



**EFEK ANALGESIK KOMBINASI KURKUMIN DAN PARASETAMOL
PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT MENGGUNAKAN
ANALISIS ISOBOLOGRAM**

SKRIPSI

Oleh

**Nugroho Priyo Utomo
122010101062**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2016**



**EFEK ANALGESIK KOMBINASI KURKUMIN DAN PARASETAMOL
PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT MENGGUNAKAN
ANALISIS ISOBOLOGRAM**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

Nugroho Priyo Utomo
122010101062

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2016

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk

1. Ibu Sutami dan Bapak Suprijanto atas semua do'a, kesabaran, pengorbanan, dukungan, dan kasih sayang yang tidak bisa saya ungkapkan;
2. Kakak tercinta Wahyu Priyo Utomo atas semua dukungan, do'a dan teladan yang baik selama ini;
3. Guru-guru yang mengajarkan saya berbagai hal luar biasa sampai saat ini;
4. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTTO

“Laa Ilaha Illallah”

Tidak ada Tuhan (yang patut disembah) kecuali Allah

(Qs: Ali-Imran ayat 18)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Nugroho Priyo Utomo

NIM : 122010101062

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Efek Analgesik Kombinasi Kurkumin dan Parasetamol pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat Menggunakan Analisis Isobologram” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapatkan sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 12 Januari 2016

Yang menyatakan

Nugroho Priyo Utomo

NIM. 122010101062

SKRIPSI

EFEK ANALGESIK KOMBINASI KURKUMIN DAN PARASETAMOL PADA MENCIT YANG DIINDUKSI ASAM ASETAT MENGGUNAKAN ANALISIS ISOBOLOGRAM

Oleh

Nugroho Priyo Utomo
Nim. 122010101062

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : dr. Cicih Komariah, Sp. M

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Yudha Nurdian, M. Kes

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efek Analgesik Kombinasi Kurkumin dan Parasetamol pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat Menggunakan Analisis Isobologram” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada:

hari, tanggal : Selasa, 12 Januari 2016

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji

Penguji I,

Penguji II,

Dr. dr. Aris Prasetyo, M. Kes
NIP. 19690203 199902 1 001

dr. Suryono, Sp.JP.FIHA
NIP. 19691011 200003 1 001

Penguji III,

Penguji IV,

dr. Cicih Komariah, Sp. M
NIP. 19740928 200501 2 001

dr. Yudha Nurdian, M.Kes
NIP. 19711019 199903 1 001

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M.Kes
NIP. 19700214 199903 2 001

RINGKASAN

Efek Analgesik Kombinasi Kurkumin dan Parasetamol pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat Menggunakan Analisis Isobogram; Nugroho Priyo Utomo, 122010101062, 2016: 62 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Parasetamol merupakan salah satu obat golongan NSAID yang paling sering digunakan karena memiliki efek analgesik dan antipiretik yang baik. Parasetamol dimetabolisme dalam hepar oleh enzim sitokrom P450 yang sebagian besar menjadi senyawa non-toxik seperti asam glukoronik, sistein, dan sebagian kecil menjadi senyawa toksik yaitu NAPQI. NAPQI dapat menyebabkan kerusakan sel hepar dan kegagalan fungsi ginjal. Dalam keadaan normal, senyawa toksik ini dapat berikatan dengan *glutathione* sehingga tidak menimbulkan efek toksik.

Kurkumin merupakan pigmen kuning yang terkandung dalam umbi akar kunyit (*Curcuma longa*). Senyawa ini memiliki berbagai efek farmakologis diantaranya sebagai hepatoprotektor, antioksidan dan analgesik. Fungsi analgesik kurkumin ini sudah sangat luas diteliti menggunakan berbagai metode, diantaranya metode induksi asam asetat. Asam asetat ini di injeksikan secara intra peritoneal sehingga menimbulkan inflamasi pada sampel yang memicu liukan atau geliat pada hewan coba.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi antara kurkumin dengan parasetamol menggunakan metode induksi asam asetat. Penelitian dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Penelitian ini menggunakan metode *pos test only true experimental*. Pengambilan sampel dilakukan secara randomisasi dengan sampel penelitian berupa mencit albino jantan 20-30mg. Kelompok penelitian memiliki berjumlah 9 kelompok dengan 2 kelompok kontrol, 2 kelompok agen tunggal dan 5 kelompok kombinasi. Penelitian ini menggunakan analisis uji *One Way Annova*.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi kurkumin dan parasetamol memiliki efek penghambatan nyeri yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol negatif secara signifikan ($p < 0,05$). Sehingga kombinasi antara kurkumin dan parasetamol memiliki interaksi yang sinergis dalam efek analgesik.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah Swt. karena atas rahmat dan ridha-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu. Tak lupa sholawat serta salam penulis ucapkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabat, semoga selalu dapat menuntun penulis pada kesempatan yang lain.

Skripsi ini diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Jember, dengan judul “Efek Analgesik Kombinasi Kurkumin dan Parasetamol pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat Menggunakan Analisis Isobologram”. Untuk menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapatkan tuntunan, bantuan, dan kerjasama dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Kedua orang tua dan keluarga yang selalu mendo'akan untuk menjadi hamba yang taat;
2. dr. Enny Suswati, M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas segala fasilitas dan kesempatan yang diberikan selama menempuh pendidikan kedokteran di Universitas Jember;
3. dr. Cicih Komariah, Sp. M, selaku Dosen Pembimbing I dan dr. Yudha Nurdian, M.Kes., selaku Dosen Pembimbing II yang telah banyak membantu untuk pembimbingan skripsi ini;
4. dr. Ancah Caesarina M, Ph.D, selaku koordinator KTI yang menyetujui penyusunan skripsi ini;
5. Dr. dr. Aries Prasetyo M. Kes., selaku Dosen Penguji I dan dr. Suryono, Sp. JP.FIHA selaku Dosen Penguji II;
6. Rekan-rekan yang selalu mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi semua pihak. Untuk itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi tercapainya kesempurnaan dari skripsi ini. Jika terdapat kekurangan dalam pembuatan skripsi ini penulis mohon maaf.

Jember, 12 Januari 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	vii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan	4
1.4 Manfaat	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kurkumin	5
2.1.1 Farmakodinamik Kurkumin	6
2.1.2 Farmakokinetik Kurkumin	6
2.1.3 Interaksi Kurkumin dengan Obat Lain	7
2.2 Parasetamol	7
2.2.1 Farmakodinamik Parasetamol	7

2.2.2 Farmakokinetik Parasetamol.....	8
2.2.3 Efek Samping Parasetamol	9
2.2.4 Dosis Parasetamol	9
2.2.5 Sediaan Parasetamol	9
2.2.6 Interaksi Parasetamol dengan Obat Lain	9
2.3 Interaksi Obat	10
2.3.1 Pengertian Umum	10
2.3.2 Penggolongan Interaksi Obat	11
2.4 Interaksi Kurkumin dan Parasetamol	12
2.5 Sensasi Nyeri	13
2.6 Isobogram	15
2.7 Metode Uji Efek Analgesik	17
2.7.1 Metode Refleks Geliat	17
2.7.2 Metode Induksi Termal.....	17
2.8 Kerangka Konseptual	18
2.9 Hipotesis	19
BAB 3. METODE PENELITIAN	20
3.1 Jenis Penelitian	20
3.2 Rancangan Penelitian	20
3.3 Tempat Penelitian	21
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	22
3.5 Variabel Penelitian	22
3.6 Definisi Operasional	23
3.7 Alat dan Bahan	25
3.8 Prosedur penelitian	26
3.9 Analisis Data	28
3.10 Alur Penelitian	29
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1 Hasil Penelitian	30
4.2 Analisi Data	32
4.3 Pembahasan	36

BAB 5. PENUTUP	38
5.1 Kesimpulan	38
5.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	45

DAFTAR TABEL

4.1 Jumlah geliat sampel penelitian	30
4.2 Presentase hambatan geliat kelompok	31
4.3 Hasil uji normalitas	33
4.4 Hasil uji LSD presentase hambatan geliat	34

DAFTAR GAMBAR

2.1 Rhizoma kunyit	5
2.2 Struktur kimia kurkumin	5
2.3 Metabolisme parasetamol	8
2.4 Interaksi obat berdasarkan perubahan efek	10
2.5 Contoh pembuatan garis aditif dalam analisis isobologram	16
2.6 Plot kombinasi obat	16
2.7 Kerangka konsep penelitian	18
3.1 Skema rancangan penelitian	20
3.2 Alur penelitian	29
4.1 Presentase hambatan geliat kelompok perlakuan	31
4.2 Respon presentase hambatan geliat terhadap dosis	32
4.3 Isobologram kurkumin dan parasetamol	35
4.4 Presentase hambatan geliat 50% obat kombinasi	35

DAFTAR LAMPIRAN

A. Tabel Hasil Penelitian Dan Perhitungan Penelitian	45
B. Analisi Data	47
C. Gambar Penelitian	55
D. Persetujuan Etik Penelitian	56

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kurkumin merupakan pigmen kuning yang ditemukan pada umbi akar (rhizoma) *Curcuma longa* (Aggarwal, 2003) dalam jumlah yang cukup besar yaitu 8, 4% dari berat rhizoma *Curcuma longa* (Komarawinata, 2006) . Kurkumin murni pertama kali diisolasi oleh Vogel Jr. dari *Curcuma longa* (kunyit) pada tahun 1842. Kurkumin merupakan senyawa yang bersifat non-polar sehingga bioavailabilitasnya rendah (Aggarwal, 2003). Selain itu, proses metabolisme dan eliminasi sistemik kurkumin terjadi dengan cepat menjadikan kurkumin cukup aman digunakan baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang (Anand *et al.*, 2007).

Berbagai penelitian tentang efek biologis kurkumin telah banyak dilakukan, salah satunya adalah sifat hepatoprotektor yang dibuktikan oleh Girish *et al.* tahun 2009 menggunakan mencit yang diinduksi parasetamol menunjukkan pemulihan enzim hepar seperti SGOT dan SGPT kembali pada nilai normal (Girish *et al.*, 2009). Efek terapi lain dari kurkumin seperti anti inflamasi (Marco *et al.*, 2014), anti-ulcerogenik (Kumar *et al.*, 2013), inhibisi enzim Sitokrom P450 (Wang, Z. *et al.*, 2014) dan anti mutagen (Zoubková *et al.*, 2015) sudah banyak diteliti. Penelitian Zhao *et al.* tahun 2011 juga menunjukkan adanya efek analgesik kurkumin pada mencit yang diinduksi dengan panas. Selain itu, penelitian interaksi kurkumin dengan natrium diklofenak juga telah dilakukan Marco *et al.* tahun 2014 dan menunjukkan hasil yang sinergis pada efek analgesik (Marco *et al.*, 2014).

Inflamasi atau peradangan merupakan respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh kerusakan jaringan, yang berfungsi untuk menghancurkan, mengurangi, atau mengurung agen penyebab jejas maupun jaringan yang rusak (Dorland, 2002). Pada kasus akut, inflamasi ditandai oleh tanda klasik berupa nyeri (dolor), panas (kolor), kemerahan (rubor), bengkak (tumor), dan hilangnya fungsi (functiolesia). Respon proteksi ini dapat dipicu oleh agen penyebab jejas

berupa mikroorganisme, trauma mekanis, zat-zat kimia dan pengaruh fisika. Fase akhir dari proses inflamasi terjadi penarikan protein plasma dan fagosit ke tempat cedera agar dapat mengisolasi agen yang masuk, membersihkan debris dan mempersiapkan jaringan untuk proses penyembuhan (Prince, 2006).

Analgesik merupakan sebutan untuk suatu bahan yang mengurangi nyeri tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran (Dorland, 2002). Analgesik terbagi menjadi dua kelompok utama yaitu golongan opioid dan golongan non-opioid. Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang selain memiliki efek analgesik, juga memiliki efek seperti opium (Gunawan, 2008). Analgesik opioid digunakan dalam penatalaksanaan nyeri sedang sampai berat (Prince, 2006). Analgesik non opioid sering kita sebut NSAID (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug) merupakan kelompok analgesika yang sering diresepkan diantaranya Asam mefenamat, Paracetamol, dan Ibuprofen. Penggunaan obat NSAID tidak terukur tentunya dapat menimbulkan berbagai efek samping diantaranya perdarahan saluran cerna dan gangguan trombosis (Syarif *et al.*, 2007).

Parasetamol merupakan salah satu obat golongan NSAID yang lebih sering digunakan sebagai analgesik dan antipiretik. Mekanisme kerja obat ini adalah menghambat sintesis prostaglandin di otak sehingga efek analgesik dan antipiretik yang lebih baik (Renner, 2007). Parasetamol merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan. Di Amerika, IMS Health tahun 2008 menyebutkan 24,6 milyar tablet parasetamol terjual pada tahun 2008 (Gerald, J., 2009). Namun, Lee pada tahun 2012 menyebutkan bahwa 51% gagal hati akut di Amerika terjadi akibat keracunan parasetamol (Lee, 2012). Mekanisme toksisitas parasetamol ini sangat erat hubungannya dengan pemberian parasetamol secara oral (Adam, 2008). Setelah dikonsumsi, 90% parasetamol di metabolisme oleh enzim Sitokrom P450 menjadi senyawa inaktif secara farmakologi seperti asam *glucoronik* dan *cystein*. Namun, 5% dari metabolisme parasetamol menjadi sebuah senyawa toxic berupa (NAPQI) *N-acetyl-p-benzpquinone* (Marta & Jerzy, 2014). Toksin ini dapat berikatan dengan sel sehingga menyebabkan kerusakan sel dan kematian sel hepar. Dalam keadaan normal, NAPQI berikatan dengan *glutathione* sehingga efek toksik dari parasetamol tidak terjadi (Adam, 2008).

Interaksi parasetamol secara teoritis berkaitan dengan penurunan kerja enzim Sitokrom P450 sehingga efek analgesik parasetamol meningkat dan efek hepatotoksik parasetamol menurun (Wang, Z. *et al.*, 2014 dan Girish *et al.*, 2009).

Isobologram merupakan metode yang umum digunakan untuk mengevaluasi kombinasi obat (Zhao *et al.*, 2004). Analisis isobologram dimulai dengan cara konsentrasi efektif dari masing-masing obat yang diaplikasikan sebagai agen tunggal kemudian diplotkan pada sumbu X dan Y (Zhao *et al.*, 2004). Dua titik ini kemudian dihubungkan sehingga membentuk garis linier yang disebut garis aditif. Selanjutnya, konsentrasi kombinasi kedua obat yang menghasilkan efektivitas yang sama diplotkan ke dalam grafik. Efek sinergis diindikasikan ketika titik plot berada di bawah garis aditif, efek aditif terjadi ketika plot obat kombinasi berada tepat di garis aditif, dan efek antagonis diindikasikan saat plot kombinasi berada diatas garis aditif (Zhao *et al.*, 2004).

Analisis isobologram ini telah digunakan dalam berbagai bidang kesehatan terutama terkait interaksi obat. Analisis ini telah digunakan dalam penelitian interaksi antar agen antioksidan (Wei-jing *et al.*, 2012), antikanker (Leonessa *et al.*, 1994), interaksi toxic (Ismael *et al.*, 2010), dan antimalaria (Fivle *et al.*, 2004). Uji sinergis antar agen analgesik menggunakan metode ini juga pernah dilakukan yaitu, kombinasi natrium diklofenak dan kurkumin pada penelitian Marco *et al.* (2014). Analisis ini membandingkan dosis obat sebagai agen tunggal dan dosis kombinasi obat untuk menentukan jenis interaksi suatu obat (Zhao *et al.*, 2004).

Menurut Penelitian Wang Z. *et al.* tahun 2014 dapat ditarik kesimpulan bahwa kurkumin mampu mengurangi efek hepatotoksik parasetamol dengan cara menghambat metabolisme parasetamol oleh Sitokrom P450 menjadi NAPQI. Namun, penelitian tentang efek analgesik kombinasi dari parasetamol saat dikombinasikan dengan kurkumin terhadap stimulus nyeri seperti asam asetat belum dilakukan. Sehingga, penelitian tentang efek analgesik kombinasi kurkumin dan parasetamol pada mencit yang diinduksi asam asetat menggunakan analisis isobologram perlu dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimanakah sifat kombinasi analgesik kurkumin dan parasetamol pada mencit yang diinduksi asam asetat?

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah mengetahui sifat kombinasi analgesik kurkumin dan parasetamol pada mencit yang diinduksi asam asetat.

1.4 Manfaat

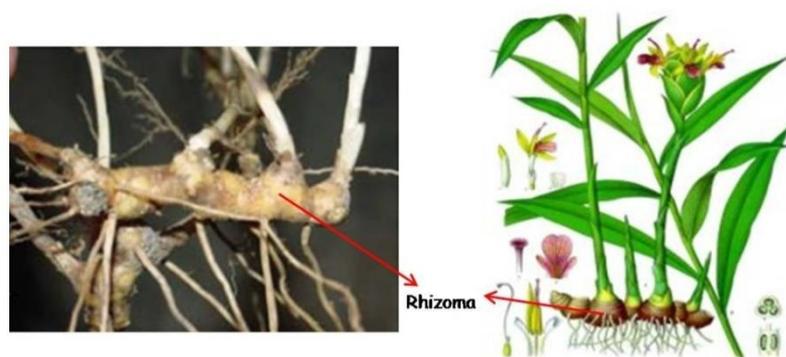
Diharapkan penelitian ini dapat diambil manfaatnya, antara lain:

1. Dapat dijadikan sebagai landasan teoritis tentang efektifitas analgesik kombinasi kurkumin dan parasetamol
2. Dapat dijadikan sebagai pendukung tercapainya visi dan misi Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

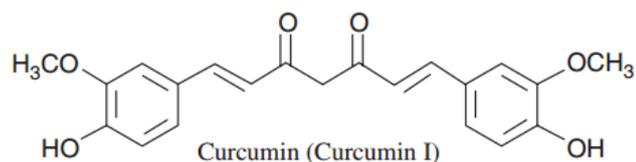
2.1 Kurkumin

Tanaman kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman herbal tahunan famili Zingiberaceae, ditanam dan diolah secara luas di Asia Selatan dan Tenggara. Rimpang (Rhizoma) tanaman ini adalah bagian paling bermanfaat untuk tujuan kuliner dan pengobatan (Aggarwal *et al.*, 2006). Rhizoma kunyit ini mengandung berbagai kandungan fitokimia diantaranya kurkumin, flavonoid, steroid, *Volatile oil*, serat, dan mineral lain (Iswantini *et al.*, 2011 dan Chattopadhyay *et al.*, 2004).



Gambar 2.1 Rhizoma Kunyit

Kurkumin adalah fitokimia yang memberikan warna kuning pada kunyit. Senyawa ini pertama kali diisolasi oleh Vogel Jr. 1842 dari rhizoma *Curcuma longa*. Kurkumin memiliki berbagai efek terapeutik diantaranya anti inflamasi (Pierro, 2013), anti-ulcerogenik (Kumar *et al.*, 2013), inhibisi enzim Sitokrom P450 (Wang, Z. *et al.*, 2014) dan anti mutagen (Zoubková *et al.*, 2015).



Gambar 2.2 Struktur Kimia Kurkumin

2.1.1 Farmakodinamik Kurkumin

Selama berabad-abad, kurkumin telah dikonsumsi sebagai bumbu makanan. Penyelidikan luas sekitar lima dekade terakhir menunjukkan bahwa kurkumin mampu mengurangi absorpsi dan meningkatkan metabolisme kolesterol pada tikus sehingga dapat menurunkan kolesterol, asam lemak, dan trigliserid pada toksisitas yang diinduksi alkohol. Kurkumin juga memiliki aktivitas antibakteri dan menunjukkan aktivitas antioksidan, antitumor, dan antikarsinogenesis (Chuttopadhyay *et al.*, 2004). Beberapa mekanisme kerja telah diajukan untuk menjelaskan efek analgesik kurkumin, salah satunya adalah aktivasi sistem monoamin desendens dan modulasi reseptor opioid (Zhao *et al.*, 2012).

Efek pengurangan absorpsi kolesterol kurkumin dapat menurunkan kolesterol darah, mencegah oksidasi LDL, menekan trombosis dan infark miokard, menekan gejala-gejala diabetes melitus tipe 2, artritis reumatoid, sklerosis multipel, dan penyakit alzheimer, menghambat replikasi virus HIV, meningkatkan penyembuhan luka, melindungi cedera hati, melindungi toksisitas dan fibrosis paru. Sebagai tambahan, terdapat banyak literatur yang mengusulkan bahwa kurkumin memiliki potensi dalam pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit lain (Aggarwal *et al.*, 2006).

Aktivitas penghambatan prostaglandin kurkumin juga telah diteliti memiliki efek terhadap edema kaki yang diinduksi karagenin pada tikus. Kurkumin juga efektif pada artritis yang diinduksi formalin. Selain itu, senyawa ini telah diteliti dapat menurunkan efek nyeri pada tikus yang diinduksi asam asetat (Aggarwal *et al.*, 2006).

2.1.2 Farmakokinetik Kurkumin

Uji klinis fase 1 telah menunjukkan bahwa kurkumin aman pada dosis yang besar (12 g/hari) pada manusia, tetapi menunjukkan bioavailabilitas yang buruk (Anand *et al.*, 2007). Alasan utama yang menyebabkan kadar plasma dan

jaringan kurkumin yang rendah adalah karena absorpsi yang buruk, metabolisme yang cepat, dan eliminasi sistemik yang cepat.

Untuk memperbaiki bioavailabilitas kurkumin, banyak pendekatan telah diambil, yaitu penggunaan obat pembantu (*adjuvant*) seperti piperin yang mengganggu glukuronidasi, penggunaan kurkumin liposomal, nanopartikel kurkumin, penggunaan kompleks fosfolipid kurkumin, dan penggunaan analog struktural kurkumin. Bioavailabilitas kurkumin yang tinggi mungkin akan membawa kurkumin sebagai agen terapeutik garis depan untuk pengobatan penyakit pada manusia (Anand *et al.*, 2007).

Kurkumin dimetabolisme menjadi kurkumin glukuronid dan kurkumin sulfat ketika diberikan secara oral. Ketika diberikan secara sistemik atau intraperitoneal, kurkumin dimetabolisme menjadi tetrahidrokurkumin, heksahidrokurkumin, dan heksahidrokurkuminol. Tetrahidrokurkumin telah ditunjukkan bekerja pada beberapa sistem dan tidak di sistem lain (Aggarwal *et al.*, 2006)

2.1.3 Interaksi Kurkumin dengan Obat Lain

Kurkumin memiliki efek dalam berbagai proses sintesis dan metabolisme di tubuh diantaranya inhibisi prostaglandin dan agen trombolitik dapat meningkatkan efek anti platelet warfarin (Abebe, 2012) dan meningkatkan efek analgesik natrium diklofenak (Marco *et al.*, 2014). Efek penghambatan enzim Sitokrom P450 oleh kurkumin juga dapat menyebabkan peningkatan efek samping amiodaron karena memperlambat proses eliminasi obat tersebut (Abebe, 2012).

2.2 Parasetamol

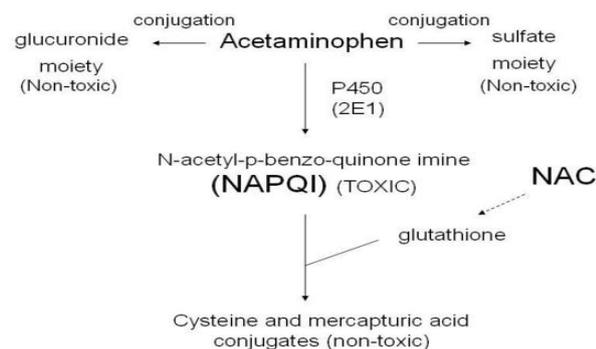
2.2.1 Farmakodinamik Parasetamol

Parasetamol merupakan salah satu obat NSAID yang lebih sering digunakan sebagai analgesik dan antipiretik. Obat ini adalah menghambat sintesis prostaglandin di otak sehingga efek analgesi dan antipiretik yang lebih baik (Renner, 2007). Penghambatan sintesis prostaglandin oleh parasetamol terjadi

karena penghambatan proses perubahan asam arakidonat (AA) oleh enzim siklooksigenasi (Marta & Jerzy, 2014).

Sel yang mengalami jejas akan mensintesis asam arakidonat dan peroksida untuk masuk dalam proses inflamasi (Regina, 2000). Asam arakidonat dimetabolisme oleh dua enzim yaitu enzim lipooksigenase (LOX) dan enzim siklooksigenase (COX). Enzim lipooksigenase (LOX) merubah asam arakidonat menjadi leukotrin yang bersifat bronkokonstriktor dan kemotaksis. Enzim siklooksigenase (COX) merubah asam arakidonat menjadi prostaglandin, tromboksan dan prostasiklin. Prostaglandin inilah metabolit asam arakidonat yang meningkatkan sensitivitas nosiseptor sehingga impuls nyeri dapat tercurus. Prostaglandin juga memiliki sifat lain yaitu hepatoprotektor dan vasodilator (Marta & Jerzy, 2014).

Semua obat golongan NSAID termasuk parasetamol bekerja menghambat perubahan asam arakidonat (AA) dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX). Penghambatan kerja enzim siklooksigenase (COX) menyebabkan prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin tidak terbentuk (Marta & Jerzy, 2014). Namun, parasetamol hanya dapat bekerja baik dalam menghambat enzim siklooksigenase pada kadar peroksidase yang rendah sehingga mekanisme kerja analgesik parasetamol masih sulit untuk dijelaskan (Regina, 2000).



Gambar 2.3 Metabolisme Parasetamol

2.2.2 Farmakokinetik Parasetamol

Kadar tertinggi parasetamol di sirkulasi darah ditemukan kira-kira 2 jam setelah pemberian peroral (Syarif *et al.*, 2007). Waktu paruh dari obat ini dalam

plasma adalah 1-3 jam setelah pemberian peroral (Tan dan Kirana, 2007). Setelah dikonsumsi, 90% parasetamol di metabolisme menjadi inaktif secara farmakologi seperti asam glucoronik dan cystein. Namun, 5% dari metabolisme parasetamol menjadi sebuah senyawa toxic berupa N-acetyl-p-benzpquinone. Toxin ini dapat menyebabkan disfungsi renal dan kegagalan sistim hepatic (Marta & Jerzy, 2014).

2.2.3 Efek Samping Parasetamol

Efek samping yang dapat terjadi meliputi lesi tubulus renal, eritematous, ulcer pada mulut dan gangguan hepar. Parasetamol memiliki indeks terapi yang luas. Namun, toksisitas yang ditimbulkan sulit dideteksi. (Katzung, 2012)

2.2.4 Dosis Parasetamol

Dosis parasetamol pada umumnya berkisar antara 325 sampai 650 mg setiap 4-6 jam atau 1000 mg setiap 6 – 8 jam per oral atau suposituri. Pada balita kurang dari 1 bulan diberikan dosis sebesar 10 – 15 mg/kg/dosis setiap 6 sampai 8 jam sesuai kebutuhan. Pada balita lebih dari 1 bulan samapai 12 tahun 10 -15 mg/Kg/dosis setiap 4 sampai 6 jam bila perlu. (maksimal 5 dosis dalam 24 jam).

2.2.5 Sediaan Parasetamol

Sediaan parasetamol bervariasi suposituri, tablet, sirup, dan kaplet. Takaran pada sediaan umumnya 120 mg, 325 mg, 500 mg, dan 650 mg. Berbagai variasi sediaan parasetamol berguna untuk memudahkan terapi kasus khusus dan kasus pediatri.

2.2.6 Interaksi Parasetamol dengan Obat lain

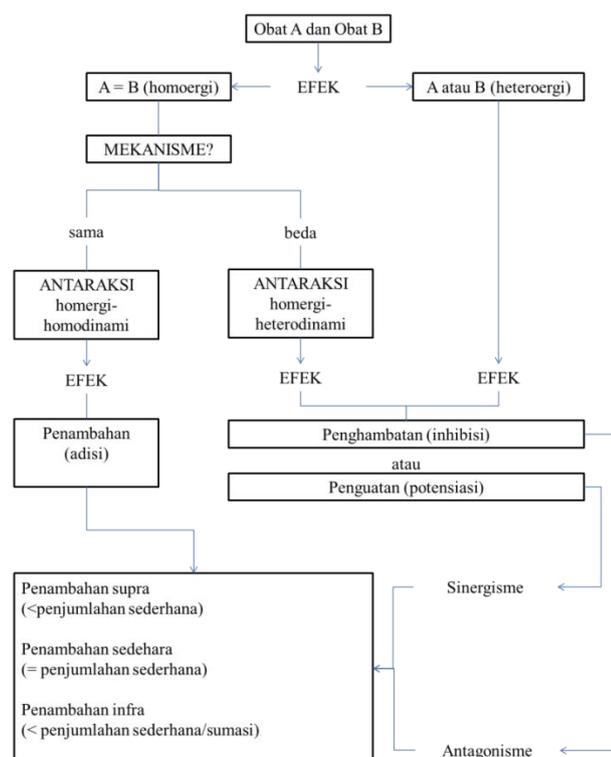
Parasetamol, seperti NSAID yang lain, memiliki beberapa interaksi obat yang penting berkaitan dengan penghambatan sintesis prostaglandin (Katzung, 2012). Penghambatan ini mungkin menimbulkan menurunnya ekskresi Natrium, dan menstimulasi hipersensitivitas sehingga menurunkan respon anti hipertensi ACE inhibitor, angiotensin II reseptor bloker, dan furosemid. Penurunan

tromboksan juga mempengaruhi fungsi platelet sehingga resiko perdarahan pada penggunaan inhibitor platelet pada golongan SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitor) (Katzung, 2012).

2.3 Interaksi obat

2.3.1 Pengertian Umum

Intraksi terjadi ketika efek dari satu obat diubah oleh adanya obat, obat herbal, makanan, minuman, atau agen kimia lingkungan lainnya (Nika, 2015). Interaksi obat ini dapat efek yang menguntungkan atau dapat berupa efek yang merugikan. Interaksi obat dianggap penting secara klinik jika berakibat meningkatkan toksisitas dan/atau mengurangi efektivitas obat (Syarif *et al.*, 2007). Hal ini bisa terjadi akibat peningkatan kadar obat dalam plasma sehingga efek samping obat muncul atau penurunan kadar obat dalam plasma sehingga efek obat tidak optimal (Gitawati, 2008). Sehingga interaksi tersebut dapat bersifat potensiasi atau antagonis (POM, 2013)



Gambar. 2.4 interaksi obat berdasarkan perubahan efek (Donatus, 1995)

Donatus (1994) menyebutkan interaksi obat dengan istilah antaraksi obat. Terdapat beberapa istilah yang menjelaskan interaksi obat, yaitu homoergi (sepasang obat menimbulkan efek yang sama), heteroergi (sepasang obat hanya salah satu yang menyebabkan efek tertentu), homodinami (sepasang obat homoergi dengan mekanisme kerja yang sama), heterodinami (sepasang obat homoergi dengan mekanisme kerja yang berbeda). Berdasarkan sifat tersebut, interaksi obat dibagi menjadi antaraksi homoergi-homodinami, homoergi-heterodinami dan antaraksi heteroergi (Donatus, 1995).

2.3.2 Penggolongan Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat dapat dibedakan menjadi 3 mekanisme, yaitu : (1) inkompatibilitas, (2) interaksi farmakokinetik, (3) interaksi farmakodinamik (Syarif *et al.*, 2007).

a. Inkompatibilitas

Inkompatibilitas ini terjadi diluar tubuh (sebelum obat diberikan) antar dua obat yang dicampurkan. Percampuran ini menyebabkan interaksi langsung secara fisik atau kimia, yang hasilnya bisa berupa endapan, perubahan warna, atau perubahan lain yang mungkin tidak terlihat. Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat (Syarif *et al.*, 2007).

b. Interaksi farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik terjadi apabila satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lain. Dengan demikian interaksi ini meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia (dalam tubuh) untuk dapat menimbulkan efek farmakologinya (POM, 2013). Interaksi farmakokinetik tidak dapat diestrapolasikan ke obat lain yang tergolong dengan obat yang berinteraksi (Syarif *et al.*, 2007). Interaksi farmakokinetik pada proses absorpsi dapat berupa perubahan suasana kimia saluran cerna, perubahan flora normal, dan kompetisi transporter pada saluran cerna. Pada proses distribusi, interaksi

obat farmakodinamik bisa terjadi akibat pergeseran ikatan protein plasma dan kompetisi transporter membran (Syarif *et al.*, 2007).

c. Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi obat yang bekerja pada sistem reseptor atau sistem fisiologis yang sama sehingga terjadi efek aditif, sinergistik atau antagonis tanpa terjadi perubahan kadar obat dalam plasma (Syarif *et al.*, 2007). Pada umumnya, interaksi yang terjadi dengan suatu obat akan terjadi juga dengan obat sejenisnya (POM, 2013). Interaksi obat dalam proses metabolisme dapat berupa hambatan metabolisme obat (hambatan isoenzim P450), induksi metabolisme obat (POM, 2013), perubahan aliran darah ke hepar dan gangguan ekskresi empedu (Syarif *et al.*, 2007). Sedangkan pada proses ekskresi dapat terpengaruh akibat kerusakan ginjal karena efek obat (Syarif *et al.*, 2007), kompetisi ekskresi aktif tubulus dan perubahan suasana kimia urin (POM, 2013).

2.4 Interaksi Kurkumin dan Parasetamol

Berbagai penelitian telah mengungkap hubungan efek terapeutik kurkumin dengan parasetamol. Salah satunya adalah pengurangan efek hepatotoksik parasetamol yang di buktikan oleh Kanjana *et al.* tahun 2013. Penelitian ini menyebutkan bahwa sel hepar menunjukkan arsitektur yang normal pada pemberian kurkumin bersamaan dengan parasetamol. Pada kelompok kontrol yang diberikan parasetamol saja meninjjikkan gambaran nekrosis yang luas (Kanjana *et al.*, 2013). Penelitian Girish *et al.* tahun 2009 menggunakan mencit yang diinduksi parasetamol juga menunjukkan pemulihan enzim hepar seperti SGOT dan SGPT kembali pada nilai normal (Girish *et al.*, 2009).

Penurunan hepatotoksik parasetamol ini diperkirakan akibat efek inhibisi enzim Sitokrom P450 (Wang, Z. *et al.*, 2014). Penurunan enzim ini menyebabkan pengurangan metabolisme parasetamol menjadi senyawa toxic berupa (NAPQI) *N-acetyl-p-benzpquinone* (Marta & Jerzy, 2014). NAPQI mampu berikatan

dengan makromolekul sel sehingga menyebabkan kerusakan sel dan kematian sel hepar. Dalam keadaan normal, NAPQI berikatan dengan *glutathione* sehingga efek toksik dari parasetamol tidak terjadi (Adam, 2008). Turunnya jumlah NAPQI ini akan menurunkan stress oksidatif dan nekrosis sel terutama sel hepar (Adam, 2008).

2.5 Sensasi Nyeri

Nyeri merupakan perasaan yang tidak menyenangkan disertai dengan kesadaran pengalaman yang tidak enak. Ini merupakan reaksi terhadap pesan dimana kerusakan organisme mengancam atau telah terjadi (nosiseptif) (Sherwood, 2007 & Hartwig dan Wilson, 2002). Nyeri merupakan salah satu gejala yang membawa pasien dengan kelainan muskuloskeletal mencari pertolongan. Nyeri lebih bersifat subyektif sehingga menyulitkan untuk membuat suatu batasan ([National Research Council](#), 2009)

Reseptor menghantarkan nyeri viseral, nyeri dalam dan nyeri kulit superfisial. Nyeri superfisial dirasakan dalam dua tahap: terdapat sensasi nyeri awal yang tajam, yang pada kebanyakan kasusu merangsang refleksi lari atau melarikan diri dan sakit yang terus menerus dalam satu detik (0,5-1 detik kemudian), yang membangkitkan perlindungan pada bagian yang rusak. Reseptor nyeri adalah ujung saraf yang bebas, yang tidak dapat beradaptasi terhadap stimulus nyeri, seperti dicontohkan dengan sakit gigi yang tidak mereda, karena kalau tidak, kerusakan akan diabaikan (Dafny, 2000b).

Rasa nyeri dapat dibagi menjadi dua rasa nyeri utama: rasa nyeri cepat dan rasa nyeri lambat. Bila diberikan stimulus nyeri, maka rasa nyeri cepat timbul dalam waktu kira-kira 1 detik, sedangkan nyeri lambat timbul setelah 1 detik atau lebih dan perlahan-lahan bertambah selama beberapa menit (Guyton & Hall, 1997)

Rasa nyeri cepat diprantarai oleh jalur neospinotalamus, sedangkan rasa nyeri lambat diprantarai oleh jalur paleospinotalamus (Fein, 2012). Rasa nyeri cepat juga digambarkan dengan banyak nama, seperti nyeri tajam, rasa nyeri tertusuk, rasa nyeri akut, dan rasa nyeri elektrik. Jenis rasa nyeri ini akan terasa

bila sebuah jarum ditusukkan ke dalam kulit, bila kulit tersayat pisau atau bila kulit terbakar secara akut. Rasa nyeri ini juga akan terasa bila subjek mendapatkan syok elektrik. Kulit menghantarkan rasa nyeri cepat yang tidak akan terasa di sebagian besar jaringan di dalam tubuh (Guyton & Hall, 1997).

Rasa nyeri lambat juga mempunyai banyak nama, seperti rasa nyeri terbakar lambat, nyeri pegal, nyeri berdenyut-denyut, nyeri mual, dan nyeri kronik. Jenis rasa nyeri ini biasanya dikaitkan dengan kerusakan jaringan. Rasa nyeri dapat berlangsung lama, menyakitkan dan dapat menjadi penderitaan yang tak tertahan. Rasa nyeri ini dapat terasa di kulit dan hampir semua jaringan dalam atau organ (Guyton & Hall, 1997).

Kemampuan dalam merasakan nyeri disebut nosisepsi. Nosisepsi ini terdiri dari empat proses: transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Transduksi nyeri adalah proses rangsangan yang mengganggu menimbulkan aktivitas listrik di reseptor nyeri. Transmisi nyeri adalah proses penyaluran impuls nyeri dari tempat transduksi, melewati saraf perifer, sampai ke medula spinalis dan neuron-neuron pemancar yang naik dari medula spinalis ke otak. Modulasi nyeri melibatkan aktivitas saraf melalui jalur-jalur saraf desendens dari otak yang dapat memengaruhi transmisi nyeri setinggi medula spinalis. Akhirnya, persepsi nyeri adalah pengalaman subjektif nyeri yang dihasilkan oleh aktivitas transmisi nyeri oleh saraf (Sherwood, 2011).

Transduksi adalah suatu proses rangsangan yang mengganggu menyebabkan depolarisasi nosiseptor dan memicu impuls nyeri. Salah satu kemungkinan mekanisme transduksi adalah pengaktifan nosiseptor oleh zat-zat kimia yang dibebaskan dari sel yang rusak atau disintesis di tempat cedera akibat terpapar bahan iritan seperti formalin dan asam asetat. Zat-zat kimia ini meliputi ion kalium, histamin, bradikinin, dan prostaglandin. Selain zat-zat kimia yang dibebaskan dari sel yang rusak atau disintesis di tempat cedera, nosiseptor itu sendiri mengeluarkan zat-zat kimia yang meningkatkan kepekaan terhadap nyeri, termasuk substansi P. Obat-obat yang menghambat zat-zat kimia ini, seperti kortikosteroid dan obat antiinflamasi nonsteroid dapat mengurangi nyeri (Sherwood, 2011).

SSP memiliki beragam mekanisme untuk memodulasi dan menekan impuls nyeri. Jalur-jalur desendens serat eferen dari korteks serebri ke medula spinalis dapat menghambat atau memodifikasi impuls nyeri yang datang yang melibatkan substantia gelatinosa tanduk dorsal. Sistem analgesik dari SSP mempunyai efek penekan nyeri inheren yang menekan penyaluran impuls nyeri sewaktu nyeri tersebut masuk ke medula spinalis. Sistem analgesik ini menekan nyeri dengan menghambat pelepasan substantia P dari ujung serat nyeri aferen (Sherwood, 2011).

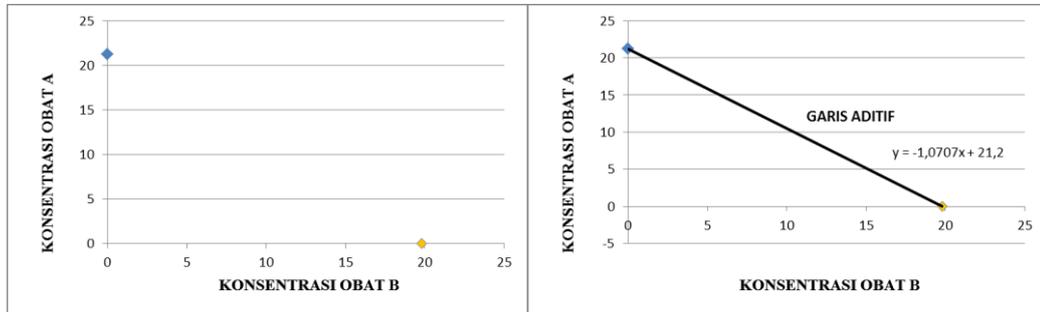
Serotonin, norepinefrin, peptida-peptida opioid di semua bagian yang terlibat dalam modulasi nyeri, yaitu endorfin, enkefalin, dan dinorfin, diketahui terlibat dalam inhibisi impuls nyeri yang datang. Opiat-opiat endogen ini berfungsi sebagai neurotransmitter sistem analgesik ini. Opiat-opiat endogen ini dibebaskan dari jalur analgesik desendens dan berikatan dengan reseptor opiat di ujung serat nyeri aferen. Pengikatan ini menekan pelepasan substansi P melalui inhibisi prasinaps sehingga transmisi lebih lanjut impuls nyeri dihambat (Sherwood, 2011).

2.6 Isobologram

Isobologram merupakan salah satu metode untuk mengevaluasi kinerja obat-obat kombinasi. Evaluasi interaksi antar obat ini biasa dilakukan dengan uji eksperimental. Perhitungan ini kemudian dianalisis sehingga interaksi obat-obat dalam percobaan tersebut merupakan interaksi sinergis, additif atau antagonis. Analisis ini akan membantu dalam penentuan interaksi farmakologi antar obat-obat yang dikombinasikan (Tallarida, 2006).

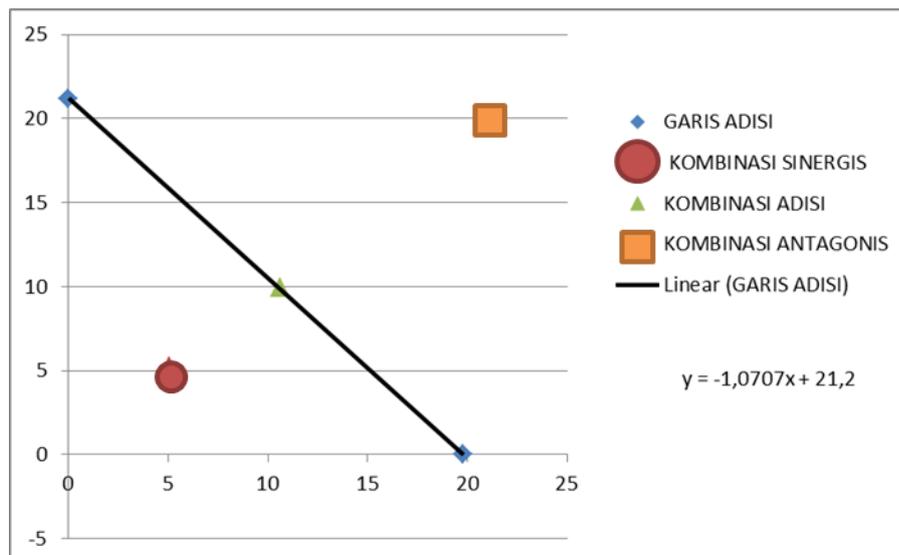
Isobologram menampilkan interaksi dari dua obat (obat A dan obat B) dalam bentuk grafik (Fraser, 1872). Pertama, membuat dua garis koordinat (sumbu x dan sumbu y) yang melambangkan konsentrasi dua obat yang dikombinasikan (obat A dan Obat B). Kemudian, membuat dua buah titik yang mempresentasikan konsentrasi obat A dan obat B dalam pemberian agen tunggal saat mencapai efek yang sama (dalam uji efek analgesik digunakan %ase

proteksi). Selanjutnya dua titik tersebut dihubungkan dengan sebuah garis linier yang disebut garis aditif (Zhao *et al.*, 2004).



Gambar. 2.5 Contoh pembuatan garis aditif dalam analisis isobologram

Langkah selanjutnya adalah pengujian konsentrasi kombinasi dua obat yang menunjukkan efek (%ase proteksi) yang sama saat pemberian obat sebagai agen tunggal. Pengujian konsentrasi ini dapat dilakukan dengan menentukan konsentrasi salah satu obat kemudian membuat variasi konsentrasi pada obat yang lain atau membuat variasi konsentrasi pada kedua obat dengan perbandingan yang sama. Setelah didapatkan konsentrasi kombinasi dua obat yang memiliki efek (%ase proteksi) yang sama, konsentrasi kombinasi kemudian diplotkan (sesuai koordinat x dan y) pada grafik isobologram yang sebelumnya dibuat (Zhao *et al.*, 2004).



Gambar. 2.6 Plot kombinasi obat dan jenis interaksi obat

Penilaian interaksi didasarkan pada letak plot kombinasi terhadap garis aditif. Plot kombinasi berada dibawah garis aditif menunjukkan interaksi sinergistik (saling menguatkan) antara dua obat. Plot kombinasi berada dalam garis aditif menunjukkan bahwa efek tambah pada kombinasi obat dikarenakan penambahan konsentrasi. Plot kombinasi berada di atas garis aditif mengindikasikan efek antagonis (saling melemahkan) antar dua obat (Zhao *et al.*, 2004).

2.7 Metode Uji Efek Analgesik

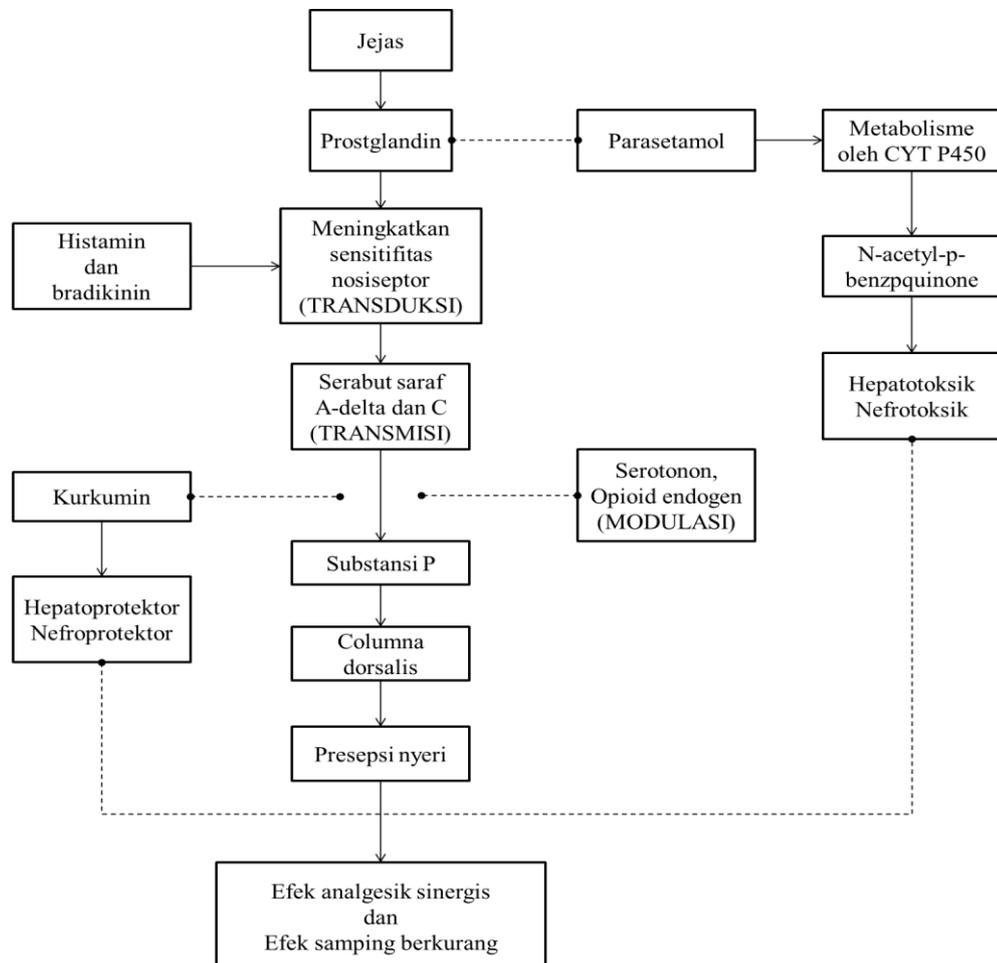
2.7.1 Metode Refleks Geliat

Obat uji dinilai kemampuannya dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi secara (pemberian asam asetat secara intraperitoneal) pada hewan percobaan mencit (Kelompok Kerja Phytomedica, 1993). Manifestasi nyeri akibat pemberian perangsang nyeri asam asetat intraperitonium akan menimbulkan refleks respon geliat (writhing) yang berupa tarikan kaki ke belakang, penarikan kembali abdomen (retraksi) dan kejang tetani dengan membengkokkan kepala dan kaki belakang (Shivaji, 2012). Metode ini dikenal sebagai *Writhing Reflex Test* atau *Abdominal Constriction Test* (Wuryaningsih, 1996). Frekuensi gerakan ini dalam waktu tertentu menyatakan derajat nyeri yang dirasakannya (Kelompok Kerja Phytomedica, 1993). Metode ini tidak hanya sederhana dan dapat dipercaya tetapi juga memberikan evaluasi yang cepat terhadap jenis analgesik perifer (Gupta *et al.*, 2003).

2.7.2 Metode Induksi Termal

Metode ini cocok untuk evaluasi analgesik sentral (Gupta *et al.*, 2003). Pada metode ini hewan percobaan diletakkan dalam *beaker glass* di atas plat panas (*hot-plate*) ($56 \pm 1^{\circ}\text{C}$) sebagai stimulus nyeri. Hewan percobaan akan memberikan respon terhadap nyeri dengan menggunakan atau menjilat kaki depan. Peningkatan waktu reaksi yaitu waktu antara pemberian stimulus nyeri dan terjadinya respon dapat dijadikan parameter untuk evaluasi aktivitas analgesik (Adeyemi, 2001).

2.8 Kerangka Konsep



Keterangan:

● - - - - ● : Menghambat

Gambar 2.7 Kerangka Konsep Penelitian

Kerangka konsep penelitian diatas menunjukkan interaksi farmakodinamik antara kurkumindan parasetamol dalam proses presepsi nyeri. Kerangka konsep tersebut menunjukkan bahwa parasetamol dapat menghambat proses transduksi nyeri dengan cara mengurangi pembentukan prostaglandin sehingga nosiseptor tidak tersensitisasi untuk mencetuskan impuls nyeri. Kurkumin mengurangi rasa nyeri dengan cara menghambat substansi P masuk kedalam columna dorsalis sehingga impuls nyeri yang dihantarkan oleh serabut saraf C terhambat.

2.9 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah kombinasi parasetamol dan kurkumin mempunyai efek sinergistik dalam meredakan nyeri (efek analgesik).

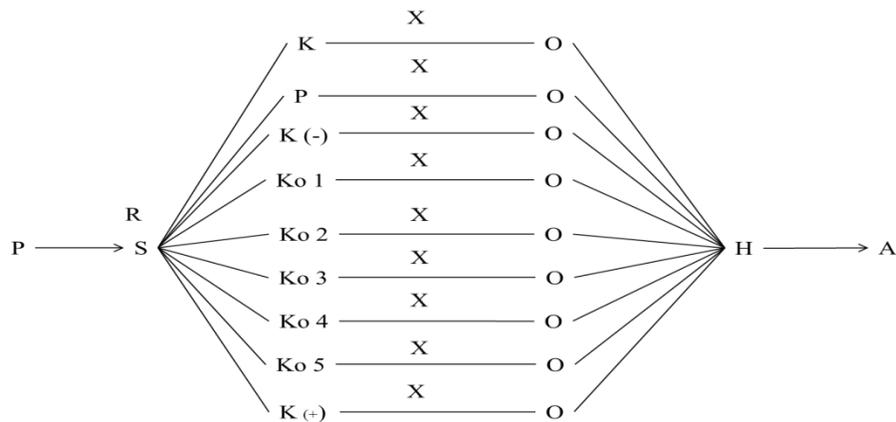
BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah *true experimental* dengan rancangan *posttest only control group* yaitu penelitian menggunakan metode sampling secara random dan pengambilan data variabel kontrol hanya dilakukan setelah perlakuan. Dalam rancangan ini, dilakukan randomisasi, artinya pengelompokan anggota-anggota kelompok kontrol dan kelompok eksperimen dilakukan berdasarkan acak atau random. Kemudian dilakukan intervensi (X) pada kelompok eksperimen. Setelah beberapa waktu dilakukan *posttest* (O) pada kedua kelompok tersebut. Dengan cara ini, memungkinkan peneliti mengukur pengaruh perlakuan (intervensi) pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok tersebut dengan kelompok kontrol (Notoatmodjo, 2012: 58-60).

3.2 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah *true experimental* dengan rancangan *posttest only control group* yaitu penelitian menggunakan metode sampling secara random dan pengambilan data variabel kontrol hanya dilakukan setelah perlakuan. Secara skematis rancangan penelitian ini dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 3.1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

P : populasi

S : sampel

R : randomisasi

K(-) : kontrol negatif yang diberi CMC 0,5% 2,5 µl/gBB per oral

Ko 1 : kelompok perlakuan yang diberi kombinasi parasetamol 4200 µg / 20grBB per oral dan kurkumin 835 µg / 20grBB per oral

Ko 2 : kelompok perlakuan yang diberi kombinasi parasetamol 2100 µg / 20grBB per oral dan kurkumin 417,5 µg / 20grBB per oral

Ko 3 : kelompok perlakuan yang diberi kombinasi parasetamol 1050 µg / 20grBB per oral dan kurkumin 208,8 µg / 20grBB per oral

Ko 4 : kelompok perlakuan yang diberi kombinasi parasetamol 530 µg / 20grBB per oral dan kurkumin 104,4 µg / 20grBB per oral

Ko 5 : kelompok perlakuan yang diberi kombinasi parasetamol 265 µg / 20grBB per oral dan kurkumin 52,2 µg / 20grBB per oral

K(+) : kontrol positif yang diberi aspirin 65 µg/gBB per oral

P : kelompok perlakuan yang diberi parasetamol 4200 µg / 20grBB per oral

K : kelompok perlakuan yang diberi kurkumin 835 µg / 20grBB per oral

X : induksi asam asetat 0,6% 0,5 cc secara intrapretoneal

O : observasi/post-test

H : hasil

A : analisis data

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dan Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember. Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Oktober - November 2015.

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) albino sebagai hewan coba. Besar sampel diperoleh melalui rumus Federer sebagai berikut:

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

t= jumlah kelompok perlakuan

r= besar sampel tiap kelompok

berdasarkan rumus di atas, besar sampel untuk masing-masing kelompok pada penelitian ini minimal 3 ekor. Jadi, besar sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 27 ekor mencit yang terbagi dalam 6 kelompok dengan jumlah sama besar. Sampel yang dipakai pada penelitian ini harus memenuhi kriteria sebagai berikut:

1. mencit albino
2. mencit jenis kelamin jantan
3. mencit dengan berat badan 20-30 gram
4. mencit berumur 2-3 bulan
5. mencit dalam keadaan sehat.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah mencit yang sakit setelah perlakuan.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas adalah variabel yang mempengaruhi variabel terikat (Sugiyono, 2001). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kombinasi parasetamol dan kurkumin.

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas (Sugiyono, 2001). Variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah refleks geliat

mencit terhadap stimulus nyeri berupa kontraksi abdomen dan tarikan kaki kebelakang.

3.6 Definisi Operasional

Untuk membatasi ruang lingkup atau variabel-variabel yang diteliti, perlu sekali variabel tersebut diberi batasan atau “definisi operasional”. Definisi operasional juga bermanfaat untuk mengarahkan kepada pengukuran atau pengamatan terhadap variabel-variabel yang bersangkutan (Notoatmodjo, 2012: 85). Definisi operasional dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Parasetamol

Parasetamol termasuk obat anti-inflamasi nonsteroid derivat para amino fenol yang dibeli dari toko bahan kimia dan obat lokal. Pada penelitian ini, dosis parasetamol yang diberikan pada mencit adalah dosis yang menunjukkan proteksi 50% sesuai penelitian Lahoti tahun 2014 yaitu 4200 µg kemudian diturunkan menjadi 2100 µg; 1050 µg; 530 µg; dan 265 µg.

2. Kurkumin

Kurkumin adalah salah satu senyawa kurkuminoid yang terkandung dalam rimpang tanaman famili Zingiberaceae. Kurkumin ini didapat dari Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi. Pada penelitian ini, dosis kurkumin yang diberikan pada mencit adalah dosis yang menunjukkan proteksi 50% sesuai penelitian Fraid J al-Tahan tahun 2014 yaitu 835 µg kemudian diturunkan menjadi 417,5µg; 208,8 µg; 104,4 µg; dan 52,2 µg.

3. Kombinasi obat

Kombinasi obat dalam penelitian ini adalah kombinasi parasetamol dan kurkumin sesuai penelitian Lahoti tahun 2014 dan Fraid J al-Tahan tahun 2014 yaitu:

- a. 4200 μg mg parasetamol dan 835 μg kurkumin = 5035 μg kombinasi
- b. 2100 μg parasetamol dan 417,5 μg kurkumin = 2517,5 μg kombinasi
- c. 1050 μg parasetamol dan 208,8 μg kurkumin = 1258,8 μg kombinasi
- d. 530 μg parasetamol dan 104,4 μg kurkumin = 634,4 μg kombinasi
- e. 265 μg parasetamol dan 52,2 μg kurkumin = 317,2 μg kombinasi

4. Aspirin

Aspirin merupakan salah satu obat golongan NSAID yang digunakan sebahagai kontrol positif pada penelitian ini. Aspirin didapatkan dari apotek atau toko bahan kimia lokal. Aspirin diberikan pada dosis 65 $\mu\text{g}/\text{gBB}$ per oral.

5. Asam asetat 0,6%

Asam asetat 0,6% bahan kimia yang digunakan sebagai pencetus rasa nyeri yang didapatkan dari toko bahan kimia lokal. Asam asetat 0,6% diberikan 27 menit setelah pemberian obat kombinasi, aspirin, dan CMC 0,5%.

6. Respon mencit

Respon mencit adalah reaksi yang ditunjukkan oleh mencit berupa geliat atau kontraksi abdomen setelah mendapatkan rangsangan nyeri berupa injeksi asam asetat 0,6% 0,5 cc secara intrapretoneal selama 10 menit pertama.

7. Sampel penelitian

Hewan coba yang digunakan sebagai sampel penelitian adalah mencit albino yang berjenis kelamin jantan, berusia 2-3 bulan, dan dalam keadaan sehat. Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 27 ekor mencit yang terbagi dalam 6 kelompok dengan jumlah sama besar.

8. Waktu pengamatan dan pengukuran

Pengamatan pengukuran dilaksanakan dalam waktu tiga puluh menit setelah mencit diberi perlakuan. Pengamatan dilakukan selama 10 menit. Pemberian waktu tiga puluh menit setelah perlakuan bertujuan untuk memberikan waktu bagi absorpsi bahan uji.

3.7 Alat dan Bahan

3.7.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain:

1. neraca elektrik
2. kandang mencit
3. labu tentukur
4. sonde lambung
5. disposable syringe 1 ml
6. penghitung waktu (*stopwatch*)
7. mortal dan pastel
8. bunsen

3.7.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain:

1. kurkumin
2. bubuk parasetamol
3. bubuk aspirin
4. aquades steril
5. CMC (*carboxymethyl cellulose*) 0,5%
6. Asam asetat 0,6% 0,5 cc

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Tahap Persiapan sampel

Mencit diberi perlakuan sebagai berikut.

1. Mencit diadaptasikan dengan lingkungan kandang di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember selama 3 hari.
2. Mencit diberi makanan standar dan minuman setiap hari.
3. Pada hari pengujian mencit ditimbang dan kemudian dikelompokkan secara random menjadi 7 kelompok dengan jumlah sama besar.

3.8.2 Tahap Konversi Dosis

Penelitian ini dilakukan pada mencit sebagai hewan coba sehingga harus dilakukan konversi dosis kurkumin dan parasetamol untuk mencit. Berdasarkan penelitian Fraid J. Al-Tahan (2014), dosis kurkumin yang mempunyai 50% proteksi analgesik pada tikus adalah 29,8 mg/kgBB. Jadi dosis kurkumin yang dapat diberikan untuk mencit adalah 835 μ g/20gBB. Dosis ini kemudian diturunkan sesuai deret ukur 1, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, dan $\frac{1}{16}$. Pada penelitian Lahoti (2014), dosis parasetamol yang mempunyai 50% proteksi analgesiknya pada tikus adalah 151 mg/KgBB. Dosis ini kemudian konveris menjadi 4200 μ g / 20grBB mencit dan diturunkan sesuai deret ukur 1, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{8}$, dan $\frac{1}{16}$ dari dosis awal (Fraid J Al-Tahan, 2014 dan Lahoti, 2014). Dosis aspirin untuk orang dewasa sebagai analgesia dan antipiresis adalah 325-650 mg setiap 4 jam per oral (Burke et al., 1990: 690). Jika diambil dosis 500 mg dan dikonversikan untuk mencit, maka dosisnya adalah 65 μ g/gBB.

3.8.3 Tahap Pembuatan Obat Kombinasi

Penelitian ini menggunakan senyawa kurkumin yang didapatkan dari Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember dalam sejumlah 15mg bentuk serbuk sehingga perlu dilarutkan kedalam CMC. Serbuk kurkumin 15mg dilarutkan kedalam CMC sampai homgen sampai membentuk larutan yang memiliki

konsentrasi kurkumin $835 \mu\text{g} / 0,25 \text{ ml}$ sejumlah $3,59 \text{ ml}$. Larutan ini kemudian dipindahkan ke tabung pengenceran sebanyak $2,5 \text{ ml}$ untuk dijadikan larutan awal. Larutan awal ini kemudian diambil kedalam spuit dan ditandai sebagai larutan kurkumin KO1. Sisa larutan dalam tabung pengenceran diencerkan dua kali lipat sehingga terbentuk larutan yang memiliki konsentrasi $417,5 \mu\text{g} / 0,25 \text{ ml}$ untuk digunakan sebagai larutan kurkumin KO2 dan kuekumin ED 50. Sisa larutan dalam tabung diencerkan kembali dua kali lipat sehingga menjadi larutan yang memiliki konsentrasi $208,75 \mu\text{g} / 0,25 \text{ ml}$ dan ditandai sebagai larutan kurkumin KO3. Sisa larutan dalam tabung diencerkan kembali dua kali lipat sehingga terbentuk larutan yang memiliki konsentrasi $104,375 \mu\text{g} / 0,25 \text{ ml}$ dan digunakan sebagai larutan kurkumin KO4. Sisa larutan dalam tabung pengenceran diencerkan dua kali lipat sehingga terbentuk larutan yang memiliki konsentrasi $52,1875 \mu\text{g} / 0,25 \text{ ml}$. Dan digunakan sebagai larutan kurkumi KO5.

Parasetamol yang digunakan dalam penelitian ini didapatkan dari apotek lokal dalam sediaan kaplet 500 mg . Sehingga perlu digerus dan dilarutkan dalam CMC sebanyak $29,76 \text{ ml}$ untuk membuat larutan berkonsentrasi $4200 \mu\text{g} / 0,25 \text{ ml}$ dan digunakan sebagai larutan parasetamol KO1. Sisa larutan dalam tabung pengenceran diencerkan dua kali lipat sehingga terbentuk larutan yang memiliki konsentrasi $2100 \mu\text{g} / 0,25 \text{ ml}$ untuk digunakan sebagai larutan parasetamol KO2 dan parasetamol ED 50. Sisa larutan dalam tabung diencerkan kembali dua kali lipat sehingga menjadi larutan yang memiliki konsentrasi $1050 \mu\text{g} / 0,25 \text{ ml}$ dan ditandai sebagai larutan parasetamol KO3. Sisa larutan dalam tabung diencerkan kembali dua kali lipat sehingga terbentuk larutan yang memiliki konsentrasi $525 \mu\text{g} / 0,25 \text{ ml}$ dan digunakan sebagai larutan parasetamol KO4. Sisa larutan dalam tabung pengenceran diencerkan dua kali lipat sehingga terbentuk larutan yang memiliki konsentrasi $262,5 \mu\text{g} / 0,25 \text{ ml}$. Dan digunakan sebagai larutan parasetamol KO5.

3.8.4 Tahap Percobaan

1. Pada saat hari pengujian mencit dipuasakan selama 3-4 jam sebelum perlakuan dan diadaptasikan terlebih dahulu di Laboratorium Biomed Fakultas Farmasi.
2. Masing-masing kelompok perlakuan (Ko 1, 2, 3, 4, dan 5) diberikan dosis kombinasi dosis parasetamol dan kurkumin sesuai dengan rancangan penelitian.
3. Kelompok kontrol negatif diberi CMC 0,5% 2,5 µl/gBB per oral. Semuanya diberikan secara oral dengan sonde lambung. Kontrol positif diberi aspirin 65 µg/gBB peroral.
4. Tiga puluh menit kemudian mencit diberika asam asetat 0,6% 0,5 cc dan diamati refleks geliat dan kontraksi abdomennya selama 10 menit

3.9 Analisis Data

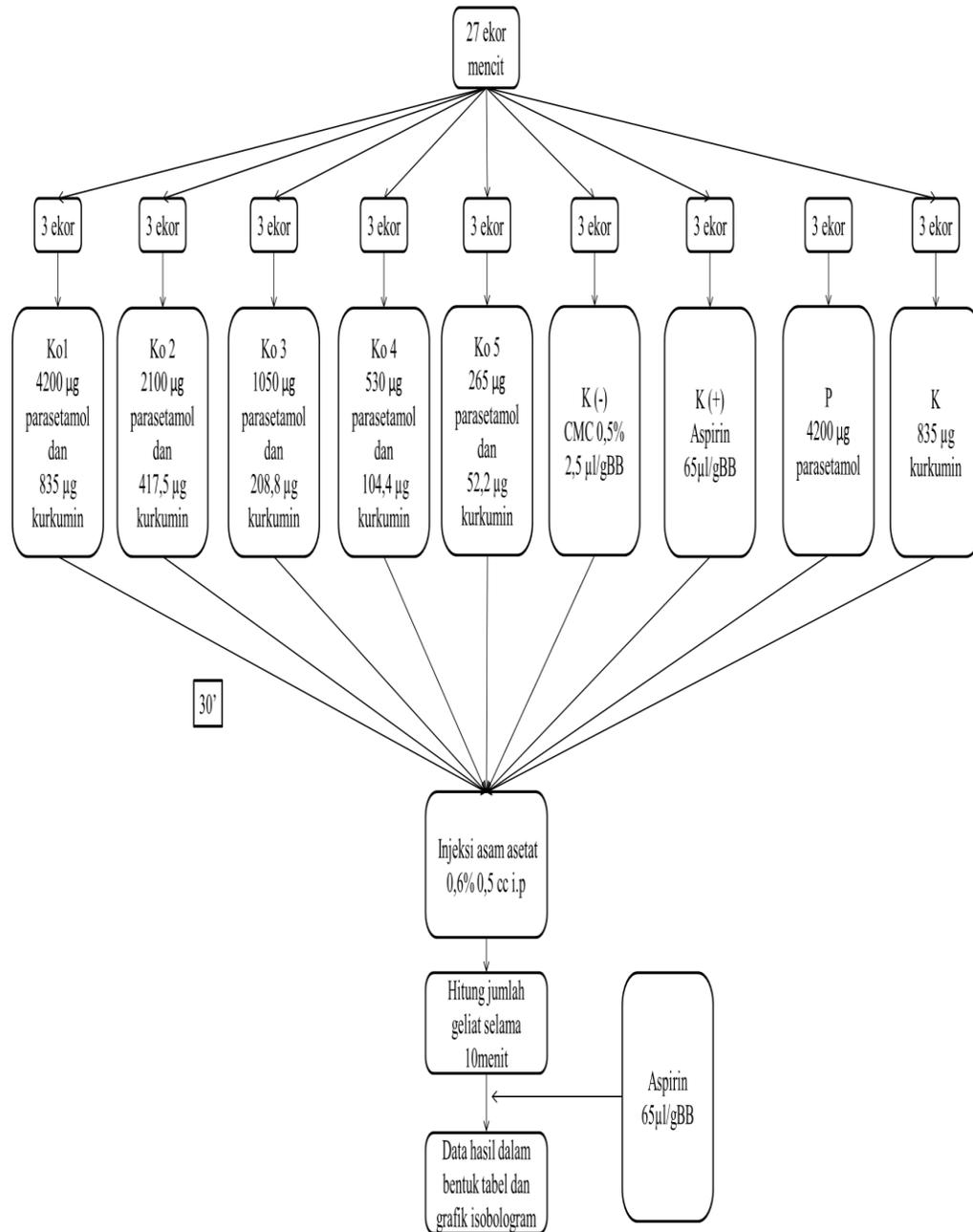
Data hasil penelitian berupa jumlah reflek geliat disajikan dalam bentuk tabel. Kemudian menghitung daya proteksi terhadap nyeri (hambatan nyeri) sesuai penelitian (Ortiz & Castaneda, 2008) dengan rumus:

$$\text{Daya proteksi/P (\%)} = (1 - W_t/W_c) \times 100\%$$

dimana W_t dan W_c masing-masing menunjukkan jumlah refleks geliat kelompok perlakuan dan kelompok kontrol negatif.

Isobologram dibuat menggunakan ED₅₀ dari parasetamol 4200 µg dan ED 50 kurkumin 835 µg. Dosis yang memiliki daya proteksi 50% ditentukan menggunakan analisis probit. Dosis ini kemudian diplotkan pada isobologram sesuai perbandingan dosis parasetamol (sumbu x) dan kurkumin (sumbu y) sehingga sifat interaksi obat dapat ditentukan.

3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Alur Penelitian