



**PERBEDAAN PEMBERIAN OBAT  
ANTARA NATRIUM DIKLOFENAK DAN ASAM MEFENAMAT  
TERHADAP JUMLAH LEUKOSIT POLIMORFONUKLEAR  
NEUTROFIL (PMN) AKIBAT LUKA GORES  
PADA MENCIT JANTAN STRAIN BALB/C  
(Penelitian Eksperimental Laboratoris)**

**KARYA TULIS ILMIAH  
( SKRIPSI )**

Dijadikan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi  
Pada Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember



Pembimbing :

drg. Budi Sumarsetyo, Sp.BM (DPU)  
drg. Winny Adriatmoko, M.Kes. (DPA)

Asal :	Hadiah	Klass
Disusun Oleh :	Pemberian	617.601
<b>UMMU SA'ADAH</b>	26 NOV 2005	SA'A
0016101049		Cif
Pengkatalog :		

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2005**

**PERBEDAAN PEMBERIAN OBAT  
ANTARA NATRIUM DIKLOFENAK DAN ASAM MEFENAMAT  
TERHADAP JUMLAH LEUKOSIT POLIMORFONUKLEAR  
NEUTROFIL (PMN) AKIBAT LUKA GORES  
PADA MENCIT JANTAN STRAIN BALB/C**

**(Penelitian Eksperimental Laboratoris)**

**KARYA TULIS ILMIAH  
(SKRIPSI)**

**Diajukan Guna Memenuhi Salah Satu Syarat Untuk  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi  
Pada Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember**

**Pembimbing :**

**drg. Budi Sumarsetyo, Sp.BM (DPU)**

**drg. Winny Adriatmoko, M.Kes. (DPA)**

**Disusun Oleh :**

**UMMU SA'ADAH**

**001610101049**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2005**

**PERBEDAAN PEMBERIAN OBAT  
ANTARA NATRIUM DIKLOFENAK DAN ASAM MEFENAMAT  
TERHADAP JUMLAH LEUKOSIT POLIMORFONUKLEAR  
NEUTROFIL (PMN) AKIBAT LUKA GORES  
PADA MENCIT JANTAN STRAIN BALB/C**

**(Penelitian Eksperimental Laboratoris)**

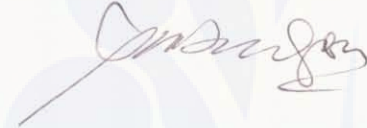
**KARYA TULIS ILMIAH  
(SKRIPSI)**

Diajukan Guna Memenuhi Salah Satu Syarat Untuk  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi  
Pada Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Jember

Oleh :

**UMMU SA'ADAH**  
**001610101049**

Dosen Pembimbing Utama



**Drg. Budi Sumarsetyo, Sp.BM**

NIP. 140 146 683

Dosen Pembimbing Anggota



**Drg. Winny Adriatmoko, M.Kes.**

NIP. 31 417 213

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2005**

Diterima Oleh:  
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember  
Sebagai Karya Tulis Ilmiah (Skripsi)

Dipertahankan pada :

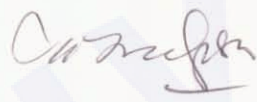
Hari : Sabtu

Tanggal : 24 September 2005

Tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

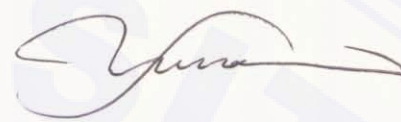
Tim Penguji,

**Ketua**



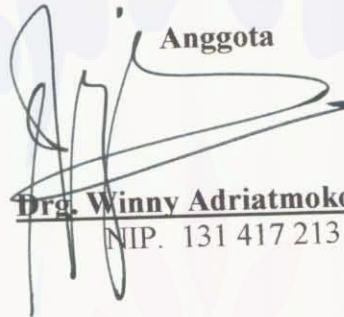
**Drg. Budi Sumarsetvo, Sp.BM**  
NIP. 140 146 683

**Sekretaris**



**Drg. Budi Yuwono**  
NIP. 132 232 800

**Anggota**



**Drg. Winny Adriatmoko, M.Kes**  
NIP. 131 417 213

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran gigi  
Universitas Jember



**Drg. Zahreni Hamzah, M. S.**  
NIP. 131 558 576

*MOTTO :*

*"Sesungguhnya Allah sekali-kali tidak akan merubah sesuatu yang telah dianugerahkan-Nya kepada suatu kaum, hingga kaum itu mengubah apa yang ada pada diri mereka sendiri."*

*(QS AL- ANFAAL: 53)*

*"Tidak penting berapa kali  
Anda jatuh di dalam kegagalan,  
tetapi yang paling penting adalah apakah  
setiap kali Anda jatuh, Anda siap untuk bangkit lagi atau tidak?"*

## PERSEMBAHAN

*Kupersembahkan Karya Tulis Ilmiah ini kepada:*

- ◆ *Kedua orang tuaku: Ayahanda ( H. Machran ) dan Ibunda (H. Salatiah) yang telah memberikan kasih sayang, dorongan semangat, nasihat, kesabaran dan pengorbanan serta doa dan harapan untuk keberhasilanku,*
- ◆ *Kakak-kakakku : Khadijah dan keluarga, Latifah, Farid dan keluarga, Khafsah, Sahid, Subhan, Khalimatus, Hamdanah yang selalu memberikan dukungan dan semangat pada sukses studiku,*
- ◆ *Kekasihku, Andri Trisno Wibowo, terima kasih atas bantuan dan dorongan semangat yang diberikan,*
- ◆ *Guru-guruku, Almamaterku tercinta, Agama, Bangsa dan Negara.*

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penyusunan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “Perbedaan Pengaruh Pemberian Obat Anti Inflamasi Antara Natrium diklofenak Dan Asam Mefenamat Terhadap Jumlah Leukosit Polimorfonuklear Neutrofil (PMN) Darah Tepi Akibat Luka Gores” dapat terselesaikannya dengan baik. Karya Tulis Ilmiah ini merupakan hasil penelitian eksperimental laboratoris pada mencit jantan Strain Balb/C.

Penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini diselesaikan guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program pendidikan Sarjana Kedokteran Gigi pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan berkat bantuan, dukungan dan bimbingan dari semua pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Drg. Zahreni Hamzah, M.S. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember,
2. Drg. Rahardyan Parnaadji, M.Kes. selaku Pembantu Dekan Urusan Akademik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember,
3. Drg. Budi Sumarsetyo, Sp.BM selaku Dosen Pembimbing Utama (DPU) beserta Drg. Winny Adriatmoko, M.Kes selaku Dosen Pembimbing Anggota (DPA) yang dengan penuh kesabaran memberikan bimbingan, arahan dan petunjuk dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini,
4. Drg. Budi Yuwono selaku sekretaris penguji, terimakasih atas bimbingan dan petunjuknya demi kesempurnaan Karya Tulis Ilmiah ini,
5. Mas Agus dan mbak Wahyu selaku staf BIOMEDIK yang telah banyak membantu penulis dalam pelaksanaan penelitian ini,
6. Kedua orang tuaku: Ayahanda ( H.Machran ) dan Ibunda ( H. Salatih ) yang tiada hentinya memberikan semangat, doa dan pengorbanan untuk studiku,.
7. Kakakku yang Special : Farid dan keluarga, Khalimatus dan Hamdanah yang selalu setia membantu baik tenaga maupun materi,

8. Teman-teman seperjuangan dalam menempuh Skripsi bidang BM : Sri Ayu, Emi M., Aries '01 dan terutama Ikhran Kharis yang selalu memberi semangat, saran dan bantuan dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.
9. Andri Trisno Wibowo dan keluarga yang selalu membantu dan mendukung studiku selama ini,
10. Adik-adikku warga kost-an Jawa IID/3 : Noer, Weny, Citra, Titi, dan yang lain, terima kasih untuk menjadi penghuni tetap kost-anku sehingga memperlancar dana studiku.
11. Teman-temanku angkatan 2000 yang telah mewarnai hari-hariku selama ini.
12. Semua pihak yang tidak saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

Semua saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan guna kesempurnaan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini memberikan manfaat bagi khasanah keilmuan di bidang Kedokteran Gigi.

Jember, Februari 2005

Penulis

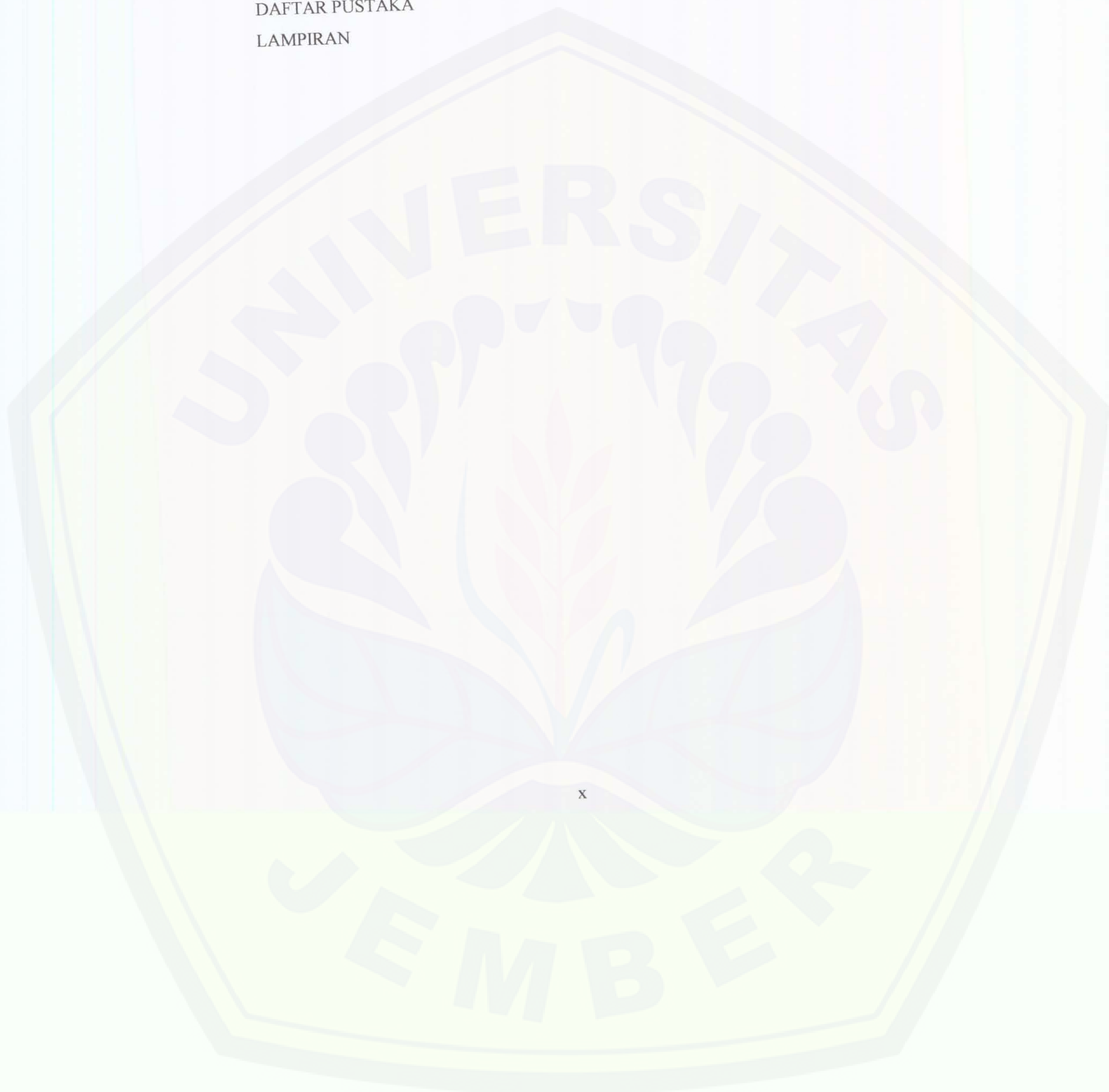


DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Halaman Pengajuan .....	ii
Halaman Pengesahan .....	iii
Halaman Motto .....	iv
Halaman Persembahan .....	v
Kata Pengantar .....	vi
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel .....	xi
Daftar Lampiran .....	xii
Ringkasan .....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Hipotesa .....	3
1.4 Tujuan Penelitian .....	3
1.5 Manfaat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Radang .....	4
2.1.1 Definisi Radang .....	4
2.1.2 Penyembuhan Luka .....	5
2.1.3 Leukosit Polimorfonuklear Neurofil (PMN) .....	6
2.2 Obat Antiinflamasi Non Steroid (NSAID) .....	8
2.2.1 Sejarah Perkembangan Obat Antiinflamasi Non Steroid .....	8
2.2.2 Klasifikasi NSAID .....	8
2.3 Diklofenak .....	9
2.3.1 Sifat Umum .....	9
2.3.2 Mekanisme Kerja .....	9
2.3.3 Efek Farmakologi .....	11

2.3.4 Kontra Indikasi Pemakaian Diklofenak .....	12
2.4 Asam Mefenamat .....	12
2.4.1 Sifat Umum .....	12
2.4.2 Mekanisme Kerja .....	14
2.4.3 Efek Samping dan Kontra Indikasi .....	15
2.5 Sel Darah Putih Mencit .....	16
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Jenis Penelitian .....	17
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	17
3.3 Variabel Penelitian .....	17
3.3.1 Variabel Bebas .....	17
3.3.2 Variabel Terikat .....	17
3.3.3 Variabel Terkendali .....	17
3.4 Definisi Operasional .....	17
3.4.1 Asam Mefenamat .....	17
3.4.2 Natrium Diklofenak .....	18
3.4.3 Jumlah Leukosit PMN .....	18
3.5 Alat dan Bahan .....	18
3.5.1 Alat .....	18
3.5.2 Bahan .....	18
3.6 Sampel dan Jumlah sampel .....	19
3.6.1 Kriteria Sampel .....	19
3.6.2 Jumlah Sampel .....	19
3.7 Prosedur Penelitian .....	19
3.7.1 Tahap Persiapan .....	19
3.7.2 Tahap Perlakuan .....	20
3.7.3 Pengambilan Sampel Darah .....	21
3.7.4 Pembuatan Sediaan Hapusan Darah .....	21
3.7.5 Pengecatan Hapusan Darah .....	22
3.7.6 Cara Pemeriksaan .....	22
3.8 Analisa Data .....	23

BAB IV HASIL DAN ANALISA DATA	
4.1 Hasil Penelitian.....	24
4.2 Analisa Data .....	25
BAB V PEMBAHASAN .....	28
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan.....	31
6.2 Saran.....	31
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

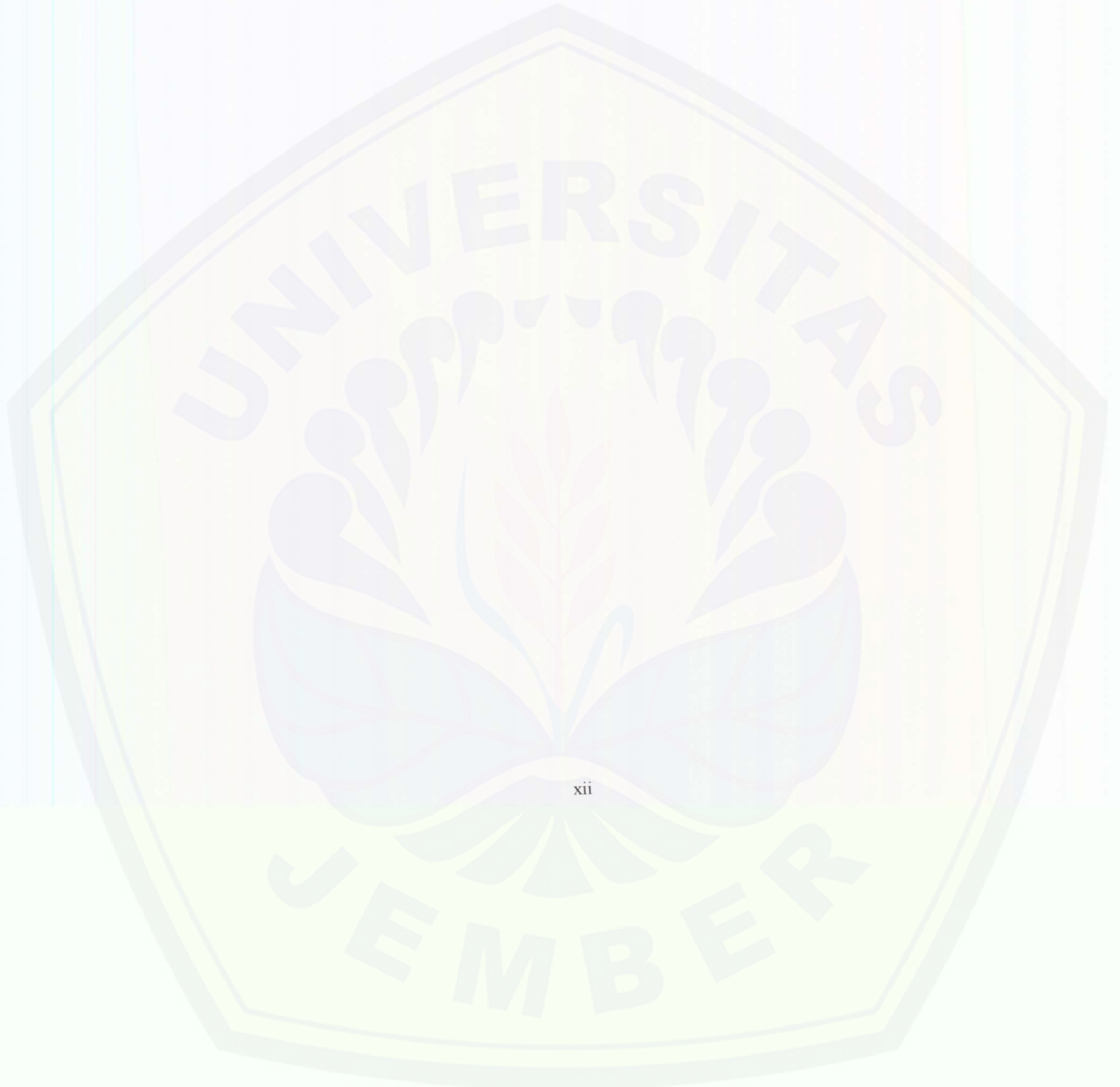


**DAFTAR TABEL**

- Tabel 1 Jumlah leukosit polimorfonular neutrofil (PMN) darah tepi mencit jantan Strain Balb/C pada kelompok perlakuan (Natrium diklofenak dan Asam Mefenamat) dan kelompok kontrol
- Tabel 2 Uji Kolmogorov-Smirnov kelompok perlakuan dan kontrol
- Tabel 3 Hasil uji homogenitas kelompok perlakuan dan kontrol
- Tabel 4 Hasil Uji T-tes pada kelompok perlakuan Asam mefenamat dan Kontrol
- Tabel 5 Hasil Uji T-tes pada kelompok perlakuan Natrium diklofenak dan Kontrol

**DAFTAR LAMPIRAN**

- Lampiran 1 Perhitungan besar sampel
- Lampiran 2 Data hasil penelitian
- Lampiran 3 Analisa data Uji T
- Lampiran 4 Foto Pelaksanaan Penelitian
- Lampiran 5 Alur Penelitian



RINGKASAN

**Ummu Sa'adah, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, 001610101049, Perbedaan Pemberian Obat Antara Natrium diklofenak Dan Asam Mefenamat Terhadap Jumlah Leukosit Polimorfonuklear Neutrofil (PMN) Akibat Luka Gores. Penelitian Eksperimental Pada Mencit Jantan Strain Balb/C), dibawah bimbingan Drg. Budi Sumarsetyo, Sp.BM dan Drg. Winny Adriatmoko, M.Kes.**

Keluhan setelah prosedur perawatan yang memerlukan tindakan bedah ataupun pencabutan gigi yang ditemukan di klinik maupun praktek gigi, antara lain adalah pembengkakan dan rasa nyeri yang merupakan respon cedera jaringan atau radang. Asam Mefenamat dan Natrium diklofenak merupakan dua obat yang memiliki struktur kimia, dosis dan mekanisme yang berbeda, tetapi sama-sama bersifat asam, memiliki efek samping yang serupa.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian obat anti inflamasi antara Natrium diklofenak dengan Asam Mefenamat terhadap jumlah leukosit polimorfonuklear neutrofil (PMN) darah tepi akibat luka gores pada mencit jantan Strain Balb/C.

Jenis penelitian ini adalah eksperimen laboratorium yang dilakukan pada 24 ekor mencit jantan Strain Balb/C dikelompokkan menjadi 3 kelompok perlakuan. Mencit jantan kemudian diberi luka gores pada punggungnya dengan panjang 1 mm sedalam 0,5 mm, kemudian kelompok pertama diberi Natrium diklofenak 0,13 mg/20 gr berat badan, kelompok dua diberi Asam Mefenamat 1,3 mg/20 gr berat badan, sedangkan kelompok tiga diberi aquadest secara peroral dengan sonde lambung. Tiga hari post perlakuan ekor mencit jantan dipotong dan diambil tetesan darah sebanyak 0,5 cc kemudian dibuat hapusan darah, dicat dengan Wright's stain dan diperiksa di bawah mikroskop.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah rata-rata PMN mencit jantan pada perlakuan dengan Natrium diklofenak adalah 57,875 sedangkan jumlah rata-rata PMN pada perlakuan Asam Mefenamat adalah 63,5, Jumlah rata-rata PMN pada kelompok kontrol adalah 67,5.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian Asam mefenamat dan Natrium diklofenak terhadap jumlah leukosit polimorfonuklear neutrofil (PMN) pada darah tepi mencit jantan Strain Balb/C.

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Keluhan setelah prosedur perawatan yang memerlukan tindakan bedah ataupun pencabutan gigi yang ditemukan di klinik maupun praktek gigi, antara lain adalah pembengkakan dan rasa nyeri. Hal tersebut termasuk dalam lima respon cedera jaringan yang dikenal sebagai tanda utama suatu radang. Radang yang timbul setelah pencabutan biasanya karena adanya injuri mekanik atau bakteri.

Radang dibutuhkan untuk penyembuhan luka. Dengan adanya radang, tubuh mempunyai proses reaktif non-spesifik yang tidak hanya membentengi daerah luka, tetapi juga merangsang timbulnya penyembuhan (Lawler, 1992). Proses radang melibatkan sel-sel leukosit yaitu : neutrofil adalah sel darah putih yang intinya berlobus tidak beraturan atau polimorf, karena itu sel ini disebut neutrofil polimorfonuklear (PMN). Sel PMN merupakan sel yang pertama kali keluar dari pembuluh darah menuju sel-sel yang mengalami kerusakan (beberapa jam setelah terjadinya luka), hal ini disebabkan karena mobilitasnya yang tinggi dan dalam jumlah yang banyak (Robbins dan Kumar, 1995). Pernyataan ini didukung oleh Giunta (1989) yang menjelaskan bahwa sel-sel yang berperan dalam proses penyembuhan pertama kali adalah sel PMN yang akan meningkat pada tahap radang akut dan mengalami penurunan pada radang kronis.

Perkembangan obat anti inflamasi menemukan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) yang kuat dan tidak mempunyai efek samping obat kortikosteroid seperti osteoporosis, ulserogenitas dan penahanan garam dalam tubuh (Hamor, 1996). Obat-obat AINS merupakan suatu kelompok obat yang secara kimiawi tidak sama, yang berbeda aktivitas antipiretik, analgesik dan anti inflamasinya (Mary, 2001). Gan, (1987) menjelaskan bahwa semua obat AINS bersifat antipiretik, analgesik, dan anti inflamasi, tetapi selalu ada perbedaan aktivitas diantara obat-obat tersebut.

Asam mefenamat pertama kali dipakai pada tahun 1963 merupakan satu preparat yang paling banyak dipilih karena memiliki efek anti inflamasi yang cukup memadai (Simandjuntak, 2000). Efek samping yang sering timbul adalah gangguan terhadap saluran cerna, misal : dispepsia dan gejala iritasi lain terhadap mukosa lambung (Gan, 1987). Menurut Hamor, (1996) Asam mefenamat tidak mempunyai aktifitas analgesik dan antiradang yang berarti. Obat ini diserap relatif lambat sehingga kadar maksimum darah dicapai dalam waktu dua sampai empat jam.

Natrium diklofenak merupakan asam asetat yaitu dari derivat asam fenilasetat. Obat ini mempunyai efek samping yang hampir sama dengan asam mefenamat karena didasari oleh hambatan pada sistem biosintesis prostaglandin, selain itu kedua obat ini bersifat asam sehingga lebih banyak berkumpul dalam sel yang bersifat asam seperti dilambung, ginjal dan jaringan inflamasi (Gan, 1987). Menurut Flooney, (1991) Diklofenak adalah suatu agen anti inflamasi yang poten. Dari penelitian yang dilakukan, waktu paruh diklofenak adalah lebih singkat dibandingkan dengan obat AINS yang lain, sehingga diserap secara cepat dan sempurna dalam lambung dengan waktu paruh eliminasi tiga sampai enam jam (Soekardjo, 1995).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin mengetahui tentang perbedaan pemberian obat anti inflamasi antara Asam mefenamat dengan Natrium diklofenak terhadap jumlah leukosit polimoronuklear neutrofil (PMN) akibat luka gores, mengingat bahwa keduanya bersifat asam, yang memiliki efek samping yang serupa, dan adanya pernyataan bahwa diklofenak adalah suatu agen anti inflamasi yang poten.

Penelitian ini menggunakan mencit jantan sebagai hewan coba, karena memiliki beberapa keuntungan antara lain, siklus hidupnya relatif panjang, pemeliharaannya cukup mudah dan dapat dipakai untuk mewakili mamalia termasuk manusia oleh karena mencit mempunyai sistem neuroendokrin yang sama dengan manusia. Disamping itu juga sebagai fasilitas untuk eksperimen secara klinik dan epidemiologi yang dimaksudkan untuk memberikan informasi yang dapat diaplikasikan secara langsung pada manusia (Baker dkk, 1979).



## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbedaan pemberian obat antara Asam mefenamat dan Natrium diklofenak terhadap jumlah leukosit polimorfonuklear neutrofil (PMN) akibat luka gores pada mencit jantan Strain Balb/C?

## 1.3 Hipotesis

Ada perbedaan pemberian obat antara Asam mefenamat dan Natrium diklofenak terhadap jumlah leukosit polimorfonuklear neutrofil (PMN) akibat luka gores pada mencit jantan Strain Balb/C.

## 1.4 Tujuan

Untuk mengetahui perbedaan pemberian obat antara Asam mefenamat dan Natrium diklofenak terhadap jumlah leukosit polimorfonuklear neutrofil (PMN) akibat luka gores pada mencit jantan Strain Balb/C.

## 1.5 Manfaat Penelitian

1. Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan tentang pemilihan obat-obatan anti inflamasi non steroid (AINS) yang lebih sesuai untuk menurunkan radang tanpa berlebihan, mengingat proses radang diperlukan dalam proses penyembuhan.
2. Dapat dipakai sebagai acuan untuk penelitian berikutnya.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Radang

#### 2.1.1 Definisi Radang

Radang adalah reaksi setempat dari jaringan hidup atau sel terhadap suatu rangsang atau injury (cedera atau jejas). Reaksi ini merupakan upaya pertahanan tubuh baik untuk menghilangkan penyebab maupun akibat jejas, serta mencapai pemulihan dan penyembuhan. Dalam reaksi ini yang ikut berperan antara lain : pembuluh darah, saraf, cairan dan sel-sel tubuh di tempat cedera (Robbins dan Kumar, 1992)

Pada umumnya radang dapat terjadi akibat luka atau sayatan, sehingga dapat menyebabkan rusaknya pembuluh darah dan rusaknya jaringan sekitar. Bakteri dan mikroorganisme dapat mudah menginvasi jaringan yang terbuka, sehingga proses invasi bakteri ke jaringan luka perlu dihambat bahkan dihilangkan, hal ini sangat diperlukan dalam proses penyembuhan secara normal (Lawler, 1992).

Berdasarkan waktu terjadinya, peradangan dibagi menjadi radang akut dan kronis, namun sulit ditentukan sampai mana batas peradangan akut berlangsung dan kapan juga peradangan kronis dimulai. Radang akut merupakan perubahan dini yang biasa terjadi dalam beberapa menit hingga beberapa hari dan menunjukkan usaha tubuh untuk menghancurkan atau menetralkan agen penyebab. Tanda-tanda khas dari tahap radang akut dikenal dengan *cardinal symptom* yaitu : *rubor* atau kemerahan akibat dari peningkatan akumulasi darah biasanya merupakan hal yang pertama terlihat di daerah yang mengalami cedera; *calor* atau panas karena adanya proses metabolisme yang menghasilkan panas; *tumor* atau pembengkakan yang disebabkan karena edema setempat yaitu terkumpulnya cairan ekstrasvaskuler sebagai bagian dari eksudat radang serta sel-sel radang yang bermigrasi ke tempat tersebut; *dolor* atau sakit, terangsangnya serabut saraf pada daerah radang kemungkinan disebabkan oleh terlepasnya mediator kimia seperti histamin dan asetilkolin atau adanya pembengkakan

jaringan yang meradang yang mengakibatkan tekanan local yang dapat menimbulkan rasa nyeri; akibat tanda-tanda kardinal tersebut, terjadi *functio laesa* yaitu penurunan fungsi anggota tubuh (Soediono, 2003).

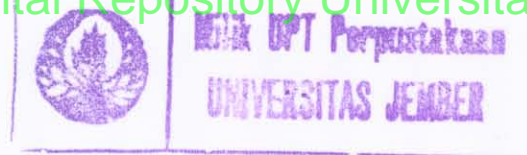
Proses radang melibatkan sel-sel leukosit yaitu : neutrofil adalah sel darah putih yang intinya berlobus tidak beraturan atau polimorf, karena itu sel ini disebut neutrofil polimorfonuklear (PMN). Sel PMN merupakan sel yang pertama kali keluar dari pembuluh darah menuju sel-sel yang mengalami kerusakan (beberapa jam setelah terjadinya luka), hal ini disebabkan karena mobilitasnya yang tinggi dan dalam jumlah yang banyak. Sel PMN mempunyai banyak lisosom untuk mencernakan bakteri dan sel-sel yang sudah tidak berguna lagi dan berumur pendek. Sel-sel leukosit lain yang berperan adalah makrofag (berasal dari monosit) yang mengandung sedikit lisosom yang berfungsi menghilangkan debris termasuk polimorfonuklear mati, bakteri dan fibrin (Robbins dan Kumar, 1995).

Sedangkan radang kronis adalah perubahan yang berlangsung lama yang menunjukkan usaha tubuh untuk melokalisasi agen penyebab dan memperbaiki kerusakan yang terjadi, secara histologis biasanya ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi yang terdiri dari infiltrasi sel radang kronis (monosit, limfosit, dan sel plasma), proliferasi pembuluh darah baru, dan proliferasi fibroblas yang merupakan manifestasi awal kesembuhan jaringan mengikuti proses radang. Radang kronis dapat timbul menyusul radang akut atau responnya sejak awal bersifat kronis (Robbins dan Kumar, 1995).

### **2.1.2 Penyembuhan Luka**

Luka adalah kerusakan pada jaringan tubuh oleh karena jejas (trauma) yang menyebabkan gangguan kontinuitas yang normal dari struktur jaringan. Penyembuhan luka dapat diartikan suatu proses pembentukan jaringan sehingga kembali seperti semula atau dengan kata lain penyembuhan adalah terjadinya penggantian jaringan yang rusak atau mati oleh jaringan baru yang sehat melalui proses regenerasi maupun reparasi (Bhaskar, 1981).

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, penyembuhan luka jaringan merupakan lanjutan dari reaksi peradangan. Sesaat setelah terjadi luka atau jejas



maka akan terjadi vasokonstriksi pada pembuluh darah. Trombosit mengikat kolagen terpapar, bereaksi dengan trombin membentuk bekuan darah. Adanya fibrin dalam bekuan darah akan melekatkan jaringan yang berdekatan sehingga terbentuk suatu kesatuan tepi luka. Setelah kurang lebih 10 menit terjadilah vasodilatasi aktif pembuluh darah karena pengaturan histamin dan vasoaktif lainnya, kemudian membran basalis terpapar dan permeabilitas kapiler meningkat sehingga protein plasma keluar menuju jaringan, sel PMN keluar kemudian disusul monosit yang akan menginduksi sel limfosit menjadi sel plasma untuk membentuk antibodi dan monosit juga akan merangsang pembentukan fibroblas.

Sehari setelah pencabutan, kerusakan jaringan menyebabkan timbulnya reaksi radang akut. Neutrofil berpindah dari mikrosirkulasi ke dalam jaringan yang terluka, dan melakukan fagositosis terhadap substansi asing dan jaringan nekrotik, terjadi sebagai bagian dari respon inflamasi (Ibsen, 1996).

### 2.1.3 Leukosit Polimorfonuklear Neutrofil (PMN)

Leukosit merupakan unit yang mobil/aktif dari sistem pertahanan tubuh. Leukosit ini sebagian dibentuk di sumsum tulang (granulosit dan monosit serta sedikit limfosit) dan sebagian lagi di jaringan limfe (limfosit dan sel-sel plasma). Ada enam macam sel darah putih yang secara normal ditemukan dalam darah. Keenam sel tersebut adalah neutrofil polimorfonuklear, eosinofil polimorfonuklear, basofil polimorfonuklear, monosit, limfosit dan kadang-kadang sel plasma (Guyton dan Hall, 1997).

Persentase normal dari sel darah putih kira-kira sebagai berikut :

Neutrofil polimorfonuklear	62,0%
Eosinofil polimorfonuklear	2,3%
Basofil polimorfonuklear	0,4%
Monosit	5,3%
Limfosit	30,0%

Pada manusia dewasa dapat dijumpai sekitar 7000 sel darah putih per mikroliter darah (Guyton dan Hall, 1997).

Proses radang melibatkan sel-sel leukosit yaitu : neutrofil adalah sel darah putih yang intinya berlobus tidak beraturan atau polimorf, karena itu sel ini disebut neutrofil polimorfonuklear (PMN). Sel PMN merupakan sel yang pertama kali keluar dari pembuluh darah menuju sel-sel yang mengalami kerusakan (beberapa jam setelah terjadinya luka), hal ini disebabkan karena mobilitasnya yang tinggi dan dalam jumlah yang banyak. Sel PMN mempunyai banyak lisosom untuk mencernakan bakteri dan sel-sel yang sudah tidak berguna lagi dan berumur pendek. Sel-sel leukosit lain yang berperan adalah makrofag (berasal dari monosit) yang mengandung sedikit lisosom yang berfungsi menghilangkan debris termasuk polimorfonuklear mati, bakteri dan fibrin (Robbins dan Kumar, 1995). Pernyataan ini didukung oleh Giunta (1989) yang menjelaskan bahwa sel-sel yang berperan dalam proses penyembuhan pertama kali adalah sel PMN yang akan meningkat pada tahap radang akut dan mengalami penurunan pada radang kronis.

Fungsi yang terpenting dari netrofil dan makrofag adalah fagositosis, yang berarti pencernaan selular terhadap bahan-bahan yang mengganggu. Dalam beberapa jam sesudah dimulainya radang akut, jumlah netrofil di dalam darah meningkat sebanyak empat hingga lima kali lipat sampai setinggi 15.000 sampai 25.000 netrofil permikroliter. Hal ini akibat kombinasi senyawa kimia yang dilepaskan dari jaringan yang meradang, yang secara bersama-sama dinamakan faktor penginduksi leukositosis. Faktor penginduksi ini menyebabkan netrofil pindah dari sirkulasi ke dalam daerah yang meradang dengan jalan :

- Marginasi, merupakan proses merupakan penepian leukositosis pada daerah dinding pembuluh darah.
- Diapedesis, dapat terjadi karena adanya peningkatan permeabilitas kapiler dan venula kecil.
- Kemotaksis menyebabkan neutrofil bermigrasi ke arah jaringan yang cidera.
- Jadi, dalam beberapa jam setelah dimulai kerusakan jaringan, area ini dipenuhi dengan neutrofil. Karena neutrofil merupakan sel yang telah matang, mereka siap memulai *skavengernya* segera untuk membuang benda asing dari jaringan yang meradang (Guyton dan Hall, 1995).

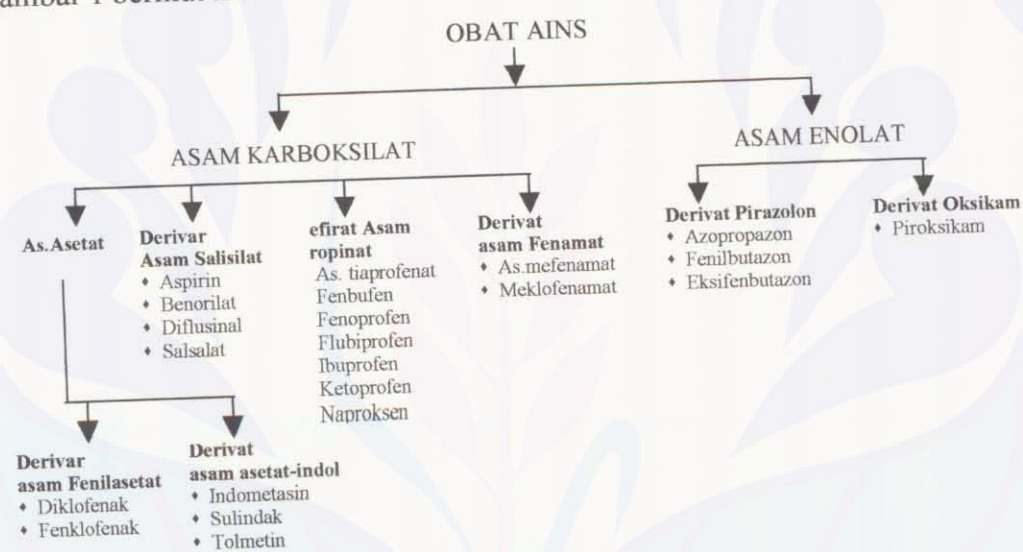
## 2.2 Obat Antiinflamasi Non Steroid (NSAID)

### 2.2.1 Sejarah Perkembangan Obat Antiinflamasi Non Steroid

Perkembangan obat anti radang diawali dengan pemakaian senyawa salisilat pada akhir abad XIX. Minat pada senyawa pirazolon pada tahun 1940-an menghasilkan penemuan aktivitas fenibutazon. Tahun 1950-an merupakan dasawarsa kortikosteroid; ini diikuti dengan usaha untuk menemukan zat nonsteroid yang kuat yang tidak mempunyai efek samping kortikosteroid (misal osteoporosis, ulserogenisitas dan penahanan garam dalam tubuh) yang mencapai puncaknya pada tahun 1960-an dengan ditemukannya indometasin dan turunan arilasetat lain. pada tahun 1970-an lahir suatu generasi asam-asam aril yang baru (Hamor 1996).

### 2.2.2 Klasifikasi AINS

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) merupakan salah satu kelompok obat yang digunakan untuk analgetik, antipiretik dan anti inflamasi (Bowman dan Rand, 1980). Obat ini bekerja pada perifer dan sentral sistem saraf pusat dan digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang ringan sampai moderat, menurunkan suhu badan pada keadaan panas badan yang tinggi dan sebagai anti radang untuk pengobatan rematik (Soekardjo, 1995). Adapun klasifikasinya ditunjukkan pada gambar 1 berikut ini :

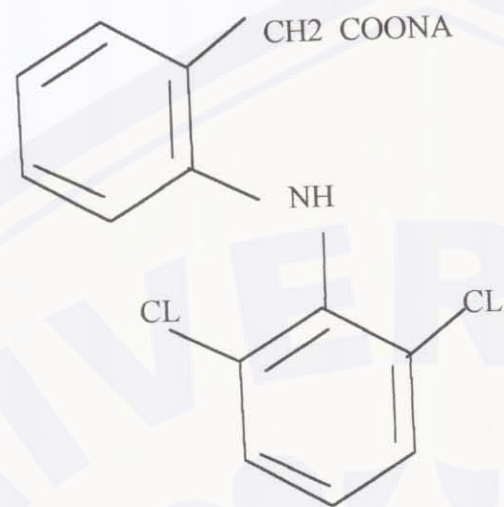


Gambar 1. Klasifikasi Obat AINS (Gan, 1987)

## 2.3 Diklofenak

### 2.3.1 Sifat Umum

Diklofenak merupakan suatu garam potasium yang mempunyai ciri-ciri : tidak berbau, berbentuk kristal dan sedikit larut dalam air. Dalam penggunaannya efektif untuk digunakan dalam pengobatan demam, nyeri dan inflamasi yang terjadi pada tubuh kita. Obat ini merupakan suatu kelompok yang heterogen dan merupakan asam asetat yaitu derivat asam fenilasetat. Adapun rumus kimianya seperti pada gambar 2 berikut :



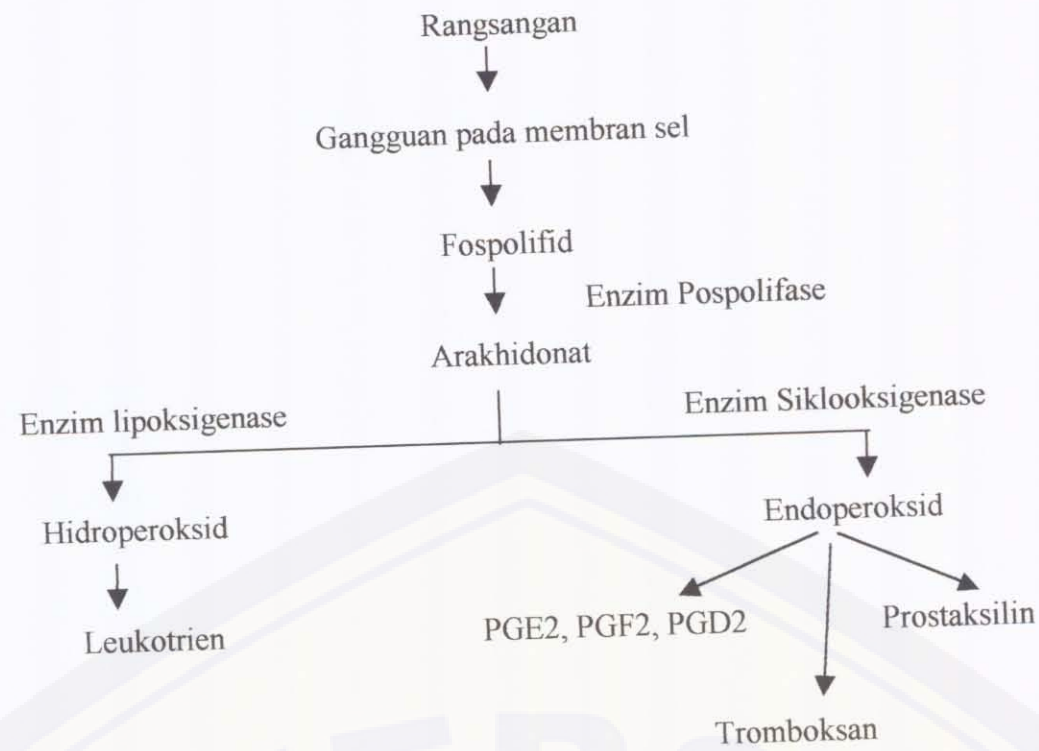
Gambar 2. Struktur kimia Natrium diklofenak

Sodium {o - [(2,6 - dichlorophenyl) amino] phenyl} acetat (Flooney, 1990)

Obat ini dipasarkan berupa tablet dengan kandungan berkhasiat (Natrium diklofenak) 25mg dan 50mg (ISOI, 2002). Diklofenak diserap cepat dan sempurna dalam lambung, kadar plasma tertinggi dicapai 2 jam setelah pemberian oral, dengan waktu paruh eliminasi 3-6 jam (Soekardjo, 1995)

### 2.3.2 Mekanisme Kerja

Diklofenak mempunyai mekanisme kerja menghambat enzim siklooksigenase dan enzim lipoksigenase untuk membentuk biosintesis prostaglandin dan leukotrien serta pelepasannya. Mekanisme kerja obat ini adalah sebagai berikut (Gambar 3).



Gambar 3. Mekanisme kerja Diklofenak (Gan dkk, 1987)

Bila pada membran sel terjadi gangguan akibat jejas, maka fosfolipid yang terdapat pada membran sel tersebut diubah oleh enzim fosfolipase menjadi asam arakhidonat. Sebagian dari asam arakhidonat diubah menjadi endoperoksid oleh enzim siklooksigenase menjadi zat-zat prostaglandin (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>), tromboksan A<sub>2</sub> dan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) sedangkan asam arakhidonat yang lain diubah menjadi hidroperoksid oleh enzim lipoksigenase dan akhirnya menjadi leukotrien. Prostaglandin dan leukotrien berperan pada sebagian besar dari gejala-gejala radang. Dengan pemberian diklofenak ia dapat berfungsi untuk menghambat enzim siklooksigenase dan enzim lipoksigenase. Maka, zat-zat prostaglandin dan leukotrien tidak akan terbentuk.

Leukotrien mempunyai efek kemotaktik yang kuat atas eosinofil, neutrofil dan makrofag. Perangsangan membran neutrofil menghasilkan rantai bebas yang memberi oksigen. Anion superoksida dibentuk oleh reduksi molekular yang bisa merangsang produksi molekul reaktif lainnya. Interaksi senyawa ini dengan asam arakhidonat menghasilkan pembentukan senyawa kemotaktik sebagai mediator



kimiawi yang dapat merangsang migrasi leukosit termasuk PMN ke area radang sehingga mengekalkan proses peradangan (Katzung, 1995). Menurut Soekardjo, (1995) Leukotrien membentuk LTB<sub>4</sub> yang menimbulkan efek kemotaksis, terjadinya penimbunan leukosit dan efek fagositosis yang menyebabkan kerusakan jaringan. Dengan demikian dapat diketahui efektifitas diklofenak untuk menghambat biosintesa prostaglandin dan leukotrin.

### 2.3.3 Efek Farmakologi

Dalam bab ini akan dijelaskan beberapa efek diklofenak, baik efek yang menguntungkan atau merugikan.

#### 1. Efek anti inflamasi

Inflamasi adalah suatu respon terhadap rangsangan fisik dan kimiawi yang merusak. Rangsangan ini menyebabkan pelepasan histamin, serotonin, bradikinin maupun prostaglandin dan lain-lainnya, sehingga dapat menimbulkan reaksi panas, kemerahan, rasa nyeri, bengkak dan gangguan fungsi.

Kebanyakan obat golongan AINS lebih dimanfaatkan sebagai anti inflamasi pada pengobatan kelainan muskuloskeletal seperti arthris rheumatoid, osteoarthritis dan spondilitis ankylosis (Gan, 1987). Diklofenak adalah suatu agen inflamasi yang poten. Dari penelitian yang telah dilakukan, waktu paruhnya adalah singkat dibandingkan dengan obat AINS yang lain dan sekurang-kurangnya setengah dari waktu paruh indometasin dan naprozen (Flooney, 1991).

Dalam keadaan inflamasi, misalnya trauma selepas operasi, diklofenak menekan nyeri spontan dan nyeri pergerakan waktu operasi dan mengurangi pembengkakan. Selain itu, diduga juga terjadi hambatan pembentukan prostaglandin (PGE<sub>2</sub>).

#### 2. Efek analgesik

Sebagai analgesik, diklofenak mempunyai khasiat untuk menghilangkan rasa nyeri dari intensitas ringan sampai sedang, misalnya sakit kepala, myalgia, arthritis dan lain-lain. dalam menghilangkan rasa nyeri ini diklofenak bekerja secara sentral maupun perifer. Secara sentral, diduga diklofenak dapat menekan rangsangan nyeri di subkortikal (Katzung, 1995). Sedangkan secara perifer, obat

ini menghambat sintesa prostaglandin di tempat inflamasi serta mencegah sensitisasi reseptor rasa sakit terhadap mekanis maupun kimiawi (Gillman dan Goodman, 1991).

Pemakaian obat ini lebih aman dari golongan analgesik narkotik yang lain oleh karena tidak menimbulkan ketagihan serta toksisnya lebih rendah (Holyord, 1978).

### **3. Efek anti piretik**

Sebagai anti piretik, diklofenak akan menurunkan suhu hanya pada keadaan demam tetapi pada penggunaan rutin atau jangka panjang, obat ini akan menyebabkan toksisitas. Kerja obat diklofenak berdasarkan pada rangsangan obat tersebut terhadap pusat pengatur panas di hipotalamus, yang mengakibatkan vasodilatasi panas disertai keluarnya keringat.

Pada keadaan demam, diduga pusat pengatur panas di hipotalamus terganggu sehingga suhu tubuh lebih tinggi. Dengan pemberian diklofenak, dimaksudkan untuk mengembalikan fungsi pusat pengatur panas menjadi normal kembali.

#### **2.3.4 Kontra Indikasi Pemakaian Diklofenak**

Diklofenak dapat memperpanjang waktu pendarahan, maka diklofenak tidak boleh diberikan pada penderita dengan kerusakan hepar yang parah, hipoprotrombinaemia, defisiensi vitamin K maupun pada penderita hemofilia, di mana dengan pemberian diklofenak dapat menyebabkan adanya hambatan pada hemostatis platelet sehingga akan menimbulkan pendarahan. Pemberian obat ini dengan anti koagulan seperti warfarin juga merupakan kontra indikasi karena dapat meningkatkan efek anti koagulan dengan akibat pendarahan (Goodman dan Gillman, 1991).

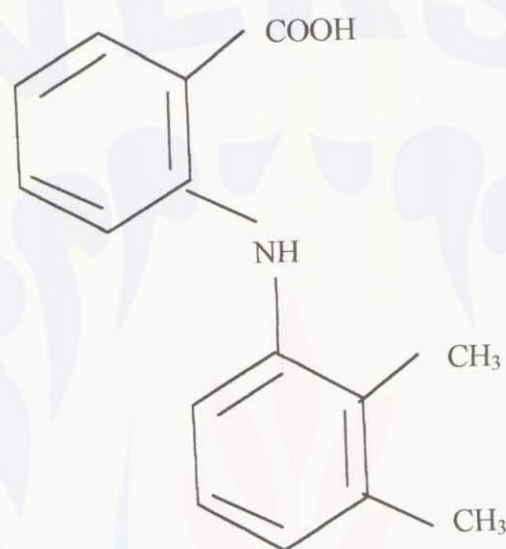
## **2.4 Asam Mefenamat**

### **2.4.1 Sifat Umum**

Asam fenamat merupakan derivat N-phenyl Asam anthranilat yang beranggotakan Asam Mefenamat, Flufenamat, Tolfenamat, Meclofenamat dan

Asam Isofenamat. Aktivitas obat ini ditemukan sejak tahun 1950. Asam mefenamat diperkenalkan di Amerika Serikat pada tahun 1967, tapi oleh Food and Drug Administration hanya disetujui untuk penanggulangan rasa nyeri. Asam mefenamat dipasarkan di Inggris untuk pengobatan reumatik (Hamor, 1996). Salah satu dari Asam Fenamat, yaitu Asam Mefenamat, merupakan jenis yang paling banyak digunakan di Indonesia terutama sebagai analgetik, karena efektivitasnya sebagai anti radang lebih rendah dibandingkan Aspirin (Bowman dan Rand, 1980).

Asam mefenamat merupakan turunan asam N-Arilantranilat terutama digunakan sebagai anti radang untuk pengobatan reumatik, dan sebagai analgesik untuk mengurangi rasa nyeri yang ringan dan moderat (Soekardjo, 1995). Turunan asam antranilat, seperti asam mefenamat dan asam flufenamat merupakan zat analgesik dan antiradang yang kuat. Senyawa-senyawa ini merupakan analog nitrogen dari asam salisilat. Adapun rumus kimianya dapat dilihat pada gambar 4 sebagai berikut :



Gambar 4. Rumus kimia Asam Mefenamat ( $C_{15}H_{15}NO_2$ )

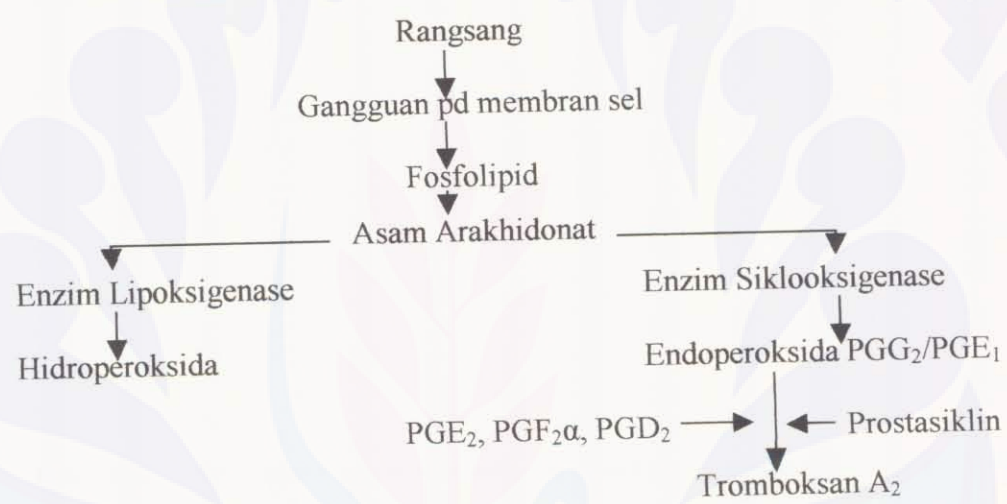
Obat ini, dikenal juga sebagai Ponstel dan asam n-(2,3-XILIL) antranilat, berupa serbuk kristal putih, berasa pahit. Zat ini tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, larut sebagian dalam eter dan kloroform dan larut dalam larutan alkali hidroksida. Obat ini dipasarkan berupa kapsul 250 mg (Hamor, 1996).

### 2.4.2 Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja obat yang termasuk AINS pada proses radang baru kemudian diketahui sesudah kelompok obat ini dalam waktu lama menunjukkan efek terapinya sebagai analgetik dan anti-piretik yang efektif. Berbagai macam teori tentang konsep analgesik telah dicoba pembuktiannya, tetapi baru pada tahun 1971 Vane berhasil membuktikan khasiatnya dalam menghambat sintesa prostaglandin, yaitu senyawa yang dihasilkan dari asam arachidonat. Berdasarkan pembuktian Vane, nyeri perifer terjadi karena kerusakan jaringan yang mengakibatkan timbulnya reaksi nyeri dan radang. Pada jaringan yang rusak terjadi pelepasan prostaglandin yang diduga merupakan mediator proses biokimia dari proses radang (Ahaditomo, 1990).

Prostaglandin berasal dari asam lemak tidak jenuh dengan rantai atom C tinggi yang dipecah oleh enzim Cyclooxygenase. Enzim ini merupakan katalisator dari Cyclic endoperoksidase yaitu suatu enzim lain yang sangat berpengaruh dalam pembentukan prostaglandin. Hasil pemecahan prostaglandin oleh enzim Cyclooxygenase adalah prostaglandine E<sub>2</sub> dan prostacyclin. Kedua senyawa tersebut bertanggung jawab terhadap proses radang (Ahaditomo, 1990).

Proses metabolisme prostaglandin dalam jalur siklooksigenase ditunjukkan oleh skema berikut ini (gbr.5) :



Gambar 5. Proses metabolisme prostaglandin (Munaf, 1994)

Mekanisme kerja Asam Mefenamat terjadi dengan jalan menghambat kerja enzim Cyclooxygenase dalam sintesa prostaglandin sehingga produksi prostaglandin menurun; akibatnya reaksi inflamasi atau stimulasi nyeri akan berkurang. Efek antipiretiknya juga terjadi dengan mekanisme yang sama yaitu menghambat enzim cyclooxygenase yang terdapat di hypothalamus, bagian dari otak yang mengatur suhu tubuh. Dalam hal ini tidak terjadi proses penghambatan kerja enzim Lipooksigenase seperti pada mekanisme kerja Natrium diklofenak, sehingga tidak mempengaruhi efek kemotaktik dari sel-sel radang termasuk PMN. Perbedaan mekanisme kerja Asam Mefenamat dengan obat-obat AINS lainnya terletak pada potensinya menghambat enzim cyclooxygenase (Ahaditomo, 1990).

Selain efek analgetik, antipiretik dan anti inflamasi asam mefenamat juga mempunyai sifat anti platelet. Prinsip mekanisme kerjanya juga terjadi dengan cara menghambat enzim cycloogenase. Dalam proses ini enzim bertanggungjawab terhadap pembentukan TX-2 atau tromboxan yaitu senyawa yang menyebabkan terjadinya agregasi platelet. Oleh karena itu asam mefenamat tidak langsung dapat memperpanjang waktu pembekuan darah (Gillman dan Goodman, 1980).

#### **2.4.3 Efek Samping dan Kontra Indikasi**

Efek samping Asam Mefenamat yang paling sering timbul adalah gangguan terhadap saluran cerna yaitu dispepsia atau gejala iritasi lain terhadap mukosa lambung, diare dan ruam kulit. Pada penderita geriatric, efek samping diare terjadi lebih parah. Efek lainnya adalah meningkatkan efek "cumarin anticoagulant", dan pada dosis berlebihan dapat menginduksi "tonic-clonic (grandmal) convulsions".

Asam Mefenamat dengan dosis 250 mg, lebih baik dibandingkan 600 mg Aspirin sebagai analgesik, dan melipat gandakan dosis memberikan kenaikan manfaat yang tajam. Studi klinik obat ini terhadap efek perdarahan gastro intestinal menunjukkan bahwa, terjadinya efek samping ini lebih rendah dibanding dengan Aspirin. Jika telah disertai diare, rasa ngantuk dan kepala pusing dan kemungkinan adanya gangguan darah, segera dibatasi pemakaian

sampai tujuh hari. Pemakaian tidak dianjurkan untuk anak-anak dan semasa kehamilan (Deorge, 1990).

### 2.5 Sel Darah putih Mencit

Crescoveff dkk. mengatakan tidak terdapat perbedaan yang penting pada leukosit untuk perhitungan differensial pada mencit berdasarkan jenis kelaminnya. Rata-rata jumlah leukosit berkisar 9000 leukosit/ $\mu\text{m}$  dengan rata-rata berkisar 6000-18.000. Vondruska dkk. Melakukan penghitungan jumlah leukosit pada mencit jantan umur 2.5 bulan dengan rata-rata leukosit 10.000 leukosit/ $\mu\text{m}$  sedang yang betina umur 2.5 bulan rata-rata leukositnya 14.140 leukosit/ $\mu\text{m}$ . Neutrofil polimorfonuklear pada mencit berdiameter 11-12  $\mu\text{m}$  dengan satu inti yang terdiri 2-5 lobus (biasanya 3 lobus) yang berbentuk sosis yang satu dengan lainnya saling terkait oleh benang-benang halus kromatin, dimana nukleusnya tidak begitu tampak jelas. Granula pada sitoplasma berbintik khas meski tidak sejelas pada granula manusia.

Jumlah rata-rata normal neutrofil mencit jantan usia 8-14 minggu adalah berkisar antara 15.7-19.4, sedang pada mencit betina berkisar antara 19.3-23.1 (Baker dkk,1979).

### **BAB III METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis penelitian**

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan rancangan penelitian *The Post Test Only Control Group Design*.

#### **3.2 Waktu dan tempat penelitian**

Penelitian ini dilakukan mulai bulan Oktober 2004 di Laboratorium Farmakologi dan laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

#### **3.3 Variabel penelitian**

##### **3.3.1 Variabel bebas**

- Obat anti inflamasi yaitu Natrium diklofenak dan Asam Mefenamat

##### **3.3.2 Variabel terikat**

- Jumlah leukosit Polimorfonuklear Neutrofil (PMN)

##### **3.3.3 Variabel terkendali**

- Makan dan minum hewan coba
- Berat badan hewan coba
- Dosis Asam Mefenamat dan Natrium diklofenak
- Jenis, lokasi, ukuran dan kedalaman luka
- Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba

#### **3.4 Definisi operasional**

##### **3.4.1 Asam mefenamat**

Sediaan larutan Asam mefenamat yang diperoleh dengan cara menggerus tablet asam mefenamat 250mg dengan air sampai 250mg. Dosis diberikan sejumlah 1,3mg secara sonde langsung ke lambung.

#### 3.4.2 Natrium diklofenak

Sediaan larutan Natrium diklofenak yang diperoleh dengan cara menggerus tablet Natrium diklofenak 50mg dengan air sampai 50mg. Dosis diberikan sejumlah 0,13mg secara sonde langsung ke lambung.

#### 3.4.3 Jumlah Leukosit PMN

Jumlah leukosit PMN yang tampak pada hapusan darah yang dihitung dengan menggunakan mikroskop binokuler dengan pembesaran obyektif 1000x atas 100 leukosit. Dari 100 leukosit tersebut dapat diamati jumlah PMN.

### 3.5 Alat dan bahan

#### 3.5.1 Alat

- Kandang ukuran 30 x 40 cm
- Kawat kasa untuk tutup kandang
- Tempat makanan dan minum hewan coba
- Gelas ukur
- Mortal dan pastel
- Sonde lambung
- Disposable syringe
- Kapas
- Timbangan untuk mengukur berat badan hewan coba
- Glass obyek
- Mikroskop binokuler
- Scalpel

#### 3.5.2 Bahan

- Asam mefenamat
- Natrium diklofenak
- Mencit Strain Balb/C
- Makanan ternak
- Bahan pengecatan



- Minyak emersi
- Larutan buffer
- Methanol
- Alkohol
- Aquadest steril

### **3.6 Sampel dan jumlah sampel**

#### **3.6.1 Kriteria sampel**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Mencit putih strain balb/C
2. Jenis kelamin jantan
3. Berat badan  $\pm$  20 gram
4. Umur : 3-4 bulan
5. Dalam keadaan sehat
6. Sudah diadaptasi selama seminggu

#### **3.6.2 Jumlah sampel**

Sampel diambil secara random dari populasi mencit jantan Strain Balb/C sebagai hewan coba. Jumlah total sampel yang digunakan adalah 24 ekor. Perhitungan besar sampel menurut Steel dan Torie (1995) diperoleh 8 (delapan) sampel untuk masing-masing kelompok (lampiran 1).

### **3.7 Prosedur penelitian**

#### **3.7.1 Tahap persiapan**

##### **a. Persiapan hewan coba**

24 ekor mencit putih yang telah diadaptasi selama 1 minggu, diberi makan dan minum seperti biasa secara ad libitum. Tujuannya adalah untuk memperoleh keadaan yang seragam sebelum dilakukan penelitian, kemudian dibagi menjadi 3 kelompok, dimana kelompok I sebagai kelompok yang diberi perlakuan Asam mefenamat, kelompok II yang diberi perlakuan

Natrium diklofenak sedang kelompok III sebagai kelompok kontrol yang diberi plasebo (aquadest).

b. Mempersiapkan larutan Asam mefenamat dan Natrium diklofenak

- Sediaan larutan tablet Asam mefenamat diperoleh dengan cara menggerus tablet Asam mefenamat 250 mg dengan air sampai 250 ml. Hasilnya dapat diaplikasikan sesuai dosis.
- Sediaan larutan tablet Natrium diklofenak diperoleh dengan cara menggerus tablet Natrium diklofenak 50mg dengan air sampai 50ml. Hasilnya dapat diaplikasikan sesuai dosis.

c. Dosis konversi Asam Mefenamat dan Natrium diklofenak pada mencit

Konversi manusia (70 kg) ke mencit (20 gr) = 0.018 (Paget dan Barnes, 1964)

- Dosis Asam mefenamat pada manusia (70 kg) = 500 mg.  
Dosis Asam Mefenamat pada mencit (20 gr) =  $0.0026 \times 500 = 1,3$  mg.
- Dosis Natrium diklofenak pada manusia (50 kg) = 100 mg.  
Dosis Natrium diklofenak pada mencit (20 gr) =  $0.0026 \times 50 = 0,13$  mg.

d. Persiapan pembuatan hapusan darah

Pada prinsipnya adalah setetes darah dipaparkan diatas gelas obyek yang bersih, kering, bebas lemak, permukaan rata dan licin dengan menggunakan kaca penghapus yang telah hilang sudut-sudutnya.

### 3.7.2 Tahap perlakuan

1. Sebelum hewan coba diberi perlakuan, hewan yang sudah diadaptasi selama seminggu kemudian dipuaskan selama  $\pm 18$  jam sebelum pengujian. Air minum tetap di berikan ad libitum.
2. Pada hari pengujian mencit dikelompokkan menjadi 3 kelompok perlakuan yang terdiri dari kelompok I yang diberi Asam mefenamat, kelompok II yang diberi Natrium diklofenak, kelompok III sebagai kelompok kontrol yang diberi plasebo (aquadest).
3. Kemudian mencit diberi luka gores pada punggungnya dengan ukuran panjang 1 mm sedalam 0.5mm.

4. Pada kelompok I dan II masing-masing diberikan Asam mefenamat dan Natrium diklofenak sesuai dosis. Sedang pada kelompok III diberi plasebo yang berupa aquadest steril 1ml/gr BB. Pemberian dilakukan per oral dengan menggunakan sonde lambung.

### 3.7.3 Pengambilan Sampel Darah

Setelah 3 hari post perlakuan, ekor mencit dipotong 0,5 cm dari ujung ekor dan diambil tetesan darahnya sebanyak 0.5 cc untuk pembuatan sediaan hapusan darah .

### 3.7.4 Pembuatan Sediaan Hapusan Darah

- a) Kaca obyek dipilih yang bertepi betul-betul rata untuk digunakan sebagai kaca penghapus. Kemudian dipatahkan sudut kaca obyek tersebut menurut garis diagonal untuk dapat menghasilkan sediaan hapusan darah yang tidak mencapai tepi kaca obyek
- b) Satu tetes darah yang diletakkan pada 2-3 mm dari ujung kaca obyek. Kaca penghapus diletakkan dengan sudut 30-45° terhadap kaca obyek didepan tetes darah.
- c) Kaca penghapus ditarik kebelakang sehingga menyentuh tetes darah, ditunggu sampai darah menyebar pada sudut tersebut.
- d) Dengan gerak yang mentap kaca penghapus didorong sehingga terbentuk hapusan darah sepanjang 3-4 cm pada kaca obyek. Darah harus habis sebelum kaca penghapus mencapai ujung dari kaca obyek. Hapusan darah tidak terlalu tipis atau terlalu tebal, ketebalan dapat diatur dengan mengubah sudut antara kedua kaca obyek dan kecepatan menggeser. Makin besar sudut atau makin cepat menggeser, makin tipis hapusan darah yang dihasilkan.
- e) Hapusan darah dibiarkan mengering di udara dan diberi tanda sesuai perlakuan (FKG UNEJ, 1999)

### 3.7.5 Pengecatan hapusan darah (Wright's stain)

a) Pengecatan menggunakan reagen yang terdiri dari:

1. Wright's stain

Cat ini mengandung eosin dan methilen blue. Pelarutnya adalah methanol.

2. Buffer fosfat  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dengan pH 6.4

R/  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  6,63 gr

$\text{Na}_2\text{H}_2\text{PO}_4$  3.20 gr

Aquadest ad 1 liter

b) Teknik pengecatan

1. Hapusan yang sudah kering difiksasi dengan meneteskan Wright's stain pada hapusan darah, sampai hapusan tertutup seluruhnya. selama  $\pm$  dua menit.

2. Kemudian pengecatan dilanjutkan dengan meneteskan larutan buffer yang sama banyaknya dengan Wright's stain tadi. Buffer dan Whright's stain segera dicampur dengan jalan meniup-niup beberapa kali. Setelah itu tunggu  $\pm 20$  menit sampai sel-sel tercatat dengan baik dan membentuk Metallic Scum.

3. Hapusan dicuci dengan aquadest atau air biasa.

Cara : Aquadest dituangkan pada hapusan yang berada diatas rak sehingga semua cat hanyut.

4. Hapusan diletakkan pada sisi yang tidak tedapat hapusan, tunggu sampai kering. Jangan mengeringkan hapusan dengan kertas saring, kapas dan sebagainya (Eveline dkk, 2002).

### 3.7.6 Cara Pemeriksaan

Satu tetes minyak emersi diletakkan pada bagian sediaan hapusan yang baik untuk diperiksa dan ditutup dengan kaca tutup. Kemudian dilihat dengan pembesaran obyektif yang sesuai (pembesaran 1000x) pada mikroskop binokuler dilakukan pengamatan PMN atas 100 leukosit. Dari 100 leukosit tersebut dapat diamati jumlah PMN (FKH UNAIR, 1998).

### 3.8 Analisa Data

Uji dalam penelitian ini adalah uji perbedaan. Sampel dipilih secara bebas (random). Variabel terikat berskala ratio, dan data yang diperoleh merupakan data kuantitatif yang dinyatakan dalam bentuk angka. Metode statistik yang digunakan adalah statistik parametrik.

Sebelumnya dilakukan uji Kolmogorov Smirnov untuk menguji hipotesa bahwa tidak ada beda antara dua buah distribusi atau untuk menentukan apakah distribusi dua populasi mempunyai bentuk yang serupa (normal). Apabila didapatkan data terdistribusi normal, maka dilanjutkan uji homogenitas varian kedua populasi.

Pada penelitian ini terdapat dua variabel bebas yaitu pada masing-masing kelompok perlakuan. Data yang diperoleh dari masing-masing perlakuan dibandingkan dengan data pada kelompok tanpa perlakuan (kontrol). Statistik parametrik yang digunakan untuk menguji hipotesis komparatif rata-rata dua sampel adalah menggunakan T-Test atau uji T untuk menyimpulkan apakah perbedaan rata-rata yang diperoleh bermakna atau tidak. Tingkat kemaknaan yang digunakan adalah 95% atau  $P < 0,05$ .

Pengujian hipotesis pada uji diatas adalah sebagai berikut :

- a. Hipotesis :  $H_0$  = tidak ada beda antara kedua distribusi  
 $H_A$  = kedua distribusi berbeda
- b. Tingkat signifikan  $\alpha = 0,05$
- c. Daerah kritis atau daerah penolakan  
 $H_0$  ditolak jika  $P < 0,05$   
 $H_0$  diterima jika  $P > 0,05$

**BAB IV**  
**HASIL DAN ANALISA DATA**

**4.1 Hasil Penelitian**

Uji perbedaan efek anti inflamasi antara Natrium Diklofenak dengan Asam Mefenamat terhadap jumlah leukosit polimorfonuklear neutrofil (PMN) pada respon radang luka gores mencit jantan strain Balb/C dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Data diperoleh berdasarkan rata-rata jumlah PMN pada setiap hapusan darah tepi mencit dengan pengamatan dibawah mikroskop. Hasil dari masing-masing perlakuan kelompok yang diberi Asam Mefenamat, Natrium diklofenak dan tanpa perlakuan (kontrol) dapat dilihat pada tabel (1) dibawah ini.

**Tabel 1. Jumlah leukosit polimorfonuklear neutrofil (PMN) darah tepi mencit jantan strain Balb/C pada kelompok perlakuan (Natrium diklofenak dan Asam Mefenamat) dan kelompok kontrol.**

Mencit	Perlakuan		Kontrol
	Asam mefenamat	Natrium diklofenak	
1	63	55	71
2	65	59	60
3	53	50	79
4	64	55	76
5	50	66	54
6	64	58	65
7	77	53	68
8	72	66	67
Rata-rata	63,5	57,875	67,5

Berdasarkan data yang ditunjukkan pada tabel (1) diatas diketahui bahwa kelompok perlakuan dengan Natrium diklofenak memiliki rata-rata jumlah PMN yang lebih kecil dibanding kelompok perlakuan dengan Asam Mefenamat, kelompok kontrol memiliki rata-rata jumlah PMN terbanyak dibandingkan dengan kedua kelompok perlakuan

#### 4.2 Analisis Data Hasil Penelitian

Analisis data dilakukan dengan uji Kolmogorov-Smirnov (tabel 2) untuk mengetahui apakah data tersebut terdistribusi normal kemudian uji homogenitas varian (tabel 3) untuk menguji apakah ragam dari semua perlakuan adalah sama.

**Tabel 2. Uji Kolmogorov-Smirnov kelompok perlakuan dan kontrol**

		Kontrol	Asam Mefenamat	Natrium Diklofenak
<b>N</b>		8	8	8
<b>Normal Parameter<sup>a,b</sup></b>	<b>Mean</b>	67.5000	63.5000	57.8750
	<b>Std. deviation</b>	8.1240	8.8641	5.8417
<b>Most Extreme Differences</b>	<b>Absolute</b>	.129	.228	.189
	<b>Positive</b>	.100	.183	.189
	<b>Negative</b>	-.129	-.228	-.168
<b>Kolmogorov-Smirnov Z</b>		.365	.643	.534
<b>Sig. (2-tailed)</b>		.999	.802	.938

Berdasarkan hasil uji Kolmogorov-Smirnov pada tabel (2), diperoleh nilai signifikansi  $P = 0.999$  (kontrol),  $0.802$  (Asam Mefenamat) dan  $0.938$  (Natrium Diklofenak). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa nilai  $P > 0.05$ , sehingga dapat dinyatakan bahwa data-data tersebut terdistribusi normal.



**Tabel 3. Hasil uji homogenitas kelompok perlakuan dan kontrol**

Levene statistic	Df1	Df2	Sig.
.237	2	21	.791

**Keterangan :**

- Levene statistic : taraf kepercayaan
- Df1 : standart error
- Df2 : derajat bebas
- Sig. : probabilitas

Berdasarkan pada uji homogenitas (tabel 3) pada perlakuan 24 mencit, diketahui bahwa nilai  $P = 0,791$  yang berarti  $P > 0,05$ . Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa ragam dari semua perlakuan adalah sama (homogen). Selanjutnya dilakukan uji T-tes dengan derajat kemaknaan 95% ( $P < 0,05$ ) untuk mengetahui kemaknaan dari tiap kelompok perlakuan.

**Tabel 4. Hasil Uji T-tes pada kelompok perlakuan Asam mefenamat dan Kontrol**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
JUMLAH PMN	Equal variances assumed	,002	,964	-,941	14	,363	-4,0000	4,25105	-13,11760	5,11760
	Equal variances not assumed			-,941	13,895	,363	-4,0000	4,25105	-13,12407	5,12407

Pada tabel independent Sample Test, Jumlah PMN dengan asumsi varians sama atau homogen didapat F hitung 0,002, dengan signifikansi 0,964. Berarti data homogen (ketentuan apabila F hitung lebih kecil dari F tabel atau signifikansi diatas 0,05, maka data homogen). Jumlah PMN pada pemberian asam mefenamat dan kontrol didapat : t hitung 0,941, derajat kebebasan 14, perbedaan



rata-rata 0,04, standar kesalahan 0,0425 dan signifikansi 0,363, berarti tidak ada perbedaan signifikan antara jumlah PMN akibat pemberian asam mefenamat dan kontrol (ketentuan penerimaan dan penolakan hipotesis apabila signifikansi dibawah atau sama dengan 0,05 maka  $H_a$  diterima dan  $H_0$  ditolak).

**Tabel 5. Hasil Uji T-tes pada kelompok perlakuan Natrium diklofenak dan Kontrol**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
JUMLAH PMN	Equal variances assumed	,509	,487	-2,763	14	0,15	-9,7500	3,52921	-17,31941	-2,18059
	Equal variances not assumed			-2,763	12,665	0,16	-9,7500	3,52921	-17,39499	-2,10501

Pada tabel independent Sample Test, Jumlah PMN dengan asumsi varians sama atau homogen didapat F hitung 0,509, dengan signifikansi 0,487. Berarti data homogen (ketentuan apabila F hitung lebih kecil dari F tabel atau signifikansi diatas 0,05, maka data homogen). Jumlah PMN pada pemberian Natrium diklofenak dan kontrol didapat : t hitung 2,763, derajat kebebasan 14, perbedaan rata-rata 9,7500, standar kesalahan 3,52921 dan signifikansi 0,015, berarti ada perbedaan signifikan antara jumlah PMN akibat pemberian Natrium diklofenak dan kontrol (ketentuan penerimaan dan penolakan hipotesis apabila signifikansi diatas atau sama dengan 0,05 maka  $H_a$  diterima).

## BAB V PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan jumlah leukosit polimorfonuklear (PMN) antara perlakuan (Natrium diklofenak dan Asam Mefenamat) dengan kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol menunjukkan jumlah terbanyak, sedangkan pada dua kelompok perlakuan yang diberi obat anti inflamasi terdapat penurunan jumlah PMN. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian Natrium diklofenak dan Asam mefenamat dapat mempengaruhi jumlah PMN disebabkan oleh adanya kandungan zat anti radang pada obat-obatan tersebut.

Luka adalah kerusakan pada jaringan tubuh oleh karena jejas (trauma) yang menyebabkan gangguan kontinuitas yang normal dari struktur jaringan. Luka akan mengalami penyembuhan dengan melalui proses radang yang akan melibatkan peran dari sel-sel radang. Sel PMN merupakan sel yang pertama kali keluar dari pembuluh darah dan biasanya terjadi akumulasi sejumlah leukosit di area radang, hal ini disebabkan karena mobilitasnya yang tinggi dan dalam jumlah yang banyak. Sel PMN mempunyai banyak lisosom untuk mencernakan bakteri dan sel-sel yang sudah tidak berguna lagi dan berumur pendek.

Menurut Katzung (1995) kerusakan sel yang menyertai peradangan menyebabkan pelepasan enzim lisosom dari leukosit melalui kerja membran sel, kemudian asam arakidonat dilepaskan dari senyawa prekursor oleh fosfolipase. Enzim siklooksigenase mengubah asam arakidonat menjadi endoperoksida yang aktif secara biologis dan bermasa hidup singkat. Senyawa ini cepat diubah menjadi prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan  $A_2$ . Prostaglandin dan prostasiklin bukan termasuk zat kemotaktik. Secara invitro adanya peningkatan pada prostasiklin dan prostaglandin dapat menyebabkan vasodilatasi, eritem dan peningkatan aliran darah local sehingga migrasi fagosit termasuk PMN ke area radang semakin tinggi.

Lipooksigenase adalah enzim yang merubah asam arakidonat menjadi leukotrin. Leukotrin mempunyai efek kemotaktik yang kuat atas

eusinofil, neutrofil dan makrofag. Perangsangan membran neutrofil menghasilkan rantai bebas yang memberi oksigen. Anion superoksida dibentuk oleh reduksi molekular yang bisa merangsang produksi molekul reaktif lainnya. Interaksi senyawa ini dengan asam arakidonat menghasilkan pembentukan senyawa kemotaktik sebagai mediator kimiawi yang dapat merangsang migrasi leukosit termasuk PMN ke area radang sehingga mengekalkan proses peradangan (Katzung, 1995).

Pada luka gores dapat menimbulkan rusaknya kontinuitas kulit dan robeknya pembuluh darah. Adanya kerusakan jaringan yang parah dapat menimbulkan reaksi peradangan, oleh sebab itu peningkatan jumlah PMN pada kelompok kontrol lebih besar jika dibandingkan pada kedua perlakuan (Natrium Diklofenak dan Asam Mefenamat) karena adanya proses peradangan yang kekal akibat tidak adanya faktor yang dapat menekan proses peradangan.

Obat-obatan anti inflamasi non steroid (AINS) mempunyai sejumlah aktifitas biokimia. Dikatakan obat-obat tersebut menghambat pembentukan mediator peradangan (histamin, serotonin, prostaglandin dan kinin) dan mengurangi aktifitas protease peradangan. Obat-obat tersebut juga diyakini menghambat fosforilasi oksidatif oleh jaringan yang meradang (Hamor, 1996). Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu. Pada kelompok perlakuan (Natrium Diklofenak dan Asam Mefenamat) terdapat penurunan jumlah PMN oleh karena pada mencit diberi obat-obatan anti inflamasi untuk menghambat enzim siklooksigenase sehingga migrasi sel radang menurun dan pada akhirnya terjadi penurunan jumlah PMN.

Diklofenak mempunyai mekanisme kerja menghambat enzim siklooksigenase dan enzim lipoksigenase untuk membentuk biosintesis prostaglandin dan leukotrien serta pelepasannya. Mekanisme kerja obat ini adalah sebagai berikut : Bila pada membran sel terjadi gangguan akibat jejas, maka fosfolipid yang terdapat pada membran sel tersebut diubah menjadi enzim fosfolipase menjadi asam arakhidonat. Sebagian dari asam arakhidonat diubah menjadi endoperoksid oleh enzim siklosigenase menjadi zat-zat prostaglandin

(PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>), tromboksan A<sub>2</sub> dan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) sedangkan asam arakhidonat yang lain diubah menjadi hidroperoksid oleh enzim lipoksigenase dan akhirnya menjadi leukotrien. Prostaglandin dan leukotrien berperan pada sebagian besar dari gejala-gejala radang. Prostaglandin sendiri tidak bersifat kemotaktik, tetapi produk lain dari asam arakidonat yakni leukotrien B<sub>4</sub> merupakan zat kemotaktik yang sangat poten (Sulistia Gan, 1987). Menurut Soekardjo, (1995) Leukotrien membentuk LTB<sub>4</sub> yang menimbulkan efek kemotaksis, terjadinya penimbunan leukosit dan efek fagositosis yang menyebabkan kerusakan jaringan. Hal tersebut dapat menjelaskan bahwa dengan pemberian Natrium diklofenak dapat menyebabkan rendahnya jumlah PMN pada hapusan darah mencit.

Asam mefenamat menimbulkan anti inflamasi melalui beberapa kemungkinan antara lain menghambat biosintesis dan pengeluaran prostaglandin dengan cara memblok secara terpuhkan enzim siklooksigenase sehingga menurunkan gejala peradangan. Mekanisme yang lain adalah menghambat enzim-enzim yang terlibat pada biosintesis mukopolisakarida dan glikoprotein. Meningkatkan penggantian jaringan kolagen dengan memperbaiki jaringan penghubung dan mencegah pengeluaran enzim-enzim lisosom melalui stabilitas membran yang terkena radang (Soekardjo, 1995). Menurut Hamor Hasil metabolisme utama asam mefenamat pada manusia berasal dari langkah oksidasi gugus 3'-metil, mula-mula terbentuk alkohol kemudian gugus karboksil membentuk diasid. Diasid bebas dan ester glukoronida dari asam mefenamat yang labil terhadap alkali serta dua senyawa hasil oksidasi merupakan produk ekskresi metabolime utama. Senyawa-senyawa tersebut tidak mempunyai aktivitas analgesik dan antiradang yang berarti. Oleh karena kandungan anti radang yang lebih rendah sehingga Asam mefenamat paling banyak digunakan di Indonesia terutama sebagai analgetik.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Natrium diklofenak merupakan obat golongan AINS yang lebih baik dalam mengatasi peradangan dibanding Asam mefenamat. Hal tersebut dapat dilihat dari penurunan jumlah PMN yang lebih besar dibanding pada Asam Mefenamat.

## BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan jumlah penurunan leukosit polimorfonuklear (PMN) yang bermakna antara pemberian Natrium Diklofenak dan Asam mefenamat.

### 6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, penulis dapat memberikan saran sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh obat anti inflamasi Natrium Diklofenak dan Asam Mefenamat terhadap :
  - jumlah mediator sel radang yang lain
  - kecepatan penyembuhan
  - tanda-tanda peradangan yang lain
2. Perlu disampaikan tentang keuntungan dan kerugian dari penggunaan obat-obatan anti inflamasi Natrium diklofenak dan Asam Mefenamat kepada masyarakat dan para tenaga kesehatan lain yang menggunakannya. Asam Mefenamat memiliki efek anti inflamasi yang lebih rendah, memiliki efek analgesik yang baik, efek samping yang sedikit dan harga yang ekonomis jika dibandingkan dengan Natrium diklofenak.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahaditomo, B. 1990. Mekanisme Kerja Asam Mefenamat Sebagai NSAID. *Seminar Apoteker. Pendidikan Berkelanjutan*. Surabaya 22 september 1990.
- Baker, Lindsey H.J.R., & Weisbroth S.H. 1979. *The Laboratory Rat*. Vol. I. London : Academic Press.
- Bhaskar, S.N. 1981. *Synopsis of Oral Pathology*. 6<sup>th</sup> ed. London : The C.V. Mosby Co.
- Bowman, W.C. dan Rand M.J. 1980. *Drug Use To Relief Pain*. Textbook Of Pharmacology. 2<sup>nd</sup> Edition. p 16.1 – 16.20.
- Doerge, R.F. 1990. *Buku Teks Wilson dan Gisvold Kimia Farmasi Dan Medisinal Organik*. Edisi VIII. Jakarta : Penerbit EGC.
- Flooney, K. 1990. *Analytical Profiles Drug Substances*. St Louise : Academic Press Inc.San Company.
- Gan, S. 1987. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi ketiga. Jakarta : Farmakologi FKUI.
- Gilman, A.G. & Goodman LS. 1980. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6<sup>th</sup> Edition. New York : Macmillan Publishing Co. Inc.
- Giunta, J.L. 1989. *Oral Pathology*, 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia : B.C. Decker Inc.
- Guyton dan Hall. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta : Penerbit EGC.
- Hamor, G.H. 1996. *Prinsip-Prinsip Kimia Medisinal*. Edisi II. Yogyakarta : Gajah Mada.
- Holyord. 1978. *Clinical Pharmacology in Dental Practice*. 2<sup>nd</sup> ed. St Louise : CV Moby Company.
- Ibsen, O.A.C. 1996. *Oral Pathology For The Dental Hygienist*. 2<sup>th</sup> ed.. Philadelphia : W.B.Saunders Co.
- Informasi Spesialite Obat Indonesia. 2002. *ISO Indonesia Edisi Farmakoterapi*. Jakarta : PT. Anem Kosong Anem (AKA).
- Katzung, B.G. 1995. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 3. Jakarta : Penerbit EGC.

- Kee, J. dan Evelyn, R.H. 1996. *Farmakologi Pendekatan Proses Keperawatan*. Edisi I. Jakarta : Penerbit EGC
- Lawler. 1992. *Buku Pintar Patologi untuk Kedokteran Gigi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Mary, M.J. 2001. *Farmakologi : Ulasan Bergambar*. Edisi 2. Jakarta : Widya Medika
- Notoatmodjo, S. 2002. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Edisi revisi. Jakarta : PT Asdi Mahasatya.
- Prince dan Wilson, S.A. 1995. *Patofisiologi : Konsep Klimis Proses-Proses Penyakit*. Edisi 4. Jakarta : Penerbit EGC.
- Robbins, S.L., dan Kumar, V. 1995. *Buku Ajar Patologi I*. Edisi 4. Jakarta : Penerbit EGC.
- Simandjuntak, R.M. 2001. Uji banding Efek Analgesik Antara Nimesulide Dengan Asam Mefenamat Pada Pasca Odontektomi Molar Ketiga Impaksi. *Majalah Kedokteran Gigi Dental Jurnal*. Vol. 34. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga. Hal: 481-483.
- Soediono, J. 2003. *Ilmu Patologi*. Jakarta : EGC
- Soekardjo, B.S. 1995. *Kimia Medisinal*. Surabaya : Airlangga University Press.
- Steel, R.G.D. dan Torie J.H. 1995. *Prinsip Dan Prosedur Statistika Suatu Pendekatan Biometrik*. Edisi 2. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama
- Thomson, A.D. dan Cotton R.E. 1997. *Catatan Kuliah Patofisiologi*. Edisi 3. Jakarta : EGC

Lampiran 1

**Perhitungan Besar Sampel**

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah berdasarkan rumus sebagai berikut:

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma\rho^2}{\delta^2} \right]$$

keterangan :

n = Besar Sampel Minimal

$Z\alpha$  = Batas atas nilai konversi pada tabel distribusi normal untuk batas kemaknaan (1.96).

$Z\beta$  = Batas bawah nilai konversi pada tabel distribusi normal untuk batas kemaknaan (0.85).

$\sigma\rho^2$  = Diasumsikan  $\sigma\rho^2 (2\delta^2)$

$\alpha$  = Tingkat signifikan (0.20)

$\beta$  = 0.20

$\rho$  = Persentase taksiran hal yang akan diteliti (0.8)

maka hasil penghitungan besar sampel adalah sebagai berikut :

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma\rho^2}{\delta^2} \right] = \left[ \frac{(1.96 + 0.85)^2 2\delta^2}{\delta^2} \right] = 2,81^2 = 7.8961 = 8$$

Jadi besar sampel minimal berdasarkan perhitungan adalah 8 sampel untuk masing-masing kelompok (Steel dan Torie, 1995).



Lampiran 2

**DATA HASIL PENELITIAN**

Tabel jumlah PMN pada perlakuan dengan Natrium Diklofenak

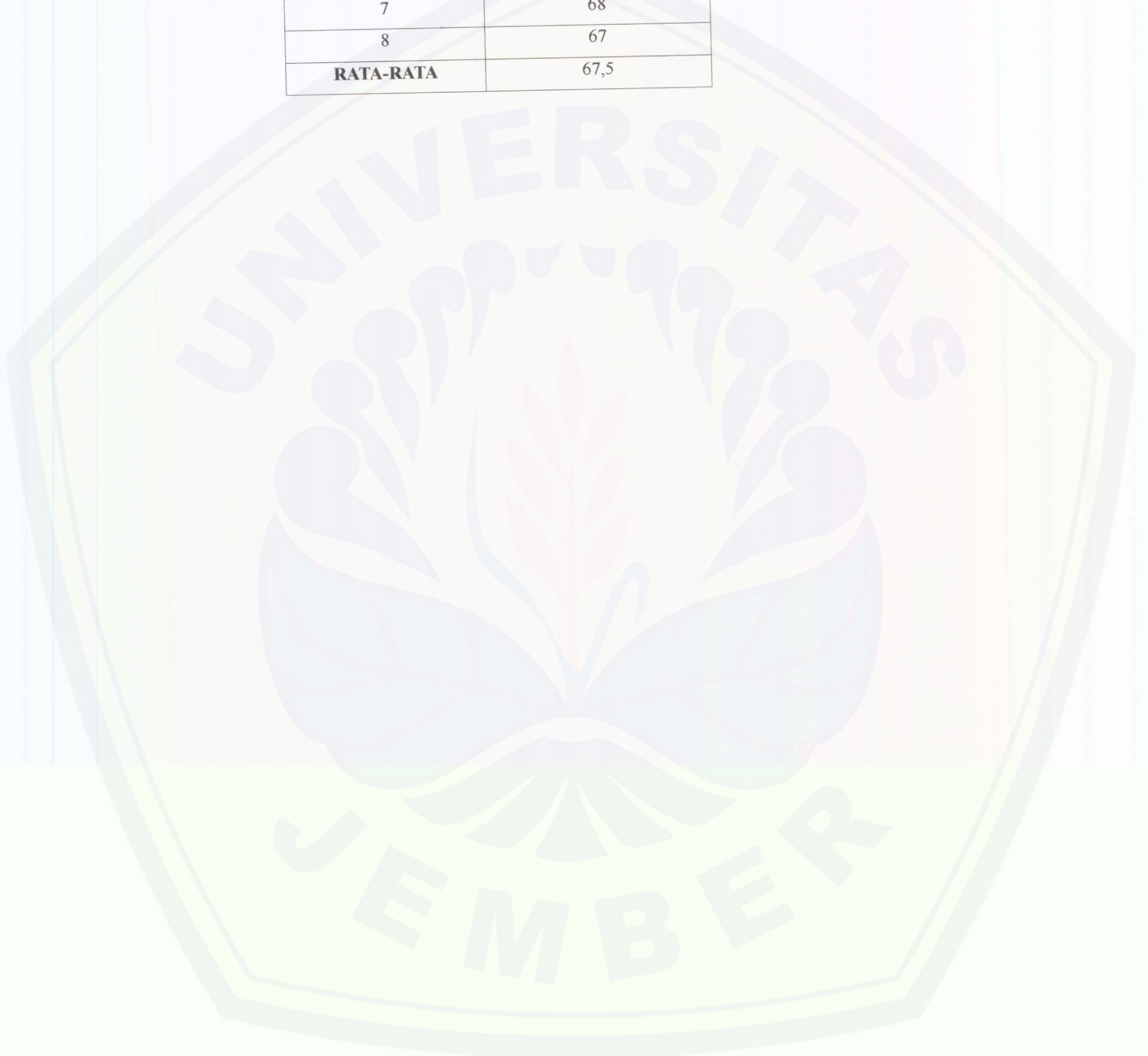
MENCIT	NATRIUM DIKLOFENAK
1	55
2	59
3	50
4	55
5	66
6	58
7	53
8	66
<b>RATA-RATA</b>	<b>57,875</b>

Tabel jumlah PMN pada perlakuan dengan Asam Mefenamat

MENCIT	ASAM MEFENAMAT
1	63
2	65
3	53
4	64
5	50
6	64
7	77
8	72
<b>RATA-RATA</b>	<b>63,5</b>

Tabel jumlah PMN pada kelompok kontrol

MENCIT	KONTROL
1	71
2	60
3	79
4	76
5	54
6	65
7	68
8	67
<b>RATA-RATA</b>	67,5



Lampiran 3 (1/3)  
Uji Normalitas Data

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kontrol	8	67.5000	8.1240	54.00	79.00
Asam Mefenamat	8	63.5000	8.8641	50.00	77.00
Natrium diklofenak	8	57.8750	5.8417	50.00	66.00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kontrol	Asam Mefenamat	Natrium diklofenak
N		8	8	8
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	67.5000	63.5000	57.8750
	Std. Deviation	8.1240	8.8641	5.8417
Most Extreme Differences	Absolute	.129	.228	.189
	Positive	.100	.183	.189
	Negative	-.129	-.228	-.168
Kolmogorov-Smirnov Z		.365	.643	.534
Asymp. Sig. (2-tailed)		.999	.802	.938

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Uji Homogenitas Varian

Case Processing Summary

Perlakuan	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kadar PMN pada Tikus						
Kontrol	8	100.0%	0	0%	8	100.0%
Asam Mefenamat	8	100.0%	0	0%	8	100.0%
Natrium diklofenak	8	100.0%	0	0%	8	100.0%

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic <sup>a</sup>	df1	df2	Sig.
Kadar PMN pada Tikus	Based on Mean	.237	2	21	.791
	Based on Median	.203	2	21	.818
	Based on Median and with adjusted df	.203	2	17.776	.818
	Based on trimmed mean	.237	2	21	.791

Lampiran 3 (1/3)

T-Test

Group Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BAHAN Asam Mefenamat Kontrol	8	63,5000	8,86405	3,13392
JUMLAH	8	67,5000	8,12404	2,87228

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means								
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference			
JUMLAH	,002	,964	-,941	14	,363	-4,0000	4,25105	Lower	-13,118	Upper	5,1176
			-,941	13,9	,363	-4,0000	4,25105	Lower	-13,124	Upper	5,1241

**Group Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BAHAN Natrium diklofenak	8	57,7500	5,80025	2,05070
JUMLAH Kontrol	8	67,5000	8,12404	2,87228

**Independent Samples Test**

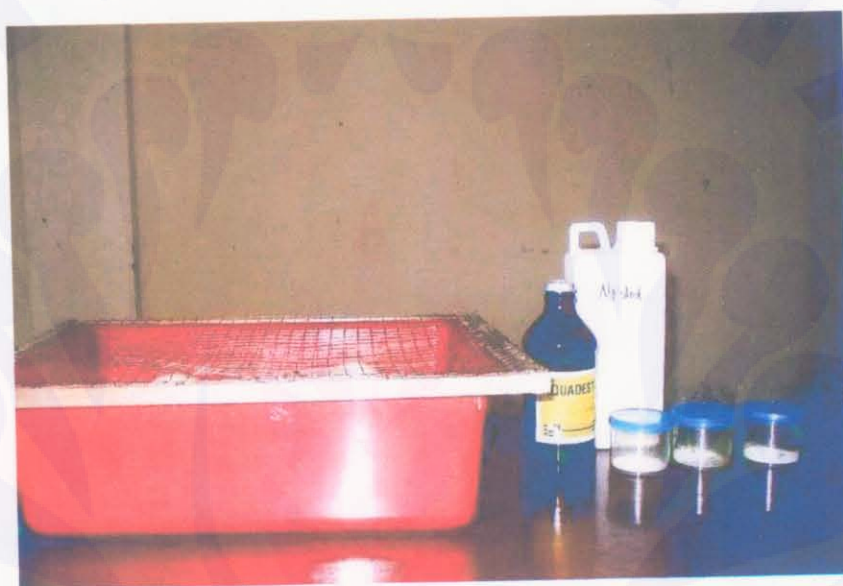
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means								
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference			
JUMLAH	,509	,487	-2,76	14	,015	-9,7500	3,52921	Lower	-17,319	Upper	-2,181
			-2,76	12,7	,016	-9,7500	3,52921	Lower	-17,395	Upper	-2,105

Lampiran 4 (1/3)

FOTO PELAKSANAAN PENELITIAN

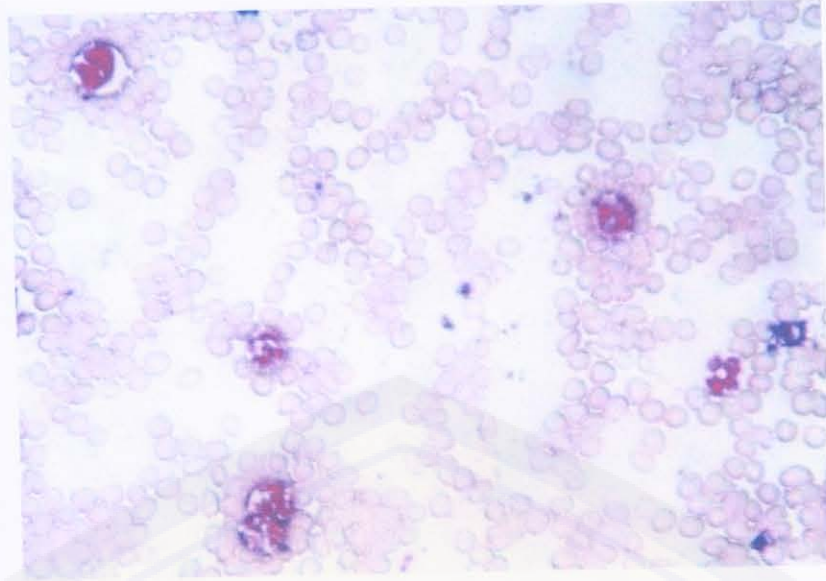


Gambar 1. Bahan dan alat penelitian

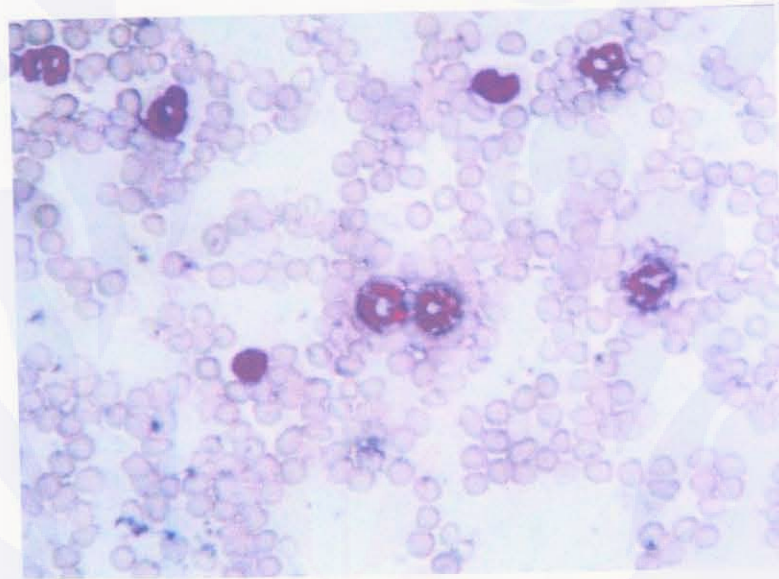


Gambar 2. Bahan dan alat penelitian

Lampiran 4 (2/3)

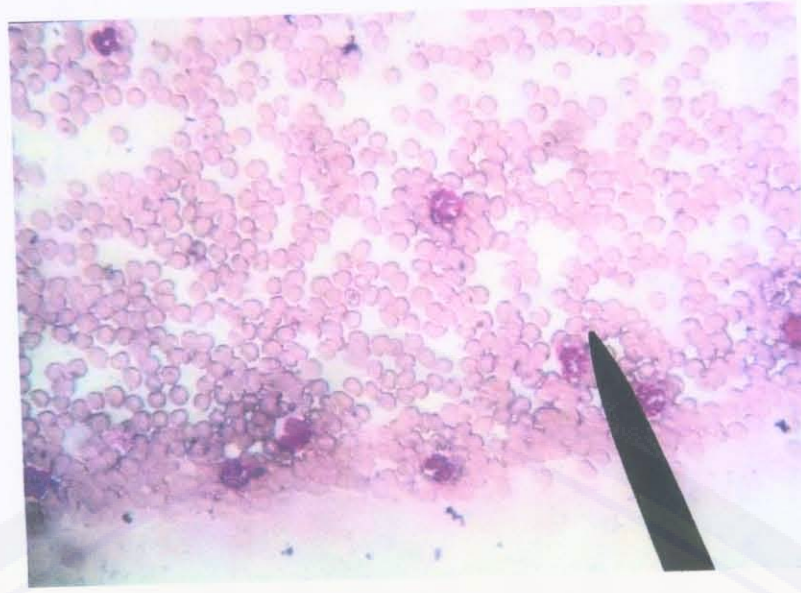


Gambar 3. Hapusan Darah kelompok perlakuan Narium diklofenak



Gambar 4. Hapusan Darah kelompok perlakuan Asam mefenamat

Lampirn 4 (3/3)



Gambar 5. Hapusan Darah kelompok perlakuan kontrol







Lampiran 5

### Alur Penelitian

