuat. Hasil positif ditunjukan dengan terbentuk buih putih yang stabil.

5.3. Uji Tanin. Sebanyak 20 mg sampel daun sintrong yang telah dihaluskan, ditambah etanol sampai sampel terendam semuanya. Kemudian sebanyak 1 ml larutan dipindahkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan 2-3 tetes larutan FeCl_3 1%. Hasil positif ditunjukan dengan terbentuknya warna hitam kebiruan atau hijau.

5.4. Uji Steroid. Sebanyak 25 mg serbuk daun sintrong dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang telah berisikan kloroform 2 ml, disaring lalu ditambahkan 10 tetes asetat anhidrida dikocok dengan baik dan ditambahkan 1 ml asam sulfat pekat dengan hati-hati melalui dinding tabung reaksi. Reaksi positif steroid ditunjukkan dengan warna coklat kemerahan (Sumiati *et al.* 2016)

6. Identifikasi kandungan kimia ekstrak daun sintrong

6.1. Uji Flavonoid. Larutan uji sebanyak 1 ml dimasukkan dalam tabung reaksi ditambah 0,1 gram serbuk Mg, 2 ml larutan alcohol : asam klorida (1:1) dan pelarut amil alkohol. Campuran dikocok kuat lalu dibiarkan memisah. Reaksi positif ditunjukkan warna merah/ kuning/ jingga pada amil alcohol (Robinson 1995)

6.2. Uji Saponin. Larutan uji sebanyak 1 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi ditambahkan air panas kemudian dikocok vertical selama 10 detik. Pembentukan busa tertinggi 1-10 cm yang stabil menunjukkan adanya saponin (Robinson 1995).

6.3. Uji Tanin. Sejumlah ekstrak ditambah 20 ml air panas kemudian didihkan selama 15 menit, setelah dingin disaring. Sebanyak 5 ml filtrat dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian ditambahkan pereaksi larutan besi (III) klorida 1%. Jika tanin positif maka akan terbentuk warna hijau violet (Depkes 1995).

6.4. Uji Steroid. Sejumlah ekstrak ditambahkan 1 ml larutan asam asetat anhidrat dan 1 ml larutan asam sulfat pekat. Munculnya warna hijau sampai biru menunjukkan adanya steroid.

7. Penetapan dosis dan pembuatan larutan

7.1 Penetapan dosis asam mefenamat. Asam mefenamat digunakan sebagai kontrol positif sehingga harus memberikan pengurangan respon. Dosis yang diujikan adalah dosis pada manusia normal yaitu 500 mg/ Kg BB manusia yang kemudian dikonversikan pada tikus diperoleh dosis 9 mg/ 200 g BB. Hasil konversi digunakan sebagai kontrol positif.

7.2 Penetapan dosis ekstrak. Dosis sediaan uji ekstrak daun sintrong diberikan berdasarkan hasil orientasi dosis yang setara dengan dosis lazim yang digunakan dalam masyarakat, yaitu 7 lembar daun sintrong kering, maka akan didapat dosis efektif ekstrak daun sintrong sebagai analgesik.

7.3 Larutan CMC-Na 1%. Menimbang 1 gram CMC-Na dimasukkan dalam cawan penguap ditambahkan air suling secukupnya dan dipanaskan sampai mengembang. Pindahkan kedalam mortir dan gerus sambil menambahkan air suling sedikit demi sedikit sampai 100 ml, diaduk sampai homogen.

7.4 Pembuatan induksi asam asetat glasial 0,5% (v/v). Asam asetat sebanyak 0,5 ml diencerkan dalam labu takar hingga volume 100 ml dengan air suling.

7.5 Pembuatan suspensi asam mefenamat 1%. CMC-Na ditimbang 500 mg kemudian dimasukkan sedikit demi sedikit kedalam mortir yang berisi air panas 10 ml sambil diaduk sampai homogen dan mengembang. Asam mefenamat ditimbang 500 mg serbuk bahan baku, dimasukkan kedalam mortir yang berisi mucilago CMC-Na, digerus sambil ditambahkan air suling sampai volume 50 ml dan aduk sampai homogen.

7.6 Pembuatan sediaan uji 1%. Pembuatan sedian uji ekstrak dilakukan dengan cara menimbang 1 gram CMC-Na kemudian ditaburkan ke dalam cawan penguap yang berisi air panas 10 ml dan diaduk hingga mengembang. Ekstrak daun sintrong ditimbang 1 gram, lalu digerus dalam mortir setelah itu ditambahkan mucilago CMC-Na sampai volume 100 ml dan aduk sampai homogen.

8. Pengujian efek analgesik

8.1. Prosedur pengujian efek analgesik metode *Randall Selitto*. Sebanyak dua puluh lima ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok secara acak pada tiap metode dan dipuasakan selama 18 jam dengan tetap diberi minum. Tikus

diadaptasikan pada alat selama 2-3 menit, diuji *Randall Sselitto* terlebih dahulu sebelum diberi perlakuan, dicatat waktunya sebagai T0.

Kelompok I CMC Na (kontrol negatif)

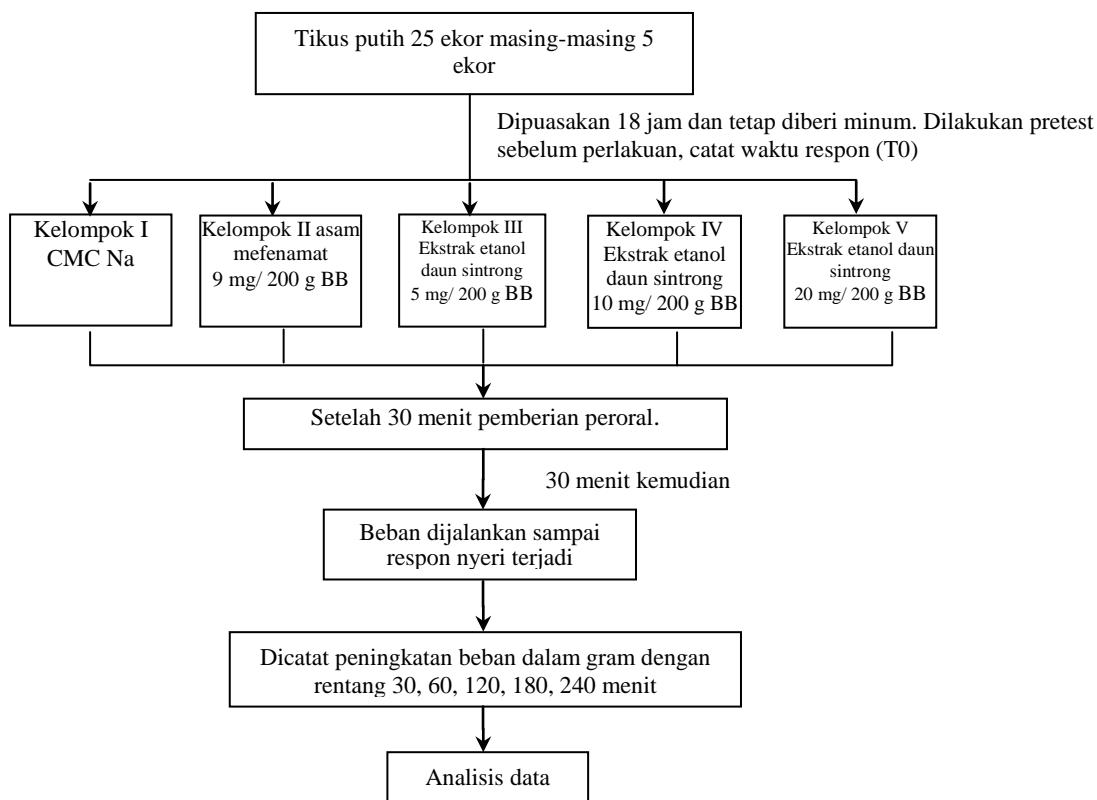
Kelompok II asam mefenamat (kontrol positif) dosis 9 mg/200 g BB

Kelompok III ekstrak etanol daun sintrong dosis 5 mg/ 200 g BB

Kelompok IV ekstrak etanol daun sintrong dosis 10 mg/ 200 g BB

Kelompok V ekstrak etanol daun sintrong dosis 20 mg/ 200 g BB

Setelah diberi perlakuan dosis tunggal peroral, 30 menit kemudian tikus diberi rangsangan nyeri berupa tekanan dengan alat *ugo basile analgesy meter* dengan tekanan beban tertentu. Pemegangan tikus harus benar dan pastikan tikus dalam keadaan tenang agar tikus dapat beradaptasi dengan alat uji. Kaki kiri tikus diletakkan diantara alas penyanga dan penekan beban. Kemudian beban dijalankan dan dihentikan jika tikus sudah memberikan respon dengan penarikan kaki. Berat beban dicatat dalam gram. Pengujian ini dilakukan selama 4 jam dengan rentang waktu tercatat, yaitu 30 menit, 60 menit, 120 menit, 180 menit dan 240 menit.



Gambar 4. Bagan kerja prosedur pengujian dengan metode *Randall Sselitto*

8.1 Prosedur pengujian efek analgesik metode *writhing test*. Sebanyak dua puluh lima ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok secara acak pada tiap metode dan dipuaskan selama 10 jam dengan tetap diberi minum.

Kelompok I CMC Na (kontrol negatif)

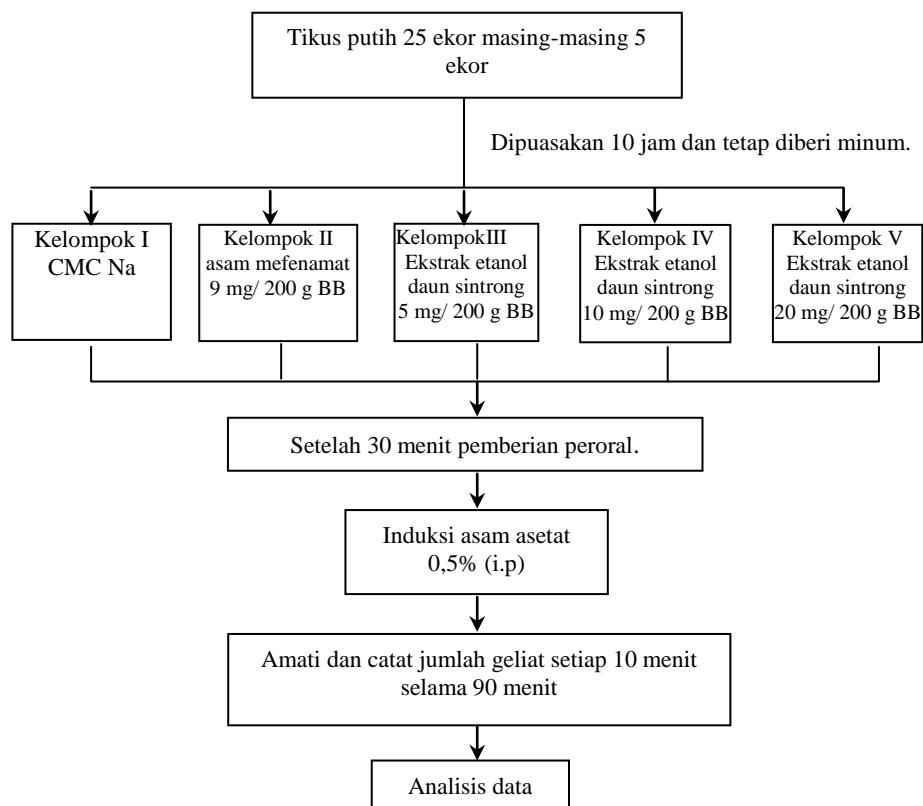
Kelompok II asam mefenamat (kontrol positif) dosis 9 mg/200 g BB

Kelompok III ekstrak etanol daun sintrong dosis 5 mg/ 200 g BB

Kelompok IV ekstrak etanol daun sintrong dosis 10 mg/ 200 g BB

Kelompok V ekstrak etanol daun sintrong dosis 20 mg/ 200 g BB

Setelah diberi perlakuan dosis tunggal peroral, 30 menit kemudian tikus diberi perangsang nyeri berupa asam asetat glasial 0,5 % sebanyak 0,6 ml dengan cara penyuntikan intraperitoneal (i.p) dan diletakkan pada tempat pengamatan. Jumlah geliat dihitung pada masing-masing kelompok perlakuan. Satu geliat ditandai dengan kaki dan tangan tikus ditarik kedepan dan kebelakang dengan disertai abdomen yang menyentuh lantai. Kemudian diamati dan dicatat jumlah geliat yang ditunjukkan hewan uji setiap 10 menit selama 90 menit.



Gambar 5. Bagan kerja prosedur pengujian dengan metode *writhing test*.

9. Perhitungan daya analgesik

9.1 Metode *Randall Selitto*. Pengaruh pemberian ekstrak terhadap efek analgesik, dilakukan dengan menghitung daya tahan beban penarikan kaki hewan uji, dengan rumus (1):.

Keterangan :

Fu : daya tahan beban tiap waktu t

F_t : daya tahan beban setelah diberi perlakuan (t)

Fo : daya tahan beban sebelum diberi perlakuan

Setelah didapat data daya tahan beban yang terukur, kemudian dibuat kurva perbandingan daya tahan beban terukur versus waktu uji. Kemudian dihitung AUC (*Area under the curve*) yaitu luas daerah rata-rata di bawah kurva yang merupakan hubungan rata-rata daya tahan beban terukur tiap satuan waktu.

Dengan rumus (2) :

$$AUC_{n-1} = \frac{Ft_{n-1} + Ft_n}{2} (t_n - t_{n-1}) \quad 2$$

Keterangan :

$F_{t_{n-1}}$: daya tahan beban rata-rata pada t_{n-1}

Et_{nr} : daya tahan beban rata-rata pada t_{nr}

Pengukuran efektivitas analgesik metode *Randall Selitto* dinyatakan dengan prosentase peningkatan ambang nyeri yang dihitung dengan rumus (3):

$$\% \text{ peningkatan ambang nyeri} = \frac{\text{AUC}_p - \text{AUC}_k}{\text{AUC}_c} \times 100\% \quad \dots \dots \dots 3$$

Keterangan :

AUC_k : AUC kurva daya tahan beban rata-rata terhadap waktu kontrol negatif

AUCR : AUC kurva daya tahan beban rata-rata terhadap waktu Kontrol negatif

AUCp : AUC kurva daya tahan beban rata-rata terhadap waktu kelompok perlakuan.

9.2 Metode *writhing test*. Pengaruh pemberian ekstrak terhadap efek analgesik, dilakukan dengan menghitung jumlah rata-rata respon geliat. Setelah didapat jumlah rata-rata respon geliat, kemudian dibuat kurva perbandingan rata-rata respon geliat versus waktu uji. Kemudian dihitung AUC (*Area under the curve*) yaitu luas daerah rata-rata di bawah kurva yang merupakan hubungan rata-rata respon geliat tiap satuan waktu. Dengan rumus (4) :

Keterangan :

Wt_{n-1} : respon rata-rata geliat pada t_{n-1}

Wt_n : respon rata-rata geliat pada t_n

Pengukuran efektivitas analgesik metode *writhing test* dinyatakan dengan persentase inhibisi geliat yang dihitung dengan rumus (5);

Keterangan :

AUC_k : AUC kurva respon rata-rata geliat terhadap waktu kontrol negatif

AUCp : AUC kurva respon rata-rata geliat terhadap waktu kelompok perlakuan.

E. Analisis Data

1. Metode *Randall Selitto*

Data yang diperoleh dari metode *Randall Selitto* berupa data persentase % daya analgesik yang diperoleh dari rata-rata peningkatan ambang nyeri pada masing-masing kelompok hewan uji yang diberi beban. Dianalisa dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui data terdistribusi normal dan uji *Levene* untuk mengetahui homogenitas data. Jika terdistribusi normal dan homogen dapat dilanjutkan uji statistik menggunakan *One Way Anova*. Apabila terdapat perbedaan maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* sehingga dapat diketahui perbedaan antar kelompok.

2. Metode *Writhing Test*

Data yang diperoleh dengan metode *writhing test* adalah daya analgesik yang dinyatakan dalam % inhibisi geliat yang diperoleh dari jumlah rata-rata geliat yang ditimbulkan pada masing-masing hewan uji. Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Harga rata-rata (*Mean*) dan Standar Deviasi (SD) setiap kelompok dicatat. Dianalisa dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui data terdistribusi normal, dan uji *Lavene* untuk mengetahui homogenitas data. Jika data terdistribusi normal dan homogen, maka dapat dilanjutkan dengan uji

statistik menggunakan *One Way Anova* dan uji *Posh Hoc*. Jika data tidak terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis*. Apabila terdapat perbedaan maka dilanjutkan dengan uji *Man-Whitney*, sehingga dapat diketahui perbedaan antara kelompok.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Tanaman Sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore)

1. Hasil determinasi tanaman sintrong

Determinasi tanaman merupakan langkah awal yang dilakukan dalam suatu penelitian dengan menggunakan sampel berupa tanaman dan penggunaan pada beberapa bagian dari tanaman tersebut. Determinasi tanaman bertujuan untuk mengetahui kebenaran tanaman yang akan digunakan dalam penelitian berdasarkan ciri morfologi. Determinasi tanaman sintrong dilakukan di Universitas Setia Budi dengan berpedoman buku *Flora of Java* (Backer C.A. & Brink R.C.B 1965). Berdasarkan determinasi No : 139/DET/UPT-LAB/21/III/2017 dapat diketahui bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah tanaman sintrong. Hasil determinasi tanaman sintrong adalah sebagai berikut : 1b – 2b – 3b – 4b – 12b – 13b – 14b – 17b – 18b – 19b – 20b – 21b – 22b – 23a. familia 166. Asteraceae. 1b – 3a – 4b – 5a – 6b – 15b -16b – 19b – 20b – 21b – 22b . 87. *Crassocephalum crepidioides* (Benth) S. Moore. Hasil determinasi dapat dilihat dalam lampiran 1.

2. Pengumpulan tanaman dan pengeringan daun sintrong

Tanaman sintrong yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh secara acak dari daerah Boyolali, Jawa Tengah pada bulan Januari 2017. Daun sintrong diambil dalam kondisi segar, berwarna hijau dan bebas dari hama. Daun sintrong kemudian dicuci bersih dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran pada daun dan ditiriskan. daun kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 50⁰C. Tujuan pengeringan adalah untuk mengurangi aktivitas mikroba yang dapat merusak komponen kimia dalam daun agar dapat disimpan dalam waktu yang cukup lama. Berdasarkan tabel 1, rendemen hasil pengeringan daun sintrong diperoleh 8,94%. Perhitungan rendemen terdapat pada lampiran 8.

Tabel 1. Rendemen berat daun kering terhadap berat daun basah

Berat daun basah (g)	Berat daun kering (g)	Rendemen (%) b/b
19.900	1.780	8,94%

3. Hasil pembuatan serbuk daun sintrong

Berat daun kering sebanyak 1780 g dalam kondisi kering dihaluskan menggunakan blender dan diayak menggunakan ayakan nomor 40. Pembuatan serbuk bertujuan untuk memperluas 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 84,27%. Perhitungan persen rendemen terdapat pada lampiran 8.

Tabel 2. Rendemen berat serbuk terhadap berat daun kering

Berat kering (g)	Berat serbuk (g)	Rendemen (%) b/b
1.780	1.500	84,27%

B. Ekstraksi Daun Sintrong

1. Hasil pembuatan ekstrak etanol daun sintrong

Serbuk daun sintrong yang diperoleh diekstraksi dengan pelarut 96% karena bersifat selektif, tidak beracun, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, dan panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Metode yang digunakan adalah maserasi. Maserat yang diperoleh dipekatkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40^0C sampai didapat ekstrak yang pekat. Hasil ekstrak daun sintrong diperoleh dari proses maserasi menggunakan etanol 96% memiliki rendemen sebesar 15,36% dapat dilihat pada tabel 3. Perhitungan rendemen dapat dilihat pada lampiran 8.

Tabel 3. Rendemen ekstrak etanol daun sintrong

Serbuk daun sintrong (g)	Ekstrak kental (g)	Rendemen (%)
1.000	153,6	15,36%

2. Hasil Penetapan Kadar Kelembaban Serbuk dan Ekstrak Daun Sintrong

Serbuk dan ekstrak daun sintrong diukur susut pengeringannya dengan menggunakan alat *moisture balance* pada suhu pemanasan 105^0C .

Tabel 4. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk dan ekstrak daun sintrong

Bahan	Replikasi	Kadar kelembaban (%)	Rata-rata kadar kelembaban (%) \pm SD
Serbuk daun sintrong	1	4	$3,66 \pm 0,28$
	2	3,5	
	3	3,5	
Ekstrak daun sintrong	1	5	$5,16 \pm 0,76$
	2	4,5	
	3	6	

Tabel 4 menunjukkan rata-rata hasil penetapan kadar kelembaban untuk serbuk daun sintrong sebesar $3,66 \pm 0,28$, sedangkan untuk ekstrak daun sintrong sebesar $5,16 \pm 0,76$. Hal ini menunjukkan bahwa kadar kelembaban serbuk dan ekstrak daun sintrong memenuhi syarat, yaitu tidak lebih dari 10% (Kemenkes 2013)

3. Hasil Identifikasi Kandungan Serbuk dan Ekstrak Daun Sintrong

Pemeriksaan kandungan kimia serbuk dan ekstrak daun sintrong dilakukan untuk mengetahui kandungan kimia yang terdapat dalam daun sintrong. Berdasarkan hasil identifikasi serbuk dan ekstrak daun sintrong didapatkan hasil bahwa serbuk dan ekstrak daun sintrong mengandung senyawa tanin, saponin, flavonoid dan steroid (Tabel 5) dapat dilihat pada lampiran 7. Senyawa yang terkandung dalam daun sintrong berupa tanin (gallic dan cathetic), flavonoid, steroid mucilage, kumarin serta senyawa reduksi dan kombinasi derivat anthracena C-heterosid (Adjatin *et al.* 2013). Hasil identifikasi senyawa penelitian ini sama seperti literatur yang telah diketahui yaitu Depkes (1995); Robinson (1995); Sangi *et al.* (2008).

Tabel 5. Hasil uji fitokimia berbagai serbuk dan ekstrak

Kandungan kimia	Serbuk	Ekstrak
Tanin	+	+
Saponin	+	+
Flavonoid	-	+
Steroid	+	+

Keterangan

+ = mengandung senyawa

- = tidak mengandung senyawa

C. Uji Efek Analgesik Ekstrak Daun Sintrong

1. Pengujian aktivitas analgesik metode *Randall Selitto*

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas analgesik dari ekstrak etanol daun sintrong dengan mengukur kemampuan senyawa uji dalam mengatasi sensasi nyeri yang diberikan. Tujuan metode *Randall Selito* adalah untuk menilai adanya efek analgesik yang diukur pada ambang respon nyeri terhadap stimulasi tekanan mekanik yang telah digunakan sejumlah peneliti untuk mengevaluasi adanya aktifitas nyeri (Anseloni *et al.* 2003; Bujalska *et al.* 2001; Lee *et al.* 2001 diacu dalam Nogueira *et al.* 2012). Metode ini disebut juga dengan metode rangsang mekanik dimana ambang rasa nyeri diukur pada kaki tikus yang ditekan dengan pemberian beban tertentu hingga menimbulkan sensasi nyeri (Wordliczek *et al.* 2001). Sensasi nyeri muncul jika suatu rangsangan melampaui suatu nilai ambang tertentu hingga bisa menyebabkan kerusakan jaringan, rangsangan tersebut disalurkan ke otak melalui sumsum tulang belakang hingga sampai di impuls thalamus dan dirasakan sebagai nyeri (Tjay & Rahardja 2002). Metode ini telah digunakan untuk memberikan evaluasi terhadap jenis analgesik perifer (Randall and Selitto 1957 diacu dalam Vivancos *et al.* 2004). Penelitian yang dilakukan oleh Elhabazi *et al.* 2014 menyatakan bahwa dengan metode ini dapat digunakan juga untuk mengevaluasi keefektifan potensi terapeutik analgesik sentral. Menurut Chitac *et al.* (2015) penelitiannya mengembangkan dan memodifikasi metode ini yang digunakan untuk mengevaluasi kemampuan kombinasi antara obat golongan valproat dengan obat analgesik perifer dan analgesik sentral yang mempengaruhi ambang reaksi nyeri terhadap rangsang mekanik dijaringan inflamasi. Penelitian ini menggunakan kaki tikus normal sesuai dengan yang dinyatakan oleh Vivancos *et al.* (2004) bahwa nyeri yang diterapkan dalam metode ini kemungkinan akan berbahaya bagi hewan uji jika dengan kondisi edema kaki, karena untuk menghindari kerusakan kulit dan jaringan akibat edema yang ditimbulkan. Respon nyeri yang ditimbulkan oleh tikus yaitu berupa penarikan kaki saat ditekan dengan pemberian berat beban

tertentu. Efek analgesik dapat ditunjukkan dengan respon peningkatan ambang nyeri dengan meningkatnya nilai daya tahan beban yang diberikan (Chundi *et al.* 2016).

Pada penelitian ini diberikan sediaan uji ekstrak secara per oral dengan dosis 5 mg/ 200 g BB, 10 mg/ 200 g BB, dan 20 mg/ 200 g BB. Variasi dosis tersebut didapatkan berdasarkan hasil orientasi sebelumnya. Kontrol positif yang digunakan adalah asam mefenamat dosis 9 mg/ 200 g BB. Asam mefenamat digunakan karena telah terbukti memiliki efek analgesik dan kontrol negatif yang digunakan adalah CMC Na 1%.

Pengamatan pada metode ini dilakukan selama 4 jam dengan waktu terukur yaitu 30 menit, 60 menit, 120 menit, 180 menit dan 240 menit. Respon nyeri tercatat berupa penarikan kaki tikus oleh beban yang diberikan dan berat beban dicatat dalam gram. Hasil yang didapat dalam pengamatan berupa nilai berat beban tertentu yang selanjutnya akan digunakan dalam perhitungan AUC untuk menentukan nilai persen peningkatan ambang nyeri.

Hasil rata-rata peningkatan ambang nyeri oleh suatu beban pada kelompok perlakuan tiap waktu dilihat pada tabel 6 dan gambar 6 serta lampiran 12.

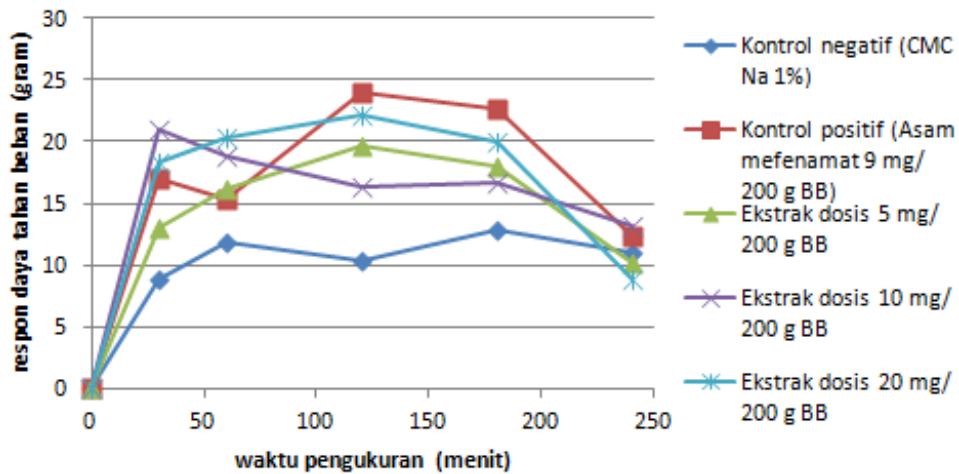
Tabel 6. Rata-rata respon daya tahan beban metode *Randall Selitto*

Kelompok	Rata-rata respon daya tahan beban (gram) menit ke- $X \pm SD$					
	0	30	60	120	180	240
Kontrol negatif (CMC Na 1%)	0±0	8,8±5,26	11,8±6,26	10,4±3,64 ^b	12,8±2,16 ^b	11±4,18
Kontrol positif (Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB)	0±0	17±7,21	15,4±13,79	24±3,80 ^a	22,6±8,08 ^a	12,4±8,44
Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	0±0	13±9,46	16,2±11,16	19,6±4,39 ^a	18±2,44	10,2±5,89
Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	0±0	21±6,36 ^a	18,8±9,83	16,4±6,18 ^b	16,6±9,91	13,2±8,52
Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	0±0	18,4±4,82 ^a	20,4±1,67	22,2±5,49 ^a	20±9,72	8,8±7,12

Keterangan :

a = Berbeda bermakna dengan kontrol negatif dengan uji LSD

b = Berbeda bermakna dengan kontrol positif dengan uji LSD



Gambar 6. Grafik data rata-rata beban terukur

Gambar 6 menunjukkan hasil bahwa secara keseluruhan pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan ambang nyeri. Kelompok kontrol negatif menghasilkan rata-rata nilai daya tahan beban yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol lain. Hal ini sejalan dengan penelitian Wagh *et al.* (2006) bahwa dalam penelitiannya menunjukkan CMC Na sebagai kelompok kontrol tidak memiliki kemampuan dalam meningkatkan ambang nyeri dan kontrol lain. Hal ini diakibatkan karena dalam CMC Na tidak terkandung zat aktif yang mampu menghambat rasa nyeri, sehingga tidak mampu menahan beban yang lebih lama dan lebih berat.

Kelompok kontrol positif yang diberi asam mefenamat terlihat pada menit ke-30 mampu menghasilkan peningkatan daya tahan beban yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif pada menit yang sama setelah perlakuan, namun pemberian asam mefenamat belum mampu memberikan efek analgesik pada menit ke-30 karena berdasarkan hasil uji statistik LSD menyatakan tidak adanya perbedaan bermakna kelompok kontrol positif dengan kelompok kontrol negatif (table 6) yang berarti belum terjadi penghambatan nyeri oleh asam mefenamat pada menit ke-30. Menit ke-60 rata-rata daya tahan beban yang dihasilkan oleh pemberian asam mefenamat menurun, hal ini juga berarti tidak adanya hambatan nyeri pada menit ke-60. Efek analgesik pada kontrol positif terlihat pada menit ke-120 dan 180. Hasil pengujian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Oktavianus *et al.* (2014) bahwa efek analgesik pada asam

mefenamat mencapai puncak pada menit ke-120 karena konsentrasi puncak dicapai 2-4 jam setelah pemberian oral. Faktor perbedaan spesies antara manusia dengan hewan uji bisa saja menyebabkan perbedaan pada proses metabolisme, namun efek analgesik asam mefenamat dalam metode ini sesuai dengan teori yang dinyatakan oleh Gunawan (2007) bahwa efek analgesik asam mefenamat mencapai puncak dalam waktu 2-4 jam. Mekanisme kerja obat ini dengan menghambat sintesa prostaglandin dengan menghambat kerja enzim *cyclooxygenase* (COX-1 dan COX-2) sehingga mampu memberikan efek analgesik yang baik (Katzung 2002).

Kelompok kontrol perlakuan yang diberi sediaan uji ekstrak etanol daun sintrong rata-rata peningkatan daya tahan beban mulai terlihat pada menit ke-30, namun jika dibandingkan dengan kontrol negatif menurut hasil uji statistik LSD ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB belum mampu menghambat nyeri pada menit ke-30, tetapi pada ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB dan 20 mg/ 200 g BB mempunyai efek analgesik pada menit ke-30 yang berarti kedua dosis tersebut mampu menghambat nyeri pada menit tersebut. Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB mempunyai efek analgesik pada menit ke-120 karena mengalami peningkatan ambang nyeri hingga mampu menahan daya beban yang lebih besar, hal ini disebabkan karena adanya hambatan rangsangan nyeri pada menit ke-120 dan selanjutnya penurunan ambang nyeri terjadi pada menit ke-180 hingga menit akhir ke-240. Berbeda dengan ekstrak dosis 10 mg/ 200 g yang mempunyai waktu onset analgesik yang cepat dan terlihat efek analgesiknya pada menit ke-30, namun mempunyai durasi yang pendek terlihat dari penurunan ambang nyeri yang terjadi dari menit ke-60 sampai menit ke-120 dengan hasil rata-rata daya tahan beban yang dihasilkan lebih kecil dari pada hasil rata-rata daya tahan beban yang dihasilkan pada ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB dan 20 mg/ 200 g BB pada menit yang sama. Hal ini mungkin disebabkan oleh respon alami tubuh saat mengalami nyeri, karena dalam tubuh mempunyai analgesik alami yaitu endorphin, sehingga tubuh akan beradaptasi dengan stimulus nyeri yang akan menyebabkan peningkatan kekuatan nyeri dalam menahan rasa sakit (Goodman and Gilman 2006). Kelompok perlakuan pada ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB juga mengalami peningkatan ambang nyeri dari

menit ke-30 hingga menit ke-120, namun efek analgesik yang dimunculkan oleh ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB terlihat pada dua waktu yaitu menit ke-30 dan 120. Peningkatan ambang nyeri yang terjadi menandakan adanya daya hambat nyeri sehingga tikus mampu menahan beban yang lebih berat. Peningkatan daya tahan beban yang terjadi dan efek analgesik yang dimunculkan berbeda pada masing-masing dosis ekstrak, ini menyatakan adanya pula daya efek analgesik yang berbeda.

Keseluruhan data respon peningkatan ambang nyeri berupa peningkatan daya tahan beban digunakan untuk menghitung AUC dan prosentase peningkatan ambang nyeri sebagai daya analgesik dapat dilihat pada tabel 7, lampiran 13 dan 14.

Tabel 7. Data AUC dan prosentase peningkatan ambang nyeri pada kelompok perlakuan

Kelompok uji	Data AUC (rata-rata\pmSD)	Prosentase peningkatan ambang nyeri (%) (rata-rata\pmSD)
Kontrol negatif (CMC Na 1%)	8,39 \pm 1,09 ^b	-
Kontrol positif (Asam mefenamat)	14,57 \pm 1,93 ^a	73,74 \pm 5,51
Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	12,27 \pm 1,95 ^{ab}	45,85 \pm 6,68
Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	12,84 \pm 2,12 ^{ab}	52,41 \pm 6,34
Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	14,22 \pm 2,21 ^a	68,96 \pm 6,32

Keterangan :

a = Berbeda bermakna dengan kontrol negatif dengan uji LSD

b = Berbeda bermakna dengan kontrol positif dengan uji LSD

Pemberian ekstrak etanol daun sintrong terbukti mampu meningkatkan rata-rata daya tahan beban sebagai respon peningkatan ambang nyeri. Hasil secara statistik dengan uji ANOVA (lampiran 18) prosentase peningkatan ambang nyeri terdistribusi normal ($P>0,05$) dan homogen dengan nilai $P = 0,107$. Uji ANOVA satu arah dengan hasil $P = 0,000$ yang menunjukkan prosentase peningkatan ambang nyeri berbeda signifikan. Hasil uji penelitian kelompok perlakuan berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif, tetapi pada ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB sebanding dengan kontrol positif. AUC yang dihasilkan dapat dihitung prosentase nilai peningkatan ambang nyeri sebagai daya analgesik. Semakin besar nilai AUC maka prosentase peningkatan ambang nyeri semakin besar. Prosentase peningkatan ambang nyeri merupakan besarnya kemampuan senyawa uji dalam mengatasi nyeri akibat penekan oleh beban yang diberikan.

Semakin besar dosis semakin besar pula daya beban yang mampu ditahan oleh hewan uji.

Aktivitas analgesik suatu sediaan uji ditunjukkan dengan daya analgesik yang dihasilkan lebih besar atau sama dengan 50% dari kelompok kontrol negatif, maka dianggap efektif sebagai analgesik (Sirait dkk. 1993 diacu dalam Puspitasari *et al.* 2003). Prosentase peningkatan ambang nyeri yang dihasilkan oleh ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB adalah 45,85%. Hal ini menunjukkan bahwa pada ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB memiliki aktivitas analgesik yang lemah karena nilai prosentase <50%. Ketiga variasi dosis ekstrak yang memiliki prosentase peningkatan ambang nyeri paling tinggi adalah ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB yaitu sebesar 68,96% dibawah prosentase peningkatan ambang nyeri yang dihasilkan oleh asam mefenamat. Hal ini dapat diasumsikan bahwa pada ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB tersebut memiliki lebih banyak kandungan senyawa aktif dengan jumlah yang terabsorbsi lebih banyak sehingga dapat memberikan efek analgesik yang lebih baik.

4. Pengujian aktivitas analgesik dengan metode *writhing test*

Pengujian ini dilakukan untuk mengukur efek analgesik dari ekstrak etanol daun sintrong dengan tiga variasi dosis yang sama dengan metode sebelumnya. Pengujian ini dilakukan dengan metode *writhing test* atau dikenal dengan metode rangsang kimia. Asam asetat dipilih karena dapat memberikan rangsang nyeri yang cukup baik terhadap hewan uji dengan cara memicu respon inflamasi lokal hasil pelepasan asam arakidonat bebas dari jaringan fosfolipid melalui sikloksigenase (COX), dan biosintesis prostaglandin, peningkatan kadar prostaglandin dari induksi asam asetat meningkatkan nyeri inflamasi dengan meningkatkan permeabilitas kapiler dalam rongga peritoneum. Respon nyeri yang diberikan ditandai dengan geliat berupa penarikan kedua tangan dan kaki hewan uji kedepan dan belakang serta abdomen yang menyentuh lantai (Mohan dkk, 2012). Efek analgesik dapat ditunjukkan dengan berkurangnya respon geliat yang ditimbulkan oleh tikus. Metode ini digunakan untuk mendapatkan efek analgesik dari suatu sediaan untuk rangsangan perifer (Vivancos *et al.* 2004; Hastuti dan Safitri 2015)

Pada pengujian ini diberikan sediaan uji ekstrak etanol daun sintrong dengan tiga variasi dosis seperti yang diakukan pada metode *Randall Selitto* yaitu dosis ekstrak 5 mg/ 200 g BB, 10 mg/ 200 g BB dan 20 mg/ 200 g BB. Kontrol positif yang digunakan dalam pengujian ini adalah asam mefenamat dengan dosis 9 mg/ 200 g BB, sedangkan kontrol negatif yang digunakan adalah CMC Na 1%.

Pengamatan dilakukan selama 90 menit dengan interval tiap 10 menit. Kemudian dicatat jumlah geliat yang ditimbulkan. Satu geliat ditandai berupa penarikan kedua tangan dan kedua kaki hewan uji kedepan dan kebelakang, serta abdomen menyentuh lantai. Hasil pengamatan memberikan data berupa jumlah geliat yang selanjutnya dihitung AUC untuk menentukan nilai prosentase inhibisi geliat sebagai prosentase hambat nyeri.

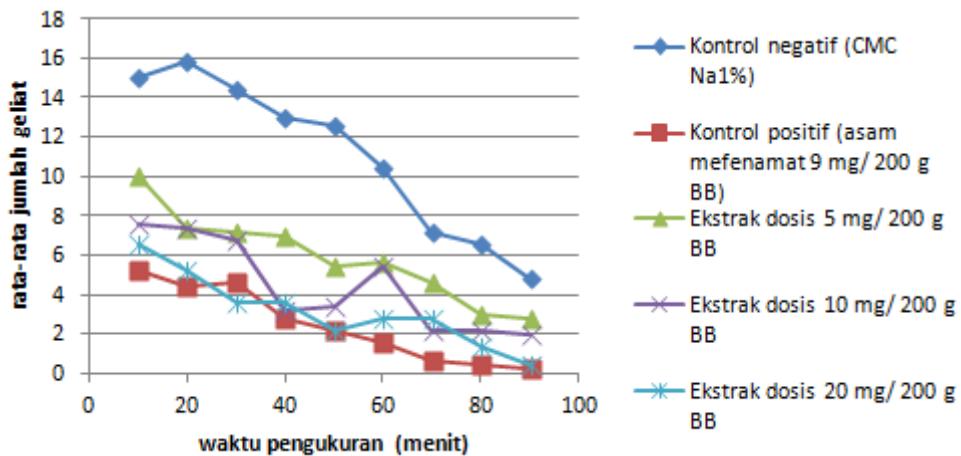
Hasil rata-rata jumlah geliat pada kelompok perlakuan tiap waktu dapat dilihat pada tabel 8 dan gambar 7 serta lampiran 15.

Tabel 8. Data rata-rata jumlah geliat

Kelompok	Rata-rata jumlah geliat menit ke- X+SD									
	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	
CMC Na 1%	15±5,04 ^b	15,8±2,38 ^b	14,4±4,39 ^b	13±4,35 ^b	12,6±5,54 ^b	10,4±4,50 ^b	7,2±3,70 ^b	6,6±6,87 ^b	4,8±4,08 ^b	
Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	5,2±1,78 ^a	4,4±2,07 ^a	4,6±1,34 ^a	2,8±1,30 ^a	2,2±2,16 ^a	1,6±1,51 ^a	0,6±1,34 ^a	0,4±0,89 ^a	0,2±0,44 ^a	
Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	10±2,91 ^{ab}	7,4±3,57 ^a	7,2±1,64 ^a		7±2,34 ^{ab}	5,4±2,19 ^a	5,6±3,91 ^{ab}	4,6±1,94 ^b	3±1,87	2,8±1,92
Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	7,6±1,94 ^a	7,4±2,60 ^a	6,8±2,16 ^a	3,2±2,77 ^a	3,4±2,4 ^a	5,4±1,14 ^{ab}	2,2±1,78 ^a	2,2±1,64 ^a	2±1,58	
Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	6,6±2,96 ^a	5,2±0,44 ^a	3,6±3,04 ^a	3,6±1,51 ^a	2,2±1,30 ^a	2,8±0,83 ^a	2,8±2,04 ^a	1,4±0,89 ^a	0,4±0,54 ^a	

Keterangan :

- a = Berbeda bermakna dengan kontrol negatif dengan uji LSD
 b = Berbeda bermakna dengan kontrol positif dengan uji LSD



Gambar 7. Grafik data rata-rata jumlah geliat

Gambar 7 menunjukkan hasil penurunan jumlah geliat pada semua kelompok perlakuan dan menyatakan bahwa keseluruhan kelompok perlakuan respon rata-rata geliat terjadi pada menit ke-10. Hal ini disebabkan karena asam asetat mempunyai onset yang cepat yaitu sekitar 5 menit (Sujono *et al.* 2007). Kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan CMC Na 1% tidak memiliki kemampuan dalam menangani nyeri karena tidak mengandung zat aktif terbukti dari rata-rata jumlah geliat yang dihasilkan paling tinggi dibanding dengan kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol perlakuan. Menurut penelitian Syamsul *et al.* 2016 pengujian dengan menggunakan kelompok kontrol negatif bertujuan untuk membandingkan ada tidaknya aktivitas analgesik terhadap kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol perlakuan serta memastikan bahwa penurunan jumlah geliat hanya disebabkan oleh pemberian sediaan uji.

Kelompok kontrol positif yang diberi asam mefenamat, menunjukkan terjadi penurunan respon rata-rata geliat hewan uji terhadap rangsangan nyeri. Efek analgesik pada kelompok kontrol positif mulai terlihat pada menit ke-10 karena terjadi penurunan respon rata-rata geliat sampai menit ke-20. Namun, respon rata-rata geliat meningkat kembali pada menit ke-30. Menurut Setiawan (2010) penurunan efek obat merupakan konsekuensi dari penyerapan yang jelek pada saluran cerna, pembuluh darah atau peningkatan sekresi melalui ginjal. Pada menit ke-40 efek analgesik meningkat kembali dan respon rata-rata geliat menurun hingga mencapai menit ke-90. Berdasarkan hasil uji statistik LSD, dari

penelitian ini diketahui terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif asam mefenamat dengan kelompok kontrol negatif CMC Na 1% karena terlihat bahwa respon rata-rata geliat yang ditimbulkan oleh kelompok kontrol positif lebih sedikit yang berarti asam mefenamat mempunyai efek analgesik yang baik. Mekanisme kerja asam mefenamat adalah dengan menghambat kerja enzim siklooksigenase (Goodman and Gilman 2007; Marlyne 2012).

Pada kelompok kontrol perlakuan yang diberi ekstrak etanol daun sintrong dengan tiga variasi dosis berbeda respon geliat ditimbulkan pula pada menit ke-10. Ketiga variasi dosis yang berbeda juga mengalami penurunan respon rata-rata geliat. Ekstrak etanol daun sintrong pada dosis 5 mg/ 200 g BB mengalami penurunan respon rata-rata geliat sampai menit ke-50 dan meningkat pada menit ke-60 dan setelahnya efek analgesik terlihat lagi hingga menit akhir. Berbeda dengan ekstrak dosis 10 mg/200 g BB efek analgesik terlihat sampai menit ke-40 hingga mengalami kenaikan respon geliat secara signifikan pada menit ke-60. Kelompok kontrol perlakuan ekstrak etanol daun sintrong dengan dosis 20 mg/ 200 g BB terjadi penurunan respon rata-rata geliat hingga menit ke-50 yang selanjutnya kenaikan respon rata-rata geliat terjadi pada menit ke-60 dan efek analgesik terlihat kembali dari menit ke-80 hingga menit ke-90 karena terjadi penurunan respon rata-rata geliat. Penurunan respon geliat menunjukkan adanya hambatan rangsang nyeri.

Ketiga variasi dosis ekstrak etanol daun sintrong secara keseluruhan efek analgesik ditimbulkan dari waktu awal pengamatan hingga waktu akhir pengamatan meskipun jumlah respon geliat yang dihasilkan berbeda. Keadaan dimana terjadi kenaikan hingga penurunan respon rata-rata geliat yang ditimbulkan pada ketiga variasi dosis yang berbeda menyatakan bahwa adanya pula perbedaan efek analgesik. Keseluruhan data respon geliat digunakan untuk menghitung AUC dan prosentase inhibisi geliat sebagai daya analgesik yang dapat dilihat pada tabel 9 serta lampiran 16 dan 17.

Tabel 9. Data AUC dan prosentase inhibisi geliat pada kelompok perlakuan

Kelompok uji	Data AUC (rata-rata\pmSD)	Prosentase inhibisi geliat (%) (rata-rata\pmSD)
Kontrol negatif (CMC Na 1%)	112,37 \pm 31,96 ^b	-
Kontrol positif (Asam mefenamat)	24,12 \pm 4,45 ^a	77,50 \pm 6,77
Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	58,25 \pm 17,95 ^{ab}	48,10 \pm 8,33
Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	44,25 \pm 11,66 ^{ab}	59,90 \pm 8,33
Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	31,37 \pm 6,76 ^a	71,15 \pm 7,57

Keterangan :

a = Berbeda bermakna dengan kontrol negatif dengan uji LSD

b = Berbeda bermakna dengan kontrol positif dengan uji LSD

AUC yang dihasilkan dapat untuk menghitung prosentase inhibisi geliat. Prosentase inhibisi geliat merupakan besarnya kemampuan senyawa uji dalam menghambat nyeri akibat induksi asam asetat. Semakin besar dosis semakin kecil respon geliat yang ditimbulkan oleh hewan uji. Hasil analisis statistik uji ANOVA (lampiran 19) prosentase inhibisi geliat terdistribusi normal ($P>0,05$) dan homogen dengan nilai $P = 0,164$. Uji ANOVA satu arah dengan hasil $P = 0,000$ yang menunjukkan prosentase inhibisi geliat berbeda signifikan, dilanjutkan dengan uji LSD dengan hasil uji penelitian kelompok perlakuan berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif, tetapi pada dosis ekstrak yaitu 20 mg/ 200 g BB sebanding dengan kontrol positif. Prosentase inhibisi geliat pada ekstrak etanol daun sintrong dosis 20 mg/ g BB memiliki prosentase yang lebih besar yaitu 71,15% dibandingkan dengan dua dosis yang lebih rendah dan merupakan prosentase tertinggi dibawah prosentase asam mefenamat.

Ekstrak etanol daun sintrong memiliki efek analgesik karena diduga memiliki kandungan senyawa yang dapat berefek sebagai penghambat nyeri. Pada uji identifikasi senyawa untuk metode *Randall Selitto* dan *writhing test* didapatkan hasil positif daun sintrong mengandung senyawa steroid, flavonoid, saponin dan tanin, hal ini sesuai dengan penelitian Adjatin *et al.* (2013). Menurut penelitian yang dilakukan Adjatin *et al.* (2013) menyatakan bahwa steroid dalam kandungan daun sintrong merupakan senyawa yang diduga memiliki aktivitas analgesik dan Chaitanya *et al.* (2013) menyatakan bahwa flavonoid yang terkandung dalam daun sintrong juga memiliki peran penting sebagai antiinflamasi dan kemungkinan besar juga memiliki efek sebagai analgesik. Di antara senyawa-senyawa tersebut,

yaitu steroid, flavonoid, saponin dan tanin mempunyai bermacam-macam efek yaitu antitumor, antioksidan, analgesik, antiinflamasi, antivirus, antibakteri, antifungi, dan antidiare (Syukri 2008; Soeksmanto 2006; Hosseinzadeh *et al.* 2002). Steroid bekerja dengan cara menghambat fosfolipase dan mencegah pelepasan asam arakidonat serta memblok jalur siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin maupun leukotrien terhambat (Katzung 2002; Tjay dan Rahardja 2007). Saponin terdiri dari membran steroid yang mampu berinteraksi dengan membran lipid seperti fosfolipid yang merupakan prekusor prostaglandin (Hidayati *et al.* 2008). Saponin diduga memiliki efek analgesik dengan cara menghambat sintesis PGE2 (Adesokan *et al.* 2008). Hasil ekstrak tanaman dengan metode *writhing test* menunjukkan bahwa pengurangan rasa sakit dengan respon gelat mungkin terjadi karena adanya sifat analgesik pada ekstrak melalui penghambatan sintesa prostaglandin (Ferdous *et al.* 2008). Menurut Deb *et al.* (2010) dalam penelitiannya menyatakan bahwa flavonoid dan tanin bekerja dengan menghambat sintesa prostaglandin. Mekanisme kerja flavonoid sebagai analgesik adalah dengan cara menghambat kerja enzim siklooksigenase yang akan mengurangi produksi prostaglandin sehingga dapat mengurangi rasa nyeri (Gunawan dan Mulyani 2004). 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 2013). Menurut Mohan dkk (2012) flavonoid juga bekerja menghambat degranulasi neutrofil sehingga akan menghambat pengeluaran sitokin, radikal bebas, serta enzim yang berperan dalam peradangan. Tanin memiliki aktivitas analgesik dengan menghambat *cyclooxygenase-1* (Pan *et al.* 2010).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, maka dapat disimpulkan hasil bahwa:

Pertama, ekstrak etanol daun sintrong pada dosis 5 mg/ 200 g BB, 10 mg/ 200 g BB dan 20 mg/ 200 g BB mempunyai aktivitas analgesik dengan metode *Randall Selitto* dan *writhing test*.

Kedua, ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB mempunyai aktivitas analgesik tertinggi dan sebanding dengan kontrol positif.

B. Saran

Penelitian ini masih banyak kekurangan maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai:

Pertama, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengujian aktivitas analgesik daun sintrong dengan menggunakan metode lain dengan cairan penyari lain, namun dengan dosis yang sama.

Kedua, perlu dilakukan penelitian analgesik daun sintrong metode *Randall Selitto* dengan menggunakan kontrol positif analgesik golongan sentral dengan induksi kaki hewan uji.

Ketiga, perlu dilakukan pengujian toksisitas untuk menunjang keamanan penggunaan daun sintrong dan batasan dosis yang digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adesokan AA, Yakubu MT, Owoyele BV, Ankanji MA, Soladoye AO and Lawal, 2008. Effect of administration aqueous and ethanol extracts of *Enantia chlorantha* stem bark on brewer's yeast induced pyresis in rats. *African J of Biochemustry*. 2:165-169
- Adjatin, A., A. Dansi, E. Baddoussi, Y.L.Loko, M. Dansi, P. azokpota, F. Gbaguidi, H. Ahissou, A. Akoegniou, K. Akpagana and A. Sanni. (2013). Phytochemical screening and toxicity studies of *Crassocephalum rubens* (Juss, ex Jacq.) S. Moore and *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore consumed as vegetable in Benin. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, Vol. 2(8): 1-13.
- Amos S, Chindo B, Edmond I, Akah P, Wambebe C, Gamaliel K. 2002. Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of *ficus platyphilla* in rats and mice. *J herbs, Species and Med PL*. 9:43-53
- Aniya Y *et al.* 2005. Free radical scavenging and hepatoprotective action of the medicinal herb, *Crassocephalum crepidioides* from the Okinawa Island. *Biol. Pharm. Bull* 28:19-23.
- Anseloni VC, Ennis M, Lidow MS. 2003. Optimization of the Mechanical Nociceptive Threshold Testing with the Randall-Selitto Assay. *J. Neurosci Methods*. 131: 93-97.
- Bujalska. M., and Gumulka, W.S. (2001). Effect of cyclooxygenase and NO synthase inhibitors on antinociceptive action of acetaminophen. *Pol. J. Pharmacol.* 53, 341-350
- Bule DE. 2014. *Uji Aktifitas Antiinflamasi Fraksi n-Heksan Ekstrak Etanol Buah Takokak (Solanum torvum Swartz) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi* [Skripsi]. Surakarta: Universitas Setia Budi.
- Burton, J.L., et al., 2007. Oxford Concise Medical Dictionary. 7th ed. New York: Oxford University Press:524.
- Chaitanya, M.V.N.L., Dhanabal, S.P., Rajendran and Rajan, S. 2013. Pharmacodinamic and Ethnomedicinal Uses of Weed Speices in nilgiris, Talminadu State, India: A review. *African Journal of Agricultural Research*. Vol. 8 (27), p.p. 3505-3527.
- Chitac, L.D., Ilana, C., S, Beschea., Monica, N., Delia, B., Veronica, B. 2015. *Evaluation of Antinociceptive Action of Binary Combination of Sodium Valproat and Analgesic Drugs*. Farmacia, vol: 63.

- Chundi Venkateswarlu, Siva RC, Devala RG, Giridhar J, Anusha J, Sree HP, Sahithi V. 2016. Biochanin-A attenuates neurophatic pain in diabetic rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 7: 231-237
- Corsini, E., Paola R. D., Viviani, B., Genovese, T., Mazzon, E., Lucchi, L., Galli, C.L., and Cuzzorcrea S. 2005. *Increased Carragenan-Induced Acute Lung Inflammation In Old Rats*. *Immunology* 115:253-261.
- Craig AD and Sorkin LS. 2001. *Pain and Analgesia*, Encyclopedia Of Life Sciences, Nature Publishing Group / www.els.net. USA.
- Cronquist, A. 1981. An Intergrated System Of Clasification Of Flowering Plants. New York: Columbia University Press.
- Dalimartha, S. 2000. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, Jilid 3. Jakarta: Puspa Swara.
- Deb D, Dev S, Das AK, Khanam H, Banu M, Shahriar M. 2010. Antinociceptive, Anti-inflammatory and Anti-diarrheal Activity of Erude Root Extract of *Lasia spinosa* Linn. (Araceae). *Latin Am J Pharm*; 29: 1269-1276.
- Depkes RI. 1986. *Sediaan Galenik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 4-6.
- Depkes RI. 1995. Farmakope Indonesia, edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm 3-11.
- Dewi, E.T. 2013. Fraksinasi dan Identifikasi Senyawa Antioksidan Pada Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L) Secara Kolom Kromatografi. Surabaya: Universitas Katholik Widya Mandala.
- DiPiro JT *et al.* 2008. *Pharmacotherapy: A Patophysiologic Approach*. 7th ed 989-1002. USA.
- Elhabazi, K., Ayachi, S., Llien, B., Simoni, F. 2014. Assessment of Morphine-induced Hyperalgesia and Analgesic Tolerance in Mice Using Thermal and Mechanical Nociceptive Modalities. *J. Vis. Exp*:89
- Ferdous M, Rouf R, Shilpi JA, Uddin SJ. 2008 Antinociceptive activity of the Ethanolic Extract of *Ficus racemosa* Linn. (Moraceae). *Oriental Pharm Exp Med* 8: 93-96
- Hardoyo, Agus Eko Tjahjono, dkk.2007. Kondisi Optimum Fermentasi Asam Asetat Menggunakan Acetobacter aceti B166. Universitas Lampung: Lampung. Jurnal Sains MIPA. Vol 13 No.1.

- Hastuti, S dan Safitri, I.A. 2015. Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Sligi (*Phyllanthus buxifolius* muell. Arg) Terhadap Mencit Galur Balb/C. *Indonesia Journal On Medical Science-volume 2 No. 1*.
- Hewitt, P.G. 2003. Conceptual Integrated Science Chemistry. San Fransisco: Pearson Education, Inc.
- Hidayati NA, Listyawati S, Setyawan AD. 2008. Kandungan kimia dan uji antiinflamasi ekstrak etanol Lantana camara L pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan. Biotekhnologi. 5(1):10-17.
- Goodman and Giilman. 2006. *The pharmacologic Basic of Therapeutics* 11th Ed.McGraw-Hill Compaines Inc : New York.
- Goodman and Giilman. 2007. Dasar Farmakologi Terapi, Edisi 10. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.Hlm 687.
- Gotama IBI, sugiarto S, Nurhadi M, Widyaastuti, 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 I*. Jakarta: Penerbit Penebar Swadaya.
- Gunawan SG, Setiabudy Riyanto, Nafrialdi, Elysabeth. 2007. *Farmakologi dan Terapi edisi 5*. Depertemen Farmakologi dan Fakultas Kedoteran Universitas Indonesia.
- Gupta, S., Khadivar, PV.Mathur, KC, 2003, Topological Modelling of Analgesia. Dalam: Janda, KD, Bioorganic & Medical Chemistry, Oxford: Elsivier 11 (8).
- Grubben, G. J. H. dan Denton, O. A. (Editor).2004. Plant Resources of Tropical Africa (PROTA). Backhuys Publishers.Wageningen.Netherland.226-227.
- Harbone JB. 1987. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Padmawinata K. Soediro I. penerjemah. Bandung: Institut Teknologi Bandung. Terjemahan dari: *Phytochemical Methods*.
- Hartwig MS dan Wilson LM .2006. *Nyeri.Patofisiologi konsep Klinis Proses-proses Penyakit*.Jakarta EGC 2:1063-1064, 1073 dan 1075.
- Hidayat, R.S dan Napitupulu, R.M. (2015). Kitab Tumbuhan Obat. Cetakan I. Jakarta: Agriflo. Halaman 363.
- Hosseinzadeh H, Younesi HM. 2002. Antinociceptive and anti- inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacol*; 7–16 : 2.

- Jaya, Miko, A. 2010. Isolasi Dan Uji Efektivitas Antibakteri Senyawa Saponin Dari Akar Putri Malu (*Mimosa pudica*). Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Malang. P.17.
- Katno dan Pramono S.2002.*Tingkat manfaat dan keamanan Tanaman Obat dan Obat tradisional*.Yogjakarta : Fakultas Farmasi UGM.
- Katzung BG. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*.Buku 2.Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Penerjemah; Jakarta: Salemba Medika. Terjemahan dari *Basic & Clinical Pharmacology*. 8th ed. Hlm 449-462.
- [KEMENKES RI] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I Suplemen 3. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Kusdianti., Nilawati, T. S., Sheba, L. 2008. Tumbuhan Obat di Legok Jero Situ Lembang.Makalah seminar penggalang taksonomi tumbuhan. Bandung: Universitas Pendidikan Indonesia.
- Lee, E.B., Li, D.W., Hyun, J.E., Kim, I.H., and Whang, W.K. (2001). Anti-inflammatory activity of methanol extract of *Kalopanax pictus* bark and its fractions. *J. Ethnopharmacol.* 77, 197-201.
- Lestari K, Nurmala A, Nurmala M. 2015. Penetapan kadar polifenol dan aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore). *Jurnal Kesehatan Tunas Husada* 13:107-112.
- Malole MB, Pramono CSU. 1989. *Penggunaan hewan-hewan percobaan di Laboratorium*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jendral Tinggi Pusat Antar Universitas Institut Pertanian Bogor. Bogor: IPB.
- Marlyne R. 2012. Uji Efek Analgesik Ekstak Etanol 70% Bunga Mawar (*Rosa sinensis* Jacq) Pada Mencit Yang Diinduksi Asam Asetat. [Skripsi]. Depok: Universitas Indonesia. Hal 22.
- Mohan, N., Gulecha, V.S., Aurangbadkar, V.M., Balaraman, R., Austin, A. & Thirugananasampathan, S. 2009. Analgesic and Anti-inflammatory Activity of a Polyherbal Formulation (PHF-AROGH). *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 9 (3), 232-237.
- Mulyani S. 2006. *Anatomi Tumbuhan*. Yogyakarta: Kanisius. Hal 72-73.
- Mursiti S. 2004. Identifikasi Senyawa Alkaloid dalam biji Mahoni Bebas Minyak (*Swietenia macrophylla* King) dan Efek biji Mahoni Terhadap Kadar

- Glukoso Darah Tikus putih (*Rattus novergicus*).[Tesis]. Yogjakarta: UGM.
- Mutschler E. 1991. *Analgetika Dalam Dinamika Obat*.hlm 28-30, 177-183, 194-197, Diterjemahkan oleh: Widianto MB dan Ranti AS. Edisi V. Bandung : ITB. Terjemahan dari: *Mutschler, Ernst, Arzneimittelwirkungen, 5 völlig neubearbeitete und erweiterte Auflage*.
- Morris, Christoper 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.
- Nainggolan J. 2010. Isolasi Senyawa Flavonoid Dari Kulit Buah Alpukat [Skripsi]. Medan: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Sumatera Utara.
- Nogueira, S.E., Elena, R.C., Renzo, M., Xavier, N. 2012. Randall-Selitto Test: A new Approach for the Detection of Neurophatic Pain after spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*: vol. 29. Hlm 898-904.
- Oktavianus S, Fatmawati dan Widya AL. 2014. *Uji Efek analgetik ekstrak etanol daun papaya (Carica Papaya L) pada mencit putih jantan (Mus mucculus)*. Jurnal Ilmiah Farmasi 3: 2.
- Pan MH, Lai CS and Ho CT. 2010. *Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids*. Food Funct. 1: 5-31
- Parmar NS,& Prakash S. 2006. *Screening Methods in Pharmacology*. Oxford: Apha Science International. Hlm 47, 225 & 226.
- Pramono, S. 2005. *Penanganan Pasca Panen dan Pengaruhnya terhadap Efek Terapi Obat Alami* .Dlm Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXVIII.Balai Penelitian Tanaman Rempah & Obat Bogor. 15 – 16 September 2006.
- Prastowo, Eko Andri. 2013. *Standarisasi Simplisia*. Surabaya : Universitas Airlangga.
- Puspitasari, H., Shanti, L., Tetri, W. 2003. Aktivitas Analgetik Ekstrak Umbi Teki (*Cyperus rotundus* L.) Pada Mencit Putih (*Mus muculus* L.) Jantan. Biofarmasi 1 (2): 50-57. Surakarta: Universitas Sebelas Maret
- Robinson T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Edisi ke-2. Kosasih P. penerjemah; Bandung: Institut Teknologi Bandung. Terjemahan dari: *The Organic Constituents Of Higher Plants*. Hlm 191-193.

- Rowe, C., R., Sheskey, J. P., Weller, J. W., 2003, Handbook of Pharmaceutical Excipient, 4 edition, 101-103, *Pharmaceutical Press and American Pharmaceu.*
- Sangi, M., M. R. J. Runtuwene., H. E. I. Simbala dan V. M. A. Makang. 2008. Analisa Fitokimia Tumbuhan Obat Di Minahasa Utara. *Chem. Prog.* 1(1): 47-53.
- Setiawan, R. 2010. Pengaruh Pemberian Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. [Skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Sirait, MD., D, D. Hargono, J.R. Watimena, M. Husin, R.S. Sumadilaga, dan S.O. Santoso. 1993. *Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitofarmakan Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam*. Jakarta: Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phytomedica.
- Siswanto, A., dan Nurulita N. A., 2005. *Daya Antiinflamasi Infus Daun Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa Scheff. Boerl) pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Jantan*, Prosiding Seminar Nasional TOI XXVII, 177-181, Batu 15-16 Maret 2005.
- Soeksmanto A. 2006. Pengaruh Ekstrak Butanol Buah Tua Mahkota Dewa halaman 278-279 (7). Available from : <http://biodiversitas.mipa.uns.ac.id/D/D070317.pdf> (17 mei 2016)
- Sugiyanto. 1995. *Petunjuk Praktikum Farmasi*. Edisi IV. Yogyakarta: Laboratorium Farmakologi dan Taksonomi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.
- Sukandar EY, Andrajati R, Sigit JI, Adnyana, I Ketut, SetiadiA P, Kusnandar. 2009. ISO FARMAKOTERAPI. Jakarta: PT. ISFI517 penerbitan.
- Supriyanto, Haryadi, Rahardjo B, Marseno DW. 2006. Aktivitas antioksidan ekstrak polifenol kasar dari kakao hasil penyangraian menggunakan energy gelombang mikro. *Jurnal Industri dan Teknologi Pangan* 17(3):1-7.
- Syamsul, E.S., Fitiya, A., Yulistia, B.S. 2016. Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanolik Daun Karehau (*Callicarpa longifolia* Lamk.) Pada Mencit Putih. *Trad. Med. J. vol*, 21 (2). Hlm 99-103.
- Syukri Y, Saepudin. 2008. Aktivitas Penghambatan Kejadian Kanker Ekstrak Etanol Buah Mahkota dewa Vol 5. Halaman 9-11 (1). Available from :

- <http://data.dppm.uii.ac.id/uploads/10501025%20Yandi%saepudin.pdf> (18 mei 2016).
- Tan HT dan Rahardja K. 2002. *Obat-obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya*. Edisi V Cetakan Pertama. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo. Hlm 303.
- Sujono, T.A., Respati, H., Purwatiningsih. 2007. Efek analgetik ekstrak etanol daun mindi (*Melia Azedarach* L.) pada mencit putih jantan galur swiss. *Pharmacon*: vol. 8
- Tjay, Tan Hoan dan K. Rahardja, 2007, Obat-obat Penting, PT Gramedia, Jakarta.
- Witkin LB, Huebner CF, Galdi F, Keefe E, Spitaletta P, Plumer AJ, 1961, Pharmacognosy of 2 amino-indane hydrochloride (SU 8629). A potent non-narcotic analgesic, *Journal Of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
- Thompson EB. 1990. Drug Bioscreening. New York: Weinheim Bascl Cambridge hlm 66-69.
- Ton DS. Wuisan J. Mambo C. 2013. *uji efek analgetik ekstrak daun mahkota dewa (Phaleria macrocarpa) pada mencit (Mus musculus)*. *Jurnal e-Biomedik (eMB)* 1:873-878.
- Triyani Sumiyati, Ferry Effendi, Muhamad Sofyan Iskandar. 2016. Potensi ekstrak air daun alpukat (*Persea americana* M.) sebagai diuretik pada tikus putih jantan. Program Studi Farmasi Sekolah Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi Bogor.
- Turner RA. 1965. *Screening Methods in Pharmacology*. New York and London: Academic press.
- Vivancos, G.G., W.A, Verri Jr., T.M, Cunha., I.R.S, Schivo., C.A, Parada., F.Q, Cunha., S.H, Ferreira. 2004. An Electronic Pressure-meter Nociceptive Paw Test for Rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*: 37. Hlm 391-399.
- Voigt. 1994. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi 564-567, diterjemahkan oleh Dr. rer Nat, Soendani N S Apt. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.
- Vogel HG. 2002. *Drug Discovery &Evaluation* : Pharmacological Assays, 2nd Edition . New York : Springer 669-691, 725, 751-761.
- Wagh N.K., Hemantkumar S., Deokar., Badal S., Rathi., Subhash L., Bodhankar, Vithal M.K. 2006. Anti-inflammatory and Analgesic Activity of 4'-Methylbiphenyl-2-(Substituted Phenyl)Carboxamide Analog in Animal Models of Inflammation. *Pharmacologyonline*. Vol: 2. Hlm 1-13.

- Wilmana PF dan Gan S. 2007. *Analgesik-Antipiretik, AnalgesikAnti-inflamasi Non Steroid dan Obat gangguan sendi lainnya*. Farmakologi dan Terapi, Ed 5. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia. Hlm 230,231 dan 233.
- Windono T, Soediatmoko S, Uut T, Eny E, Aniri S, Tenny IE. 2001. Uji peredaman radikal bebas terhadap 1,1-difenil-2-pikrilhidrazyl dari ekstrak kulit buah dan biji anggur (*Vitis vinifera L*) Probolinggo biru dan Bali. *Artocarpus* 1:35-39
- Winter, CA, Risley EA, Nuss GW. 1962. *Caragenan- Induced Udem in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs*. Proc. Soc. Exp. Biol Med.
- Wordliczek J, Banach M, Dorazil M, Przewlocka B. 2001. Influence of Doxepin Used in Preemptive Analgesia on the Nociception in the Perioperative Period Experimental and Clinical Study. *Polish Journal of Pharmacology* 53 253-261.
- Zeng, Q.Y., Chen, R., Darmawan, J., et al., 2008. Rheumatic Diseases in China. *Arthritis Research & Therapy* volume 10.

I

A

M

P

I

R

A

N

Lampiran 1. Hasil determinasi tanaman sintrong



No : 139/DET/UPT-LAB/21/III/2017
 Hal : Surat Keterangan Determinasi Tumbuhan

Menerangkan bahwa :

Nama : Resawati permata dewi
 NIM : 19133898 A
 Fakultas : Farmasi Universitas Setia Budi

Telah mendeterminasikan tumbuhan : **Sintrong (*Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore**

1b – 2b – 3b – 4b – 12b – 13b – 14b – 17b – 18b – 19b – 20b – 21b – 22b – 23a. familia 166.
 Asteraceae. 1b – 3a – 4b – 5a – 6b – 15b – 16b – 19b – 20b – 21b – 22b. 87.
 Crassocephalum. *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore

Deskripsi :

Habitus : Terna, tegak, tinggi lk 1 m.

Akar : Tunggang.

Batang : Hijau, lunak, beralur dangkal.

Daun : **Tersebar, jorong sampai bulat telur, pangkal menyempit, tepi rata atau berlekuk, menyirip, panjang 8 – 12 cm, lebar 3 – 5,5 cm.**

Bunga : Majemuk bongkol, tersusun dalam malai terminal, bongkol hijau dengan ujung jingga coklat hingga merah bata, silindris, mengangguk. Mahkota kuning dengan ujung merah kecoklatan, bertaju 5.

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



Lampiran 2. Surat keterangan bahan baku asam mefenamat



PT.DEXA MEDICA
Jl. Jendral Bambang Utomo 138 Palembang
Tel.62-711-711390 Fax.62-711-713242

TANDA TERIMA

No : 003/TT/PGA/I/2017
Palembang, 18 Januari 2017

Yth.
Universitas Setia Budi
Fakultas Farmasi,Jl. Let. Jend. Sutoyo – Solo 57127
Attn. Sdr. Atmita Dwi Wahyuni (NIM : 19133792A) &
Sdr. Resawati Permata Dewi (NIM : 19133898A)

Mohon dapat diterima :

- 10 Gram Diclofenac Sodium
- 10 Gram Mefenamic Acid

Keterangan : Sumbangan untuk penelitian skripsi mahasiswa Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Demikianlah, surat ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.
Terima kasih atas perhatian dan kerjasamanya.

Yang menyerahkan,

Muslim Kurniadi
GA Officer

Yang menerima,

(.....)

Note : Mohon difax kembali ke 0711-713242 / Muslim Kurniadi
atau email ke reni.apsa@dexa-medica.com

Lampiran 3. Sertifikasi hewan uji


PEMERINTAH KOTA SURAKARTA
DINAS PERTANIAN,
KETAHANAN PANGAN DAN PERIKANAN
 JL. Yap Tjwan Bing (Jagalan) No. 26 Telp. (0271) 656816 – Fax. (0271) 656816
 Website www.disperTan.surakarta.co.id E-mail pertanian_ska@yahoo.co.id
 SURAKARTA Kode Pos 57124

SURAT KETERANGAN KESEHATAN HEWAN

Nomor : 524.3/ /-28/

Yang bertandatangan di bawah ini **drh. Abdul Aziz MK**, Dokter Hewan yang berwenang di wilayah **Kota Surakarta**, menerangkan bahwa pada hari **Rabu tanggal 14, bulan Juni tahun 2017** telah memeriksa hewan di bawah ini :

NO	JENIS HEWAN	SUB SPESIES/ TRAH	JUMLAH (ekor)			UMUR (bln)	Tanda / Warna
			Jtn	Btn	Total		
1	Tikus	Wistar	30	0	30	2 - 3	Putih

Menerangkan bahwa hewan-hewan tersebut di atas : **sehat**, atau saat pemeriksaan tidak menunjukkan tanda klinis penyakit hewan menular.

KETERANGAN :

Nama pemilik/pengirim : Sdr. Yulianto Ratno Saputro
 No KTP/SIM pemilik/pengirim : 3372053007720003
 No telp. Pemilik/pengirim : 082133998945
 Alamat pemilik/pengirim : Sumber RT 04 RW 03 Surakarta.
 Daerah asal hewan : Sumber RT 04 RW 03 Surakarta.
 Daerah tujuan : Surakarta
 Nama dan alamat Penerima : Sdr. Resawati Permata Dewi, Mahasiswa Universitas Setia Budi Surakarta.
 Rencana dikirim : Rabu, 14 Juni 2017.
 Kendaraan : Mobil.

Setelah sampai di daerah tujuan segera melaporkan ke dinas yang membidangi fungsi peternakan dan kesehatan hewan.

Surakarta, 14 Juni 2017

Mengetahui
 a.n. KEPALA DINAS PERTANIAN,
 KETAHANAN PANGAN DAN PERIKANAN
 KOTA SURAKARTA
 Kepala Bidang Keswan dan Kesmavet

Dokter Hewan Berwenang,


drh. EVY NURWULANDARI
 Pembina
 NIP. 197010806 19980303 2 004

drh. ABDUL AZIZ MK
 NIP. 198102428 200501 1 006

Tembusan Yth. :

1. Walikota Surakarta (sebagai laporan);
2. Kepala Dinas Peternakan dan Kesehatan Hewan Provinsi Jawa Tengah;
3. Arsip

Lampiran 4. Foto daun dan serbuk daun sintrong

Daun sintrong



Daun sintrong basah



Daun sintrong kering



Serbuk daun sintrong

Lampiran 5. Peralatan dan perlengkapan penelitian

Alat evaporator



Ugo Basile 37215 analgesy-meter



Timbangan tikus



Alat moisture balance



Blender serbuk



Botol maserasi

Lampiran 6. Hasil ekstrak etanol daun sintrong dan larutan uji

Ekstrak etanol daun sintrong



Larutan stok asam mefenamat 1%



Larutan stok CMC 1%



Larutan stok ekstrak 1%

Lampiran 7. Hasil identifikasi senyawa dari serbuk dan ekstrak daun sintrong



Identifikasi steroid serbuk daun sintrong



Identifikasi saponin serbuk daun sintrong



Identifikasi tanin serbuk daun sintrong



Identifikasi flavonoid serbuk daun sintrong



Identifikasi steroid ekstrak etanol daun sintrong



Identifikasi tanin dan saponin ekstrak etanol daun sintrong



Identifikasi flavonoid ekstrak etanol daun sintrong

Lampiran 8. Perhitungan rendemen daun sintrong

Rendemen berat daun kering terhadap berat daun basah

Berat daun basah (g)	Berat daun kering (g)	Rendemen (%) b/b
19.900	1.780	8,94%

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Berat daun kering}}{\text{Berat daun basah}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{1.780}{19.900} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = 8,94 \%$$

Rendemen berat serbuk terhadap berat daun kering

Berat kering (g)	Berat serbuk (g)	Rendemen (%) b/b
1.780	1.500	84,27%

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Berat serbuk}}{\text{Berat daun kering}} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{1.500}{1.780} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = 84,27 \%$$

Rendemen ekstrak etanol daun sintrong

Serbuk daun sintrong (g)	Ekstrak kental (g)	Rendemen (%)
1.000	153,6	15,36%

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

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{153,6}{1.000} \times 100\%$$

$$\text{Rendemen (\%)} = 15,36 \%$$

Lampiran 9. Perhitungan dosis

1. Kontrol negatif (CMC Na 1%)

Larutan CMC Na 1% dibuat dengan cara ditimbang 1 gram serbuk CMC Na disuspensikan kedalam air suling ad 100 ml. Volume pemberian CMC Na 1% pada tikus sebanyak 1 ml.

2. Kontrol positif (Asam Mefenamat)

Dosis asam mefenamat = 500 mg (dosis pada manusia 70 kg)

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

$$\begin{aligned} \text{Dosis untuk tikus} &= 500 \text{ mg} \times 0,018 \\ &= 9 \text{ mg/ 200 g BB tikus} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Larutan stok dibuat 1\%} &= 1000 \text{ mg/ 100 ml} \\ &= 500 \text{ mg/ 50 ml} \end{aligned}$$

Menimbang 500 mg asam mefenamat diencerkan dan ditambah dengan suspensi CMC Na ad 50 ml.

- Volume pemberian asam mefenamat untuk masing-masing tikus pada metode *Randall Selitto* :

- Tikus 1

$$\begin{aligned} \text{Tikus dengan BB 190 gram} &= \frac{190 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 8,55 \text{ mg} \\ \text{Volume oral} &= \frac{8,55 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 50 \text{ ml} = 0,85 \text{ ml} \end{aligned}$$

- Tikus 2

$$\begin{aligned} \text{Tikus dengan BB 160 gram} &= \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 7,2 \text{ mg} \\ \text{Volume oral} &= \frac{7,2 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 50 \text{ ml} = 0,72 \text{ ml} \end{aligned}$$

- Tikus 3

$$\begin{aligned} \text{Tikus dengan BB 160 gram} &= \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 7,2 \text{ mg} \\ \text{Volume oral} &= \frac{7,2 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 50 \text{ ml} = 0,72 \text{ ml} \end{aligned}$$

- Tikus 4

$$\text{Tikus dengan BB 160 gram} = \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 7,2 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{7,2 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 50 \text{ ml} = 0,72 \text{ ml}$$

- Tikus 5

$$\text{Tikus dengan BB 200 gram} = \frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 9 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{9 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

- Volume pemberian asam mefenamat untuk masing-masing tikus pada metode *writhing test* :

- Tikus 1

$$\text{Tikus dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 8,1 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{8,1 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 50 \text{ ml} = 0,81 \text{ ml}$$

- Tikus 2

$$\text{Tikus dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 8,1 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{8,1 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 50 \text{ ml} = 0,81 \text{ ml}$$

- Tikus 3

$$\text{Tikus dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 8,1 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{8,1 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 50 \text{ ml} = 0,81 \text{ ml}$$

- Tikus 4

$$\text{Tikus dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 8,1 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{8,1 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 50 \text{ ml} = 0,81 \text{ ml}$$

- Tikus 5

$$\text{Tikus dengan BB 190 gram} = \frac{190 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 8,55 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{8,55 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 50 \text{ ml} = 0,85 \text{ ml}$$

3. Ekstrak etanol daun sintrong

Dosis ekstrak etanol daun sintrong dihitung dari dosis empiris yaitu 7 lembar daun sintrong kering.

Dosis empiris = 2,41 gram

Berat serbuk = 1000 gram

Berat ekstrak = 153,6 gram

$$\begin{aligned}
 \text{Dosis ekstrak daun sintrong} &= \frac{\text{Berat 7 lembar daun kering}}{\text{Berat serbuk}} \times \text{berat ekstrak} \\
 &= \frac{2,41 \text{ gram}}{1000 \text{ gram}} \times 153,6 \text{ gram} \\
 &= 0,370 \text{ gram/ 70 kgBB manusia}
 \end{aligned}$$

Faktor konversi manusia ke tikus 200 gram = 0,018

$$\begin{aligned}
 \text{Dosis ekstrak daun sintrong 200 gBB tikus} &= 370 \text{ mg} \times 0,018 \\
 &= 6,660 \text{ mg/ 200 g BB tikus}
 \end{aligned}$$

Variasi dosis yang digunakan :

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{2} \times \text{DE} &= 3,330 \text{ mg/ 200 g BB tikus} \sim 5 \text{ mg/ 200 g BB tikus} \\
 1 \times \text{DE} &= 6,660 \text{ mg/ 200 g BB tikus} \sim 10 \text{ mg/ 200 g BB tikus} \\
 2 \times \text{DE} &= 13,32 \text{ mg/ 200 g BB tikus} \sim 20 \text{ mg/ 200 g BB tikus}
 \end{aligned}$$

Larutan stok dibuat 1% = 1000 mg/ 100 ml

Menimbang 1000 mg ekstrak diencerkan dan ditambah dengan suspensi CMC Na ad 100 ml.

Dosis ekstrak 5 mg/ 200 g BB tikus

Volume pemberian untuk masing-masing tikus pada metode *Randall Selitto* :

- Tikus 1

$$\begin{aligned}
 \text{Tikus dengan BB 190 gram} &= \frac{190 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 5 \text{ mg} = 4,75 \text{ mg} \\
 \text{Volume oral} &= \frac{4,75 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,47 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

- Tikus 2

$$\begin{aligned}
 \text{Tikus dengan BB 150 gram} &= \frac{150 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 5 \text{ mg} = 3,75 \text{ mg} \\
 \text{Volume oral} &= \frac{3,75 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ mg} = 0,37 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

- Tikus 3

$$\begin{aligned}
 \text{Tikus dengan BB 150 gram} &= \frac{150 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 5 \text{ mg} = 3,75 \text{ mg} \\
 \text{Volume oral} &= \frac{3,75 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ mg} = 0,37 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

- Tikus 4

$$\text{Tikus dengan BB 240 gram} = \frac{240 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 5 \text{ mg} = 6 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{6 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ mg} = 0,6 \text{ ml}$$

- Tikus 5

$$\text{Tikus dengan BB 150 gram} = \frac{150 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 5 \text{ mg} = 3,75 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{3,75 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ mg} = 0,37 \text{ ml}$$

Volume pemberian untuk masing-masing tikus pada metode *writhing test* :

- Tikus 1

$$\text{Tikus dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 5 \text{ mg} = 4,5 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{4,5 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$$

- Tikus 2

$$\text{Tikus dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 5 \text{ mg} = 4,5 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{4,5 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$$

- Tikus 3

$$\text{Tikus dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 5 \text{ mg} = 4,5 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{4,5 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$$

- Tikus 4

$$\text{Tikus dengan BB 170 gram} = \frac{170 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 5 \text{ mg} = 4,25 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{4,25 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,42 \text{ ml}$$

- Tikus 5

$$\text{Tikus dengan BB 190 gram} = \frac{190 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 5 \text{ mg} = 4,75 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{4,75 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,47 \text{ ml}$$

Dosis ekstrak daun sintrong 10 mg/ 200 g BB tikus

Volume pemberian untuk masing-masing tikus pada metode *Randall Selitto* :

- Tikus 1

$$\text{Tikus dengan BB 200 gram} = \frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 10 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{10 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1 \text{ ml}$$

- Tikus 2

$$\begin{aligned} \text{Tikus dengan BB 160 gram} &= \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 10 \text{ mg} = 8 \text{ mg} \\ \text{Volume oral} &= \frac{8 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,8 \text{ ml} \end{aligned}$$

- Tikus 3

$$\begin{aligned} \text{Tikus dengan BB 160 gram} &= \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 10 \text{ mg} = 8 \text{ mg} \\ \text{Volume oral} &= \frac{8 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,8 \text{ ml} \end{aligned}$$

- Tikus 4

$$\begin{aligned} \text{Tikus dengan BB 160 gram} &= \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 10 \text{ mg} = 8 \text{ mg} \\ \text{Volume oral} &= \frac{8 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,8 \text{ ml} \end{aligned}$$

- Tikus 5

$$\begin{aligned} \text{Tikus dengan BB 160 gram} &= \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 10 \text{ mg} = 8 \text{ mg} \\ \text{Volume oral} &= \frac{8 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,8 \text{ ml} \end{aligned}$$

Volume pemberian untuk masing-masing tikus pada metode *writhing test* :

- Tikus 1

$$\begin{aligned} \text{Tikus dengan BB 180 gram} &= \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 10 \text{ mg} = 9 \text{ mg} \\ \text{Volume oral} &= \frac{9 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml} \end{aligned}$$

- Tikus 2

$$\begin{aligned} \text{Tikus dengan BB 180 gram} &= \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 10 \text{ mg} = 9 \text{ mg} \\ \text{Volume oral} &= \frac{9 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml} \end{aligned}$$

- Tikus 3

$$\begin{aligned} \text{Tikus dengan BB 190 gram} &= \frac{190 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 10 \text{ mg} = 9,5 \text{ mg} \\ \text{Volume oral} &= \frac{9,5 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,95 \text{ ml} \end{aligned}$$

- Tikus 4

$$\text{Tikus dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 10 \text{ mg} = 9 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{9 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

- Tikus 5

$$\text{Tikus dengan BB 210 gram} = \frac{210 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 10 \text{ mg} = 10,5 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{10,5 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,05 \text{ ml}$$

Dosis ekstrak etanol daun sintrong 20 mg/ 200 g BB tikus

Volume pemberian untuk masing-masing tikus pada metode *Randall Selitto* :

- Tikus 1

$$\text{Tikus dengan BB 160 gram} = \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 20 \text{ mg} = 16 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{16 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,6 \text{ ml}$$

- Tikus 2

$$\text{Tikus dengan BB 150 gram} = \frac{150 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 20 \text{ mg} = 15 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{15 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$$

- Tikus 3

$$\text{Tikus dengan BB 160 gram} = \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 20 \text{ mg} = 16 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{16 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,6 \text{ ml}$$

- Tikus 4

$$\text{Tikus dengan BB 160 gram} = \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 20 \text{ mg} = 16 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{16 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,6 \text{ ml}$$

- Tikus 5

$$\text{Tikus dengan BB 160 gram} = \frac{160 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 20 \text{ mg} = 16 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{16 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,6 \text{ ml}$$

Volume pemberian untuk masing-masing tikus pada metode *writhing test* :

- Tikus 1

$$\text{Tikus dengan BB 190 gram} = \frac{190 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 20 \text{ mg} = 19 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{19 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,9 \text{ ml}$$

- Tikus 2

$$\text{Tikus dengan BB 170 gram} = \frac{170 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 20 \text{ mg} = 17 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{17 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,7 \text{ ml}$$

- Tikus 3

$$\text{Tikus dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 20 \text{ mg} = 18 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{18 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,8 \text{ ml}$$

- Tikus 4

$$\text{Tikus dengan BB 180 gram} = \frac{180 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 20 \text{ mg} = 18 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{18 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,8 \text{ ml}$$

- Tikus 5

$$\text{Tikus dengan BB 190 gram} = \frac{190 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 20 \text{ mg} = 19 \text{ mg}$$

$$\text{Volume oral} = \frac{19 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \text{ ml} = 1,9 \text{ ml}$$

Lampiran 10. Perlakuan pada hewan uji

Hewan uji tikus putih jantan galur wistar



Pemberian larutan uji secara oral



Induksi asam asetat secara i.p



Gambar geliat pada tikus setelah diinduksi asam asetat glasial 0,5%



Pengujian analgesik dengan alat *ugo basile 37215 analgesy-meter*

Lampiran 11. Hasil uji analgesik ekstrak etanol daun sintrong metode *Randall Selitto* sebelum dikurangi T_0

Kelompok perlakuan	Tikus	Berat beban menit ke- (gram)					
		0	30	60	120	180	240
CMC Na 1%	1	90	100	100	95	100	100
	2	70	75	80	85	85	75
	3	85	97	97	95	97	100
	4	73	75	95	85	85	83
	5	90	105	95	100	105	105
Asam mefenamat dosis 9 mg/200 g BB	1	90	100	95	110	105	98
	2	72	90	90	95	93	80
	3	65	75	67	90	97	91
	4	75	95	90	105	100	90
	5	93	120	130	115	103	98
Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	1	74	77	80	90	95	80
	2	80	85	95	100	97	95
	3	65	85	90	83	80	72
	4	120	145	150	137	137	125
	5	70	82	75	97	90	88
Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	1	102	125	126	110	108	108
	2	105	128	130	125	115	113
	3	73	85	85	90	98	96
	4	101	130	106	125	130	108
	5	72	90	100	85	85	94
Ekstrak dosis 20 mg/200 g BB	1	100	115	120	124	105	100
	2	65	85	87	80	88	84
	3	115	132	135	145	135	121
	4	80	94	98	102	112	87
	5	120	146	142	140	140	132

Lampiran 12. Hasil uji analgesik ekstrak etanol daun sintrong metode *Randall Selitto* setelah dikurangi T_0

Perlakuan	Tikus ke-	Menit ke- (gram)				
		30	60	120	180	240
CMC Na 1%	1	10	10	5	10	10
	2	5	10	15	15	5
	3	12	12	10	12	15
	4	2	22	12	12	10
	5	15	5	10	15	15
X ± SD		8,8±5,26	11,8±6,26	10,4±3,64	12,8±2,16	11±4,18
Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	1	10	5	20	25	8
	2	18	18	23	21	8
	3	10	2	25	32	26
	4	20	15	30	25	15
	5	27	37	22	10	5
X±SD		17±7,21	15,4±13,79	24±3,80	22,6±8,08	12,4±8,44
Ekstrak 5 mg/ 200 g BB	1	3	6	16	21	6
	2	5	15	20	17	15
	3	20	25	18	15	7
	4	25	30	17	17	5
	5	12	5	27	20	18
X±SD		13±9,46	16,2±11,16	19,6±4,39	18±2,44	10,2±5,89
Ekstrak 10 mg/ 200 g BB	1	23	24	8	6	6
	2	23	25	20	10	8
	3	12	12	17	25	23
	4	29	5	24	29	7
	5	18	28	13	13	22
X±SD		21±6,36	18,8±9,83	16,4±6,18	16,6±9,91	13,2±8,52
Ekstrak 20 mg/ 200 g BB	1	15	20	24	5	0
	2	20	22	15	23	19
	3	17	20	30	20	6
	4	14	18	22	32	7
	5	26	22	20	20	12
X±SD		18,4±4,82	20,4±1,67	22,2±5,49	20±9,72	8,8±7,12

Lampiran 13. Perhitungan AUC metode *Randall Selitto*

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

Replika 1

$$AUC_0^{0,5} = \frac{10+0}{2} (0,5 - 0)$$

$$= 2,5$$

$$AUC_{0,5}^1 = \frac{10+10}{2} (1 - 0,5)$$

$$= 5$$

$$AUC_1^2 = \frac{5+10}{2} (2 - 1)$$

$$= 7,5$$

$$AUC_2^3 = \frac{10+5}{2} (3 - 2)$$

$$= 7,5$$

$$AUC_3^4 = \frac{10+10}{2} (4 - 3)$$

$$= 10$$

Rata-rata AUC = 6,5

Lampiran 14. Perhitungan % peningkatan ambang nyeri sebagai daya analgesik metode *Randall Selitto*

$$\% \text{ peningkatan ambang nyeri} = \frac{\text{AUC}_p - \text{AUC}_k}{\text{AUC}_k} \times 100\%$$

Kelompok Asam Mefenamat

$$\begin{aligned} & \frac{11,55 - 6,5}{6,5} \times 100\% = 77,69\% \\ \text{Replika 1 :} & \\ & \frac{14,1 - 8,5}{8,5} \times 100\% = 65,88\% \\ \text{Replika II :} & \\ & \frac{15,3 - 8,9}{8,9} \times 100\% = 71,91\% \\ \text{Replika III :} & \\ & \frac{16,75 - 9,3}{9,3} \times 100\% = 80,10\% \\ \text{Replika IV :} & \\ & \frac{15,15 - 8,75}{8,75} \times 100\% = 73,14\% \\ \text{Replika V :} & \end{aligned}$$

Rata-rata % inhibisi geliat = 73,74%

Kelompok ekstrak dosis 5 mg

$$\begin{aligned} & \frac{9,2 - 6,5}{6,5} \times 100\% = 41,53\% \\ \text{Replika 1 :} & \\ & \frac{11,65 - 8,5}{8,5} \times 100\% = 37,058\% \\ \text{Replika II :} & \\ & \frac{13,05 - 8,9}{8,9} \times 100\% = 46,62\% \\ \text{Replika III :} & \\ & \frac{14,3 - 9,3}{9,3} \times 100\% = 53,76\% \\ \text{Replika IV :} & \\ & \frac{13,15 - 8,75}{8,75} \times 100\% = 50,285\% \\ \text{Replika V :} & \end{aligned}$$

Rata-rata % inhibisi geliat = 45,855%

Kelompok ekstrak dosis 10 mg

$$\begin{aligned} & \frac{9,3 - 6,5}{6,5} \times 100\% = 43,076\% \\ \text{Replika 1 :} & \\ & \frac{12,85 - 8,5}{8,5} \times 100\% = 51,17\% \\ \text{Replika II :} & \\ & \frac{13,7 - 8,9}{8,9} \times 100\% = 53,93\% \\ \text{Replika III :} & \\ & \frac{14,95 - 9,3}{9,3} \times 100\% = 60,75\% \\ \text{Replika IV :} & \\ & \frac{13,4 - 8,75}{8,75} \times 100\% = 53,142\% \\ \text{Replika V :} & \end{aligned}$$

Rata-rata % inhibisi geliat = 52,41%

Kelompok ekstrak dosis 20 mg

$$\begin{aligned} & \frac{10,3 - 6,5}{6,5} \times 100\% = 58,461\% \\ \text{Replika 1 :} & \\ & \frac{14,8 - 8,5}{8,5} \times 100\% = 74,11\% \\ \text{Replika II :} & \\ & \frac{15,3 - 8,9}{8,9} \times 100\% = 71,91\% \\ \text{Replika III :} & \\ & \frac{15,6 - 9,3}{9,3} \times 100\% = 67,74\% \\ \text{Replika IV :} & \\ & \frac{15,1 - 8,75}{8,75} \times 100\% = 72,57\% \\ \text{Replika V :} & \end{aligned}$$

Rata-rata % inhibisi geliat = 68,96%

Lampiran 15. Hasil rata-rata jumlah geliat metode *Writhing Test*

Kelompok perlakuan	Tikus	Jumlah geliat menit ke- (selama 90 menit)									X ±SD
		10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	
CMC Na 1%	1	21	13	11	10	20	7	2	1	8	10,33±6,96
	2	17	19	21	20	17	18	12	17	1	15,77±6,09
	3	17	14	10	9	10	8	6	0	9	9,22±4,76
	4	12	17	16	14	8	11	9	9	6	11,33±3,74
	5	8	16	14	12	8	8	7	6	0	8,77±4,73
Rata-rata		15	15,8	14,4	13	12,6	10,4	7,2	6,6	4,8	
Asam mefenamat dosis 9 mg/ 200 g BB	1	4	4	4	2	5	1	0	0	0	2,22±2,04
	2	8	7	6	2	0	2	0	0	0	2,77±30
	3	4	2	4	5	4	1	3	2	1	2,88±1,45
	4	6	3	6	3	1	4	0	0	0	2,55±2,45
	5	4	6	3	2	1	0	0	0	0	1,77±2,16
Rata-rata		5,2	4,4	4,6	2,8	2,2	1,6	0,6	0,4	0,2	
Ekstrak I dosis 5 mg/200 g BB	1	10	8	8	4	8	6	6	4	4	6,44±2,18
	2	14	11	9	9	6	12	7	5	5	8,66±3,20
	3	9	6	5	5	2	5	4	3	3	4,66±2,06
	4	11	10	8	9	6	2	2	3	0	5,66±4,03
	5	6	2	6	8	5	3	2	0	2	4±2,5
Rata-rata		10	7,4	7,2	7	5,4	5,6	4,6	3	2,8	
Ekstrak II dosis 10 mg/ 200 g BB	1	10	5	10	2	1	7	2	1	3	4,55±3,64
	2	7	9	7	5	6	5	1	4	0	4,88±89
	3	9	7	4	2	2	4	0	3	1	3,55±2,87
	4	5	11	7	7	6	6	4	3	4	5,88±2,36
	5	7	5	6	0	2	5	4	0	2	3,44±2,55
Rata-rata		7,6	7,4	6,8	3,2	3,4	5,4	2,2	2,2	2	
Ekstrak III dosis 20 mg/ 200 g BB	1	6	5	0	2	4	4	6	1	0	3,11±3,11
	2	10	5	8	3	3	3	1	2	0	3,88±3,25
	3	7	5	5	4	2	3	3	2	1	3,55±1,87
	4	8	5	3	6	1	2	3	2	1	3,44±2,40
	5	2	6	2	3	1	2	1	0	0	1,88±1,83
Rata-rata		6,6	5,2	3,6	3,6	2,2	2,8	2,8	1,4	0,4	

Lampiran 16. Perhitungan AUC metode *Writhing Test*

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

Replika 1

$$AUC_{10}^{20} = \frac{21+13}{2} (20-10)$$

$$= 170$$

$$AUC_{20}^{30} = \frac{11+13}{2} (30-20)$$

$$= 120$$

$$AUC_{30}^{40} = \frac{10+11}{2} (40-30)$$

$$= 105$$

$$AUC_{40}^{50} = \frac{20+10}{2} (50-40)$$

$$= 150$$

$$AUC_{50}^{60} = \frac{7+20}{2} (60-50)$$

$$= 135$$

$$AUC_{60}^{70} = \frac{2+7}{2} (70-60)$$

$$= 45$$

$$AUC_{70}^{80} = \frac{1+2}{2} (80-70)$$

$$= 15$$

$$AUC_{80}^{90} = \frac{8+1}{2} (90-80)$$

$$= 45$$

Lampiran 17. Perhitungan % inhibisi geliat sebagai daya analgesik metode *Writhing Test*

$$\% \text{ inhibisi geliat} = \frac{\text{AUC}_k - \text{AUC}_p}{\text{AUC}_k} \times 100\%$$

Kelompok Asam Mefenamat

$$\begin{aligned} & \frac{98,125 - 22,5}{98,125} \times 100\% = 77,07\% \\ \text{Replika 1 : } & \frac{166,25 - 26,25}{166,25} \times 100\% = 84,21\% \\ \text{Replika II : } & \frac{87,5 - 29,375}{87,5} \times 100\% = 66,428\% \\ \text{Replika III : } & \frac{116,25 - 25}{116,25} \times 100\% = 78,49\% \\ \text{Replika IV : } & \frac{93,75 - 17,5}{93,75} \times 100\% = 81,33\% \\ \text{Replika V : } & \end{aligned}$$

Rata-rata % inhibisi geliat = 77,50%

Kelompok ekstrak dosis 5 mg

Kelompok ekstrak dosis 5 mg

$$\begin{aligned} & \frac{98,125 - 63,75}{98,125} \times 100\% = 35,031\% \\ \text{Replika 1 : } & \frac{166,25 - 85,625}{166,25} \times 100\% = 48,49\% \\ \text{Replika II : } & \frac{87,5 - 45}{87,5} \times 100\% = 48,57\% \\ \text{Replika III : } & \frac{116,25 - 56,875}{116,25} \times 100\% = 51,075\% \\ \text{Replika IV : } & \frac{93,75 - 40}{93,75} \times 100\% = 57,33\% \\ \text{Replika V : } & \end{aligned}$$

Rata-rata % inhibisi geliat = 48,10%

Kelompok ekstrak dosis 10 mg

$$\begin{aligned} \text{Replika 1 : } & \frac{98,125 - 43,125}{98,125} \times 100\% = 56,050\% \\ & \frac{166,25 - 50,626}{166,25} \times 100\% = 69,54\% \\ \text{Replika II : } & \frac{87,5 - 33,75}{87,5} \times 100\% = 61,42\% \\ \text{Replika III : } & \frac{116,25 - 60,625}{116,25} \times 100\% = 47,84\% \\ \text{Replika IV : } & \frac{93,75 - 33,125}{93,75} \times 100\% = 64,66\% \\ \text{Replika V : } & \end{aligned}$$

Rata-rata % inhibisi geliat = 59,90%

Kelompok ekstrak dosis 20 mg

$$\begin{aligned} & \frac{98,125 - 31,25}{98,125} \times 100\% = 68,15\% \\ \text{Replika 1 : } & \frac{166,25 - 37,5}{166,25} \times 100\% = 77,44\% \\ \text{Replika II : } & \frac{87,5 - 35}{87,5} \times 100\% = 60\% \\ \text{Replika III : } & \frac{116,25 - 33,125}{116,25} \times 100\% = 71,50\% \\ \text{Replika IV : } & \frac{93,75 - 20}{93,75} \times 100\% = 78,66\% \\ \text{Replika V : } & \end{aligned}$$

Rata-rata % inhibisi geliat = 71,15%

Lampiran 18. Uji statistik % peningkatan ambang nyeri (daya analgesik) seluruh kelompok uji metode *Randall Selitto*

Uji *Kolmogorov Smirnov*

Tujuan : mengetahui kenormalan data sebagai syarat uji ANOVA

Kriteria uji :

Sig. < 0,05 berarti Ho ditolak

Sig. > 0.05 Ho diterima

Hasil :

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
kelompok	25	3.00	1.443	1	5
dataAUC	25	48.1958	27.21240	.00	80.11

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kelompok	dataAUC
N		25	25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	3.00	48.1958
	Std. Deviation	1.443	27.21240
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.171
	Positive	.156	.162
	Negative	-.156	-.171
Kolmogorov-Smirnov Z		.779	.853
Asymp. Sig. (2-tailed)		.579	.461

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Kesimpulan : sig >0,05 maka data persen daya analgesik terdistribusi normal

Uji Levene

Tujuan : untuk mengetahui homogenitas data

Kriteria uji :

Sig. < 0,05 berarti Ho ditolak

Sig. > 0.05 Ho diterima

Hasil :**Test of Homogeneity of Variances**

dataAUC

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.192	4	20	.107

Kesimpulan : $\text{sig} > 0,05$ (H_0 diterima) maka data persen daya analgesik homogen**Uji One Way ANOVA****Tujuan :** untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna dari persen daya analgesik dari setiap kelompok perlakuan**Kriteria uji :**Sig. $< 0,05$ berarti H_0 ditolakSig. $> 0,05$ H_0 diterima**Hasil:****ANOVA**

dataAUC

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17150.830	4	4287.708	137.974	.000
Within Groups	621.525	20	31.076		
Total	17772.355	24			

Kesimpulan : $\text{sig} < 0,05$ (H_0 ditolak) maka terdapat perbedaan persen daya analgesik antar kelompok perlakuan.**Uji Post Hoc (LSD)****Tujuan :** untuk mengetahui pada kelompok mana terdapat perbedaan persen daya analgesik yang bermakna**Kriteria uji :**Sig. $< 0,05$ berarti H_0 ditolakSig. $> 0,05$ H_0 diterima

Hasil :**Multiple Comparisons**

dataAUC

LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC Na	Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	-73.74703	3.52569	.000	-81.1015	-66.3926
	Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	-45.85513	3.52569	.000	-53.2096	-38.5007
	Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	-52.41630	3.52569	.000	-59.7708	-45.0618
	Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	-68.96053	3.52569	.000	-76.3150	-61.6061
Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	CMC Na	73.74703	3.52569	.000	66.3926	81.1015
	Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	27.89190	3.52569	.000	20.5374	35.2464
	Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	21.33073	3.52569	.000	13.9763	28.6852
	Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	4.78650	3.52569	.190	-2.5680	12.1410
Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	CMC Na	45.85513	3.52569	.000	38.5007	53.2096
	Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	-27.89190	3.52569	.000	-35.2464	-20.5374
	Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	-6.56117	3.52569	.078	-13.9156	.7933
	Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	-23.10540	3.52569	.000	-30.4599	-15.7509
Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	CMC Na	52.41630	3.52569	.000	45.0618	59.7708
	Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	-21.33073	3.52569	.000	-28.6852	-13.9763
	Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	6.56117	3.52569	.078	-.7933	13.9156

Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	-16.54423	3.52569	.000	-23.8987	-9.1898
Ekstrak dosis 20 CMC Na mg/ 200 g BB	68.96053	3.52569	.000	61.6061	76.3150
Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	-4.78650	3.52569	.190	-12.1410	2.5680
Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	23.10540	3.52569	.000	15.7509	30.4599
Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	16.54423	3.52569	.000	9.1898	23.8987

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

Kesimpulan : Dari hasil diatas menunjukkan bahwa kontrol negatif berbeda bermakna dengan kontrol positif, ekstrak dosis 5 mg, 10 mg dan 20 mg/ 200 g BB. Kelompok kontrol positif berbeda bermakna dengan kontrol negatif, ekstrak dosis 5 mg dan 10 mg/ 200 g BB. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB memiliki daya analgesik sebanding dengan kontrol positif.

Lampiran 19. Uji statistik % inhibisi geliat (daya analgesik) seluruh kelompok uji selama 90 menit metode *Writhing Test*

Uji *Kolmogorov Smirnov*

Tujuan : mengetahui kenormalan data sebagai syarat uji ANOVA

Kriteria uji :

Sig. < 0,05 berarti Ho ditolak

Sig. > 0.05 Ho diterima

Hasil :

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kelompok	25	3.00	1.443	1	5
dataAUC	25	51.3343	28.82533	.00	84.21

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kelompok	dataAUC
N		25	25
Normal Parameters ^{a,,b}	Mean	3.00	51.3343
	Std. Deviation	1.443	28.82533
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.212
	Positive	.156	.163
	Negative	-.156	-.212
Kolmogorov-Smirnov Z		.779	1.059
Asymp. Sig. (2-tailed)		.579	.212

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Kesimpulan : sig >0,05 maka data persen daya analgesik terdistribusi normal

Uji Levene

Tujuan : untuk mengetahui homogenitas data

Kriteria uji :

Sig. < 0,05 berarti Ho ditolak

Sig. > 0.05 Ho diterima

Hasil :

Test of Homogeneity of Variances

dataAUC

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.821	4	20	.164

Kesimpulan : $\text{sig} > 0,05$ (H_0 diterima) maka data persen daya analgesik homogen

Uji One Way ANOVA

Tujuan : untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna dari persen daya analgesik dari setiap kelompok perlakuan

Kriteria uji :

$\text{Sig.} < 0,05$ berarti H_0 ditolak

$\text{Sig.} > 0,05$ H_0 diterima

Hasil:

ANOVA

dataAUC

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	18985.128	4	4746.282	99.246	.000
Within Groups	956.468	20	47.823		
Total	19941.596	24			

Kesimpulan : $\text{sig} < 0,05$ (H_0 ditolak) maka terdapat perbedaan persen daya analgesik antar kelompok perlakuan.

Uji Post Hoc (LSD)

Tujuan : untuk mengetahui pada kelompok mana terdapat perbedaan persen daya analgesik yang bermakna

Kriteria uji :

$\text{Sig.} < 0,05$ berarti H_0 ditolak

$\text{Sig.} > 0,05$ H_0 diterima

Hasil :**Multiple Comparisons**dataAUC
LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
CMC Na	Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	-77.50742	4.37371	.000	-86.6308	-68.3840
	Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	-48.10162	4.37371	.000	-57.2250	-38.9782
	Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	-59.90891	4.37371	.000	-69.0323	-50.7855
	Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	-71.15370	4.37371	.000	-80.2771	-62.0303
Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	CMC Na	77.50742	4.37371	.000	68.3840	86.6308
	Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	29.40580	4.37371	.000	20.2824	38.5292
	Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	17.59852	4.37371	.001	8.4751	26.7219
	Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	6.35372	4.37371	.162	-2.7697	15.4771
Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	CMC Na	48.10162	4.37371	.000	38.9782	57.2250
	Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	-29.40580	4.37371	.000	-38.5292	-20.2824
	Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	-11.80728	4.37371	.014	-20.9307	-2.6839
	Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	-23.05208	4.37371	.000	-32.1755	-13.9287
Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	CMC Na	59.90891	4.37371	.000	50.7855	69.0323
	Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	-17.59852	4.37371	.001	-26.7219	-8.4751
	Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	11.80728	4.37371	.014	2.6839	20.9307
	Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	-11.24480	4.37371	.018	-20.3682	-2.1214
Ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB	CMC Na	71.15370	4.37371	.000	62.0303	80.2771
	Asam mefenamat 9 mg/ 200 g BB	-6.35372	4.37371	.162	-15.4771	2.7697
	Ekstrak dosis 5 mg/ 200 g BB	23.05208	4.37371	.000	13.9287	32.1755
	Ekstrak dosis 10 mg/ 200 g BB	11.24480	4.37371	.018	2.1214	20.3682

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

Kesimpulan : dari hasil diatas menunjukkan bahwa kontrol negatif berbeda bermakna dengan kontrol positif, ekstrak dosis 5 mg, 10 mg dan 20 mg/ 200 g BB. Kelompok kontrol positif berbeda bermakna dengan kontrol negatif, ekstrak dosis 5 mg dan 10 mg/ 200 g BB. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak dosis 20 mg/ 200 g BB memiliki daya analgesik sebanding dengan kontrol positif.