

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang sangat kaya dengan berbagai spesies flora. Tiga puluh ribu dari 40 ribu jenis flora di dunia, tumbuh di Indonesia. Sembilan ratus empat puluh jenis diantaranya telah digunakan sebagai obat tradisional (Syukur dan Hernani, 2002:1).

Penggunaan tanaman sebagai obat tradisional (*back to nature*) akan semakin meningkat mengingat Indonesia kaya akan sumber daya flora yang dapat digunakan sebagai obat tradisional dan adanya tradisi budaya meminum jamu (Syukur dan Hernani, 2002:2). Penggunaan tanaman sebagai obat tradisional mempunyai kelebihan dibandingkan dengan obat kimia buatan pabrik. Obat tradisional atau sering juga disebut dengan obat herbal, memiliki harga yang relatif murah dan efek samping yang lebih sedikit (Mahendra, 2006:5-6).

Kaca piring merupakan salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat tradisional. Kacapiring atau Kaca Piring (*Gardenia augusta*) merupakan tanaman perdu tahunan dari suku kopi-kopian atau Rubiaceae. Bunganya berwarna putih dan sangat harum. Tanaman ini juga dikenal dengan nama binomial *Gardenia jasminoides* (Wijayakusuma, 2000:71-72). Tanaman kacapiring dipercaya memiliki banyak khasiat. Salah satu bagian tanaman yang memiliki efek sebagai obat adalah bagian daunnya. Daun kacapiring dapat digunakan untuk mengatasi demam, sesak napas, tekanan darah tinggi (hipertensi), dan sariawan (Dalimartha, 2007:29-34). Berdasarkan hasil penelitian Fatmawati dkk (2003), daun kacapiring mengandung flavonoid, saponin, tanin, dan steroid atau triterpenoid.

Flavonoid merupakan suatu senyawa fenol yang terdapat pada tumbuhan mulai dari fungus hingga angiospermae. Flavonoid menghambat aldoreduktase,

monoamina oksidase, protein kinase, *reverse transcriptase*, DNA polymerase, dan lipooksigenase (Robinson, 1995:191-192). Menurut Sabir (2007:36), flavonoid juga menghambat jalur siklooksigenase yang dapat menghambat sintesis prostaglandin E₂, leukotrien, dan tromboksan.

Demam merupakan suatu kondisi di mana temperatur tubuh di atas batas normal. Demam mengacu pada reaksi tubuh terhadap infeksi atau peradangan. Sel-sel darah putih yang berperan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi mengeluarkan suatu zat kimia yang dikenal dengan pirogen endogen. Pirogen endogen memiliki efek untuk melawan infeksi dan juga bekerja pada pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan patokan termostat (Sherwood, 2001:604).

Obat analgesik antipiretik serta antiinflamasi non steroid (AINS) merupakan salah satu kelompok obat yang paling banyak diresepkan dalam bidang kedokteran gigi. Obat-obat ini merupakan suatu kelompok obat yang heterogen secara kimia. Prototip obat golongan ini adalah aspirin sehingga obat golongan ini sering disebut sebagai obat mirip aspirin (*aspirin-like drugs*) (Wilmana dan Gan, 2007:230).

Aspirin dan obat antiinflamasi non steroid (AINS) yang lebih baru seperti ibuprofen dan naproksen berhubungan secara kimiawi di mana mereka merupakan asam organik lemah. Obat-obat ini mempunyai sifat penting menghambat prostaglandin, selain itu dapat juga menurunkan produksi radikal bebas dan superoksida serta dapat berinteraksi dengan adenilil siklase untuk mengubah konsentrasi cAMP selular (Katzung, 1998:559). Jika prostaglandin dihambat, maka reaksi demam juga terhambat.

Berdasarkan uraian di atas, penulis ingin menguji secara laboratoris untuk mengetahui apakah daun kacapiring yang mengandung flavonoid (Fatmawati, dkk, 2003) memiliki efek antipiretik bila dibandingkan dengan aspirin.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan yang dapat dirumuskan antara lain sebagai berikut:

- 1.2.1 Apakah perasan daun kacapiring mempunyai efek antipiretik?
- 1.2.2 Bagaimanakah efek antipiretik perasan daun kacapiring dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 100%?
- 1.2.3 Bagaimanakah efek antipiretik perasan daun kacapiring dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 100% bila dibandingkan dengan aspirin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antipiretik dari perasan daun kacapiring dengan beberapa variasi konsentrasi terhadap tikus putih.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui efek antipiretik perasan daun kacapiring terhadap tikus putih.
2. Membandingkan efektivitas antipiretik perasan daun kacapiring dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 100%.
3. Untuk mengetahui efektivitas perasan daun kacapiring sebagai antipiretik dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 100% bila dibandingkan dengan aspirin.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1 Memberikan informasi ilmiah tentang pemanfaatan daun kacapiring sebagai tanaman obat.

- 1.4.2 Sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pemanfaatan perasan daun kacapiring di bidang kesehatan, khususnya kesehatan gigi dan mulut.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Tanaman Kacapiring

2.1.1 Morfologi dan Habitat Tanaman Kacapiring

Tanaman kaca piring (*Gardenia augusta*) diperkirakan berasal dari Cina atau Jepang, namun sudah lama tumbuh di Indonesia dan sudah ditanam di berbagai tempat. Misalnya, di halaman rumah, di halaman kantor, di taman-taman rekreasi, atau dipinggir-pinggir jalan sebagai tanaman hias. Tanaman ini juga tumbuh di pekarangan pada daerah pegunungan dengan ketinggian 400 m dari permukaan laut dan baru berbuah jika tumbuh di daerah dengan ketinggian 3000 m dari permukaan laut (Dalimartha, 2007:30).

Kacapiring termasuk tumbuhan perdu yang berumur tahunan serta banyak memiliki cabang, ranting maupun daun yang lebat. Batang pohonnya mampu mencapai ketinggian berkisar 1-2 meter. Bunganya berukuran besar, berwarna putih, mirip dengan bunga mawar putih, bertangkai pendek, dan baunya harum. Daunnya bertangkai pendek, panjang 4,5-13 cm, lebar 2-5 cm, berbentuk oval, tebal, licin, tepi rata, dan mengkilap pada permukaan telapak daun bagian atasnya. Buah bentuknya bulat telur, kulitnya tipis, mengandung pigmen berwarna kuning, dan berbiji banyak (Dalimartha, 2007:30; Wijoyo, 2008:7-9).

2.1.2 Taksonomi Tanaman Kacapiring

Kingdom	: Plantae (tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (berpembuluh)
Superdiviso	: Spermatophyta (menghasilkan biji)
Divisio	: Magnoliophyta (berbunga)

Class : Magnoliopsida (berkeping dua/dikotil)
Subclass : Asteridae
Ordo : Rubiales
Family : Rubiaceae (suku kopi-kopian)
Genus : *Gardenia*
Spesies : *Gardenia augusta Merr*



Gambar 2.1 Tanaman Kacapiring (*Gardenia augusta Merr*)
Sumber: www.botanical-online.com/florgardeniaangles.htm.

2.1.3 Nama Daerah Tanaman Kacapiring

Tanaman kacapiring dikenal dengan nama berbeda pada tiap daerah, yaitu:

Sumatera : Raja putih, Jempiring (Aceh), Kaca piring (Melayu)

Jawa : Kaca piring (Sunda dan Jawa Tengah)

Bali : Jempiring

(Dalimartha, 2007:30)

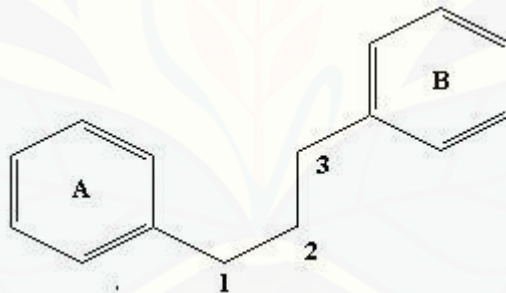
2.1.4 Khasiat dan Kandungan Kimia Daun Kacapiring

Tanaman kacapiring memiliki banyak khasiat yang berguna bagi kesehatan. Salah satu bagian tanaman yang dapat dijadikan sebagai obat adalah daunnya. Daun

kacapiring dapat digunakan untuk mengatasi demam, sesak napas, tekanan darah tinggi (hipertensi) dan sariawan (Dalimartha, 2007: 29-34).

Tanaman kacapiring memiliki kandungan kimia pada daunnya, yaitu saponin, flavonoid, polifenol, dan minyak asiri (Dalimartha, 2007:31). Menurut Fatmawati, dkk (2003), hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa daun mengandung flavonoid, saponin, tanin galat, dan steroid/triterpenoid. Dalam abu daun terdapat natrium, kalsium, kalium, magnesium, besi, tembaga, dan timbal.

Senyawa flavonoida adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, biru, dan sebagai zat warna kuning yang ditemukan di tumbuh-tumbuhan. Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, di mana dua cincin benzen (C_6) terikat pada suatu rantai propana (C_3) sehingga membentuk suatu susunan $C_6-C_3-C_6$ (Lenny, 2006:14).



Gambar 2.2 Struktur Kimia Flavonoid
Sumber: <http://blogkita.info/fitokimia/flavonoid>

Efek flavonoid terhadap bermacam-macam organisme sangat banyak macamnya dan dapat menjelaskan mengapa tumbuhan yang mengandung flavonoid dipakai dalam pengobatan tradisional. Flavonoid dapat menghambat pelepasan asam arakhidonat dengan jalan memblok jalur siklooksigenase dan jalur lipooksigenase, dan fosfolipase A_2 . Terhambatnya pelepasan asam arakhidonat akan menyebabkan berkurangnya jumlah substrat arakhidonat bagi jalur siklooksigenase dan jalur

lipooksigenase yang pada akhirnya akan menekan jumlah prostaglandin, prostasiklin, endoperoksida, tromboksan di satu sisi dan leukotrien di sisi lainnya (Sabir, 2003:84). Flavonoid telah diketahui dapat menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur, mereduksi pelepasan radikal bebas, mengatur respons imun, dan sebagai antiinflamasi (Sabir, 2007:34). Selain itu, flavonoid juga mempunyai sifat sebagai antivirus, antiinflamasi, dan antibakteri (Wahyuningtyas, 2005: 202).

Saponin mula-mula diberi nama demikian karena sifatnya yang menyerupai sabun (bahasa Latin *sapo* berarti sabun). Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang kuat yang menimbulkan busa jika dikocok dalam air dan pada konsentrasi yang rendah sering menyebabkan hemolisis sel darah merah. Beberapa saponin bekerja sebagai antimikroba juga (Robinson, 1995:157). Menurut Mahato *et al*, dalam Purnobasuki (2004:126), manfaat lain dari saponin adalah spermisida (obat kontrasepsi laki-laki), antiperadangan, dan aktivitas sitotoksik.

Polifenol merupakan asam fenolik dan flavonoid. Polifenol banyak ditemukan dalam buah-buahan, sayuran serta biji-bijian. Rata-rata manusia bisa mengonsumsi polifenol dalam sehari-hari sampai 23 mg. Khasiat dari polifenol adalah anti mikroba dan menurunkan kadar gula darah. Asam fenolik merupakan kelas dari antioksidan atau senyawa yang menghilangkan radikal bebas (Amelia, 2004).

Tanin merupakan astrigen yang mengikat dan mengendapkan protein berlebih dalam tubuh. Dalam bidang pengobatan, tanin digunakan untuk mengobati diare, hemostatik (menghentikan pendarahan), dan wasir (<http://sofasip.googlepages.com>).

Minyak atsiri, atau dikenal juga sebagai minyak eteris (*aetheric oil*), minyak esensial, minyak terbang, serta minyak aromatik, adalah kelompok besar minyak nabati yang berwujud cairan kental pada suhu ruang namun mudah menguap sehingga memberikan aroma yang khas. Minyak atsiri merupakan bahan dasar dari wangi-wangian atau minyak gosok (untuk pengobatan) alami. Di dalam perdagangan, sulingan minyak atsiri dikenal sebagai bibit minyak wangi. Para ahli biologi menganggap, minyak atsiri merupakan metabolit sekunder yang biasanya berperan sebagai alat pertahanan diri agar tidak dimakan oleh hewan (hama) ataupun

sebagai agen untuk bersaing dengan tumbuhan lain dalam mempertahankan ruang hidup (<http://id.wikipedia.org>).

2.2 Tinjauan Tentang Vaksin DPT

Vaksin DPT yaitu vaksin terhadap difteria, pertusis, dan tetanus yang dicampur dalam satu semprit (Hasan dan Alatas, 1998:13). Imunisasi DPT lazimnya dimulai pada usia 6-8 minggu; 2 dosis tambahan diberikan dengan waktu selang 1-2 bulan. Dosis keempat diberikan pada usia kira-kira 18 bulan dan dosis kelima diberikan pada saat anak mulai bersekolah. DPT tidak diberikan setelah ulang tahunnya ke-7. DPT hendaknya diberikan secara intramuskular, lebih disukai pada bagian anterolateral pada bayi-bayi, sedangkan pada anak-anak yang berusia lebih tua dapat diberikan pada paha atau otot deloidea mereka. Terdapat 3 kontraindikasi bagi pemberian DPT, yaitu (1) penyakit demam yang akut, (2) penyakit neurologik yang sedang berkembang, dan (3) reaksi hebat yang timbul pada pemberian DPT sebelumnya. Reaksi-reaksi yang timbul setelah pemberian DPT bersifat ringan, termasuk timbulnya pembengkakan setempat serta kepekaan terhadap perasaan nyeri yang meningkat pada tempat penyuntikan, demam ringan dan iritabilitas (Behrman dan Vaughan, 1994:336-338).

2.3 Tinjauan Tentang Demam

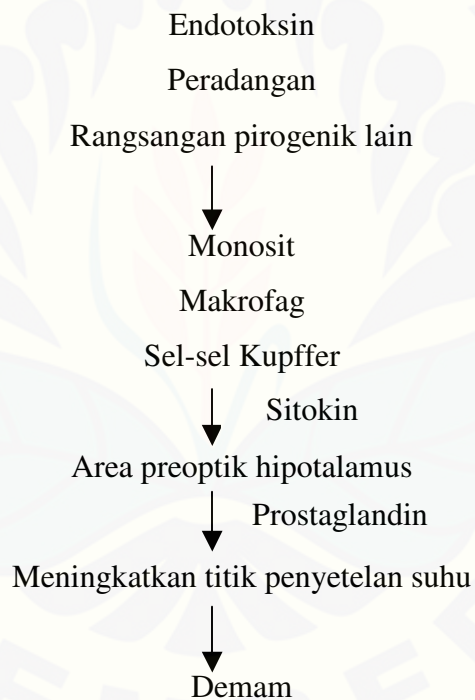
2.3.1 Definisi demam

Demam adalah peningkatan suhu tubuh di atas normal akibat stres fisiologis seperti reaksi alergi, trauma jaringan, dehidrasi, lesi SSP, atau infeksi bakteri atau virus (Sloane, 2002:315). Secara normal suhu tubuh manusia berkisar 36,5°C (97,8°F) - 37,2°C (99°F) (Hamzah, dkk, 2008:II-4).

Menurut Dorland (2002:815), demam (disebut juga *pyrexia*) merupakan peningkatan suhu tubuh di atas normal yang disebabkan oleh stres fisiologik, seperti ovulasi, sekresi hormon tiroid berlebihan, olahraga berat; sampai lesi sistem saraf pusat, atau infeksi oleh mikroorganismenya; atau proses radang.

2.3.2 Proses Terjadinya Demam

Toksin dari bakteri misalnya endotoksin bekerja pada monosit, makrofag, dan sel-sel Kupffer untuk menghasilkan berbagai macam sitokin yang bekerja sebagai pirogen endogen (EPs). Terdapat bukti nyata bahwa IL-1B, IL-6, β -IFN, γ -IFN, dan TNF- α dapat bekerja secara independen untuk membangkitkan demam (Ganong, 2003:245) (lihat gambar 2.3).



Gambar 2.3 Patogenesis Demam
Sumber: Ganong, 2003:246

2.3.3 Karakteristik Terjadinya Demam

a. Kedinginan

Temperatur tubuh biasanya membutuhkan waktu beberapa jam untuk mencapai *set-point* temperatur yang baru bila *set-point* pusat pengaturan temperatur hipotalamus berubah secara tiba-tiba dari tingkat normal ke tingkat lebih tinggi dari nilai normal sebagai akibat dari penghancuran jaringan, zat pirogen, atau dehidrasi (Guyton dan Hall, 1997:1153).

b. Krisis atau kemerahan

Set-point pengatur temperatur hipotalamus tiba-tiba turun ke nilai yang lebih rendah, mungkin bahkan kembali ke nilai normal bila faktor yang menyebabkan temperatur tinggi tiba-tiba disingkirkan. Keadaan ini analog dengan pemanasan yang berlebihan pada area preoptik-hipotalamus anterior, yang menyebabkan keringat banyak dan kulit tiba-tiba menjadi panas karena vasodilatasi di semua tempat. Perubahan tiba-tiba dari peristiwa ini dalam penyakit demam dikenal sebagai “krisis” atau, lebih tepatnya, “kemerahan”. Pada masa lampau, sebelum diberikan antibiotika, krisis selalu dinantikan karena sekali hal ini terjadi, dokter dengan segera mengetahui bahwa temperatur pasien akan segera turun (Guyton dan Hall, 1997:1153).

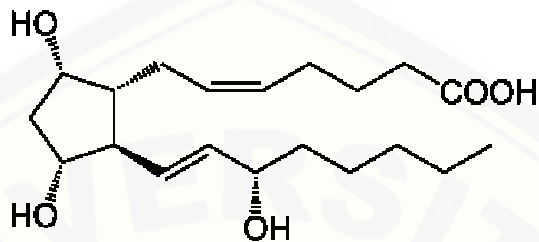
2.4 Tinjauan Tentang Prostaglandin

2.4.1 Pengertian Prostaglandin

Prostaglandin adalah sederetan asam lemak tak jenuh 20 karbon yang mengandung sebuah cincin siklopentan (Ganong, 2003:297). Menurut Foye (1996:1139), prostaglandin adalah sekelompok turunan siklopentana yang dibentuk oleh hampir semua jaringan mamalia dari asam-asam lemak tak jenuh majemuk; senyawa ini mempunyai berbagai aktivitas fisiologi. Prostaglandin, dijuluki “hormon lokal” karena mempengaruhi proses hayati dekat tempat pelepasannya dan mempunyai mekanisme penginaktifan pada atau dekat lokasi pelepasan.

Zat golongan prostaglandin dimasukkan salah satu dari tiga kelompok—PGA, PGE, atau PGF—sesuai variasi struktural di cincin lima karbon yang terdapat pada ujung molekul. Kemudian dibagi lagi berdasarkan jumlah ikatan rangkap yang

terdapat di dua rantai sisi yang menonjol dari struktur cincin (sebagai contoh, PGE₁, memiliki satu ikatan rangkap dan PGE₂ memiliki dua ikatan rangkap) (Sherwood, 2001:705).



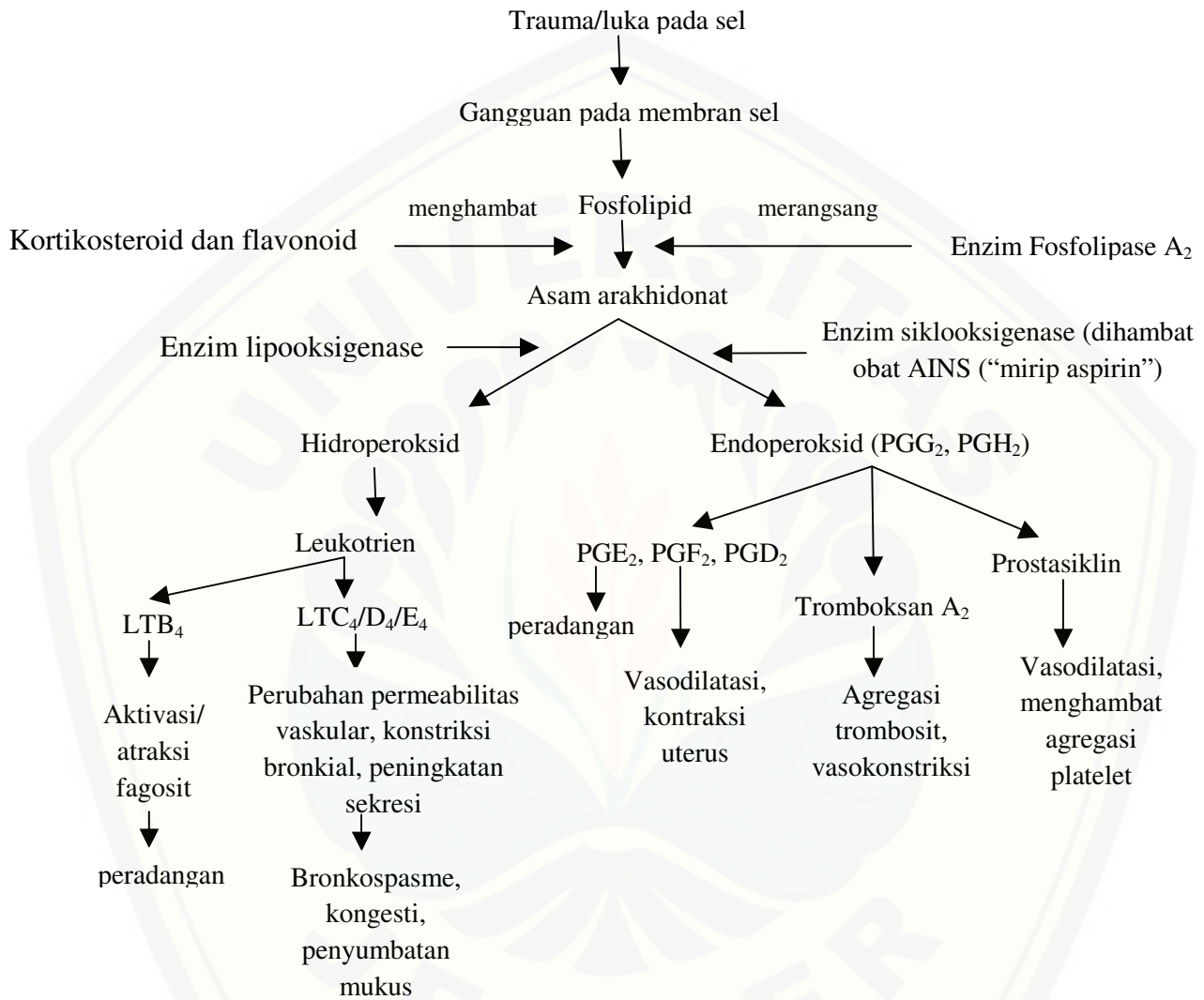
Gambar 2.4 Struktur Kimia Prostaglandin
Sumber: <http://upload.wikimedia.org>

2.4.2 Biosintesis Prostaglandin

Prostaglandin dibiosintesis dengan asam arakhidonat yang bertindak sebagai prekursor. Asam arakhidonat mungkin disimpan dalam sel pada bagian fosfolipid. Asam arakhidonat dilepas dari membran lipid dan ester-ester lainnya oleh fosfolipase A₂. Asam arakhidonat bebas dimetabolisme terutama oleh dua jalur enzimatik yang berbeda yang secara bervariasi tersebar pada sel-sel yang berbeda; prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin dibentuk oleh jalur siklooksigenase, sedangkan leukotrien dihasilkan melalui jalur lipooksigenase (Katzung, 1998:306).

Reaksi biosintesis prostaglandin dari asam arakhidonat dikatalisis oleh kompleks multienzim yang biasanya disebut “prostaglandin sintetase” yang terletak dalam sel pada bagian mikrosom. Tahap pertama, substrat asam arakhidonat diubah bentuk menjadi prostaglandin endoperoksida (PGG₂ dan PGH₂). Tahap kedua, endoperoksida ini disusun kembali untuk membentuk berbagai prostaglandin (PGD₂, PGE₂, PGF_{2α} dan PGI₂). Prostaglandin endoperoksida disusun kembali untuk membentuk turunan nonprostaglandin yang disebut tromboksan pada beberapa jaringan seperti platelet dan paru-paru (TXA₂ dan TXB₂) (Foye, 1996:1140) (lihat gambar 2.5).

Kortikosteroid menghambat semua sintesis eikosanoid (prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, dan leukotrien) dengan merangsang sintesis beberapa protein penghambat, yang secara kolektif disebut lipokortin. Lipokortin menghambat aktivitas fosfolipase A₂, dengan mengganggu pengikatan fosfolipid dan dengan demikian mencegah pelepasan asam arakhidonat. Obat-obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) menghambat pembentukan prostaglandin dan tromboksan dengan cara menghambat aktivitas siklooksigenase. AINS tidak menghambat aktivitas lipooksigenase pada konsentrasi yang bisa menghambat siklooksigenase. Pencegahan konversi asam arakhidonat melalui jalur siklooksigenase dapat menyebabkan lebih banyak substrat untuk dimetabolisme oleh lipooksigenase sehingga dapat meningkatkan pembentukan leukotrien (Katzung, 1998:313-314).



Gambar 2.5 Skema Biosintesis Prostaglandin
 Sumber: Wilmana dan Gan, 2007:231 dan Katzung, 1998:561

Tabel 2.1 Kerja Prostaglandin

Aktivitas Sistem Tubuh	Kerja Prostaglandin
Sistem reproduksi	Mendorong transportasi sperma dengan bekerja pada otot polos di saluran reproduksi pria dan wanita Penting dalam haid Berperan dalam ovulasi Ikut dalam membentuk plasenta bagian maternal Berperan dalam proses melahirkan
Sistem pernapasan	Sebagian menyebabkan bronkodilatasi, sebagian lain bronkokonstriksi
Sistem kemih	Meningkatkan aliran darah ginjal Meningkatkan ekskresi air dan garam
Sistem pencernaan	Menghambat sekresi HCl lambung Merangsang motilitas usus
Sistem saraf	Mempengaruhi pengeluaran dan kerja neurotransmitter Bekerja pada “termostat” hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh
Sistem endokrin	Meningkatkan sekresi kortisol Mempengaruhi ketanggapan banyak jaringan terhadap hormon
Sistem sirkulasi	Mempengaruhi agregasi trombosit
Metabolisme lemak	Menghambat penguraian lemak
Sistem pertahanan	Meningkatkan banyak aspek peradangan, termasuk

demam dan timbulnya nyeri

Sumber: Sherwood, 2001:705

2.5 Tinjauan Tentang Mekanisme Kerja Obat

Suatu obat menimbulkan efek melalui interaksi dengan reseptornya pada sel organisme. Suatu reseptor obat adalah suatu makromolekul target khusus yang berada pada permukaan sel atau intraseluler. Interaksi obat dengan reseptornya ini mencetuskan perubahan biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respons khas untuk obat tersebut (Mycek, dkk, 2001:21; Wilmana dan Gan, 2007:12).

Menurut teori pendudukan reseptor (*receptor occupancy*), intensitas efek obat proporsional dengan reseptor yang diduduki atau diikatnya, dan intensitas mencapai maksimal jika seluruh reseptor diduduki oleh obat. Besarnya efek obat juga bergantung pada konsentrasinya pada tempat reseptor yang ditentukan oleh dosis obat yang diberikan dan oleh faktor-faktor khusus obat tersebut, seperti kecepatan absorpsi, distribusi, dan metabolisme (Mycek, dkk, 2001:21; Wilmana dan Gan, 2007:17).

2.6 Tinjauan Tentang Antipiretik

2.6.1 Obat Antipiretik

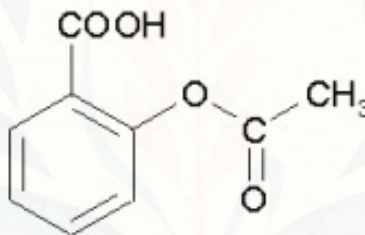
Antipiretik merupakan obat yang menurunkan suhu tubuh yang tinggi (Anief, 2000:9). Contoh obat yang termasuk antipiretik adalah aspirin. Aspirin menurunkan demam tetapi hanya sedikit mempengaruhi suhu badan yang normal. Aspirin termasuk dalam golongan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) (Katzung, 1998:562).

Obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) serta analgesik antipiretik merupakan salah satu kelompok obat yang heterogen, secara kimia. Walaupun demikian, obat-obat ini ternyata memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping. Prototip obat golongan ini adalah aspirin, karena itu obat golongan ini

sering disebut juga sebagai obat mirip aspirin (*aspirin-like drugs*) (Wilmana dan Gan, 2007:230).

2.6.2 Aspirin

Asam asetilsalisilat (aspirin) berasal dari isolasi glikosida salisin dari kulit batang *Salix alba* yang dipakai sejak zaman purbakala sebagai antipiretik (Foye, 1996:1099). Aspirin adalah suatu asam organik lemah yang unik diantara obat-obat AINS dalam asetilasi (dan juga inaktivasi) siklooksigenase ireversibel (Mycek, dkk, 2001:406). Struktur kimia dari aspirin dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 2.6 Struktur Kimia Aspirin
Sumber: www.biocrawler.com.

a. Farmakodinamik

Aspirin merupakan obat yang banyak digunakan sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Aspirin dosis terapi bekerja cepat dan efektif sebagai antipiretik. Dosis toksik obat ini justru memperlihatkan efek piretik sehingga pada keracunan berat terjadi demam dan hiperhidrosis (Wilmana dan Gan, 2007:234). Efektivitas aspirin terutama disebabkan oleh kemampuannya menghambat biosintesis prostaglandin. Kerjanya menghambat enzim siklooksigenase secara ireversibel yang mengkatalisis perubahan asam arakhidonat menjadi senyawa endoperoksida (Katzung, 1998:560).

Efek antiinflamasi:

Aspirin mempengaruhi mediator kimia sistem kallikrein (sistem yang mengubah kininogen menjadi kinin). Akibatnya, aspirin juga menghambat perlekatan granulosit pada pembuluh darah yang rusak, menstabilkan membran lisosom, dan menghambat migrasi leukosit polimorfonuklear dan makrofag ke tempat peradangan (Katzung, 1998:560).

Efek analgesik:

Prostaglandin E₂ (PGE₂) diduga mesensitisasi ujung saraf terhadap efek bradikinin, histamin, dan mediator kimiawi lainnya yang dilepaskan secara lokal oleh proses inflamasi. Jadi, dengan menurunkan sintesis PGE₂, aspirin menekan sensasi rasa sakit (Mycek, dkk, 2001:407).

Efek antipiretik:

Demam terjadi jika “set point” pada pusat pengatur panas di hipotalamus anterior meningkat. Hal ini disebabkan oleh sintesis PGE₂ yang dirangsang bila suatu zat penghasil demam endogen (pirogen) seperti sitokin dilepaskan dari sel darah putih yang diaktivasi oleh infeksi, hipersensitivitas, keganasan, atau inflamasi. Aspirin menurunkan suhu tubuh penderita demam dengan jalan menghalangi sintesis dan pelepasan PGE₂. Aspirin mengembalikan “termostat” kembali ke normal dan cepat menurunkan suhu tubuh penderita demam dengan meningkatkan pengeluaran panas sebagai akibat vasodilatasi perifer dan berkeringat (Mycek, dkk, 2001:407).

Efek terhadap pernapasan:

Salisilat merangsang pernapasan, baik secara langsung maupun tidak langsung. Salisilat mempertinggi konsumsi oksigen dan produksi CO₂ pada dosis terapi. Peninggian CO₂ akan merangsang pernapasan sehingga pengeluaran CO₂ melalui alveoli bertambah dan PCO₂ dalam plasma turun (Wilmana dan Gan, 2007:234).

Efek terhadap trombosit:

Aspirin mempengaruhi hemostasis. Aspirin menghambat sintesis tromboksan A₂ dari asam arakhidonat dalam trombosit oleh asetilasi ireversibel dan inhibisi siklooksigenase. Aspirin dosis tunggal sedikit memanjangkan waktu perdarahan dan menjadi dua kali lipat bila diteruskan selama seminggu (Katzung, 1998:562; Mycek, dkk, 199).

b. Farmakokinetik

Salisilat diabsorpsi di usus halus bagian atas, tetapi sebagian kecil diabsorpsi dengan cepat dalam bentuk utuh di lambung pada pemberian oral. Kadar tertinggi dicapai kira-kira 2 jam setelah pemberian. Kecepatan absorpsinya tergantung dari kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet, pH permukaan mukosa dan waktu pengosongan lambung. Setelah diabsorpsi, salisilat segera menyebar ke seluruh jaringan tubuh dan cairan transelular sehingga ditemukan dalam cairan sinovial, cairan spinal, cairan peritoneal, liur, dan air susu. Obat ini mudah menembus sawar darah otak dan sawar darah uri. Kira-kira 80%-90% salisilat plasma terikat pada albumin. Aspirin diserap dalam bentuk utuh, dihidrolisis menjadi asam salisilat terutama dalam hati sehingga hanya kira-kira 30 menit terdapat dalam plasma. Biotransformasi salisilat terjadi di banyak jaringan tetapi terutama di mikrosom dan mitokondria hati. Salisilat diekskresikan dalam bentuk metabolitnya terutama melalui ginjal, sebagian kecil melalui keringat dan empedu (Wilmana dan Gan, 2007:235-236).

c. Dosis

Dosis aspirin untuk dewasa ialah 325-650 mg, diberikan secara oral tiap 3 atau 4 jam. Untuk anak-anak 15-20 mg/kgBB, diberikan tiap 4-6 jam dengan dosis total tidak melebihi 3,6 g per hari (Wilmana dan Gan, 2007:236).

d. Efek samping

Efek samping aspirin pada dosis biasa adalah gangguan lambung. Efek ini dapat dikurangi dengan penyangga yang cocok (minum aspirin bersama makanan

yang diikuti oleh segelas air atau antasid). Efek samping aspirin pada dosis lebih tinggi ialah *salicylism* (tinitus, muntah-muntah) yang reversibel dengan mengurangi dosis (Katzung, 1998:564).

2.7 Hipotesis

Perasan daun kacapiring memiliki efek antipiretik pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *experimental laboratories* (Notoatmodjo, 2005).

3.2 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Februari 2010 di bagian Biomedik Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

3.3 Identifikasi Variabel

3.3.1 Variabel bebas

- a. Perasan daun kacapiring dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 100%
- b. Aspirin

3.3.2 Variabel terikat

Efek antipiretik perasan daun kacapiring pada tikus putih.

3.3.3 Variabel terkontrol

- a. Hewan coba
- b. Vaksin DPT-Hb 0,1 ml/100 gr BB (Jaya, 2007)
- c. Jumlah perasan daun kacapiring yang dimasukkan dalam tikus
- d. Dosis aspirin 0,045 mg/gr BB
- e. Waktu pengamatan setiap 30 menit selama 3 jam (Tajuddin, 2007:316)

3.4 Jumlah dan Kriteria Sampel

3.4.1 Jumlah sampel

Jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dengan menggunakan rumus:

$$n = \frac{Z^2 \cdot \sigma^2}{d^2}$$

keterangan:

n = jumlah sampel minimum

σ = standar deviasi sampel

d = kesalahan yang masih dapat ditoleransi, diasumsikan $d = \sigma$

Z = konstanta pada tingkat kesalahan tertentu, jika $\alpha = 0,05$ maka $Z = 1,96$.

(Daniel, 2005: 187)

Perhitungan:

$$n = \frac{Z^2 \cdot \sigma^2}{d^2}, \text{ dengan asumsi } \sigma = d, \text{ maka } n = Z^2$$

$$= (1,96)^2$$

$$= 3,84$$

$$= 4$$

Jumlah sampel minimum yang harus digunakan adalah 4 sampel untuk masing-masing kelompok. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai sampel, yang terbagi ke dalam 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan.

3.4.2 Kriteria Sampel

- a. Tikus putih *Rattus norvegicus*
- b. Tikus putih berjenis kelamin jantan
- c. Tikus putih dengan berat badan 100-200 gram
- d. Tikus putih berumur 2-3 bulan

(Tuffery, 1990: 68-69)

3.5 Definisi Operasional

3.5.1 Hewan percobaan

Hewan percobaan berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 100-200 gram yang diperoleh dari PUSVETMA Surabaya.

3.5.2 Perasan daun kacapiring

Perasan daun kacapiring adalah bahan yang diperoleh dengan cara menumbuk daun kacapiring hingga halus, kemudian diperas dan dibagi menjadi konsentrasi yang diinginkan.

3.5.3 Aspirin

adalah bahan yang digunakan sebagai pembanding positif dalam uji efek antipiretik.

3.5.4 Vaksin DPT-Hb

adalah bahan yang digunakan untuk menimbulkan efek demam pada tikus putih pada uji efek antipiretik.

3.5.5 Akuades steril

Bahan yang digunakan sebagai kontrol negatif pada uji efek antipiretik.

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

- a. Kandang tikus
- b. Alat suntik untuk injeksi
- c. Sarung tangan (*Everglove*) dan masker (*Diapro*)
- d. Timbangan untuk mengukur berat badan tikus (*neraca Ohaus, Germany*)
- e. Timbangan untuk menimbang aspirin dan CMC (*Ohaus, Germany*)
- f. Termometer rektal (*Onemed*)
- g. Gelas Ukur
- h. *Stopwatch*
- i. Sonde untuk memasukkan obat secara peroral
- j. Tempat air minum
- k. *Mortal dan pastle*
- l. Alat pres
- m. Kain kassa untuk menahan kepala tikus putih saat pengukuran suhu

3.6.2 Bahan

- a. Perasan daun kacapiring dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 100%

- b. Vaksin DPT-Hb (*Bio Farma*, Bandung, Indonesia) sebanyak 0,1 ml/100gr BB (untuk 1 tikus)
- c. Akuades steril
- d. Aspirin dosis 0,045 mg/gr BB
- e. CMC (*Carboxy Methyl Cellulose*) 0,5%

3.7 Konversi Perhitungan Dosis

Dosis aspirin:

Konversi dosis manusia (70 kg) ke tikus (200 gr) = 0,018

Dosis pada tikus = dosis terapi manusia x 0,018

$$= 500 \text{ mg} \times 0,018$$

$$= 9 \text{ mg}/200 \text{ gr BB}$$

$$= 0,045 \text{ mg/gr BB} \approx 2 \text{ ml}/100 \text{ gr BB}$$

$$0,045 \text{ mg/gr BB} \approx 0,02 \text{ ml/gr BB}$$

$$4,5 \text{ mg/gr BB} \approx 2 \text{ ml/gr BB}$$

$$2,25 \text{ mg/grBB} \approx 1 \text{ ml/grBB}$$

$$225 \text{ mg/grBB} \approx 100 \text{ ml/grBB}$$

(Laurence dan Bacharach, 1964:19)

CMC 0,5% = 0,5 gr/100 ml

$$= 500 \text{ mg}/100\text{ml}$$

$$= 5 \text{ mg/ml} \rightarrow 1 \text{ ml} \approx 5 \text{ mg CMC}$$

$$100 \text{ ml} \approx 500 \text{ mg CMC}$$

3.8 Cara Kerja

3.8.1 Tahap persiapan

- a. Cara pembuatan perasan daun kacapiring

Daun kacapiring yang digunakan adalah daun yang tidak terlalu tua dan tidak terlalu muda, yaitu daun ke-3 dan ke-4 dari pucuk daun. Daun kacapiring yang telah

dipetik dicuci bersih, kemudian dikeringkan dengan lap. Setelah disimpan di tempat kering yang tidak terkena sinar matahari selama \pm 12 jam, daun kacapiring ditumbuk halus dengan menggunakan *mortal* dan *pastle* yang bersih dan steril. Selanjutnya hasil tumbukan diperas dengan menggunakan alat peras dan hasil perasan ditempatkan pada gelas ukur.

Untuk mendapatkan konsentrasi 100%, hasil perasan daun kacapiring yang ditempatkan pada gelas ukur tidak perlu ditambah akuades steril. Konsentrasi 50% diperoleh dengan melakukan penambahan akuades steril sebanyak volume perasan daun kacapiring konsentrasi 100% yang ditempatkan dalam gelas ukur, dan konsentrasi 25% diperoleh dengan menambahkan akuades steril sebanyak volume perasan daun kacapiring konsentrasi 50% dan ditempatkan pada gelas ukur (Roth dan Blaschke, 1998:153) (lihat lampiran 1).

b. Cara pembuatan larutan aspirin

Larutan aspirin dibuat dengan melarutkan 500 mg CMC dalam 100 ml akuades steril yang ditempatkan pada gelas ukur kemudian ditambahkan 225 mg aspirin dan diaduk sampai larut.

3.8.2 Tahap perlakuan

Hewan coba yang sudah ditempatkan di kandang masing-masing, selama 7 hari, diberi makan standart dan minum *ad libitum*. Hal ini untuk mendapatkan keseragaman dan untuk mengamati kesehatan hewan coba. Setelah masa adaptasi selesai, hewan coba diberi perlakuan sebagai berikut:

1. Hewan coba tikus putih sebanyak 25 ekor dibagi secara acak menjadi lima kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari empat ekor tikus putih yang selanjutnya ditempatkan dalam kandang yang terpisah. Tikus putih dipuaskan selama 18 jam (hanya diberi minum *ad libitum*) untuk pengosongan lambung supaya obat lebih cepat diserap (Suryawati dan Santoso, 1991).

2. Menimbang berat badan masing-masing tikus
3. Mengukur suhu awal melalui rektal.
4. Menginjeksikan vaksin DPT-Hb 0,1 ml/100 gr BB secara intramuskular pada semua tikus putih untuk membuat suhu tubuh naik
5. Satu setengah jam setelah pemberian vaksin DPT-Hb, mengukur suhu rektal tikus putih untuk mendapatkan suhu demam
6. Setelah pengukuran suhu rektal tersebut, masing-masing kelompok diberi perlakuan sebagai berikut:
 - a. Kelompok A : diberi akuades steril 0,02 ml/gr BB peroral
 - b. Kelompok B : diberi aspirin 0,02 ml/gr BB peroral
 - c. Kelompok C : diberi perasan daun kacapiring dengan konsentrasi 25% sebanyak 0,02 ml/gr BB peroral
 - d. Kelompok D : diberi perasan daun kacapiring dengan konsentrasi 50% sebanyak 0,02 ml/gr BB peroral
 - e. Kelompok E : diberi perasan daun kacapiring dengan konsentrasi 100% sebanyak 0,02 ml/gr BB peroral
7. Tiga puluh menit setelah perlakuan, masing-masing tikus putih diukur suhu rektalnya. Pengamatan dilakukan setiap 30 menit selama 3 jam.

3.9 Rancangan penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan lima macam perlakuan dan enam kali ulangan. Hewan coba berupa tikus putih jantan sebanyak 25 ekor dibagi secara acak menjadi lima kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor dan selanjutnya ditempatkan dalam kandang yang terpisah antarkelompok.

Tabel 3.1 Tabel Data Rancangan Penelitian

Waktu	Perlakuan
-------	-----------

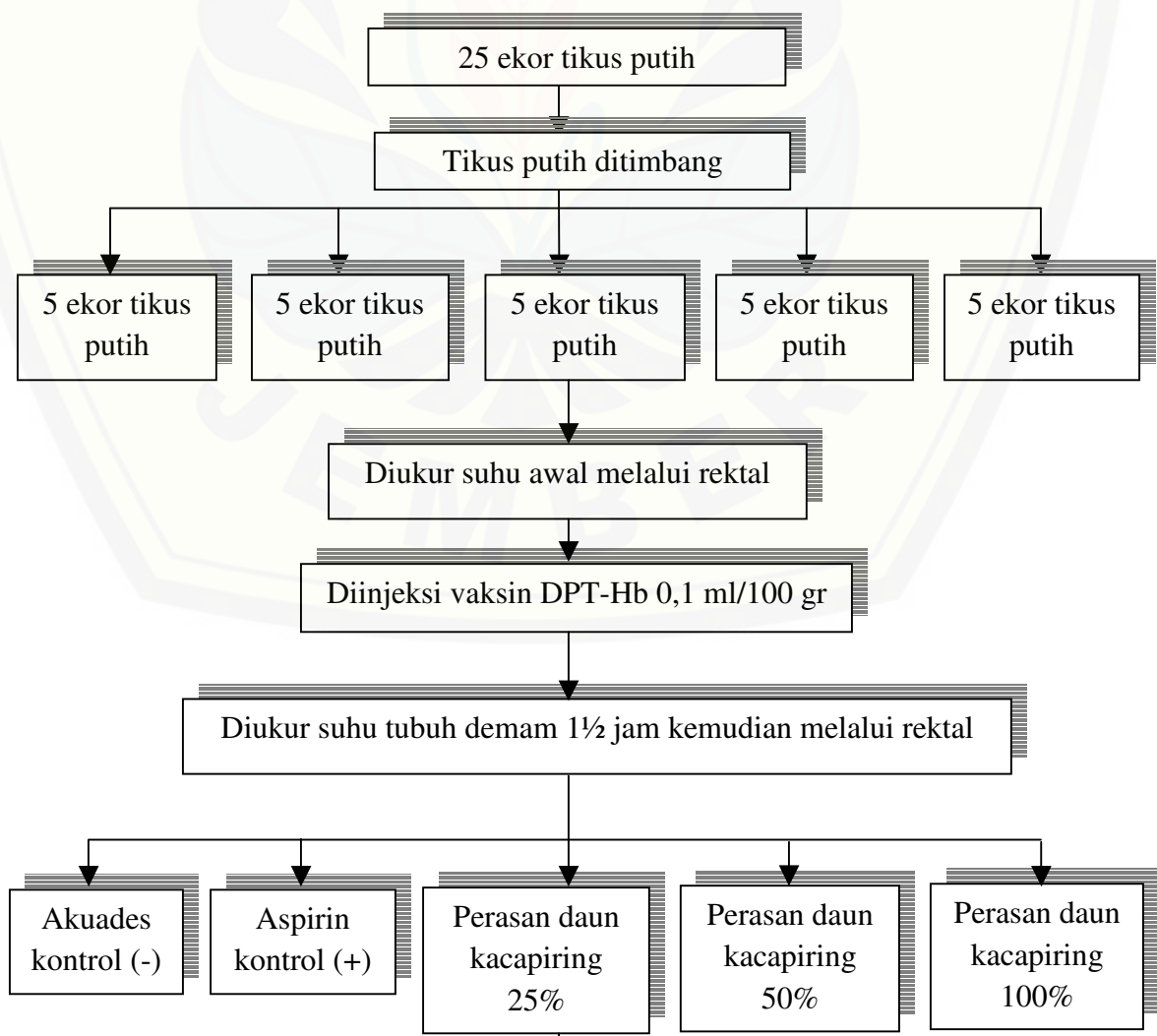
pengamatan menit ke-	Akuades (kontrol -)	Aspirin (kontrol +)	Perasan Daun Kacapiring Dengan Konsentrasi		
	A	B	25%	50%	100%
			C	D	E
30	\bar{X}_{A1}	\bar{X}_{B1}	\bar{X}_{C1}	\bar{X}_{D1}	\bar{X}_{E1}
60	\bar{X}_{A2}	\bar{X}_{B2}	\bar{X}_{C2}	\bar{X}_{D2}	\bar{X}_{E2}
90	\bar{X}_{A3}	\bar{X}_{B3}	\bar{X}_{C3}	\bar{X}_{D3}	\bar{X}_{E3}
120	\bar{X}_{A4}	\bar{X}_{B4}	\bar{X}_{C4}	\bar{X}_{D4}	\bar{X}_{E4}
150	\bar{X}_{A5}	\bar{X}_{B5}	\bar{X}_{C5}	\bar{X}_{D5}	\bar{X}_{E5}
180	\bar{X}_{A6}	\bar{X}_{B6}	\bar{X}_{C6}	\bar{X}_{D6}	\bar{X}_{E6}

\bar{X} : perubahan suhu rata-rata

3.10 Analisis Data

Data penelitian yang telah diperoleh terlebih dahulu diuji normalitasnya menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan uji *Levene* untuk menguji homogenitasnya. Data penelitian yang terdistribusi normal ($p > 0,05$), dilanjutkan dengan uji parametrik menggunakan *Oneway Anova* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) dan bila ada perbedaan dilanjutkan dengan uji LSD dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Data penelitian yang tidak terdistribusi normal dan homogen, dilakukan uji nonparametrik dengan *Kruskal-Wallis* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) dan bila ada perbedaan dilanjutkan dengan uji LSD dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

3.11 Kerangka Penelitian





Gambar 3.1 Alur Penelitian