



**POTENSI EKSTRAK ETANOL DAUN CENGKEH (*SYZYGium*
AROMATICUM . L) SEBAGAI ANALGESIK
PADA MENCIT *BALB-C* JANTAN
METODE *WRITHING REFLEX***

SKRIPSI

Oleh:

Nur Sita Dewi

131610101045

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017



**POTENSI EKSTRAK ETANOL DAUN CENGKEH (*SYZYGIUM
AROMATICUM . L*) SEBAGAI ANALGESIK
PADA MENCIT *BALB-C* JANTAN
METODE *WRITHING REFLEX***

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan studi pada Fakultas Kedokteran Gigi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Oleh:

Nur Sita Dewi

131610101045

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS JEMBER

2017

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas kemudahan, rahmat dan berkah yang tiada habisnya;
2. Rasulullah SAW, yang menjadi panutan di dunia maupun akhirat;
3. Ibunda Nuryatun dan Ayahanda Sukahar yang senantiasa memberikan doa, dukungan, bimbingan, dan kasih sayang tiada henti;
4. Kakakku Agus Wibowo, Boris Hendra Saputra dan Cahyo Utomo Adi yang dengan tulus memberikan doa dan dukungan dalam setiap langkah Saudaranya;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

MOTO

... Dan apabila dikatakan: “Berdirilah kamu”, maka berdirilah, niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman diantaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. Dan Allah maha mengetahui apa yang kamu kerjakan
(Q. S. Al Mujadilah: 11)*)

Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan
(Q.S. Al insyirah : 6)*)

*) Departemen Agama Republik Indonesia. 2005. Al-‘Aliyy Al-Qur’an dan Terjemahannya. Bandung: CV. Diponegoro.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nur Sita Dewi

NIM : 131610101045

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Potensi Ekstrak Etanol Daun Cengkeh (*Syzygium Aromaticum .L*) sebagai Analgesik pada Mencit *Balb-C* Jantan Metode *Writhing Reflex*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan 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 mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 20 Februari 2017

Yang menyatakan,

Nur Sita Dewi

NIM 131610101045

SKRIPSI

POTENSI EKSTRAK ETANOL DAUN CENGKEH (*SYZYGIUM AROMATICUM . L*) SEBAGAI ANALGESIK PADA MENCIT *BALB-C* JANTAN METODE *WRITHING REFLEX*

Oleh:
Nur Sita Dewi
NIM 131610101045

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : drg. Abdul Rochim, M.Kes, M.M.R

Dosen Pembimbing Pendamping : drg. Nuzulul Hikmah, M. Biomed

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Potensi Ekstrak Etanol Daun Cengkeh (*Syzygium Aromaticum .L*) sebagai Analgesik pada Mencit *Balb-C* Jantan Metode *Writhing Reflex*” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Senin, 20 Februari 2017

Tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Penguji Ketua,

Penguji Anggota,

drg. Pudji Astuti, M. Kes

NIP 1961410201996012001

Dr. drg. Sri Hernawati, M. Kes

NIP 197007052003122001

Pembimbing Ketua,

Pembimbing Anggota,

drg. Abdul Rochim, M. Kes. M.M.R

NIP 19514043019147031002

drg. Nuzulul Hikmah, M. Biomed

NIP 198107172008012017

Mengesahkan

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi

drg. R. Rahardyan Parnaadji, M. Kes., Sp. Prost

NIP. 196901121996011001

RINGKASAN

Potensi Ekstrak Etanol Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) sebagai Analgesik pada Mencit Balb-C Jantan Metode *Writhing Reflex*; Nur sita Dewi, 131610101045; 2017; 76 halaman; Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan secara aktual atau potensial. Terapi nyeri yang biasa digunakan yakni obat analgesik golongan NSAID, aspirin. Penggunaan aspirin mempunyai efek samping seperti gangguan lambung (intoleransi) dan ulkus lambung serta duodenum, hepatotoksisitas, asma, penurunan fungsi ginjal dan perdarahan. Upaya untuk meminimalisasi efek samping diperlukan suatu terapi yang aman untuk menggantikan aspirin yaitu daun cengkeh. Daun cengkeh mengandung senyawa aktif eugenol dan flavonoid. Eugenol dan flavonoid mempunyai efek analgesik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) sebagai analgesik pada mencit Balb-C jantan metode *writhing reflex*.

Hewan coba (Mencit) dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif dengan perlakuan K1(CMC 0,5%), kelompok kontrol positif dengan perlakuan K2 (aspirin), Kelompok perlakuan K3 (ekstrak etanol daun cengkeh 1%), kelompok perlakuan K4 (ekstrak etanol daun cengkeh 2%), dan kelompok perlakuan K5 (ekstrak etanol daun cengkeh 4%). Bahan perlakuan diberikan secara per oral sebesar 0,2ml/20grBB mencit. Hewan coba diberi perlakuan injeksi asam asetat 0,6% secara intraperitoneal sebesar 0,2ml/20grBB untuk memberi rasa nyeri pada mencit. Pengukuran efek analgesik dilihat dengan jumlah liukan (*Writhing reflex*) yang terjadi pada mencit.

Hasil penelitian ini adalah ekstrak etanol daun cengkeh berpotensi sebagai analgesik dan ekstrak etanol daun cengkeh konsentrasi 4% paling efektif menurunkan nyeri.



PRAKATA

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala anugrah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Potensi Ekstrak Etanol Daun Cengkeh (*Syzygium Aromaticum .L*) sebagai Analgesik pada Mencit *Balb-C* Jantan Metode *Writhing Reflex*”.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan bimbingan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Allah SWT atas berkat rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini;
2. drg. R. Rahardyan Parnaadji, M.Kes., Sp.Prost., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
3. drg. Abdul Rochim, M. kes. M. M. R dan drg. Nuzulul Hikmah, M. Biomed selaku Dosen Pembimbing yang telah meluangkan waktu di tengah kesibukannya untuk memberikan bimbingan, saran, motivasi, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan;
4. drg. Pudji Astuti, M. Kes dan Dr. drg. Sri Hernawati, M.Kes selaku Dosen Penguji yang telah memberikan masukan dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini;
5. drg. Hestyonini, M. Kes selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberi arahan mengenai pembelajaran di FKG dan memberi dukungan untuk terselesinya penyusunan skripsi ini;
6. Kedua orang tuaku tercinta, ibunda Nuryatun dan ayahanda Sukahar yang tak kenal lelah mendoakan, memberi dukungan, perhatian, serta kasih sayang yang teramat tulus selama ini;
7. Ketiga Kakakku tersayang (Agus Wibowo, Boris Hendra Saputra dan Cahyo Utomo Adi) yang telah memberikan dukungan moril maupun materiil selama ini;

8. Teman sekosan ibu Rusmiati tercinta Emastari Rosyada A, Ni Putu Yogi W dan Dessy Fitri yang selalu menghibur, memberi saran dan motivasi dalam penulisan skripsi ini;
9. Sahabat “The halal” tersayang Arini Alhaq, Cynthia Octavia, Farah Firdha, Pungky Anggraini dan Selvia Elga yang selalu mendengarkan keluh kesah, memberi motivasi dan membantu penelitian dalam skripsi ini;
10. “Nak-Kanak KKN 99” yang mewarnai perjalanan penyusunan skripsi terutama Ibrahim Saiful Millah yang selalu direpotkan, selalu memberi perhatian, motivasi, saran dan solusi dalam penyusunan skripsi;
11. Sahabat seperjuangan FKG 2013 yang selalu menemani, menghibur dan memberikan motivasi;
12. Perusahaan Daerah Perkebunan, Kahyangan, Panti, Jember yang telah memberikan daun cengkeh sebagai bahan penelitian dalam skripsi ini;
13. Semua pihak yang turut terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terimakasih untuk bantuan dan dukungan dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang terkait dengan hasil penelitian dari penelitian skripsi ini.

Jember, 20 Februari 2017

Penulis

DAFTAR ISI

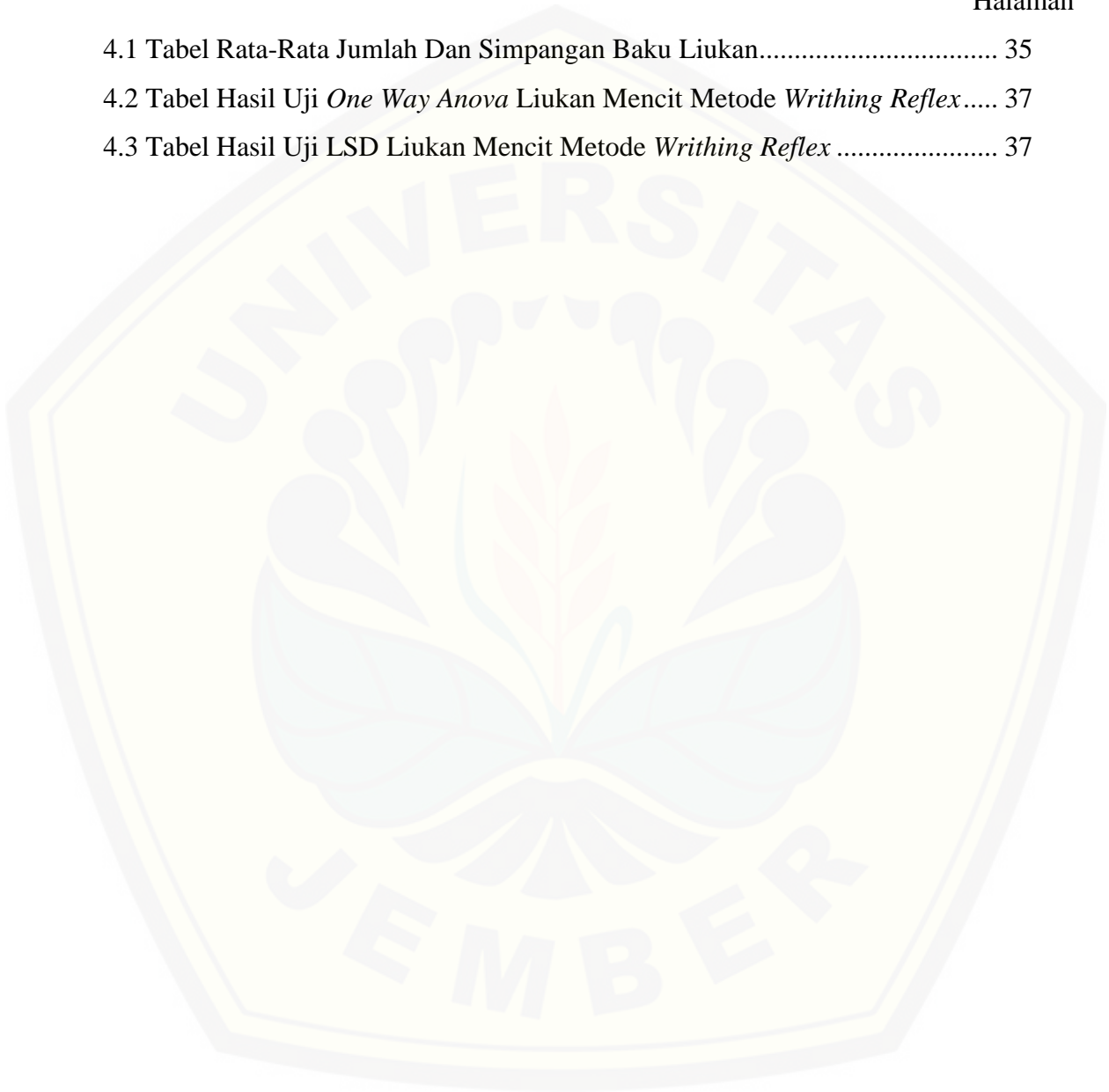
| | Halaman |
|-------------------------------------|------------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| PERSEMBAHAN | ii |
| MOTTO | iii |
| LEMBAR PERNYATAAN | iv |
| HALAMAN PEMBIMBING | v |
| HALAMAN PEGESAHAN..... | vi |
| RINGKASAN | vii |
| PRAKATA..... | ix |
| DAFTAR ISI..... | xi |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR GAMBAR..... | xv |
| DAFTARLAMPIRAN..... | xvi |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah..... | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 3 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA..... | 4 |
| 2.1 Nyeri | 4 |
| 2.2.1 Definisi Nyeri..... | 4 |
| 2.2.2 Mekanisme Nyeri..... | 5 |
| 2.2.3 Respon Nyeri..... | 6 |
| 2.2.4 Sistem Analgesia..... | 7 |
| 2.2 Analgesik..... | 8 |
| 2.3 Analgesik Alami | 9 |

| | | |
|---------------|---|-----------|
| 2.3.1 | Taksonomi Tanaman Cengkeh | 9 |
| 2.3.2 | Nama Lain Tanaman Cengkeh | 9 |
| 2.3.3 | Deskripsi Tanaman Cengkeh..... | 10 |
| 2.3.4 | Kandungan Kimia Daun Cengkeh..... | 11 |
| 2.4 | Analgesik Sintesis | 16 |
| 2.4.1 | Definisi Aspirin | 16 |
| 2.4.2 | Mekanisme Aspirin | 17 |
| 2.4.3 | Farmakokinetik Aspirin | 18 |
| 2.5 | Metode Pengujian Analgesik..... | 20 |
| 2.5.1 | Metode Pengujian Menggunakan Rangsang Kimia..... | 20 |
| 2.5.2 | Metode Pengujian Menggunakan Rangsangan Suhu..... | 21 |
| 2.5.3 | Metode Pengujian Menggunakan Rangsangan Listrik | 22 |
| 2.6 | Kerangka Konseptual..... | 24 |
| 2.7 | Hipotesis..... | 26 |
| BAB 3. | METODE PENELITIAN..... | 27 |
| 3.1 | Jenis Penelitian | 27 |
| 3.2 | Tempat dan Waktu Penelitian | 27 |
| 3.3 | Identifikasi Variabel | 27 |
| 3.3.1 | Variabel Bebas | 27 |
| 3.3.2 | Variabel Terikat..... | 27 |
| 3.3.3 | Variabel Terkendali | 27 |
| 3.4 | Definisi Operasional Penelitian..... | 28 |
| 3.4.1 | Ekstrak Daun Cengkeh..... | 28 |
| 3.4.2 | Aspirin | 28 |
| 3.4.3 | Jumlah Liukan Hewan Coba | 28 |
| 3.5 | Sampel Penelitian..... | 28 |
| 3.5.1 | Kriteria Sampel | 28 |
| 3.5.2 | Besar Sampel | 29 |

| | |
|---|-----------|
| 3.6 Alat dan Bahan Penelitian..... | 30 |
| 3.6.1 Alat Penelitian..... | 30 |
| 3.6.2 Bahan Penelitian..... | 30 |
| 3.7 Prosedur Penelitian..... | 30 |
| 3.7.1 Persiapan Hewan Coba | 30 |
| 3.7.2 Persiapan Bahan..... | 31 |
| 3.7.3 Cara kerja | 32 |
| 3.8 Skema Penelitian..... | 34 |
| 3.9 Analisa Data | 35 |
| BAB 4. HASIL DAN PEBAHASAN..... | 36 |
| 4.1 Hasil..... | 36 |
| 4.1.1 Hasil Penelitian | 36 |
| 4.1.2 Analisa Data..... | 37 |
| 4.2 Pembahasan..... | 39 |
| BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN..... | 42 |
| 5.1 Kesimpulan | 42 |
| 5.2 Saran | 42 |
| DAFTAR PUSTAKA | 43 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|---------|
| 4.1 Tabel Rata-Rata Jumlah Dan Simpangan Baku Liukan..... | 35 |
| 4.2 Tabel Hasil Uji <i>One Way Anova</i> Liukan Mencit Metode <i>Writhing Reflex</i> | 37 |
| 4.3 Tabel Hasil Uji LSD Liukan Mencit Metode <i>Writhing Reflex</i> | 37 |

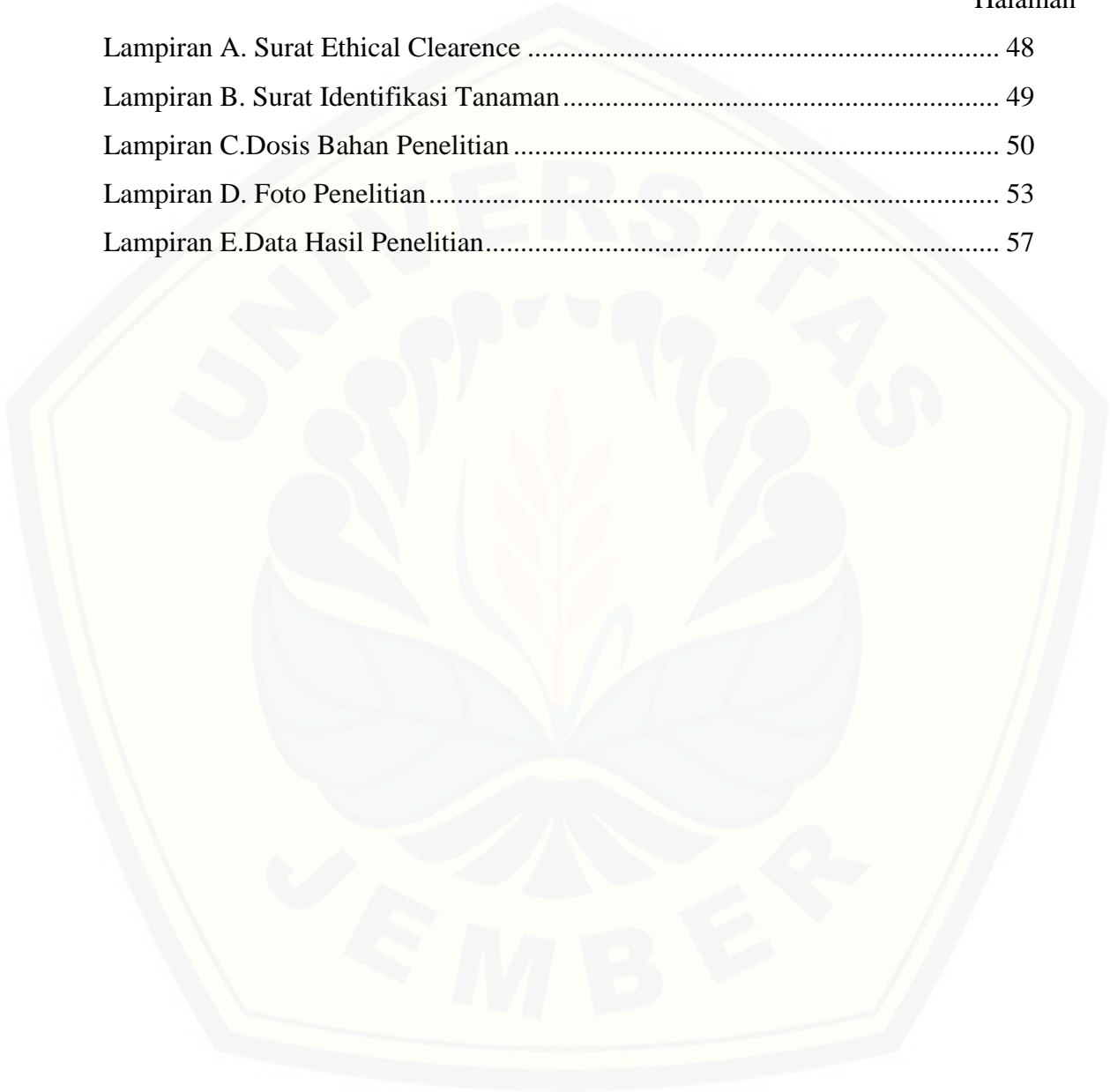


DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Tanaman Cengkeh | 10 |
| 2.3 Struktur Kimia Eugenol | 12 |
| 2.4 Struktur Kimia Saponin | 13 |
| 2.5 Struktur Kimia Dasar Flavonoid..... | 14 |
| 2.6 Flavonoid Menghambat Jalur Asam Arakhidonat | 15 |
| 2.7 Struktur Aspirin | 17 |
| 2.8 <i>Hot Plate test</i> | 22 |
| 2.9 <i>Grid Shock Test</i> | 23 |
| 2.10 Peta Konseptual | 24 |
| 4.1 Grafik Garis Rata-rata Jumlah Liukan Mencit..... | 36 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|---------|
| Lampiran A. Surat Ethical Clearence | 48 |
| Lampiran B. Surat Identifikasi Tanaman | 49 |
| Lampiran C. Dosis Bahan Penelitian | 50 |
| Lampiran D. Foto Penelitian | 53 |
| Lampiran E. Data Hasil Penelitian | 57 |



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan secara aktual atau potensial (Ardinata, 2007). Nyeri berfungsi sebagai tanda peringatan atau perlindungan utama secara alamiah terhadap rangsangan, namun memberi dampak rasa ketidaknyamanan yang besar seperti berkeringat, ketakutan, mual dan palpitasi (Ezeja, 2011). Terapi nyeri yang biasa digunakan yakni obat analgesik golongan NSAID, aspirin. Aspirin merupakan obat analgesik dan anti inflamasi untuk mengobati nyeri dengan intensitas ringan sampai sedang. Aspirin juga merupakan ukuran standar bagi semua agen – agen analgesik dan anti inflamasi dalam sebuah penelitian (Syarif, 2012). Penggunaan aspirin mempunyai efek samping seperti gangguan lambung (intoleransi) dan ulkus lambung serta duodenum, hepatotoksisitas, asma, penurunan fungsi ginjal dan perdarahan (Katzung *et al.*, 2012).

Upaya untuk meminimalisasi efek samping diperlukan suatu terapi yang aman untuk menggantikan aspirin salah satunya adalah daun cengkeh. Daun cengkeh mengandung eugenol, flavonoid, saponin, alkaloid dan tannin (Talahatu, 2015). Senyawa eugenol mempunyai aktivitas farmakologi sebagai analgesik, antiinflamasi, antimikroba, antiviral, antifungal, antiseptik, antispasmodik, antiemetik, stimulan, anestetik lokal sehingga senyawa ini banyak dimanfaatkan dalam industri farmasi (Pramod *et al.*, 2010). Kinerja eugenol dalam menghambat nyeri yakni dengan memblokir jalur enzim siklooksigenase sehingga produksi prostaglandin menurun (Xiaoujun *et al.*, 2014).

Pada daun cengkeh juga terdapat senyawa lain seperti saponin, flavonoid dan tanin (Nurdjannah, 2004). Flavonoid mempunyai bermacam-macam efek, yaitu antitumor, antiHIV, immunostimulant, antioksidan, analgesik, antiradang

(antiinflamasi), antivirus, antibakteri, antifungal, antidiare, antihepatotoksik, antihiperlikemik (Kurian *et al.*, 2006). Seyawa flavonoid dapat menghambat pelepasan asam arakidonat dengan jalan memblok jalur siklooksigenase dan lipooksigease. Terhambatnya pelepasan asam arakidonat dapat menyebabkan berkurangnya substrat arakidonat bagi jalur siklooksigenase dan lipoksigenase, yang kemudian akan menekan jumlah prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan di satu sisi dan leukotrin pada sisi yang lainnya sehingga mengakibatkan berkurangnya rasa nyeri (Kumar *et al.*, 2011).

Penelitian pendahulu tanaman cengkeh khususnya bagian bunganya sudah banyak diteliti yaitu ekstrak bunga cengkeh sebagai penyembuhan luka (Fatimatuzzhroh, 2015), ekstrak bunga cengkeh sebagai stimulasi (Anas, 2012), ekstrak bunga cengkeh sebagai anti inflamasi dan analgesik (Khalilzadeh, 2014), minyak bunga cengkeh sebagai antimikroba (Aneja dan Joshi, 2010). Bagian daun kurang dimaksimalkan daya gunanya dalam bidang kesehatan, namun ada penelitian mengenai ekstrak daun cengkeh sebagai histopatologik pada tikus wistar (Sidabutar, 2016), pemanfaatan ekstrak daun cengkeh sebagai herbisida alami (Talahatu dan Papilaya, 2015).

Berdasarkan uraian di atas mendorong keinginan peneliti untuk melakukan penelitian mengenai potensi ekstrak daun cengkeh sebagai analgesik terhadap mencit Balb-C jantan dengan metode *writhing refleks*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) memiliki potensi sebagai analgesik terhadap mencit Balb-C jantan metode *writhing refleks* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

a. Tujuan Umum

Mengetahui potensi ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum .L*) sebagai analgesik pada mencit Balb-C jantan dengan metode *writhing reflex*.

b. Tujuan Khusus

1. Mengetahui potensi ekstrak analgesik ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum . L*) melalui perhitungan jumlah liukan mencit kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum . L*) 1%, 2%, dan 4%.

2. Membandingkan potensi ekstrak analgesik ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum . L*) melalui perhitungan jumlah liukan mencit kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum . L*) 1%, 2%, dan 4%.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian yang dilakukan antara lain adalah :

- a. Untuk memberi dasar ilmiah penggunaan ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum . L*) sebagai analgesik.

- b. Hasil penelitian ini diharapkan menambah pengetahuan petugas kesehatan dan masyarakat dalam rangka pemanfaatan ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L.*).



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

2.1.1 Definisi

Nyeri merupakan hasil yang diterima oleh reseptor rasa sakit "reseptor nosiseptif" pada ujung saraf bebas. Pada saat cedera, nyeri yang dirasakan diperantarai oleh serabut mielin A delta. Setelah cedera awal, sinyal tentang kerusakan jaringan akan berjalan lambat dengan diperantarai oleh serabut C tak bermielin (Sherwood, 2014). Rasa nyeri yang dirasakan akan tumpul namun akan terjadi terus menerus. Nyeri erat berhubungan dengan produksi beberapa bahan kimia dalam tubuh. Beberapa bahan kimia tersebut yakni prostaglandin, histamin, bradikinin, serotonin dan kalium ion (Guyton *et al.*, 2014). Mereka bertindak sebagai mediator inflamasi, khususnya prostaglandin. Cedera pada sel-sel tubuh akan menghasilkan pelepasan membran fosfolipid yang diubah oleh enzim fosfolipase ke asam arakidonat. Enzim *cyclooxygenase* II (COX-2) bekerja pada asam arakidonat untuk menghasilkan prostaglandin proinflamasi (Katzung, 2012).

Komponen nyeri ada 2, yaitu persepsi dan reaksi. Persepsi adalah komponen fisik dari rasa sakit dan melibatkan pesan nyeri yang dilakukan melalui saraf akhirnya ke korteks. Reaksi adalah komponen psikologis rasa sakit dan melibatkan respon emosional pasien untuk rasa sakit. Penurunan ambang nyeri (reaksi yang lebih besar terhadap rasa sakit) telah dikatakan berhubungan dengan ketidakstabilan emosional, kecemasan, kelelahan, usia, kebangsaan, jenis kelamin, dan kekhawatiran. Ambang nyeri yang dibangkitkan oleh tidur, simpati, kegiatan, dan analgesik (Mosby, 2010).

Reseptor nyeri merupakan ujung saraf bebas, yang mana terdapat di kulit dan semua jaringan lainnya. Reseptor ini tersebar luas pada permukaan superfisial kulit dan juga di jaringan dalam tertentu, misalnya periosteum, dinding arteri, permukaan sendi, dan falks serta tentorium tempurung kepala. Jaringan pada bagian dalam hanya

sedikit yang dipersyarafi oleh ujung saraf nyeri, namun apabila terjadi kerusakan jaringan yang luas dapat menyebabkan nyeri jenis lambat, kronis ataupun tumpul (Guyton *et al.*, 2014).

Nyeri dapat disebabkan oleh berbagai jenis rangsangan. Rangsangan ini dapat dikelompokkan sebagai rangsang nyeri mekanik, suhu, dan kimiawi. Jenis nyeri cepat dapat disebabkan oleh rangsangan mekanis atau suhu. Sedangkan jenis nyeri lambat disebabkan oleh ketiga jenis rangsangan tersebut. Substansi zat kimia sebagai jenis rangsang kimia yang dapat menyebabkan nyeri adalah bradikinin, serotonin, ion kalium, asam, asetilkolin, dan enzim proleolitik. Substansi kimia terutama penting untuk perangsang nyeri lambat, jenis nyeri yang terjadi setelah cedera jaringan. Jenis rangsang suhu, nyeri akan terasa bila seseorang dirangsang panas dengan suhu di atas 45°C. Suhu ini juga yang merupakan suhu ketika jaringan mulai mengalami kerusakan akibat panas, jika suhu menetap pada nilai ini akhirnya jaringan akan rusak. Nyeri yang disebabkan oleh panas erat hubungannya dengan kecepatan kerusakan jaringan dan tidak berhubungan dengan kerusakan total jaringan yang terjadi (Guyton *et al.*, 2014).

2.1.2 Mekanisme Nyeri

Wiroatmojo (2000) menyatakan bahwa apabila stimulus timbul akibat adanya kerusakan jaringan, mekanisme terjadinya nyeri melewati empat tahapan :

1. Transduksi

Transduksi merupakan proses rangsangan yang mengganggu sehingga menyebabkan depolarisasi nosiseptor dan memicu stimulus nyeri (Hartwig & Wilson, 2006). Suatu kerusakan jaringan karena trauma atau pembedahan menyebabkan terjadinya pengeluaran berbagai senyawa biokimiawi antara lain ion H, K, prostaglandin dari sel yang rusak, bradikinin dari plasma, histamine dari sel mast, serotonin dari trombosit dan ujung saraf. Senyawa biokimiawi ini berfungsi sebagai

mediator yang menyebabkan perubahan potensial nosiseptor sehingga terjadi arus elektrokimia atau impuls dinamakan proses transduksi.

2. Transmisi

Proses transmisi melibatkan penyaluran impuls nyeri dari tempat transduksi melewati saraf perifer hingga sampai ke otak (Hartwig & Wilson, 2006) . Penerusan impuls nyeri dari nosiseptor saraf perifer melewati kornu dorsalis korda spinalis menuju korteks serebri. Transmisi sepanjang akson berlangsung karena proses polarisasi dan depolarisasi. Sedangkan dari neuron sinaps ke pasca sinaps melewati neurotransmitter.

3. Modulasi

Merupakan proses pengendalian internal system saraf, dapat meningkatkan atau mengurangi penerusan impuls nyeri. Hambatan terjadi melalui system analgesia endogen melibatkan berbagai macam neurotransmitter antara lain golongan endorphin yang dikeluarkan oleh sel otak dan neuron di korda spinalis.

4. Presepsi

Proses presepsi ini dimaknai dengan hasil rekonstruksi susunan saraf pusat tentang impuls nyeri yang diterima. Rekonstruksi merupakan hasil interaksi system saraf sensoris, informasi kognitif (korteks cerebri) dan pengalaman emosional (hipokampus dan amigdala). Presepsi menentukan berat ringannya nyeri yang dirasakan.

2.1.3 Respon Nyeri

Respon nyeri dapat dibagi menjadi dua respon nyeri utama yaitu respon nyeri cepat dan respon nyeri lambat. Nyeri cepat merupakan nyeri yang bersifat tajam dan akut, sedangkan nyeri lambat bersifat kronik dan berdenyut. Nyeri cepat akan timbul dalam waktu kira-kira 0,1 detik setelah diberikan stimulus dan kemudian secara perlahan bertambah selama beberapa detik sampai beberapa menit. Nyeri lambat akan

timbul 1 detik bahkan beberapa menit setelah diberikan stimulus, dan biasa dikaitkan dengan kerusakan jaringan yang terasa di kulit serta kerusakan pada hampir semua jaringan dalam satu organ (Guyton *et al.*, 2014).

Perumpamaan hewan coba adalah mencit, nyeri yang dirasakan memiliki mekanisme yang serupa dengan nyeri pada manusia. Hewan coba akan merasakan nyeri ketika terjadi kerusakan jaringan atau proses pembedahan dalam penelitian. Respon nyeri yang ditunjukkan oleh mencit dapat digunakan untuk mengetahui keefektifan suatu bahan atau obat analgesik. Metode yang digunakan untuk mengukur respon nyeri mencit terdiri dari berbagai macam diantaranya metode termal, metode mekanikal, dan writhing refleks test. Metode yang dipilih untuk menentukan keefektifan analgesik dapat mempengaruhi interpretasi dari hasil penelitian eksperimental nyeri (John & Virginia, 2002).

2.1.4 Sistem Analgesia

Menurut Guyton, 2014 sistem analgesia merupakan sistem pengatur rasa nyeri yang diatur oleh otak untuk menekan besarnya sinyal nyeri yang masuk ke dalam system saraf. Sistem ini terdiri atas tiga komponen utama :

1. Area *periaquaduktal grisea* dan *periventrikular* dari mesensefalon dan bagian atas pons yang mengelilingi *aquaduktus sylvii* dan bagian yang berdekatan dengan ventrikel ketiga dan keempat. Neuron-neuron dari daerah ini akan mengirim sinyal ke *nukleus rafe magnus*.
2. *Nukleus rafe magnus*, merupakan nukleus tipis di garis tengah yang terletak dibagian bawah pons dan bagian atas medulla oblongata, dan *nukleus retikularis paragigantosekularis* yang terletak di sebelah lateral dari medulla spinalis menuju kompleks penghambata nyeri di dalam radiks dorsalis medulla spinalis.
3. *Kompleks penghambat rasa nyeri di dalam radiks dorsalis medulla spinalis*. Pada tempat ini, sinyal analgesia dapat menghambat sinyal rasa nyeri sebelum disampaikan ke otak.

2.2 Analgesik

Analgesik adalah kelompok obat yang memiliki aktivitas menekan atau mengurangi rasa nyeri. Secara luas diklasifikasikan ke dalam opiod dan non opiods. Analgesik opiod bertindak pada kedua sistem saraf pusat dan perifer sementara analgesik non opiod termasuk obat *Non steroid anti-inflammatory drugs (NSAID)* dan bertindak dengan menghambat sintesis prostaglandin yang merupakan molekul yang terlibat dalam persepsi perifer nyeri. Selain membantu dalam mengurangi gejala nyeri, ini analgesik memiliki efek samping yang mungkin merugikan kualitas hidup pasien. Efek samping yang paling parah termasuk ketergantungan dan toleransi di antara opiods dan ulserasi lambung antara NSAID (Mcgettigan *et al.*, 2012).

Suatu obat penghilang rasa sakit yang paling sering diresepkan pada pengobatan modern ini adalah *Non steroid anti-inflammatory drugs (NSAID)*. *NSAID* sangat efektif dalam menangani nyeri, demam dan peradangan. *NSAID* dapat dikelompokkan sebagai salisilat dengan aspirin anggota terkemuka, asam arylalkanoic dengan anggotanya yaitu *diklofenak*, *indometasin*, *nabumeton*, dan *sulindak*, asam 2-arylpropionic atau *profens* yang terdiri atas *ibuprofen*, *flurbiprofen*, *ketoprofen*, dan *naproxen*, asam *fenamic* dengan anggotanya yakni *asam mefenamat*, *asam meclofenamic*, turunan *pyrazolidine N-arylanthranilic* dengan *Fenilbutazon* sebagai anggotanya, *oxicams* memiliki dua anggota yaitu *piroksikam*, *meloxicam*, serta *sulfonanilides* yang memiliki anggota tunggal yakni *nimesulide* (Vonkeman *et al.*, 2010).

Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan, banyak penelitian yang menemukan analgesik berbahan alami dimana analgesik alami ini memiliki sedikit efek samping dari pada analgesik sintesis. Penelitian Octavianus *et al.*, 2014 dengan judul Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya L*) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus Muculus*) menunjukkan bahwa flavonoid yang terkandung dalam daun pepaya mempunyai efek analgesik. Menurut Al-Ghamndi, 2001 eugenol pada minyak jinten mampu menurunkan nyeri sama dengan aspirin.

2.3 Analgesik Alami

2.3.1 Taksonomi Tanaman Cengkeh

Menurut Rajhsekar *et al* (2012), tanaman cengkeh diklasifikasikan sebagai berikut :

| | |
|------------|-------------------------|
| Kingdom | : <i>Plantae</i> |
| Divisi | : <i>Spermatophyta</i> |
| Sub divisi | : <i>Angiospermae</i> |
| Kelas | : <i>Dicotyledoneae</i> |
| Ordo | : <i>Myrtales</i> |
| Family | : <i>Myrtaceae</i> |
| Genus | : <i>Syzygium</i> |
| Spesies | : <i>S. aromaticum</i> |

2.3.2 Nama Lain Cengkeh

Nama umum : Cengkeh

Jenis : *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry

Sinonim : *Eugenia caryophyllata* Thunb, *Caryophyllus aromaticus* L, dan *Jambosa caryophyllus* N.D.Z.

Nama daerah : Beungeu lawang (Cayo); Bunga lawang (Batak); Singhe (Karo); Bunga lasang (Toba); Bunga cengkeh (Minangkabau); Cengkih (Lampung); Cengkeh (Melayu); Cengkeh (Sunda); Cengkeh (Jawa); Cengke (Madura); Cengkeh (Bali); Cangke (Dayak Ngaju); Cangke (Bima); Sinke (Flores); Bunga rawan (Sangir); Pungo lawan (Gorontalo); Bungo laango (Buol); Cangke (Makasar); Cengke (Bugis); Poirawane (Seram); Balawala (Ternate); Gomode (Tidore) (Aspan, 2008).



Gambar 2.1. Pohon Cengkeh a). Bunga b). Daun (Aspan, 2008)

2.3.3 Deskripsi Tanaman Cengkeh

Cengkeh sebagai salah satu rempah-rempah yang paling kuno dan berharga, dengan asal-usulnya setua abad pertama, sebelum Kristus. Penggunaan cengkeh sebagai rempah-rempah mencapai Eropa sekitar abad ke-4, saat perdagangan komersial benar-benar mulai dengan orang-orang Arab, yang di belok diperoleh tunas kering dan harum dari budaya ke Timur di Asia. Sumber dan tempat asal yang diselimuti misteri sampai Portugis ditemukan Pulau Maluku atau Indonesia dalam abad ke 16 (Milind *et al.*, 2011).

Cengkeh merupakan tunas kering aromatik dari pohon (*Eugenia caryophyllata* juga kadang-kadang *Syzigium aromaticum*) digunakan sebagai bumbu hampir semua masakan dunia. Kata 'Clove' berasal dari kata Prancis 'Clou' dan English kata 'Clout', baik makna 'nail'- dari bersesuaian kuncup bunga dari pohon cengkeh untuk berbahu lebar sebuah kuku kepala. Cengkeh dipanen ketika panjang 1,5-2 cm, dan terdiri dari kelopak panjang, mengakhiri empat menyebarkan sepal, dan empat kelopak yang belum dibuka, yang membentuk bola kecil berada di tengah (Milind *et al.*, 2011).

Habitus berupa pohon dengan tinggi 10 m. Batang berkayu, bercabang banyak, berbentuk bulat dan mengkilap, saat masih muda berwarna hijau, setelah tua berwarna keunguan. Daun tunggal, berhadapan, berbentuk bulat telur hingga menjorong dengan ujung dan pangkal runcing dan tepinya rata. Pertulangan daun

menyirip sedangkan permukaan atas mengkilap. Panjang daun 6-13 cm dan lebarnya 2,5-5 cm. Panjang tangkai 1-2 cm, saat masih muda berwarna merah dan setelah tua berwarna hijau. Bunga majemuk, berbentuk malai. Bunga tumbuh di ujung batang (Aspan, 2008).

Kuncup bunga yang pada awalnya dari pucat warna dan secara bertahap menjadi hijau, setelah itu mereka berkembang menjadi merah terang, ketika mereka siap untuk pengumpulan. Kelopak bunga berbentuk corong dan pangkalnya saling berlekatan. Mahkota bunga berbentuk bintang dengan panjang 4-5 mm. Benang sari banyak, panjangnya ± 5 mm. Tangkai putik pendek, saat masih muda berwarna hijau dan setelah tua berwarna merah. Buah ini berbentuk bulat telur, panjangnya 2-2,5 cm dan berwarna merah kehitaman. Bijinya kecil, berdiameter ± 4 mm dan berwarna coklat muda. Akarnya berupa akar tunggang dan berwarna coklat (Aspan, 2008).

Pohon cengkeh tumbuh dengan baik di tanah liat yang lembab dengan iklim tropis dan dapat tumbuh dengan baik di tanah merah serta di medan berbukit. Sebuah iklim yang lebih dingin dengan curah hujan tahunan 150-300 cm sangat ideal untuk tanaman ini tumbuh subur. Situs yang dipilih untuk budidaya cengkeh membutuhkan drainase yang baik, karena tanaman tidak dapat menahan air berlebihan (Milind *et al.*, 2011).

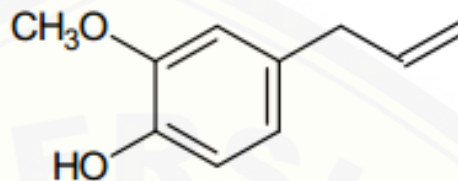
2.3.4 Kandungan Kimia Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*)

Menurut Nurdjannah (2004), dalam penelitiannya bahwa daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) terdapat senyawa aktif yaitu eugenol, saponin, flavonoid dan tanin.

1. Eugenol

Daun cengkeh menghasilkan minyak atsiri 3,0-4,8%. Esensial kandungan minyak selama berbagai tahap pertumbuhan daun mengungkapkan bahwa kandungan eugenol dalam daun meningkat 38,3-95,2%, sedangkan isi eugenil asetat (51,2-1,5%) dan caryophyllene (6,30,2%) menurun. Minyak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*)

mengandung berbagai kelas senyawa, misalnya *monoterpen*, *seskuiterpen*, *aldehida* dan *keton*.



Gambar 2.3 Struktur kimia eugenol (Kamatau *et al.*, 2012)

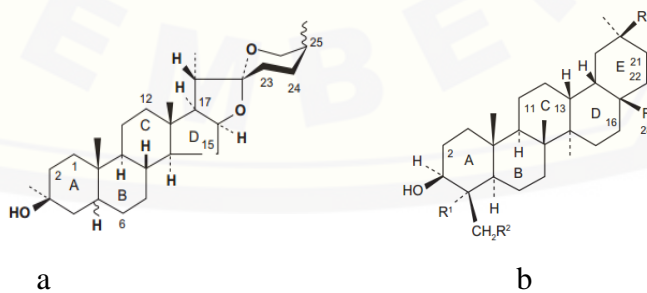
Eugenol yang memiliki rumus kimia $C_{10}H_{12}O_2$, sebuah *phenylpropanoid*, dengan rantai-tersubstitusi *guaiacol alil* yang merupakan asam lemah, sedikit larut dalam air dan larut dalam pelarut organik. Eugenol biasa ditemukan dengan warna kuning pucat cair dengan bau yang khas dan pedas (Kamatau *et al.*, 2012). Senyawa eugenol terkandung beberapa gugus fungsional, yaitu alil ($-CH_2-CH=CH_2$), fenol (OH) dan metoksi ($-OCH_3$). Gugus tersebut memungkinkan eugenol menjadi bahan dasar sintesis berbagai senyawa lain yang bernilai lebih tinggi seperti isoeugenol, eugenol asetat, isoeugenol asetat, benzil eugenol, benzil isoeugenol, metil eugenol, eugenol metil eter, eugenol etil eter, isoeugenol metil eter, vanilin dan sebagainya. Senyawa eugenol serta senyawa turunannya tersebut mempunyai berbagai manfaat dalam berbagai industri, seperti industri farmasi, kosmetika, makanan, minuman, rokok, pestisida nabati, perikanan, pertambangan, kemasan aktif dan industri kimia lainnya (Towaha, 2012).

Bidang kedokteran gigi senyawa eugenol merupakan senyawa yang sering digunakan untuk meredakan nyeri misalnya nyeri akibat pulpitis ataupun hipersensitivitas dentin. Mekanisme eugenol menghambat nyeri yaitu dengan menghambat mediator-mediator inflamasi antara lain siklooksigenase dan lipooksigenase yang berhubungan dengan proses nyeri (Seon *et al.*, 2008).

2. Saponin

Saponin adalah kelompok heterogen alami glikosida aktif yang diproduksi terutama oleh tanaman, organisme dan serangga. Secara kimia, saponin umumnya terjadi sebagai glikosida dari steroid atau triterpen polisiklik. Karena sifat lyobipolarnya, saponin mampu berinteraksi dengan membran sel dan juga mampu menurunkan tegangan permukaan dari larutan berair. Hal ini yang menjadikan alasan untuk nama "saponin", berasal dari kata Latin "sapo", yang mengacu pada pembentukan busa sabun seperti yang stabil dalam larutan air (Thakur *et al.*, 2011).

Menurut karakteristik kimia aglikon, (dikenal sebagai saponin dibagi menjadi saponin steroid dan triterpenoid. Beberapa penulis juga menghitung glikosid dari alkaloid steroid dan curcubitacines diklasifikasikan sebagai saponin. Saponin steroid memiliki komponen utama 27 atom karbon membentuk struktur ini, yaitu spirostan (16β , 22α , 26 -diepoxy-cholestan) dan furostan (16β , 22 epoxycholestan). Sedangkan saponin Triterpenoid terutama mengandung aglikon dengan 30 atom karbon. Struktur inti yang paling sering terjadi adalah *oleanans pentasiklik* dan *tetracyclic dammarans*. Aglikon lainnya saponin triterpenoid yang *Ursan*, *Lupan*, dan *hopan*. Sistem cincin A / B / C / D / E untuk *oleanan* dan *Ursan derivatif* yang dihubungkan bersama dalam urutan trans-trans-trans-trans, untuk turunan *Lupan* dalam urutan trans-trans-trans-cis, dan untuk cincin A / B / C / D di *dammaran derivatif* dalam rangka trans-trans-trans (Thakur *et al.*, 2011).



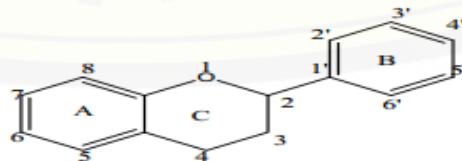
Gambar 2.4 Struktur kimia saponin a). Saponin steroid b). Saponin triterpenoid (Targets and Therapy, 2011)

Lee (2012), bahwa dalam penelitiannya saponin triterpenoid terbukti memiliki efek antiinflamasi. Aktivitas antiinflamasi saponin, dengan menghambat mediator-mediator proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL- β dan nitrit oksida sehingga menurunkan peradangan yang disebabkan oleh kerusakan jaringan. Selain itu dalam dunia kesehatan saponin juga memiliki efek sebagai antioksidan, dan antitumor (Thakur, 2012). Flavonoid dan saponin mempunyai bermacam-macam efek, yaitu antitumor, anti HIV, immunostimulant, antioksidan, analgesik, antiradang (antiinflamasi), antivirus, antibakteri, antifungal, antidiare, antihepatotoksik, antihiperlipidemik dan sebagai vasodilator (Kurian *et al.*, 2006).

3. Flavonoid

Flavonoid merupakan molekul kecil dengan metabolisme sekunder yang disintesis oleh tanaman dengan berbagai kegiatan biologis. Karena sifat fisik dan biokimianya, maka mampu berpartisipasi dalam interaksi tanaman dengan organisme lain (mikroorganisme, hewan dan tanaman lainnya) dan reaksinya terhadap tekanan lingkungan. Sebagian besar dari fungsi mereka hasil dari sifat antioksidan yang kuat. Meskipun peningkatan sejumlah penelitian fokus pada penerapan flavonoid dalam kedokteran atau industri makanan (Mierziak dan Kostyn, 2014).

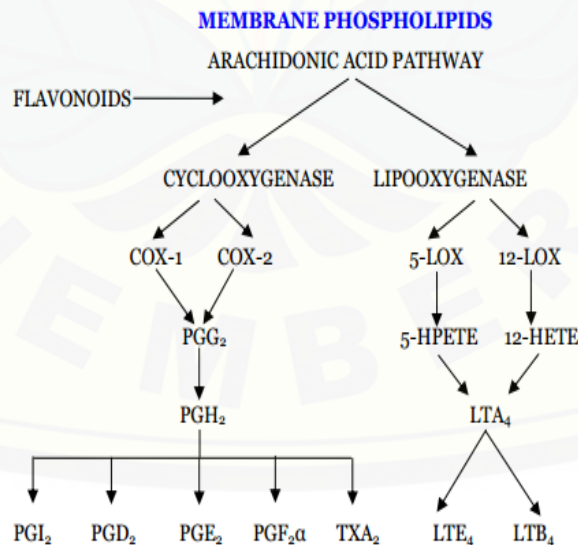
Leny (2006), menyatakan bahwa flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat dengan warna merah, ungu, biru dan sebagian berwarna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Senyawa flavonoid terdapat di semua bagian tumbuhan, seperti pada bunga, daun, batang, buah, bunga, ranting, akar, dan kayu (Waji dan Sugrani, 2009).



Gambar 2.5 Struktur kimia dasar flavonoid (Bimlesh Kumar, 2011)

Flavonoid adalah metabolisme sekunder yang ditandai dengan intiflavan dan kerangka karbon C6-C8-C6. Kelompok senyawa struktural yang terkait dengan jenis chromane skelton memiliki fenil substituen pada posisi C2-C3. Strukus dasar dari flavonoid adalah 2-fenil-benzo- γ -pyrane inti yang terdiri dari dua cincin benzena (A dan B) dihubungkan melalui cincin heterosiklik Piran (C) (Kumar *et al.*, 2011).

Aktivitas flavonoid dalam bidang kesehatan selain mempunyai fungsi sebagai antioksidan, flavonoid juga mempunyai aktivitas sebagai analgesik, anti inflamasi dan antipiretik. Untuk efek analgesik yang ditimbulkan oleh flavonoid dapat terjadi karena flavonoid menghambat pelepasan asam arakidonat dengan jalan memblok jalur siklooksigenase, lipooksigenase dan fosfolipase A₂. Terhambatnya pelepasan asam arakidonat akan menyebabkan berkurangnya jumlah substrat arakidonat bagi jalur siklooksigenase dan jalur lipooksigenase yang kemudian menekan prostaglandin, prostasiklin, endoperoksid, tromboksan di satu sisi dan asam hidroperoksid dan leukotrin disisi lainnya sehingga rasa nyeri berkurang (Kumar *et al.*, 2011).



Gambar 2.6 Flavonoid menghambat jalur asam arakhidonat (Kumar *et al.*, 2011)

4. Tanin

Tanin merupakan kelompok senyawa fenolat dengan berat molekul 500-3000 dan dapat bereaksi dengan protein yang membentuk ikatan protein-tanin yang tidak mudah larut dalam konsentrasi pH tertentu (widyasari, 2007). Tumbuhan tanin ditemukan di daun, kayu, buah, akar dan biji. Apabila dalam tanaman terjadi peningkatan jumlah tanin, hal tersebut dapat mengakibatkan tanaman mengalami gangguan, misalnya tanaman menjadi layu. Namun, bagaimanapun tannin tetap dibutuhkan untuk tumbuhan. Menurut hukum biologi tannin dapat melindungi tanaman dari hama, serangga dan herbivor. Senyawa tanin ditemukan dalam bentuk bubuk dengan warna putih atau kuning yang menyala serta karakteristik bau yang kuat (Khanbabae *et al.*, 2001).

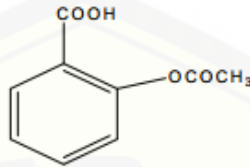
Struktur kimia tanin memiliki dua atau tiga fenolik kelompok hidroksil pada cincin fenil, dalam molekul ukuran cukup besar. Tanin diklasifikasikan menjadi dua kelompok: Jenis tanin pirogalol dan jenis tannin katekol (*catechin*), menurut kelompok polifenol dalam molekul tanin. (Okada *et al.*, 2011). Kegunaan tannin selain untuk tumbuhan itu sendiri, tannin juga berfungsi dalam dunia medis yaitu tannin mempunyai aktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, antitumor dan antiseptik (Khanbabae *et al.*, 2001).

2.4 Analgesik Sintesis

2.4.1 Definisi Aspirin

Asam asetilsalisilat (aspirin) yang memiliki rumus kimia $C_9H_8O_4$ diperkenalkan sebagai ampuh anti-inflamasi dan analgesik obat di 1892. Sejak itu, aspirin dan non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) atau salisilat memiliki telah ditunjukkan untuk menunjukkan efek tambahan. Aspirin efektif sebagai obat penghilang rasa sakit, anti-inflamasi, dan memiliki tindakan yang memberikan

perlindungan terhadap penyakit serius seperti serangan jantung dan stroke (Ritu *et al.*, 2012).



Gambar 2.7. Struktur Kimia Aspirin (Asheesh *et al.*, 2012)

Aspirin paling efektif meredakan nyeri dengan intensitas ringan sampai sedang melalui efek dari peradangan dan karena aspirin menghambat rangsang nyeri pada lokasi subkortikal. Proses yang dihambat aspirin dalam meredakan nyeri adalah pada proses siklooksigenase sebab pada proses itu sintesis prostaglandin dan tromboksan berkurang (Katzung, 2012). Efek analgesik diperoleh secara optimum dengan penggunaan aspirin pada ukuran dosis yang dianjurkan. Dosis optimum analgesik aspirin lebih kecil dari dosis oral yang lazim digunakan, yakni 0,6 – 0,65 mg. Dosis yang lebih besar dapat memperpanjang efek dosis lazim dapat diulang setiap hari 4 jam dan dosis lebih kecil 0,3 mg setiap 3 jam. Aspirin mempunyai pK_a 3,5 sehingga lebih efektif sebagai analgesik. Aspirin diabsorpsi begitu saja dan cepat terhidrolisis (waktu paruh serum 15 menit) menjadi asam asetat dan slisilat oleh esterase dalam jaringan dan darah (Katzung, 2012).

2.4.2 Mekanisme Kerja Aspirin

Laporan pada penelitian pendahulu, telah membuktikan bahwa prostaglandin akan dilepaskan bilamana sel mengalami kerusakan. Prostaglandin diduga memiliki peranan penting dalam patogenesis inflamasi, analgesia dan demam. Secara invitro terbukti bahwa prostaglandin E_2 (PGE_2) dan prostasiklin (PGI_2) dapat menimbulkan eritema, vasodilatasi, dan peningkatan aliran darah lokal. Prostaglandin, tromboksan, dan leukotrin adalah derivat asam lemak yang dihasilkan lipid membran sel. Zat-zat

ini tampaknya berperan penting dalam respon jaringan normal ataupun abnormal terhadap stimulasi otonom, hormone dan trauma (Katzung, 2012).

Aspirin merupakan penghambat non-selektif kedua isoform siklooksigenase. Diketahui pula bahwa berbeda dari kebanyakan dari AINS lainnya, aspirin menghambat jalur siklooksigenase secara irreversible (Katzung, 2012). Aspirin menghambat jalur siklooksigenase sehingga menyebabkan pembentukan prostaglandin dan memodulasi beberapa aspek inflamasi. Efek antipiretik dan antiinflamasi salisilat terjadi karena penghambatan sintesis prostaglandin di pusat pengatur panas dalam hipotalamus dan perifer didaerah target. Kemudian dengan sintesis prostaglandin, salisilat juga mencegah sensitisasi reseptor rasa sakit terhadap rangsangan mekanik dan kimiawi. Aspirin juga menekan rangsang nyeri pada daerah subkortikal yaitu thalamus dan hipotalamus (Mychek, 2001).

2.4.3 Farmakokinetik Aspirin

Menurut Miladyah (2012), farmakokinetik aspirin ditinjau dari 4 tahapan, yaitu :

a. Absorpsi

Aspirin cepat diabsorpsi dari saluran pencernaan dan segera dihidrolisis menjadi asam salisilat, dengan kadar puncak asam salisilat dalam plasma tercapai dalam 1-2 jam. Sediaan tablet salut selaput menunjukkan kecepatan absorpsi yang bervariasi, dimana konsentrasi puncak dalam plasma tercapai dalam 4-6 jam setelah pemberian, namun onset ini dapat tertunda sampai 8-12 jam pada dosis tinggi. Kecepatan absorpsi ini dipengaruhi oleh bentuk sediaan, ada tidaknya makanan dalam lambung, tingkat keasaman lambung, dan faktor fisiologis.

b. Distribusi

Distribusi dalam sirkulasi, sebanyak 80-90% salisilat terikat dengan protein plasma, terutama albumin. Salisilat ini dapat didistribusikan ke hampir seluruh cairan tubuh dan jaringan, serta mudah melalui sawar darah plasenta sehingga dapat masuk ke dalam sirkulasi darah janin. Pada dosis rendah (konsentrasi dalam plasma < 10

mg/ dL), 90% salisilat terikat oleh albumin, sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi (> 40 mg/dl), hanya 75% salisilat yang terikat oleh albumin.

c. Metabolisme

Aspirin dihidrolisis menjadi asam salisilat di dalam sistem gastrointestinal dan sirkulasi darah (dengan waktu paruh aspirin 15menit). Dalam bentuk asam salisilat, waktu paruh dalam plasma dalam dosis terapeutik menjadi 2-4,5 jam, namun dalam dosis yang berlebihan (overdosis) waktu ini dapat lebih panjang, antara 18 sampai 36 jam. Jadi dapat dikatakan bahwa waktu paruh asam salisilat ini terkait dengan dosis. Semakin tinggi dosis aspirin yang diminum, maka waktu paruh asam salisilat juga semakin panjang. Pada pemberian aspirin dosis tinggi, jalur metabolisme asam salisilat menjadi jenuh, akibatnya kadar asam salisilat dalam plasma meningkat tidak sebanding dengan dosis aspirin yang diberikan. Karena aspirin segera dihidrolisis sebagai salisilat di dalam tubuh, maka salisilat inilah yang bertanggung jawab terhadap terjadinya intoksikasi.

Kira-kira 80% asam salisilat dosis kecil akan dimetabolisir di hepar, dikonjugasikan dengan glisin membentuk asam salisilat urat, dan dengan asam glukoronat membentuk asam salisilat glukoronat, dan salisilat fenolat glukoronat. Sebagian kecil dihidroksilasi menjadi asam gentisat. Metabolisme salisilat ini dapat mengalami saturasi (kejenuhan). Pada orang dewasa normal, saturasi kinetika salisilat terjadi pada pemberian aspirin dosis 1-2 g. Apabila kapasitas metabolisme ini terlampaui, maka akan menyebabkan waktu paruh asam salisilat dalam plasma semakin tinggi dan meningkatkan risiko timbulnya efek samping. Kinetika saturasi salisilat inilah yang berperan besar dalam kasus-kasus intoksikasi salisilat.

d. Ekskresi

Ekskresi asam salisilat melalui ginjal sebesar 5,6% sampai 35,6% . Terdapat korelasi positif antara pH urin dengan klirens asam salisilat, dimana alkalinisasi (peningkatan pH urin) akan meningkatkan klirens asam salisilat yang selanjutnya meningkatkan ekskresi asam salisilat melalui urin. Akibatnya waktu paruh asam

salisilat dapat diperpanjang oleh pH urin yang rendah (asam) dan pada fungsi ginjal yang terganggu. Selain itu pada urin asam, salisilat berada dalam bentuk tidak terion sehingga direabsorpsi kembali sehingga menyebabkan konsentrasi salisilat dalam darah lebih tinggi. Oleh karena itu dinyatakan bahwa ekskresi salisilat selain dipengaruhi filtrasi glomeruler juga dipengaruhi oleh reabsorpsi dalam tubulus.

Klirens melalui ginjal ini bisa berbeda nilainya dari nilai standar, tergantung pada pengaruh lokal daerah. Bahkan variasi kinetika ini berbeda antara laki-laki dan perempuan dalam daerah yang sama, dan berbeda pula dengan penduduk dari daerah yang berbeda. Salisilat diekskresi ke dalam urin melalui proses filtrasi glomeruler dan sekresi aktif tubulus.

Ekskresi salisilat dalam urin adalah dalam bentuk asam salisilat bebas (10%), asam salisilat (75%), fenolatsalisilat (10%), asilglukoronat (5%), dan asam gentsiat (1%). Dalam cairan tubuh lain, ekskresi asam salisilat bervariasi. Ekskresi asam salisilat dalam ASI dianggap tidak aman sehingga tidak disarankan bagi ibu menyusui. Ekskresi asam salisilat dan konsentrasinya dalam air mata bervariasi antara 1% sampai 8% daripada konsentrasi asam salisilat plasma sebagai antiinflamasi.

2.5 Metode Pengujian Analgesik

Menurut Parle Milind (2013) dalam *international research jurnal of pharmacy* ada beberapa metode untuk pengujian analgesik, yaitu :

2.5.1 Metode Pengujian Nyeri Menggunkan Rangsangan Kimia

a. Metode *writhing refleks*

Penilaian obat analgesik berdasarkan kemampuan dalam menekan atau menghilangkan rasa nyeri yang diinduksi secara kimia pada hewan percobaan mencit. Rasa nyeri ini pada mencit diperlihatkan dalam bentuk respon gerakan geliat yaitu kedua pasang kaki mencit ke depan dan ke belakang serta perut menekan lantai, yang

muncul dalam waktu lima menit setelah induksi. Zat kimia yang biasa digunakan sebagai penginduksi nyeri adalah fenil p-benzokuinon dan asam asetat.

b. Formalin test

Metode ini merupakan metode untuk mengetahui efek analgesik obat pada nyeri kronik. Formalin digunakan sebagai penginduksi nyeri diinjeksikan secara subkutan pada permukaan kaki/tangan tikus yang menimbulkan respon menjinjitkan dan menjilat kakinya. Respon nyeri dinilai dengan skala 0-3.

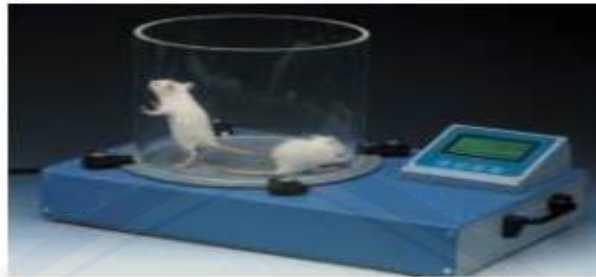
c. Stimulasi organ berongga

Pada metode ini digunakan untuk pengujian nyeri viseral. Dimana nyeri dapat diproduksi pada hewan dengan menyuntikkan zat *alogogenic* langsung ke organ berongga. Misalnya, pemberian formalin ke dalam usus tikus dapat menghasilkan jenis nyeri yang kompleks. Sehingga menghasilkan respon nyeri dengan tahap awal tubuh hewan coba mengalami peregangan dan kontraksi pada panggul dan seluruh tubuh. Tahap kedua perilaku hewan coba menjilati dan menggigit perut.

2.5.2 Metode Pengujian Nyeri Menggunakan Rangsangan Suhu

a. Hot plate test

Pengujian obat analgesik dengan metode ini, hewan coba ditempatkan di atas plat panas dengan suhu tetap sebagai stimulus nyeri. Kemudian hewan coba memberikan respon nyeri dalam bentuk mengangkat atau menjilat telapak kaki depan atau meloncat. Selang waktu antara pemberian stimulus nyeri dan terjadinya respon disebut waktu reaksi. Waktu reaksi dapat diperpanjang oleh pengaruh obat-obat analgesika. Perpanjangan waktu reaksi ini selanjutnya dapat dijadikan sebagai ukuran dalam mengevaluasi aktivitas analgesika. Suhu yang digunakan dalam metode ini adalah 50°C atau dengan suhu dibawah 50°C namun dinaikkan secara progresif, misalnya suhu dimulai dari 43°C-52°C pada 2,5°C/min untuk kenaikannya.



Gambar 2.8 *Hot Plate Test* (Milind et al., 2013)

b. Cold-stimuli

Merupakan suatu metode pengukuran yang sudah jarang digunakan, karena pengujian obat analgesik dengan rangsangan dingin menjadikan hewan coba kurang terangsang untuk nyeri.

2.5.3 Metode Pengujian Nyeri Menggunakan Rangsangan Listrik

a. Elektrical stimulation of the tail

Metode dengan menggunakan rangsangan listrik efektif untuk pengujian analgesik morfin atau sejenis morfin, hal tersebut dikarenakan metode ini ada kemungkinan kematian hewan karena arus listrik. Rangsangan listrik diberikan secara bertahap sehingga dapat diterapkan dalam peningkatan intensitas nyeri. Penginduksian nyeri dengan menggunakan elektroda melalui subkutan yang ditempatkan di ekor hewan coba (tikus). Peningkatan rangsangan listrik diberikan secara bertahap dengan tegangan sebesar 40-50 V. Respon nyeri yang dapat diamati yaitu gerakan perpindahan ekor hewan coba.

b. Grid-shock test

Metode pengujian obat analgesik ini biasanya menggunakan hewan coba mencit dengan berat 18-20 g, kemudian hewan coba diletakkan dalam kandang plastik bening secara individual. Pada lantai di bawah kandang diberi kabel dengan digantung dikawat baja stainless dan spasinya 1 mm terpisah. Stimulus yang diberikan dalam bentuk gelombang pulsa, dengan 30 siklus per detik dan durasinya dari 2 ms per pulsa. Output stimulator harus terhubung ke kabel alternatif dari grid. Ketetapan

stimulator yaitu tempat di seri dengan grid dan secara paralel untuk osiloskop memungkinkan kalibrasi di miliampere. Peningkatan intensitas guncangan tikus bergeming atau mencoba untuk melompat ini, secara akurat tercermin pada osiloskop oleh fluktuasi ditandai pulsa ditampilkan dan didefinisikan sebagai respon nyeri.

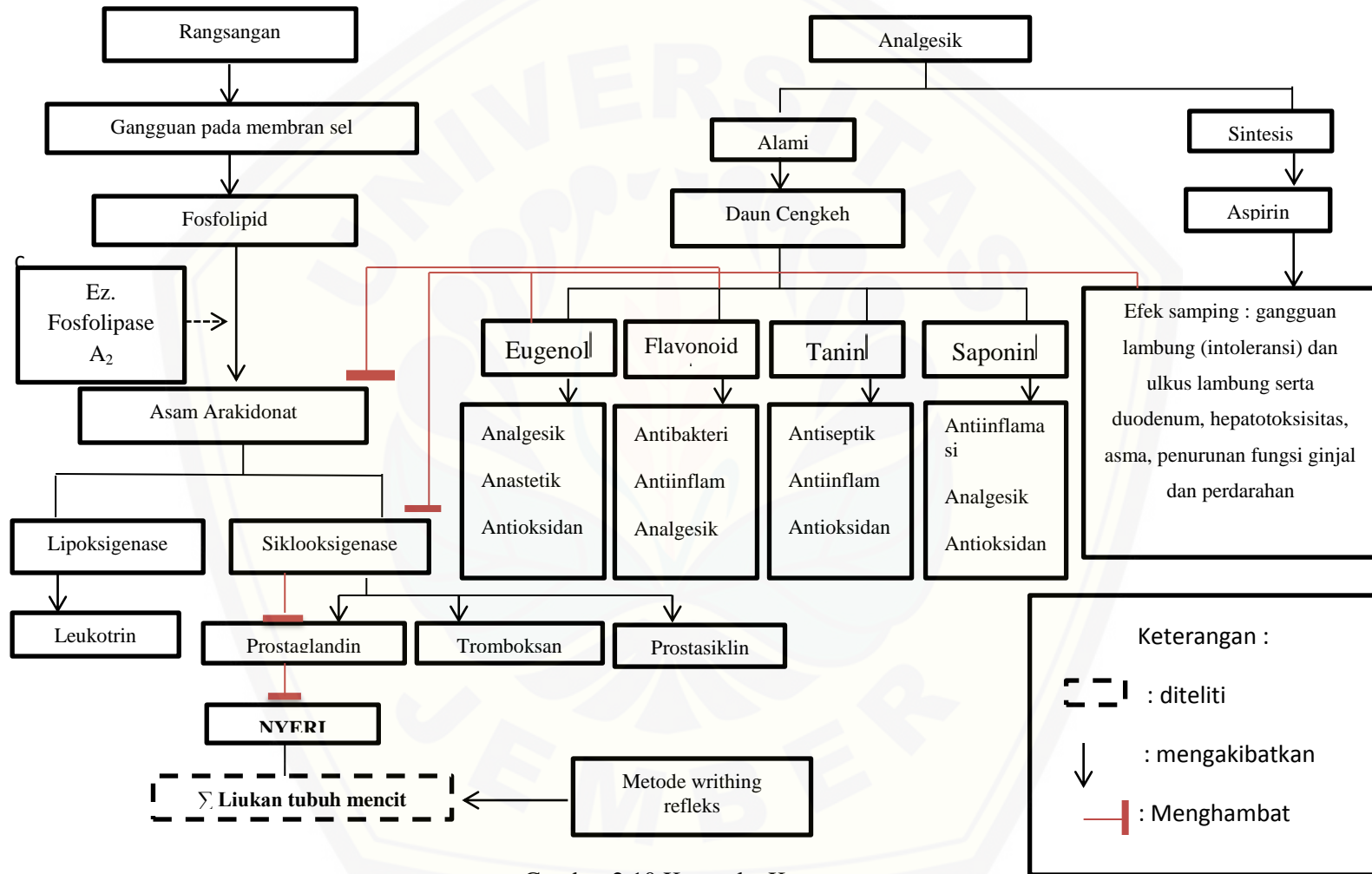


Gambar 2.9 *Grid-shock test* (Sumber : Parle Milind (2013))

c. Stimulation of the tooth pulp

Metode ini didasarkan pada rangsangan dari pulpa gigi hewan dengan menerapkan arus listrik. Stimulasi pulpa gigi menghasilkan reaksi karakteristik seperti menjilati, menggigit, dan mengunyah karena induksi nyeri yang dapat diamati dengan mudah. Pada percobaan kelinci dari kedua jenis kelamin yang dibius dengan 15 mg / kg thiopental atau 0,2 mg / kg fentanyl-sitrat secara i.v. Kemudian mengebor dua gigi seri atas dengan drill gigi kecepatan tinggi. Elektroda dijepit ditempatkan ke dalam lubang dibor. Setelah akomodasi jangka waktu 30 menit, stimulan dimulai untuk menentukan nilai ambang batas. stimulus yang diterapkan oleh arus persegi panjang dengan frekuensi 50 hz untuk durasi 1 detik. Arus listrik dimulai dengan 0,2 mA dan meningkat sampai fenomena menjilati terjadi.

2.6 Kerangka Konseptual



Gambar 2.10 Kerangka Konseptua

Peta konseptual ini berpusat dari nyeri, yang mana nyeri dapat didefinisikan sebagai sensasi somatik ketidaknyamanan yang akut, gejala nyeri ditandai dengan beberapa luka fisik atau gangguan, atau bahkan tekanan emosional. Apabila tubuh terkena rangsangan mekanik, kimia ataupun termis hingga mengakibatkan gangguan pada membran sel sehingga jumlah fosfolipid meningkat, dengan dibantu oleh enzim fosfolipase, fosfolipid diubah menjadi asam arakidonat. Asam arakidonat mensintesis 2 enzim yakni enzim lipoksigenase dan siklooksigenase. Enzim lipoksigenase menstimulasi leukotrin sebagai mediator nyeri. Kemudian pada enzim siklooksigenase menstimulasi prostaglandin, tromboksan dan prostasiklin sebagai mediator nyeri.

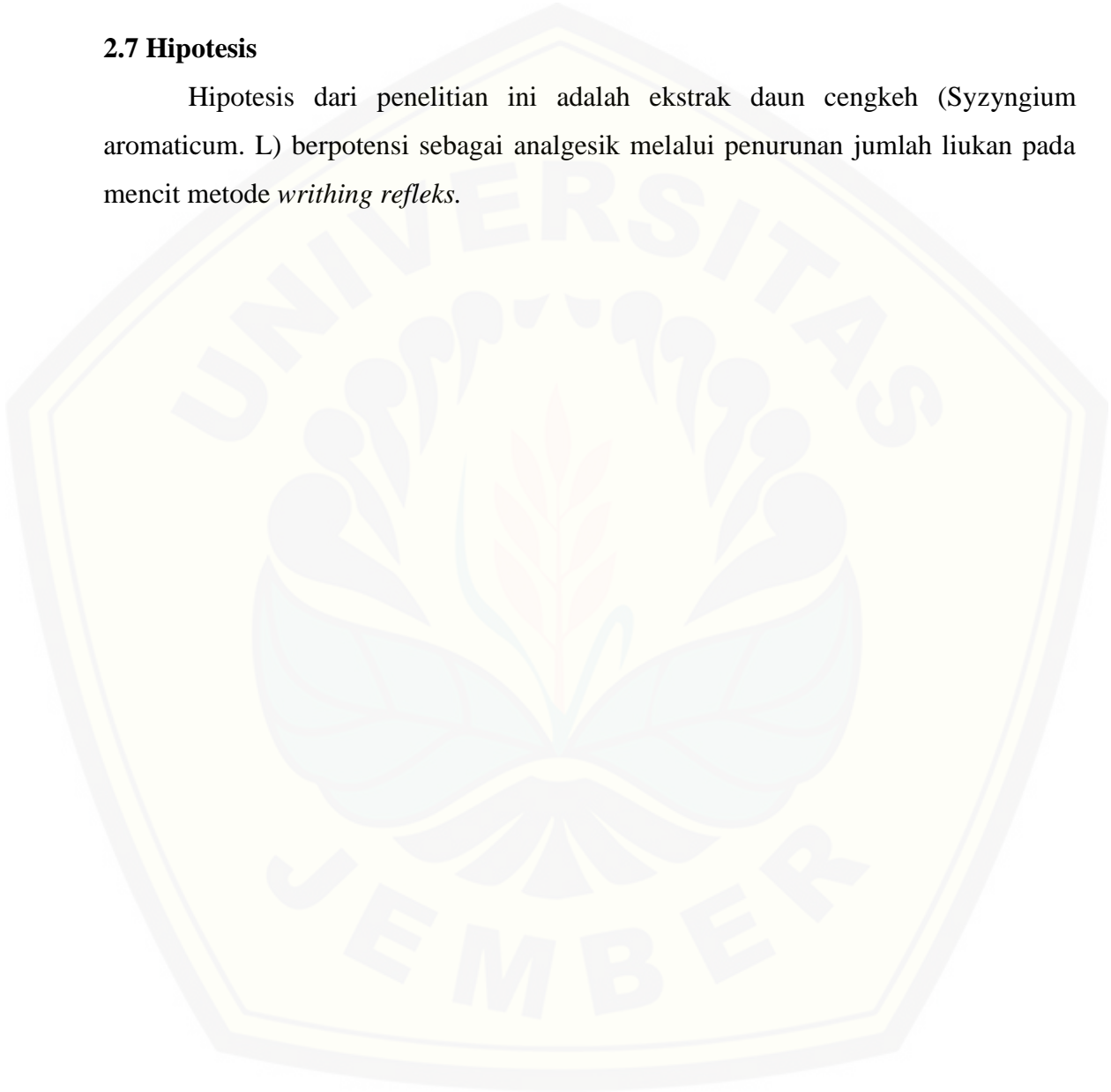
Pesatnya kemajuan obat herbal, peneliti ingin meneliti tanaman cengkeh khususnya ekstrak daun cengkeh sebagai analgesik alami. Ekstrak daun cengkeh terdapat senyawa eugenol, flavonoid dan saponin yang efektif dalam memblokir jalur siklooksigenase sehingga mengurangi rasa nyeri. Analgesik adalah suatu zat penghilang rasa sakit, yang bertindak dengan tidak adanya rasa sakit tanpa kehilangan kesadaran. Obat analgesik yang sering digunakan adalah aspirin, asam mefenamat, paracetamol, ibuprofen, dan lain-lain. Penelitian ini menggunakan perbandingan aspirin, obat aspirin merupakan standar perbandingan untuk obat-obat analgesik lainnya, selain itu aspirin juga lebih efektif untuk nyeri dibandingkan asam mefenamat, namun sama efektifnya dengan paracetamol. Aspirin juga memiliki efek anti inflamasi lebih baik dibandingkan asam mefenamat dan paracetamol. Mekanisme kerja aspirin juga sama seperti ekstrak daun cengkeh yaitu menghambat jalur siklooksigenase sehingga menekan pengeluaran prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan akibatnya rasa nyeri berkurang.

Parameter efek analgesik ekstrak daun cengkeh terhadap hewan coba digunakan metode writhing refleksi. Metode writhing refleksi merupakan suatu metode untuk menghitung jumlah liukan hewan coba. Liukan dihitung dari gerakan nyeri

pada bentuk minimum satu sampai dua geliatan kedua pasang kaki depan belakang serta perut menekan sampai lantai kandang.

2.7 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum*. L) berpotensi sebagai analgesik melalui penurunan jumlah liukan pada mencit metode *writhing refleks*.



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah *eksperimental laboratories* dengan rancangan penelitian yang digunakan merupakan rancangan *post test only control group design*, yaitu *true experiment* dengan kelompok perlakuan atau intervensi dan kelompok kontrol kemudian dilakukan pengukuran (observasi) atau *post test* (Notoatmodjo, 2010).

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk surat ethical clearance, di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Biologi Universitas Jember untuk identifikasi tanaman cengkeh, di Laboratorium Bio Science Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember untuk pembuatan ekstrak ethanol daun cengkeh dan Laboratorium Farmakologi dan Terapi Farmasi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember untuk perlakuan hewan coba. Penelitian ini dilakukan pada bulan November – Desember 2016.

3.3. Identifikasi Variabel

- 3.3.1 Variabel Bebas : Ekstrak daun cengkeh konsentrasi 1%, 2% dan 4%.
- 3.3.2 Variabel Terikat : Jumlah liukan hewan coba
- 3.3.3 Variabel Kendali : Kriteria hewan coba, waktu pengamatan (tiap 5 menit selama 30 menit), dosis Aspirin, cara pemberian aspirin dan ekstrak daun cengkeh, metode pengukuran respon nyeri.

3.1. Definisi Operasional

- 3.4.1 Ekstrak daun cengkeh : Suatu suspensi yang diperoleh dari daun cengkeh yang dikeringkan dan dihaluskan kemudian diekstraksi dengan metode maserasi, perbandingan serbuk simplisia halus dengan pelarut etanol 1:7,5 kemudian di maserasi selama 24 jam dan dievaporator 24 jam serta diencerkan dengan aquadest steril.
- 3.4.2 Aspirin : Larutan yang berasal dari tablet aspirin 500 mg yang dihaluskan kemudian ditambah dengan CMC 10 mg dan dilarutkan dengan aquadest steril 2 ml, serta diinjeksikan ke mencit 0,2ml/20 grBB.
- 3.4.3 Jumlah liukan hewan coba : Gerakan nyeri yang ditunjukkan oleh gerakan merengangnya kedua pasang kaki depan belakang serta perut menekan ke lantai kandang, yang terlihat dalam waktu lima menit setelah pemberian asam asetat.

3.5 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah hewan coba mencit Balb-C jantan yang diperoleh dari laboratorium FTF Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

3.5.1 Kriteria Sampel

3.5.1.1 Kriteria hewan coba

a. Kriteria inklusi

Pada penelitian ini kriteria inklusinya adalah jenis mencit Balb-C, jenis kelamin jantan, berat badan $\pm 20 - 30$ gram, umur $\pm 2 - 3$ bulan, pakan biasa berupa pakan turbo, minum aqua, kondisi sehat (tidak memiliki kelainan fisik, nafsu makan baik, perilaku normal).

b. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah apabila mencit sakit, mengalami kelainan, mati sehingga subjek perlu diganti sesuai kriteria inklusi.

3.5.1.2 Kriteria daun cengkeh

Daun cengkeh yang digunakan adalah daun dari tipe zanzibar diambil dari perkebunan cengkeh, kopi dan karet milik Perusahaan Daerah Perkebunan (PDP) Kahyangan, Jember yang telah dilakukan identifikasi.. Pemilihan daun untuk penelitian ini, daun yang diambil adalah pada tangkai ke 4-6 dari pucuk daun. Daun cengkeh dalam kondisi segar dan bebas dari hama (tidak berlubang).

3.5.2 Besar sampel

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan rumus berikut (Daniel, 2005) :

Dengan asumsi bahwa kesalahan yang masih dapat diterima (σ) sama besar dengan (d) maka :

$$\sigma^2 =$$

$$n \geq \frac{Z^2 + \sigma^2}{d^2} \quad n \geq Z^2$$

$$n \geq (1,96^2)$$

$$n \geq 3,84$$

$$n \geq 4$$

Keterangan :

n : besar sample tiap kelompok

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

σ : Standard deviasi sampel

d : Kesalahan masih dapat ditoleransi

Berdasarkan rumus di atas, jumlah sampel minimum yang harus digunakan adalah 4 sampel untuk masing-masing kelompok, namun diberikan penambahan 1 sampel setiap kelompok agar data yang dihasilkan lebih valid dan untuk mengantisipasi kematian sampel.

3.6 Alat dan Bahan Penelitian

- 3.6.1 Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sarung tangan (Maxter, Indonesia), masker (Sensi, Indonesia), *autoclave* (Hanshin Medical Co., Ltd., HS-85E, Korea), *syringe* (One-Med, Indonesia), pisau *stanless steel*, tampah, mikropipet (Eppendorf, Germany), wadah toples kaca bertutup, ayakan 80 mesh, blender (Miyako, Indonesia), timbangan digital (Electronic Balance, BS 600 H, USA), neraca (Cent-O-gram Ohaus, tipe 311, USA), *beaker glass* (Pyrex, Japan), tabung *erlenmeyer* (Pyrex, Japan), gelas ukur (Pyrex, Japan), corong kaca (Herma, Japan), tabung reaksi (Pyrex, Japan), gelas takaran (Kirapak, Indonesia), kertas saring (Whatman No. 40, UK), aluminium foil (Klin Pak, Indonesia), kandang mencit, tempat makan dan minum mencit, sonde lambung, mortal dan pastel, penghitung waktu (stop watch).
- 3.6.2 Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini adalah ekstrak daun cengkeh bubuk, aquadest steril, larutan aspirin, asam asetat 0,6 %, CMC (*carboxymethyl cellulose*) 0,5 %, makanan mencit.

3.7 Prosedur Penelitian

- 3.7.1 Persiapan Hewan Coba
- Pembuatan surat ethical clearance di Fakultas Universitas Jember untuk perizinan penggunaan hewan coba dalam penelitian.
 - Hewan coba diadaptasikan terhadap lingkungan kandang di laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember selama 7 hari.
 - Hewan coba diberi makanan dan minimum setiap hari secara *ad litium*.
 - Hewan mencit Balb-C jantan ditimbang dan dikelompokkan menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol positif, kelompok kontrol negatif dan kelompok yang akan diberi ekstrak daun cengkeh 1%, 2% dan 4%.

3.7.2 Persiapan Bahan

a. Identifikasi daun cengkeh

Daun cengkeh diidentifikasi di laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Jember.

b. Membuat ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*)

1. Menyiapkan daun cengkeh (*Syzygium aromaticum .L*) sebanyak 700 gram, daun yang digunakan yaitu daun pada tangkai ke 4-6 dari pucuk daun.
2. Daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) dicuci hingga bersih, diangin-anginkan selama 12 jam, dipotong kecil-kecil dan keringkan di oven dengan suhu 50°C selama 24 jam.
3. Kemudian daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) yang sudah kering dihancurkan hingga halus dengan menggunakan blender.
4. Serbuk ditimbang sebanyak 250 gram lalu diekstrak menggunakan metode maserasi dengan pelarut polar, yaitu etanol 96% sebanyak 1875 ml pada elyenmeyer 1000 ml hingga serbuk benar-benar terendam seluruhnya. Perendaman dilakukan pada suhu kamar hingga 24 jam.
5. Setelah 24 jam, hasil maserasi disaring dengan corong buchner yang dialasi kertas saring. Selanjutnya hasil ekstraksi diuapkan pada evaporator sampai dihasilkan ekstrak murni daun cengkeh sebanyak 10 ml.
6. Mengambil ekstrak murni dengan konsentrasi 100% sebanyak 10 ml
7. Konsentrasi 4% dimaknai dengan mengambil 0,4 ml ekstrak daun cengkeh 100% dan ditambahkan dengan aquadest steril sebanyak 9,6 ml.
8. Konsentrasi 2% dimaknai dengan mengambil 0,2 ml ekstrak daun cengkeh konsentrasi 4% dan ditambahkan dengan aquadest steril sebanyak 9,8 ml.
9. Konsentrasi 1% dimaknai dengan mengambil 0,1 ml ekstrak daun cengkeh dan ditambahkan dengan aquadest steril sebanyak 9,9 ml.
10. Dosis ekstrak daun cengkeh

Pemberian dosis ekstrak daun cengkeh yang digunakan pada hasil penelitian Anas *et al.*, (2012) adalah sebanyak 100mg/KgBB, 200mg/KgBB, dan 400mg/KgBB. Pada hasil penelitian tersebut bahwa 100mg/KgBB, 200mg/KgBB, dan 400mg/KgBB merupakan dosis yang dianjurkan, aman dan tidak toksik. Kemudian dosis yang digunakan dalam penelitian ini, mengubah dosis aman menjadi konsentrasi yaitu 1%, 2% dan 4%.

11. Membuat larutan CMC 0,5 %

CMC 0,5 % berarti bahwa dalam 1 ml larutan terdapat 5 mg CMC. Volume larutan CMC 0,5 % yang dibutuhkan untuk 1 kelompok adalah 2 ml. Sehingga diperlukan 10 mg CMC yang dilarutkan dalam 2 ml aquadest steril. Setiap mencit diinduksi 0,2ml/20grBB larutan CMC.

12. Membuat larutan aspirin

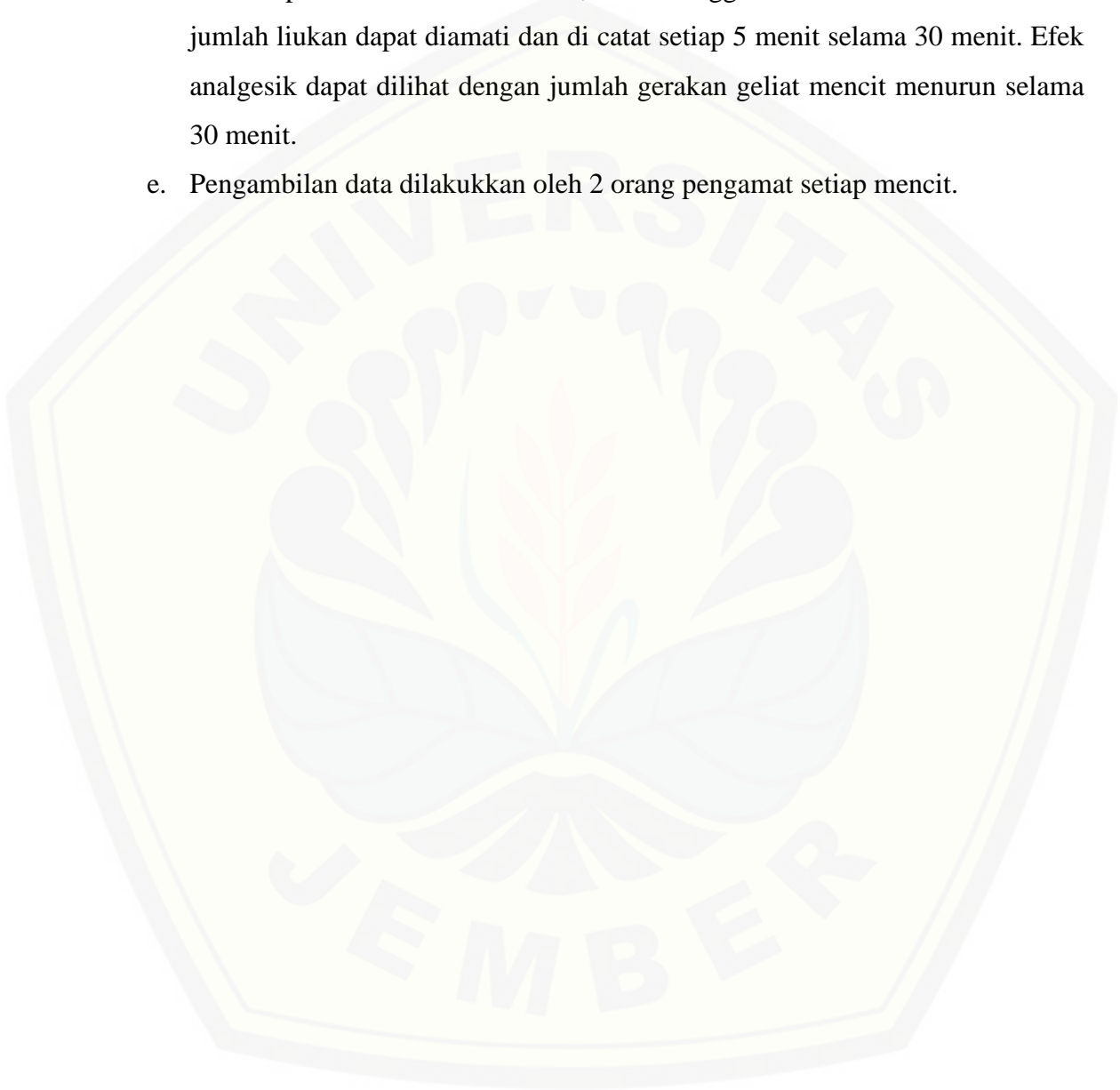
Sediaan larutan aspirin untuk 1 kelompok yang terdiri dari 5 ekor mencit dibuat dengan mencampurkan 6,5 mg aspirin di tambah 10 mg CMC yang dilarutkan dalam 2 ml aquadest steril. Setiap mencit diinduksi 0,2 ml/20grBB larutan aspirin.

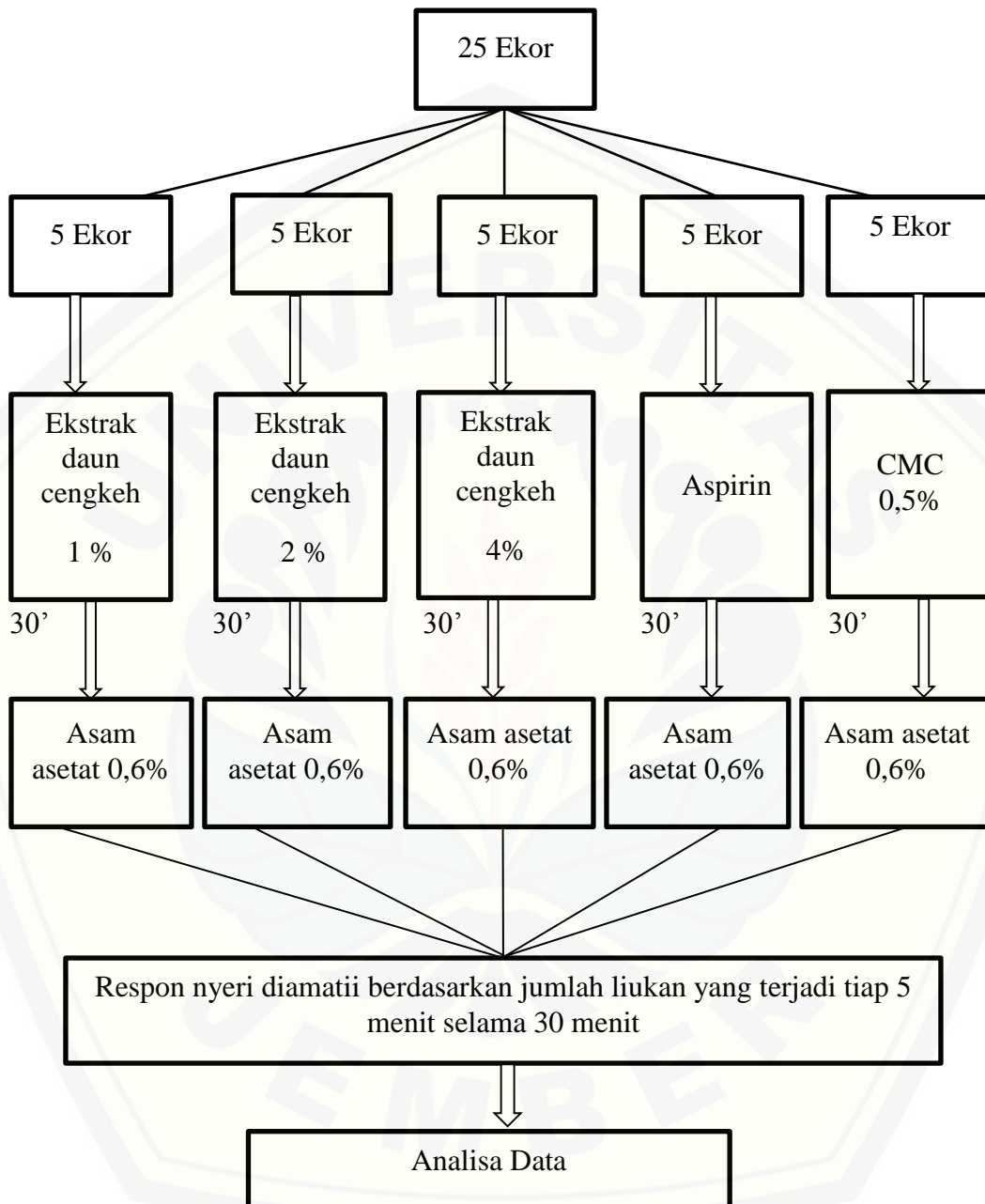
3.7.3 Cara Kerja

- a. Mencit dibagi menjadi lima kelompok, masing – masing kelompok lima ekor mencit, tetapi sebelumnya dilakukan penyesuaian dengan lingkungan selama 7 hari dan diberi makan sesukanya.
- b. Setelah 7 hari, mencit dipuaskan selama 8 jam sebelum perlakuan. Kemudian masing – masing kelompok 1, 2, dan 3 diberi perlakuan dengan memberikan ekstrak daun cengkeh dengan konsentrasi 1 %, 2 %, dan 4 %. Sedangkan kelompok 4 diberi larutan aspirin dan kelompok 5 diberi CMC 0,5 % sebagai kontrol negatif ,semua bahan diberikan secara per oral dengan dosis 0,2ml/20grBB.
- c. 30 menit kemudian semua hewan coba disuntik dengan asam asetat 0,6 % secara intraperitoneal sebanyak 0,2 ml/20grBB setiap mencit. Efek nyeri

ditandai dengan jumlah liukan, yaitu retraksi abdomen, tampak mencit meregangkan kakinya dan perutnya menyentuh lantai.

- d. Setelah pemberian asam asetat 0,6 % ditunggu selama 5 menit. Kemudian jumlah liukan dapat diamati dan di catat setiap 5 menit selama 30 menit. Efek analgesik dapat dilihat dengan jumlah gerakan geliat mencit menurun selama 30 menit.
- e. Pengambilan data dilakukan oleh 2 orang pengamat setiap mencit.

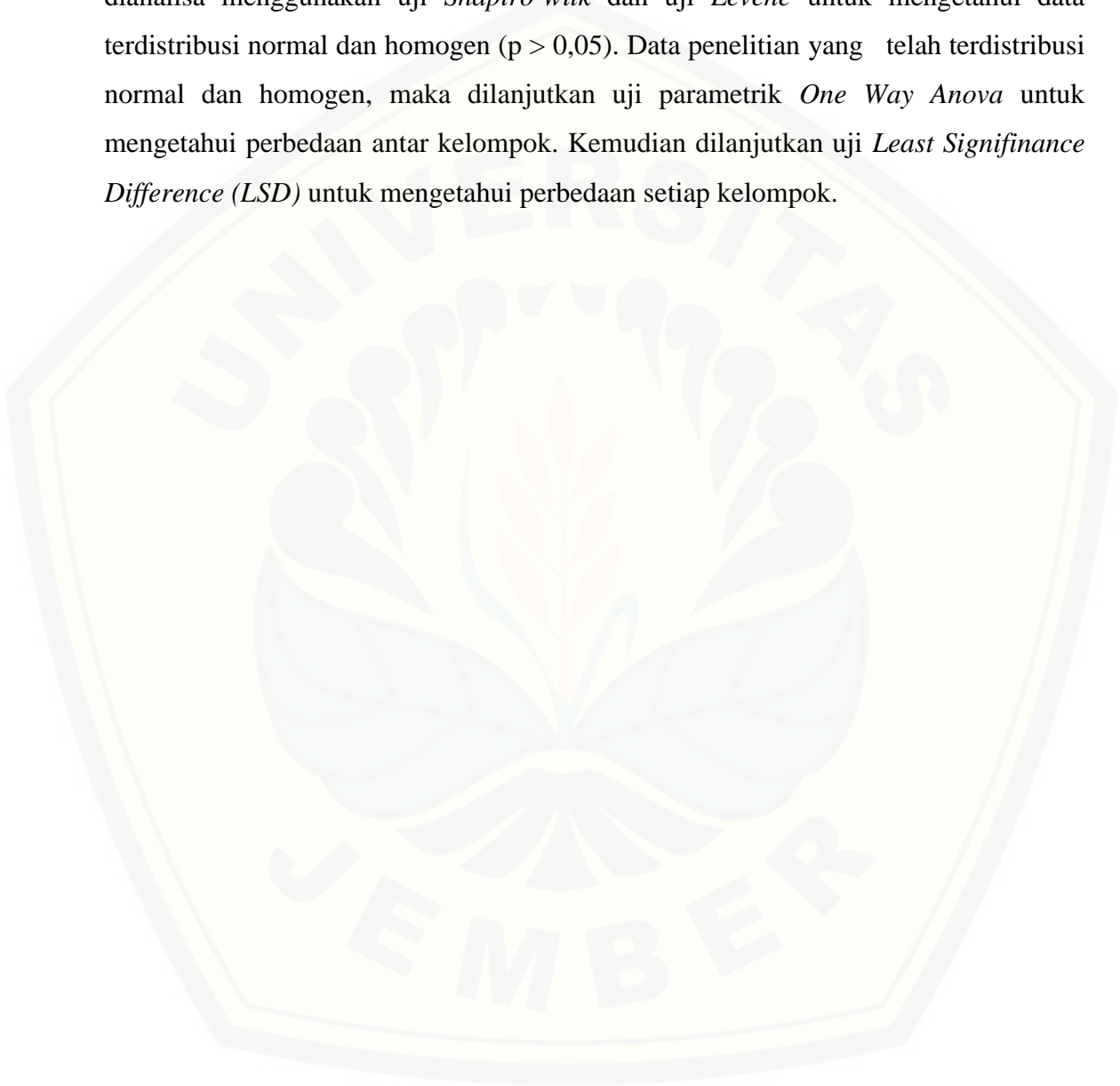


3.8 Skema Penelitian

Gambar 3.8. Skema Penelitian

3.9 Analisa Data

Data penelitian disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Data hasil penelitian dianalisa menggunakan uji *Shapiro-wilk* dan uji *Levene* untuk mengetahui data terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$). Data penelitian yang telah terdistribusi normal dan homogen, maka dilanjutkan uji parametrik *One Way Anova* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Kemudian dilanjutkan uji *Least Signifinance Difference (LSD)* untuk mengetahui perbedaan setiap kelompok.



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) berpotensi sebagai analgesik dengan ditandai menurunnya jumlah liukan pada mencit Balb-C Jantan.
2. Konsentrasi Ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) 4% lebih berpotensi sebagai analgesik dibandingkan dengan kelompok kontrol.
3. Konsentrasi Ekstrak etanol daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) 4% paling efektif sebagai analgesik terhadap mencit Balb-C jantan metode *writhing reflex*.

5.2 Saran

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka saran yang dapat diberikan adalah :

1. Perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang farmakokinetik dan farmakodinamik ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum. L*) sehingga dapat diketahui efek samping tertentu pada manusia.
2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya dengan menggunakan variabel yang berbeda.



DAFTAR PUSTAKA

- Anas, Y., Puspitasari, N., Nuria, M. C. 2012. *Jurnal* : Aktivitas Stimulansia Ekstrak Etanol Bunga dan Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum* (L) Merr. & Perry) pada Mencit Jantan Galur Swiss Beserta Identifikasi Golongan senyawa Aktifnya. Fakultas Farmasi Wahid Hasyim : Semarang.
- Al-Ghamdi, M.S. 2001. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *Journal of Ethnopharmacology* 76(1).
- Aneja, K. R dan Joshi, R. 2010. Antimicrobial Activity of *Syzygium aromaticum* and Its Buds oil Against Dental Cares Causing Microorganisms. Departement of Microbiology, Kurukshetra university: India. 01 August 2010.
- Ardinata, dedi. 2007. Mutidimensionl Nyeri. *Jurnal Keperawatan Rufaidah Sumatera Utara* 2 (2).
- Arifianti. L., Oktarina. R.D., dan Idha Kusumawati. 2014. Pengaruh Jenis Pelarut Pengekstraksi terhadap Kadar Sinensetin dalam Ekstrak Daun *Orthosiphon stamineus* Benth. Departemen Farmakognosi dan Fitokimia, Fakultas Farmasi : Universitas Airlangga. *E-Journal Planta Husada* 2(1).
- Azmir, Zaidul, Rahman, Shrif, Mohamed, Jahurul, Ghofur, Nourlani dan Omar. 2013. A review: Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials. Faculty of Pharmacy, International Islamic University, Pahang: Malaysia. *Journal of Food Engineering* 117(426–436).
- Aspan, R. 2008. *Taksonomi Koleksi Tanaman Obat Kebun Tanaman Obat Citeureup*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Deputi Bidang Pengawasan Obat Tradisional, Kosmetik, dan Produk Komplemen Direktorat Obat Asli Indonesia : Jakarta.
- Beckman Coulter. 2003. Salicylate (SALY). Bulletin 9282 tdm 9. Beckman Coulter. Inc. www.beckmancoulter.com, diakses pada 23 Januari 2017.
- Brooks, G. F., Butel. J.S., dan Morse, S. A. 2007. *Mikrobiologi Kedokteran Jawets Melnick and adelberg*. 23th edition. Jakarta: EGC.

- Dao, Rui, Na, Yong, Gang, He, dan Wei. 2011. Differences in Spatial Learning and Memory for Male and Female Mandarin Voles (*Microtus mandarinus*) and BALB/c Mice. *Zoological Studies* 50(1).
- Daniel, W. 2005. *Biostatic a Fondation for Analysis in The Health Science 6th edition*. Canada : John Wiley and Sons, Inc.
- Ezeja, Omeh, Ezegibo, dan Ekechukwu. 2011. Evaluation of the analgesic activity of the methanolic stem bark extract of *Dialium Guineense* (Wild): Department of Veterinary Physiology, Pharmacology and Biochemistry. Michael Okpara University of Agriculture. Nigeria. *Annals of Medical Health Sciences Research* 1(1).
- Fatimatuzzahro, Firani, N. K., dan Kristianto, H. 2015. Efektivitas Ekstrak Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap Jumlah Pembuluh Darah Kapiler pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Fase Proliferasi. *Majalah Kesehatan FKUB* 2(2).
- Guyton, A.C., dan Hall, J.E. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12*. Elsevier : Singapura.
- Hadi, S. 2012. Pengambilan Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (Clove Oil) Menggunakan Pelarut N-Heksana dan Benzena. Program Studi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Negeri Semarang: Semarang. *Jurnal Bahan Alam Terbarukan* 1(2).
- Hartwig, M. S & Wilson, L. M. 2006. *Nyeri : Patofisiologi Konsep Klinis Proses – Proses Penyakit.vol.2*. Jakarta : EGC.
- John, C.S., & Virginia, M.W. 2002. Analgesic Best Practice for the Use of Animals in Research and Teaching- An Interpretative International. *Literatur Review*. <http://www.biosecurity.govt.nz>. [2 september 2016]
- Kamataou, G. P., Vermaak, I., dan Viljoen, A. M. 2012. Eugenol from the remote Maluku Islands to the International market place : a review of remarkable and versatile molecule. *Molecules* 17 (6).
- Katzung, B. G. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10*. Terjemahan Nugroho Widhi A dkk dari *Basic and Clinical Pharmacology*. Jakarta : EGC.
- KEMENKES RI. *Profil data kesehatan Indonesia tahun 2010*. Jakarta; 2011.

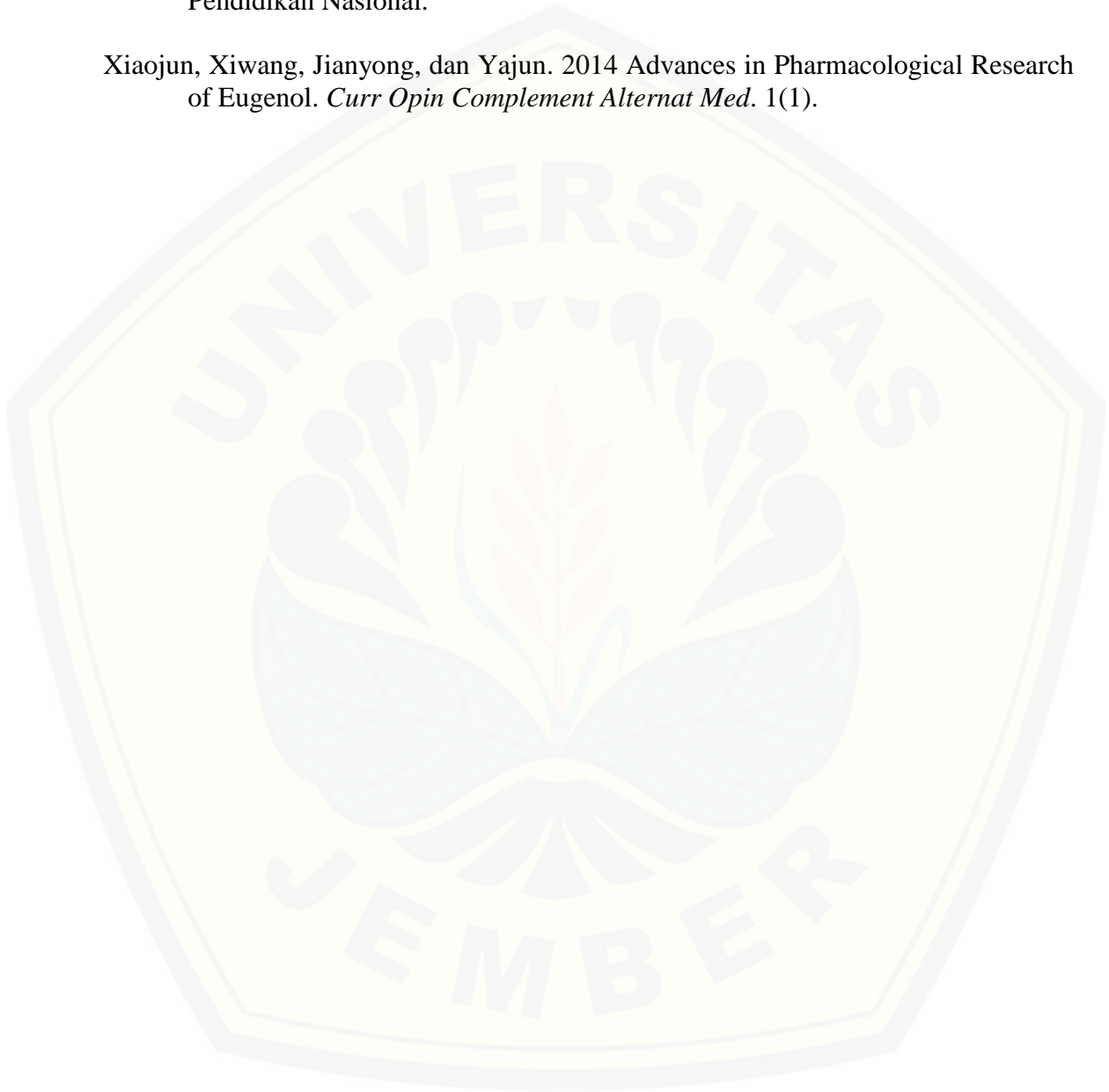
- Khalilzadeh, E., Hazrati, R., dan Saiah, G. V. 2014. Evaluation of Chemical composition, anti-inflammatory and antinociceptive effect of *Eugenia caryophyllata* buds essential oil. *Journal of Herbal Drug* 5(2).
- Khanbabae, K. and T.V. Ree, 2001. Tannins: Classification and definition. *Nat. Prod. Rep.*18: 641-649.
- Kurian, Arulmozhi, Veeranjaeyulu dan Bhodankar.2006. Effect of eugenol on animal models of nociception. *Indian Journal Pharmacology* 38 (5).
- Kumar, Bimlesh. Sandhar, H.K. Prasher, S. 2011. A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. Lovely School of Pharmaceutical Sciences, Lovely Professional University, Jalandhar-Delhi: *Internationale Pharmaceutica Scientia* 1(1).
- Lenny, S. 2006. Senyawa Flavonoid, Fenilpropanoida, dan Alkaloida. *Karya Ilmiah*. Medan : USU.
- Mierziak, J., Kostyn, K., dan Kulma, A. 2014. Flavonoids as Important Molecules of Plant Interactions with the Environment. *Molecules. MDPI and ACS Style*. (19): 16240-16265.
- Makarawo, R.” Bugar dengan Jamu “. INFARKES. Edisi 1 Januari – Februari 2015. Halaman 08.
- Miladyah, I. 2012. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) pada Penggunaan Aspirin sebagai Antireumatik. Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia: Yogyakarta. *TDM Penggunaan Aspirin* 4(2).
- Milind, P. & Deepa, K. 2011. Cengkeh: Champion Space. Universitas Sains dan Teknologi, Hisar, Haryana, India. *IJRAP*. 2 (1).
- Mycek, M. J. 2001. *Farmakologi : Ulasan Bergambar*. Jakarta : Widya Medika.
- Notoatmojo, S. 2010. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : Rineka Pustaka.
- Nurdjannah, N. 2004. Diversifikasi Penggunaan Cengkeh. *Perspektif* 3(2).
- Octavianus, Fatimawali dan Lolo. 2014. Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica Papaya* L) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus Muculus*). *Pharmacon* 3(2).

- Okuda, T., dan Ito, H. *Review: Tannins of Constant Structure in Medicinal and Food Plants—Hydrolyzable Tannins and Polyphenols Related to Tannins*. Okayama University. Japan: *Molecules*. (16) : 2191-2217.
- Pramod, K., S.H Anshari and Ali. 2010. Eugenol : A Natural Compound with Versatile Pharmacological Actions. *Natural Product Communications* 5(12).
- Pramono, E (2002). *Perkembangan dan prospek industri obat tradisional Indonesia. Prosiding seminar Nasional “ Tumbuhan Obat Indonesia XXI ”* tanggal 27-28 Maret 2002. Surabaya : Fakultas Farmasi Universitas Farmasi.
- Rajshekar, saha *et al.* Review: Species Antimicrobial Agent. *International Reseachr Journal of Pharmachy* 3(2).
- Ritu, Nigam. Asheesh, dan Singh. 2012. Aspirin: An Overview of Randomized Controlled Trials. Centre of Research & Development, Ipca Laboratories Ltd; Sejavta; Ratlam (M.P.), India. *IJRPS* 2(1).
- Sabir, A. 2003. Pemanfaat Flavonoid di Bidang Kedokteran Gigi. *Jurnal Majalah Kedokteran Gigi*. (3) : 56 – 63.
- Saputra, Qadhayna dan Pitaloka. 2014. Synthesis and Characterization of Carboxymethyl Cellulose (CMC) from Water Hyacinth Using Ethanol-Isobutyl Alcohol Mixture as the Solvents. *International Journal of Chemical Engineering and Applications* 5(1).
- Seon, Hoon, Min, dan Ho. 2008. Effect of Eugenol on Na⁺ currents in rat dorsal Root ganglion neurons. *Brain Research*.1234(0). Page 53-62.
- Sherwood, L. 2014. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Tubuh Edisi 8th*. EGC : Jakarta.
- Sidabutar, D. M., Kairupan, C. F., dan Durry, M. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap Gambaran histopatologik hati tikus wistar yang diberikan paracetamol dosis toksik. *Jurnal e-Biomedik* 4(1).
- Sultan, F. 2014. Prevalensi Terjadinya Kesalahan Operator Pada Tindakan Ekstraksi Gigi di Rsgm Kande. *Karya Ilmiah*. FKG UNHAS : Makassar.
- Syarif, A. 2012. *Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan Teraupetik*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : Jakarta.

- Talahatu, D.R dan Papilaya, P.M. 2015. Pemanfaatan Ekstrak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum* .L l.) Sebagai Herbisida Alami terhadap Pertumbuhan Gulma Rumput Teki (*Cyperus rotundus* l.). *Biopendik*. 1(2).
- Thakur, Melzig, Fuch, dan Weng . 2011. *Chemistry and pharmacology of saponins: Special focus on cytotoxic properties*. Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Charité . Universitätsmedizin Berlin : Berlin. *Review Highly Accessed* : 10 Oktober 2011 Volume 2011:1 Pages 19—29.
- Tanumihardja, Darmayana, Natshir dan Mattulada. 2013. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Terstandar Akar Sidaguri (*S.rhombifolia*) terhadap *E. faecalis* dan *Actinomyces* spp. *ISSN* :1412-8926 .
- Towaha, J. 2012. Manfaat Eugenol Cengkeh dalam Berbagai Bidang Industri di Indonesia. *Perspektif* 11(2) : 79-90.
- Meek, I. L., Van de laar, M. A. F. J., Vonkeman, H. E. 2010. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks .Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Medisch Spectrum Twente and University of Twente, Ariensplein 1, 7500 KA Enschede, *The Netherlands: Pharmaceuticals* 3 (2146-2162).
- McGettigan . P dan Henry, D. 2013. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and HighIncome Countries. School of Medicine and Public Health, The University of Newcastle, Newcastle, Australia. *PLOS Medicine* . 10(2).
- Vonkeman, harald e. dan meek, inger l. 2010. non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview of cardiovascular risks .department of rheumatology and clinical immunology. Medisch spectrum twente and university of twente. Netherlands. Belanda. *Pharmaceuticals*. 3(2146-2162).
- Waji, RA. Dan Surgiani, A. 2009. Flavonoid (Quercetin). *Makalah Kimia Organik Bahan Alam*. Program S2 Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasaniddi : Makasar.
- Widyasari, R. 2007. *Aplikasi Penambahan Flokulan terhadap Pengelolaan Sari Buah Jambu Mete (Anacrdium occidentale L)*. Fakultas Tenologi Pertanian Institut Pertanian Bogor : Bogor.

Wiroatmojo, K. 2000. *Anastesilogi dan Reanimasi Modul Dasar untuk Pendidikan S1 Kedokteran*. Jakarta : Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional.

Xiaojun, Xiwang, Jianyong, dan Yajun. 2014 Advances in Pharmacological Research of Eugenol. *Curr Opin Complement Alternat Med*. 1(1).



LAMPIRAN A. Ethical Clearence



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121 – Email :
fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK

ETHICAL APPROVA

Nomor : 1.076/H25.1.11/KE/2016

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

POTENSI EFEK ANALGESIK EKSTRAK DAUN CENGKEH (*SYZYGIUM AROMATICUM. L*) PADA MENCIT DENGAN METODE WRITHING REFLEKS

Nama Peneliti Utama : Nur Sita Dewi (NIM.131610101045)

Name of the principal investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

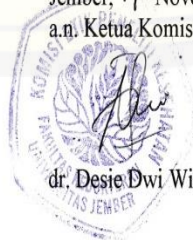
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.

And approved the above mentioned proposal.

Jember, 17 November 2016

a.n. Ketua Komisi Etik



dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed

LAMPIRAN B. Surat identifikas Tanaman



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
 Jl. Kalimantan 37 Jember Jawa Timur
 Telp 0331-330225

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASINo. 3.0.3.1/UN25.1.9/TU/2016

Berdasarkan hasil pengamatan pada spesimen tumbuhan yang dikirimkan ke Herbarium Jemberiense, Laboratorium Botani dan Kultur Jaringan, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Jember oleh :

Nama : Nur Sita Dewi
 NIM : 131610101045
 Jur./Fak./PT : F. Kedokteran Gigi UNEJ

maka dapat disampaikan hasilnya bahwa spesimen tersebut adalah :

Syzygium aromaticum (L.) Merr. & L.M.Perry {Syn. *Caryophyllus aromaticus* L.; *Eugenia aromatica* (L.) Baill.; *Eugenia caryophyllata* Thunb.; *Jambosa caryophyllus* Nied.; *Myrtus caryophyllus* Spreng.; Family – Myrtaaceae; Vernacular name – Cengkeh, Cengkih (Ind.)}

Jember, 7 November 2016

Mengetahui,
 Pembantu Dekan I,



Drs. Achmad Sjaifullah, M.Sc, Ph.D.
 NIP 195910091986021001

Ketua Laboratorium

Dra. Dwi Setyati, M.Si
 NIP. 196404171991032001

LAMPIRAN C. Dosis Bahan Penelitian**A. Konversi Dosis Ekstrak Daun Cengkeh**

| 100 mg/kgBB | 200mg/kgBB | 400mg/kgBB |
|--|--|--|
| 100mg/KgBB ~ 1% | 200mg/KgBB ~ 2% | 400mg/KgBB ~ 4% |
| $\frac{100 \text{ mg}}{1000 \text{ gr}} = \frac{x}{20 \text{ gr}}$ | $\frac{200 \text{ mg}}{1000 \text{ gr}} = \frac{x}{20 \text{ gr}}$ | $\frac{400 \text{ mg}}{1000 \text{ gr}} = \frac{x}{20 \text{ gr}}$ |
| x = 2 mg | x = 4 mg | x = 8 mg |
| $\frac{2 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 100\%$ | $\frac{4 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 100\%$ | $\frac{8 \text{ mg}}{0,2 \text{ ml}} \times 100\%$ |
| $\frac{0,002 \text{ gr}}{0,2 \text{ ml}} \times 100 = 1\%$ | $\frac{0,004 \text{ gr}}{0,2 \text{ ml}} \times 10 = 2\%$ | $\frac{0,008 \text{ gr}}{0,2 \text{ ml}} \times 1 = 4\%$ |

Jumlah sediaan = \sum mencit x lama perlakuan x banyak pemberian dalam sehari x 0,3 ml

$$= \sum 15 \times 1 \times 1 \times 0,3 \text{ ml}$$

$$= 4,5 \text{ ml} = 5 \text{ ml}$$

Konsentrasi 100% = 10 ml

Konsentrasi 1% = 0,1 ml, dimaknai 0,1 ml ekstrak daun cengkeh diencerkan dengan aquades steril sebanyak 9,9 ml.

Konsentrasi 2% = 0,2 ml, dimaknai 0,2 ml ekstrak daun cengkeh diencerkan dengan aquadest steril sebanyak 9,8 ml.

Konsentrasi 4% = 0,4 ml, dimaknai 0,4 ml ekstrak daun cengkeh diencerkan dengan aquades steril sebanyak 9,6 ml.

Keterangan :

$$\% = \frac{\text{b gr}}{\text{v ml}}$$

$$1 \text{ gr} = 0,01 \text{ ml}$$

$$20 \text{ gr} = 0,2 \text{ ml}$$

Berat rata-rata mencit = 20-30 gr

B. Konversi Dosis Aspirin

Dosis aspirin orang dewasa : 500mg/70kgBB

Konversi dosis mencit :

Aspirin 500 mg pada manusia ~ 500 mg x 0,0026 pada mencit

$$= 1,3 \text{ mg}/20 \text{ g BB}$$

$$= 0,065 \text{ mg/g BB}$$

Perhitungan Sediaan Aspirin dan CMC 0,5 %

Dosis aspirin = 0,065 mg/g BB ~ 0,02 ml/g BB

$$0,065 \text{ mg} \sim 0,02 \text{ ml}$$

$$6,5 \text{ mg} \sim 2 \text{ ml}$$

$$3, 25 \text{ mg} \sim 1 \text{ ml}$$

CMC 0,5 % = 0,5 g CMC dalam 100 ml

$$= 0,5 \text{ g dalam } 100 \text{ ml}$$

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

$$= 5 \text{ mg dalam } 1 \text{ ml}$$

Tiap mencit membutuhkan aspirin sebanyak :

$$0,065 \text{ mg} \times 20 \text{ gr BB mencit} = 1,3 \text{ mg}$$

5 ekor mencit pada kelompok kontrol positif membutuhkan aspirin sebanyak :

$$5 \times 0,065 \text{ mg} \times 20 \text{ g BB mencit} = 6,5 \text{ mg}$$

Sediaan aspirin yang diberikan pada setiap mencit :

$$0,02 \text{ ml} \times 20 \text{ gr BB mencit} = 0,4 \text{ ml}$$

Sediaan aspirin untuk satu kelompok perlakuan :

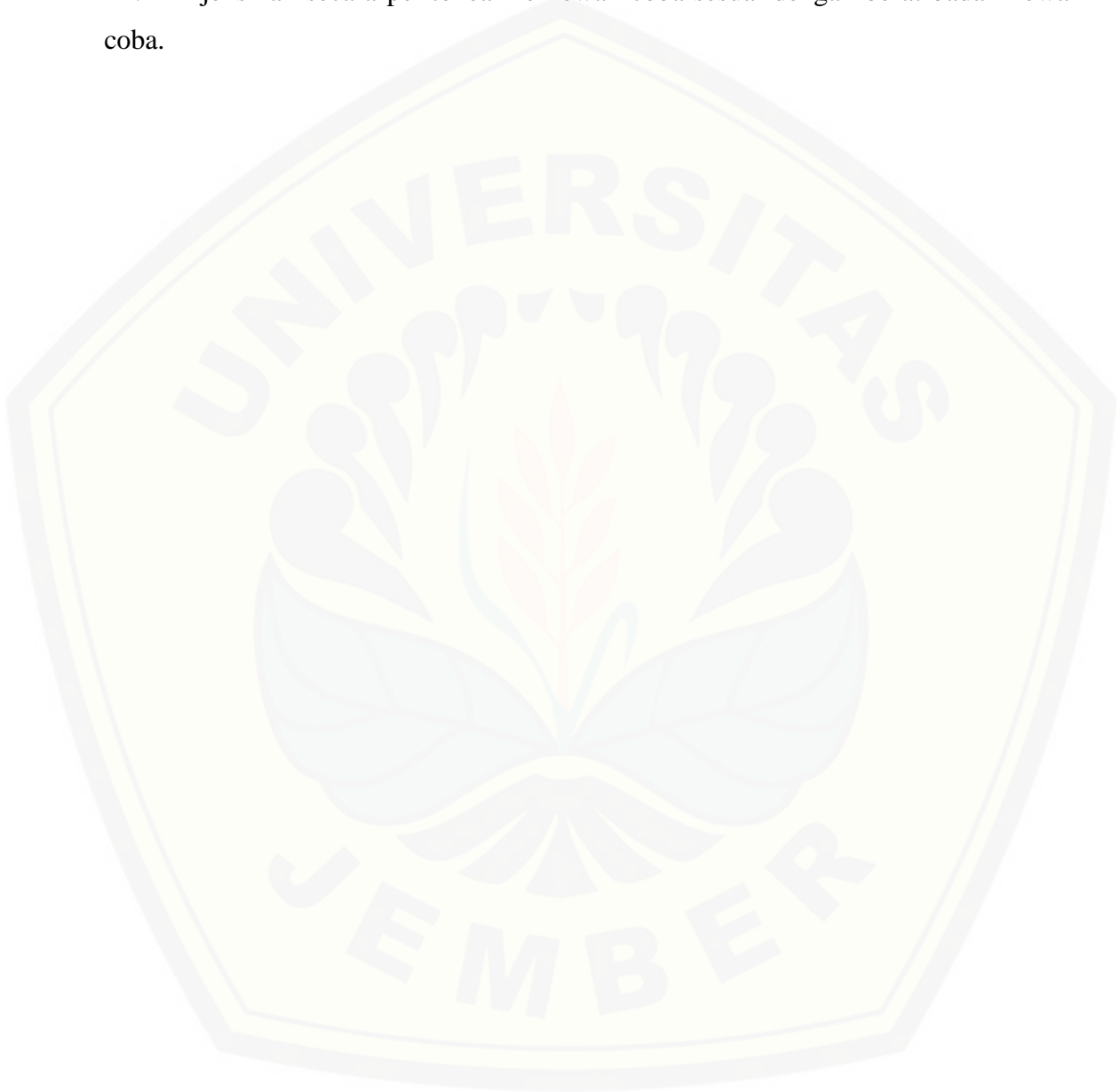
$$5 \times 0,02 \text{ ml} \times 20 \text{ g BB mencit} = 2 \text{ ml}$$

C. Perhitungan CMC (sebagai pelarut aspirin) :

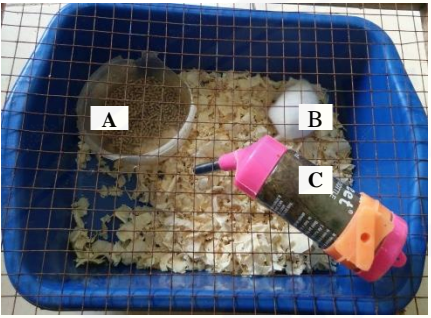


CMC 0,5% berarti bahwa dalam 1 ml larutan terdapat 5 mg CMC. Volume larutan yang dibutuhkan untuk satu kelompok adalah 2 ml diperlukan 10 mg CMC.

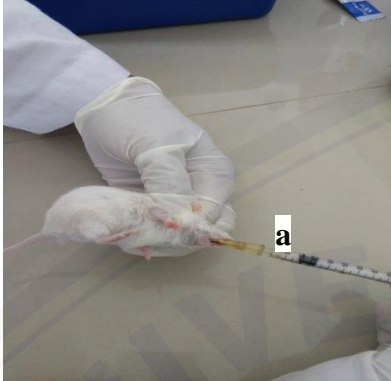
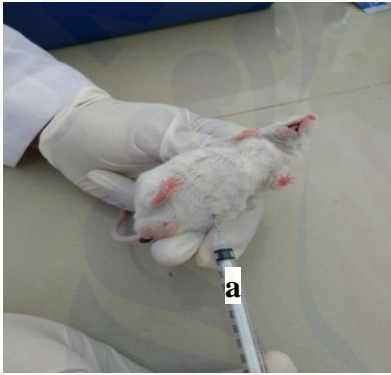

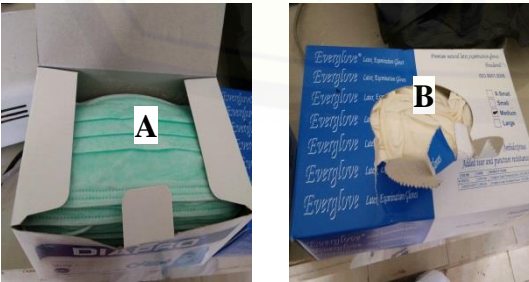
D. Perhitungan sediaan asam asetat

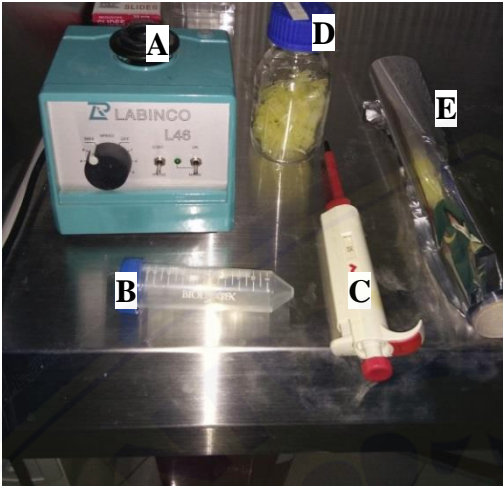
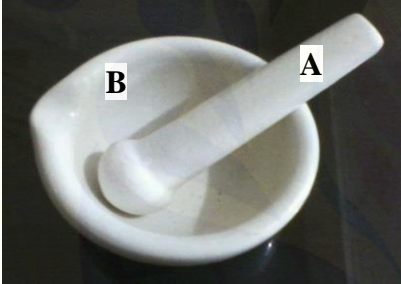
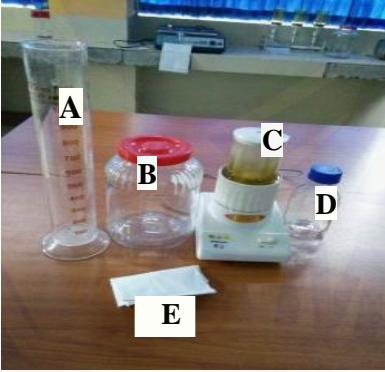

Asam asetat 0,6% berarti 0,06 ml asam asetat 100% ditambahkan aquadest steril 10 ml. Diinjeksikan secara peritoneal ke hewan coba sesuai dengan berat badan hewan coba.

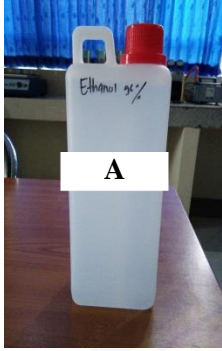
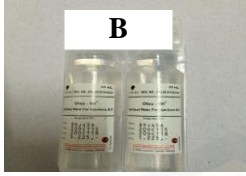






LAMPIRAN D. Foto Prosedur Penelitian

| Gambar | Keterangan |
|---|--|
|  | A. Pakan hewan coba(Turbo) B. Hewan coba (Mencit) C. Tempat minum hewan coba |
|  | Timbangan hewan coba |
|  | Timbangan Bahan |

| | |
|---|--|
|  | <p>Sondase Bahan a. Sonde lambung</p> |
|  | <p>Injeksi asam asetat a. Syringe ukuran 1ml</p> |
|  | <p>Stopwatch</p> |
|  | <p>A. Masker B. Sarung tangan</p> |

| | |
|---|--|
|  | <p>A. Vortex B. Valcon tube ukuran 50 ml C. Micropipet D. Yellow tip E. Alumunium foil</p> |
|  | <p>A. Mortal B. Pastle</p> |
|  | <p>A. Gelas ukur 1000ml B. Toples kaca C. Blender D. Botol kaca E. Kertas saring</p> |
|  | <p>Nampan aluminium</p> |

| | | |
|---|---|--|
|  <p>A</p> |  <p>B</p> | <p>A. Etanol 96% B. Aquadest steril C. CMC D. Ekstrak daun cengkeh E. Tablet aspirin</p> |
|  <p>D</p> |  <p>C</p> | |
|  <p>D</p> |  <p>E</p> | |



LAMPIRAN E. Data Hasil Penelitian

CMC

| Waktu | Jumlah Gerakan Liukan | | | | | Total Liukan | Rata-rata |
|-------|-----------------------|----|-----|----|----|--------------|-----------|
| | I | II | III | IV | V | | |
| 5 | 24 | 21 | 23 | 19 | 22 | 109 | 21.8 |
| 10 | 22 | 19 | 25 | 22 | 20 | 108 | 21.6 |
| 15 | 18 | 17 | 23 | 21 | 19 | 98 | 19.6 |
| 20 | 20 | 21 | 18 | 17 | 16 | 92 | 18.4 |
| 25 | 19 | 20 | 17 | 19 | 21 | 96 | 19.2 |
| 30 | 18 | 16 | 17 | 16 | 20 | 87 | 17.4 |

Aspirin

| Waktu | Jumlah Gerakan Liukan | | | | | Total Liukan | Rata-rata |
|-------|-----------------------|----|-----|----|---|--------------|-----------|
| | I | II | III | IV | V | | |
| 5 | 8 | 10 | 7 | 5 | 7 | 37 | 7.4 |
| 10 | 6 | 9 | 8 | 7 | 6 | 36 | 7.2 |
| 15 | 9 | 7 | 10 | 11 | 8 | 45 | 9 |
| 20 | 7 | 5 | 8 | 9 | 8 | 37 | 7.4 |
| 25 | 8 | 6 | 9 | 5 | 5 | 33 | 6.6 |
| 30 | 4 | 8 | 6 | 9 | 5 | 32 | 6.4 |

Ekstrak 1%

| Waktu | Jumlah Gerakan Liukan | | | | | Total Liukan | Rata-rata |
|-------|-----------------------|----|-----|----|----|--------------|-----------|
| | I | II | III | IV | V | | |
| 5 | 16 | 23 | 17 | 20 | 22 | 98 | 20.8 |
| 10 | 13 | 18 | 15 | 20 | 14 | 80 | 16 |
| 15 | 17 | 17 | 12 | 19 | 19 | 84 | 16.8 |
| 20 | 16 | 16 | 12 | 16 | 18 | 78 | 15.6 |
| 25 | 12 | 13 | 11 | 13 | 16 | 65 | 13 |
| 30 | 13 | 13 | 10 | 13 | 16 | 65 | 13 |

Ekstrak 2%

| Waktu | Jumlah Gerkan Liukan | | | | | Total Liukan | Rata-rata |
|-------|----------------------|----|-----|----|----|--------------|-----------|
| | I | II | III | IV | V | | |
| 5 | 14 | 15 | 9 | 12 | 14 | 64 | 12,8 |
| 10 | 12 | 10 | 13 | 9 | 11 | 55 | 11 |
| 15 | 8 | 13 | 12 | 10 | 10 | 53 | 10.6 |
| 20 | 9 | 9 | 10 | 7 | 7 | 42 | 8.4 |
| 25 | 6 | 7 | 5 | 4 | 5 | 27 | 5.4 |
| 30 | 5 | 2 | 5 | 4 | 4 | 20 | 4 |

Ekstrak 4%

| Waktu | Jumlah Gerakan Liukan | | | | | Total Liukan | Rata-rata |
|-------|-----------------------|----|-----|----|---|--------------|-----------|
| | I | II | III | IV | V | | |
| 5 | 8 | 9 | 8 | 10 | 9 | 44 | 8.8 |
| 10 | 6 | 8 | 8 | 9 | 7 | 38 | 7.6 |
| 15 | 6 | 5 | 5 | 7 | 6 | 29 | 5.8 |
| 20 | 7 | 6 | 6 | 4 | 4 | 27 | 5.4 |
| 25 | 2 | 2 | 4 | 0 | 1 | 9 | 1.8 |
| 30 | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 | 10 | 2 |

LAMPIRAN F. Analisa Data

1. Uji Normalitas : *Shapiro-Wilk test*

Tests of Normality

| Perlakuan | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|-------------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
| | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| Geliat CMC5 | .141 | 5 | .200* | .979 | 5 | .928 |
| CMC10 | .231 | 5 | .200* | .943 | 5 | .685 |
| CMC15 | .198 | 5 | .200* | .957 | 5 | .787 |
| CMC20 | .180 | 5 | .200* | .952 | 5 | .754 |
| CMC25 | .246 | 5 | .200* | .956 | 5 | .777 |
| CMC30 | .201 | 5 | .200* | .881 | 5 | .314 |
| Aspirin5 | .213 | 5 | .200* | .963 | 5 | .826 |
| Aspirin10 | .221 | 5 | .200* | .902 | 5 | .421 |
| Aspirin15 | .136 | 5 | .200* | .987 | 5 | .967 |
| Aspirin20 | .254 | 5 | .200* | .914 | 5 | .492 |
| Aspirin25 | .229 | 5 | .200* | .867 | 5 | .254 |
| Aspirin30 | .180 | 5 | .200* | .952 | 5 | .754 |
| EDC1%.5 | .203 | 5 | .200* | .923 | 5 | .549 |
| EDC1%.10 | .234 | 5 | .200* | .928 | 5 | .585 |
| EDC1%.15 | .328 | 5 | .084 | .804 | 5 | .087 |
| EDC1%.20 | .316 | 5 | .065 | .828 | 5 | .135 |
| EDC1%.25 | .300 | 5 | .161 | .908 | 5 | .453 |
| EDC1%.30 | .300 | 5 | .161 | .883 | 5 | .325 |
| EDC2%.5 | .292 | 5 | .188 | .877 | 5 | .294 |
| EDC2%.10 | .136 | 5 | .200* | .987 | 5 | .967 |
| EDC2%.15 | .221 | 5 | .200* | .953 | 5 | .758 |
| EDC2%.20 | .273 | 5 | .200* | .852 | 5 | .201 |
| EDC2%.25 | .237 | 5 | .200* | .961 | 5 | .814 |
| EDC2%.30 | .300 | 5 | .161 | .833 | 5 | .146 |
| EDC4%.5 | .231 | 5 | .200* | .881 | 5 | .314 |
| EDC4%.10 | .237 | 5 | .200* | .961 | 5 | .814 |
| EDC4%.15 | .231 | 5 | .200* | .881 | 5 | .314 |
| EDC4%.20 | .273 | 5 | .200* | .852 | 5 | .201 |
| EDC4%.25 | .246 | 5 | .200* | .956 | 5 | .777 |
| EDC4%.30 | .241 | 5 | .200* | .821 | 5 | .119 |

a. Lilliefors Significance Correction

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

2. Uji Homogenitas : *Levene test*

Test of Homogeneity of Variances

| Geliat | | | |
|------------------|-----|-----|------|
| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
| 1.076 | 29 | 120 | .378 |

3. Uji Beda : *One Way Anova*

ANOVA

Geliat

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|-----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 5202.240 | 29 | 179.388 | 51.450 | .000 |
| Within Groups | 418.400 | 120 | 3.487 | | |
| Total | 5620.640 | 149 | | | |

Descriptives

| Geliat | | | | | | | | |
|-----------|---|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| CMC5 | 5 | 21.8000 | 1.92354 | .86023 | 19.4116 | 24.1884 | 19.00 | 24.00 |
| CMC10 | 5 | 21.6000 | 2.30217 | 1.02956 | 18.7415 | 24.4585 | 19.00 | 25.00 |
| CMC15 | 5 | 19.6000 | 2.40832 | 1.07703 | 16.6097 | 22.5903 | 17.00 | 23.00 |
| CMC20 | 5 | 18.4000 | 2.07364 | .92736 | 15.8252 | 20.9748 | 16.00 | 21.00 |
| CMC25 | 5 | 19.2000 | 1.48324 | .66332 | 17.3583 | 21.0417 | 17.00 | 21.00 |
| CMC30 | 5 | 17.4000 | 1.67332 | .74833 | 15.3223 | 19.4777 | 16.00 | 20.00 |
| Aspirin5 | 5 | 7.4000 | 1.81659 | .81240 | 5.1444 | 9.6556 | 5.00 | 10.00 |
| Aspirin10 | 5 | 7.2000 | 1.30384 | .58310 | 5.5811 | 8.8189 | 6.00 | 9.00 |
| Aspirin15 | 5 | 9.0000 | 1.58114 | .70711 | 7.0368 | 10.9632 | 7.00 | 11.00 |
| Aspirin20 | 5 | 7.4000 | 1.51658 | .67823 | 5.5169 | 9.2831 | 5.00 | 9.00 |
| Aspirin25 | 5 | 6.6000 | 1.81659 | .81240 | 4.3444 | 8.8556 | 5.00 | 9.00 |
| Aspirin30 | 5 | 6.4000 | 2.07364 | .92736 | 3.8252 | 8.9748 | 4.00 | 9.00 |
| EDC1%.5 | 5 | 19.6000 | 3.04959 | 1.36382 | 15.8134 | 23.3866 | 16.00 | 23.00 |
| EDC1%.10 | 5 | 16.0000 | 2.91548 | 1.30384 | 12.3800 | 19.6200 | 13.00 | 20.00 |
| EDC1%.15 | 5 | 16.8000 | 2.86356 | 1.28062 | 13.2444 | 20.3556 | 12.00 | 19.00 |
| EDC1%.20 | 5 | 15.6000 | 2.19089 | .97980 | 12.8797 | 18.3203 | 12.00 | 18.00 |
| EDC1%.25 | 5 | 13.0000 | 1.87083 | .83666 | 10.6771 | 15.3229 | 11.00 | 16.00 |

| | | | | | | | | |
|----------|-----|---------|---------|---------|---------|---------|-------|-------|
| EDC1%.30 | 5 | 13.0000 | 2.12132 | .94868 | 10.3660 | 15.6340 | 10.00 | 16.00 |
| EDC2%.5 | 5 | 12.8000 | 2.38747 | 1.06771 | 9.8356 | 15.7644 | 9.00 | 15.00 |
| EDC2%.10 | 5 | 11.0000 | 1.58114 | .70711 | 9.0368 | 12.9632 | 9.00 | 13.00 |
| EDC2%.15 | 5 | 10.6000 | 1.94936 | .87178 | 8.1796 | 13.0204 | 8.00 | 13.00 |
| EDC2%.20 | 5 | 8.4000 | 1.34164 | .60000 | 6.7341 | 10.0659 | 7.00 | 10.00 |
| EDC2%.25 | 5 | 5.4000 | 1.14018 | .50990 | 3.9843 | 6.8157 | 4.00 | 7.00 |
| EDC2%.30 | 5 | 4.0000 | 1.22474 | .54772 | 2.4793 | 5.5207 | 2.00 | 5.00 |
| EDC4%.5 | 5 | 8.8000 | .83666 | .37417 | 7.7611 | 9.8389 | 8.00 | 10.00 |
| EDC4%.10 | 5 | 7.6000 | 1.14018 | .50990 | 6.1843 | 9.0157 | 6.00 | 9.00 |
| EDC4%.15 | 5 | 5.8000 | .83666 | .37417 | 4.7611 | 6.8389 | 5.00 | 7.00 |
| EDC4%.20 | 5 | 5.4000 | 1.34164 | .60000 | 3.7341 | 7.0659 | 4.00 | 7.00 |
| EDC4%.25 | 5 | 1.8000 | 1.48324 | .66332 | -.0417 | 3.6417 | .00 | 4.00 |
| EDC4%.30 | 5 | 2.0000 | 1.00000 | .44721 | .7583 | 3.2417 | 1.00 | 3.00 |
| Total | 150 | 11.3200 | 6.14186 | .50148 | 10.3291 | 12.3109 | .00 | 25.00 |

4. Uji Lanjutan : LSD

Multiple Comparisons

Geliat
LSD

| (I) Perlakuan | (J) Perlakuan | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|---------------|---------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| CMC5 | CMC10 | .20000 | 1.18096 | .866 | -2.1382 | 2.5382 |
| | CMC15 | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| | CMC20 | 3.40000 | 1.18096 | .005 | 1.0618 | 5.7382 |
| | CMC25 | 2.60000 | 1.18096 | .030 | .2618 | 4.9382 |
| | CMC30 | 4.40000 | 1.18096 | .000 | 2.0618 | 6.7382 |
| | Aspirin5 | 14.40000 | 1.18096 | .000 | 12.0618 | 16.7382 |
| | Aspirin10 | 14.60000 | 1.18096 | .000 | 12.2618 | 16.9382 |
| | Aspirin15 | 12.80000 | 1.18096 | .000 | 10.4618 | 15.1382 |
| | Aspirin20 | 14.40000 | 1.18096 | .000 | 12.0618 | 16.7382 |
| | Aspirin25 | 15.20000 | 1.18096 | .000 | 12.8618 | 17.5382 |
| | Aspirin30 | 15.40000 | 1.18096 | .000 | 13.0618 | 17.7382 |
| | EDC1%.5 | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| | EDC1%.10 | 5.80000 | 1.18096 | .000 | 3.4618 | 8.1382 |
| | EDC1%.15 | 5.00000 | 1.18096 | .000 | 2.6618 | 7.3382 |
| | EDC1%.20 | 6.20000 | 1.18096 | .000 | 3.8618 | 8.5382 |
| | EDC1%.25 | 8.80000 | 1.18096 | .000 | 6.4618 | 11.1382 |
| | EDC1%.30 | 8.80000 | 1.18096 | .000 | 6.4618 | 11.1382 |
| | EDC2%.5 | 9.00000 | 1.18096 | .000 | 6.6618 | 11.3382 |
| | EDC2%.10 | 10.80000 | 1.18096 | .000 | 8.4618 | 13.1382 |
| | EDC2%.15 | 11.20000 | 1.18096 | .000 | 8.8618 | 13.5382 |
| | EDC2%.20 | 13.40000 | 1.18096 | .000 | 11.0618 | 15.7382 |
| | EDC2%.25 | 16.40000 | 1.18096 | .000 | 14.0618 | 18.7382 |
| | EDC2%.30 | 17.80000 | 1.18096 | .000 | 15.4618 | 20.1382 |
| | EDC4%.5 | 13.00000 | 1.18096 | .000 | 10.6618 | 15.3382 |
| | EDC4%.10 | 14.20000 | 1.18096 | .000 | 11.8618 | 16.5382 |
| | EDC4%.15 | 16.00000 | 1.18096 | .000 | 13.6618 | 18.3382 |
| | EDC4%.20 | 16.40000 | 1.18096 | .000 | 14.0618 | 18.7382 |
| | EDC4%.25 | 20.00000 | 1.18096 | .000 | 17.6618 | 22.3382 |
| | EDC4%.30 | 19.80000 | 1.18096 | .000 | 17.4618 | 22.1382 |

| | | | | | | |
|-----------|-----------|----------|----------|---------|---------|---------|
| CMC10 | CMC5 | -2.0000 | 1.18096 | .866 | -2.5382 | 2.1382 |
| | CMC15 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |
| | CMC20 | 3.20000 | 1.18096 | .008 | .8618 | 5.5382 |
| | CMC25 | 2.40000 | 1.18096 | .044 | .0618 | 4.7382 |
| | CMC30 | 4.20000 | 1.18096 | .001 | 1.8618 | 6.5382 |
| | Aspirin5 | 14.20000 | 1.18096 | .000 | 11.8618 | 16.5382 |
| | Aspirin10 | 14.40000 | 1.18096 | .000 | 12.0618 | 16.7382 |
| | Aspirin15 | 12.60000 | 1.18096 | .000 | 10.2618 | 14.9382 |
| | Aspirin20 | 14.20000 | 1.18096 | .000 | 11.8618 | 16.5382 |
| | Aspirin25 | 15.00000 | 1.18096 | .000 | 12.6618 | 17.3382 |
| | Aspirin30 | 15.20000 | 1.18096 | .000 | 12.8618 | 17.5382 |
| | EDC1%.5 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |
| | EDC1%.10 | 5.60000 | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| | EDC1%.15 | 4.80000 | 1.18096 | .000 | 2.4618 | 7.1382 |
| | EDC1%.20 | 6.00000 | 1.18096 | .000 | 3.6618 | 8.3382 |
| | EDC1%.25 | 8.60000 | 1.18096 | .000 | 6.2618 | 10.9382 |
| | EDC1%.30 | 8.60000 | 1.18096 | .000 | 6.2618 | 10.9382 |
| | EDC2%.5 | 8.80000 | 1.18096 | .000 | 6.4618 | 11.1382 |
| | EDC2%.10 | 10.60000 | 1.18096 | .000 | 8.2618 | 12.9382 |
| | EDC2%.15 | 11.00000 | 1.18096 | .000 | 8.6618 | 13.3382 |
| | EDC2%.20 | 13.20000 | 1.18096 | .000 | 10.8618 | 15.5382 |
| | EDC2%.25 | 16.20000 | 1.18096 | .000 | 13.8618 | 18.5382 |
| | EDC2%.30 | 17.60000 | 1.18096 | .000 | 15.2618 | 19.9382 |
| | EDC4%.5 | 12.80000 | 1.18096 | .000 | 10.4618 | 15.1382 |
| | EDC4%.10 | 14.00000 | 1.18096 | .000 | 11.6618 | 16.3382 |
| | EDC4%.15 | 15.80000 | 1.18096 | .000 | 13.4618 | 18.1382 |
| | EDC4%.20 | 16.20000 | 1.18096 | .000 | 13.8618 | 18.5382 |
| | EDC4%.25 | 19.80000 | 1.18096 | .000 | 17.4618 | 22.1382 |
| | EDC4%.30 | 19.60000 | 1.18096 | .000 | 17.2618 | 21.9382 |
| | CMC15 | CMC5 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 |
| CMC10 | | -2.00000 | 1.18096 | .093 | -4.3382 | .3382 |
| CMC20 | | 1.20000 | 1.18096 | .312 | -1.1382 | 3.5382 |
| CMC25 | | .40000 | 1.18096 | .735 | -1.9382 | 2.7382 |
| CMC30 | | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| Aspirin5 | | 12.20000 | 1.18096 | .000 | 9.8618 | 14.5382 |
| Aspirin10 | | 12.40000 | 1.18096 | .000 | 10.0618 | 14.7382 |
| Aspirin15 | | 10.60000 | 1.18096 | .000 | 8.2618 | 12.9382 |
| Aspirin20 | | 12.20000 | 1.18096 | .000 | 9.8618 | 14.5382 |
| Aspirin25 | | 13.00000 | 1.18096 | .000 | 10.6618 | 15.3382 |
| Aspirin30 | | 13.20000 | 1.18096 | .000 | 10.8618 | 15.5382 |
| EDC1%.5 | | .00000 | 1.18096 | 1.000 | -2.3382 | 2.3382 |
| EDC1%.10 | | 3.60000 | 1.18096 | .003 | 1.2618 | 5.9382 |
| EDC1%.15 | | 2.80000 | 1.18096 | .019 | .4618 | 5.1382 |
| EDC1%.20 | | 4.00000 | 1.18096 | .001 | 1.6618 | 6.3382 |
| EDC1%.25 | | 6.60000 | 1.18096 | .000 | 4.2618 | 8.9382 |
| EDC1%.30 | | 6.60000 | 1.18096 | .000 | 4.2618 | 8.9382 |
| EDC2%.5 | | 6.80000 | 1.18096 | .000 | 4.4618 | 9.1382 |
| EDC2%.10 | | 8.60000 | 1.18096 | .000 | 6.2618 | 10.9382 |
| EDC2%.15 | | 9.00000 | 1.18096 | .000 | 6.6618 | 11.3382 |
| EDC2%.20 | | 11.20000 | 1.18096 | .000 | 8.8618 | 13.5382 |
| EDC2%.25 | | 14.20000 | 1.18096 | .000 | 11.8618 | 16.5382 |
| EDC2%.30 | | 15.60000 | 1.18096 | .000 | 13.2618 | 17.9382 |
| EDC4%.5 | | 10.80000 | 1.18096 | .000 | 8.4618 | 13.1382 |
| EDC4%.10 | | 12.00000 | 1.18096 | .000 | 9.6618 | 14.3382 |
| EDC4%.15 | | 13.80000 | 1.18096 | .000 | 11.4618 | 16.1382 |
| EDC4%.20 | | 14.20000 | 1.18096 | .000 | 11.8618 | 16.5382 |
| EDC4%.25 | | 17.80000 | 1.18096 | .000 | 15.4618 | 20.1382 |
| EDC4%.30 | | 17.60000 | 1.18096 | .000 | 15.2618 | 19.9382 |

| | | | | | | |
|-------|-----------|-----------|---------|------|---------|---------|
| CMC20 | CMC5 | -3.40000' | 1.18096 | .005 | -5.7382 | -1.0618 |
| | CMC10 | -3.20000' | 1.18096 | .008 | -5.5382 | -.8618 |
| | CMC15 | -1.20000 | 1.18096 | .312 | -3.5382 | 1.1382 |
| | CMC25 | -.80000 | 1.18096 | .499 | -3.1382 | 1.5382 |
| | CMC30 | 1.00000 | 1.18096 | .399 | -1.3382 | 3.3382 |
| | Aspirin5 | 11.00000' | 1.18096 | .000 | 8.6618 | 13.3382 |
| | Aspirin10 | 11.20000' | 1.18096 | .000 | 8.8618 | 13.5382 |
| | Aspirin15 | 9.40000' | 1.18096 | .000 | 7.0618 | 11.7382 |
| | Aspirin20 | 11.00000' | 1.18096 | .000 | 8.6618 | 13.3382 |
| | Aspirin25 | 11.80000' | 1.18096 | .000 | 9.4618 | 14.1382 |
| | Aspirin30 | 12.00000' | 1.18096 | .000 | 9.6618 | 14.3382 |
| | EDC1%.5 | -1.20000 | 1.18096 | .312 | -3.5382 | 1.1382 |
| | EDC1%.10 | 2.40000' | 1.18096 | .044 | .0618 | 4.7382 |
| | EDC1%.15 | 1.60000 | 1.18096 | .178 | -.7382 | 3.9382 |
| | EDC1%.20 | 2.80000' | 1.18096 | .019 | .4618 | 5.1382 |
| | EDC1%.25 | 5.40000' | 1.18096 | .000 | 3.0618 | 7.7382 |
| | EDC1%.30 | 5.40000' | 1.18096 | .000 | 3.0618 | 7.7382 |
| | EDC2%.5 | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| | EDC2%.10 | 7.40000' | 1.18096 | .000 | 5.0618 | 9.7382 |
| | EDC2%.15 | 7.80000' | 1.18096 | .000 | 5.4618 | 10.1382 |
| | EDC2%.20 | 10.00000' | 1.18096 | .000 | 7.6618 | 12.3382 |
| | EDC2%.25 | 13.00000' | 1.18096 | .000 | 10.6618 | 15.3382 |
| | EDC2%.30 | 14.40000' | 1.18096 | .000 | 12.0618 | 16.7382 |
| | EDC4%.5 | 9.60000' | 1.18096 | .000 | 7.2618 | 11.9382 |
| | EDC4%.10 | 10.80000' | 1.18096 | .000 | 8.4618 | 13.1382 |
| | EDC4%.15 | 12.60000' | 1.18096 | .000 | 10.2618 | 14.9382 |
| | EDC4%.20 | 13.00000' | 1.18096 | .000 | 10.6618 | 15.3382 |
| | EDC4%.25 | 16.60000' | 1.18096 | .000 | 14.2618 | 18.9382 |
| | EDC4%.30 | 16.40000' | 1.18096 | .000 | 14.0618 | 18.7382 |

| | | | | | | |
|-------|-----------|-----------|---------|------|---------|---------|
| CMC25 | CMC5 | -2.60000' | 1.18096 | .030 | -4.9382 | -.2618 |
| | CMC10 | -2.40000' | 1.18096 | .044 | -4.7382 | -.0618 |
| | CMC15 | -.40000 | 1.18096 | .735 | -2.7382 | 1.9382 |
| | CMC20 | .80000 | 1.18096 | .499 | -1.5382 | 3.1382 |
| | CMC30 | 1.80000 | 1.18096 | .130 | -.5382 | 4.1382 |
| | Aspirin5 | 11.80000' | 1.18096 | .000 | 9.4618 | 14.1382 |
| | Aspirin10 | 12.00000' | 1.18096 | .000 | 9.6618 | 14.3382 |
| | Aspirin15 | 10.20000' | 1.18096 | .000 | 7.8618 | 12.5382 |
| | Aspirin20 | 11.80000' | 1.18096 | .000 | 9.4618 | 14.1382 |
| | Aspirin25 | 12.60000' | 1.18096 | .000 | 10.2618 | 14.9382 |
| | Aspirin30 | 12.80000' | 1.18096 | .000 | 10.4618 | 15.1382 |
| | EDC1%.5 | -.40000 | 1.18096 | .735 | -2.7382 | 1.9382 |
| | EDC1%.10 | 3.20000' | 1.18096 | .008 | .8618 | 5.5382 |
| | EDC1%.15 | 2.40000' | 1.18096 | .044 | .0618 | 4.7382 |
| | EDC1%.20 | 3.60000' | 1.18096 | .003 | 1.2618 | 5.9382 |
| | EDC1%.25 | 6.20000' | 1.18096 | .000 | 3.8618 | 8.5382 |
| | EDC1%.30 | 6.20000' | 1.18096 | .000 | 3.8618 | 8.5382 |
| | EDC2%.5 | 6.40000' | 1.18096 | .000 | 4.0618 | 8.7382 |
| | EDC2%.10 | 8.20000' | 1.18096 | .000 | 5.8618 | 10.5382 |
| | EDC2%.15 | 8.60000' | 1.18096 | .000 | 6.2618 | 10.9382 |
| | EDC2%.20 | 10.80000' | 1.18096 | .000 | 8.4618 | 13.1382 |
| | EDC2%.25 | 13.80000' | 1.18096 | .000 | 11.4618 | 16.1382 |
| | EDC2%.30 | 15.20000' | 1.18096 | .000 | 12.8618 | 17.5382 |
| | EDC4%.5 | 10.40000' | 1.18096 | .000 | 8.0618 | 12.7382 |
| | EDC4%.10 | 11.60000' | 1.18096 | .000 | 9.2618 | 13.9382 |
| | EDC4%.15 | 13.40000' | 1.18096 | .000 | 11.0618 | 15.7382 |
| | EDC4%.20 | 13.80000' | 1.18096 | .000 | 11.4618 | 16.1382 |
| | EDC4%.25 | 17.40000' | 1.18096 | .000 | 15.0618 | 19.7382 |
| | EDC4%.30 | 17.20000' | 1.18096 | .000 | 14.8618 | 19.5382 |

| | | | | | | |
|-------|-----------|-----------|---------|------|---------|---------|
| CMC30 | CMC5 | -4.40000' | 1.18096 | .000 | -6.7382 | -2.0618 |
| | CMC10 | -4.20000' | 1.18096 | .001 | -6.5382 | -1.8618 |
| | CMC15 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 | .1382 |
| | CMC20 | -1.00000 | 1.18096 | .399 | -3.3382 | 1.3382 |
| | CMC25 | -1.80000 | 1.18096 | .130 | -4.1382 | .5382 |
| | Aspirin5 | 10.00000' | 1.18096 | .000 | 7.6618 | 12.3382 |
| | Aspirin10 | 10.20000' | 1.18096 | .000 | 7.8618 | 12.5382 |
| | Aspirin15 | 8.40000' | 1.18096 | .000 | 6.0618 | 10.7382 |
| | Aspirin20 | 10.00000' | 1.18096 | .000 | 7.6618 | 12.3382 |
| | Aspirin25 | 10.80000' | 1.18096 | .000 | 8.4618 | 13.1382 |
| | Aspirin30 | 11.00000' | 1.18096 | .000 | 8.6618 | 13.3382 |
| | EDC1%.5 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 | .1382 |
| | EDC1%.10 | 1.40000 | 1.18096 | .238 | -.9382 | 3.7382 |
| | EDC1%.15 | .60000 | 1.18096 | .612 | -1.7382 | 2.9382 |
| | EDC1%.20 | 1.80000 | 1.18096 | .130 | -.5382 | 4.1382 |
| | EDC1%.25 | 4.40000' | 1.18096 | .000 | 2.0618 | 6.7382 |
| | EDC1%.30 | 4.40000' | 1.18096 | .000 | 2.0618 | 6.7382 |
| | EDC2%.5 | 4.60000' | 1.18096 | .000 | 2.2618 | 6.9382 |
| | EDC2%.10 | 6.40000' | 1.18096 | .000 | 4.0618 | 8.7382 |
| | EDC2%.15 | 6.80000' | 1.18096 | .000 | 4.4618 | 9.1382 |
| | EDC2%.20 | 9.00000' | 1.18096 | .000 | 6.6618 | 11.3382 |
| | EDC2%.25 | 12.00000' | 1.18096 | .000 | 9.6618 | 14.3382 |
| | EDC2%.30 | 13.40000' | 1.18096 | .000 | 11.0618 | 15.7382 |
| | EDC4%.5 | 8.60000' | 1.18096 | .000 | 6.2618 | 10.9382 |
| | EDC4%.10 | 9.80000' | 1.18096 | .000 | 7.4618 | 12.1382 |
| | EDC4%.15 | 11.60000' | 1.18096 | .000 | 9.2618 | 13.9382 |
| | EDC4%.20 | 12.00000' | 1.18096 | .000 | 9.6618 | 14.3382 |
| | EDC4%.25 | 15.60000' | 1.18096 | .000 | 13.2618 | 17.9382 |
| | EDC4%.30 | 15.40000' | 1.18096 | .000 | 13.0618 | 17.7382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|-------|----------|----------|
| Aspirin5 | CMC5 | -14.40000' | 1.18096 | .000 | -16.7382 | -12.0618 |
| | CMC10 | -14.20000' | 1.18096 | .000 | -16.5382 | -11.8618 |
| | CMC15 | -12.20000' | 1.18096 | .000 | -14.5382 | -9.8618 |
| | CMC20 | -11.00000' | 1.18096 | .000 | -13.3382 | -8.6618 |
| | CMC25 | -11.80000' | 1.18096 | .000 | -14.1382 | -9.4618 |
| | CMC30 | -10.00000' | 1.18096 | .000 | -12.3382 | -7.6618 |
| | Aspirin10 | .20000 | 1.18096 | .866 | -2.1382 | 2.5382 |
| | Aspirin15 | -1.60000 | 1.18096 | .178 | -3.9382 | .7382 |
| | Aspirin20 | .00000 | 1.18096 | 1.000 | -2.3382 | 2.3382 |
| | Aspirin25 | .80000 | 1.18096 | .499 | -1.5382 | 3.1382 |
| | Aspirin30 | 1.00000 | 1.18096 | .399 | -1.3382 | 3.3382 |
| | EDC1%.5 | -12.20000' | 1.18096 | .000 | -14.5382 | -9.8618 |
| | EDC1%.10 | -8.60000' | 1.18096 | .000 | -10.9382 | -6.2618 |
| | EDC1%.15 | -9.40000' | 1.18096 | .000 | -11.7382 | -7.0618 |
| | EDC1%.20 | -8.20000' | 1.18096 | .000 | -10.5382 | -5.8618 |
| | EDC1%.25 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | EDC1%.30 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | EDC2%.5 | -5.40000' | 1.18096 | .000 | -7.7382 | -3.0618 |
| | EDC2%.10 | -3.60000' | 1.18096 | .003 | -5.9382 | -1.2618 |
| | EDC2%.15 | -3.20000' | 1.18096 | .008 | -5.5382 | -.8618 |
| | EDC2%.20 | -1.00000 | 1.18096 | .399 | -3.3382 | 1.3382 |
| | EDC2%.25 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |
| | EDC2%.30 | 3.40000' | 1.18096 | .005 | 1.0618 | 5.7382 |
| | EDC4%.5 | -1.40000 | 1.18096 | .238 | -3.7382 | .9382 |
| | EDC4%.10 | -.20000 | 1.18096 | .866 | -2.5382 | 2.1382 |
| | EDC4%.15 | 1.60000 | 1.18096 | .178 | -.7382 | 3.9382 |
| | EDC4%.20 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |
| | EDC4%.25 | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| | EDC4%.30 | 5.40000' | 1.18096 | .000 | 3.0618 | 7.7382 |

| | | | | | | |
|-----------|-----------|------------|---------|------|----------|----------|
| Aspirin10 | CMC5 | -14.60000' | 1.18096 | .000 | -16.9382 | -12.2618 |
| | CMC10 | -14.40000' | 1.18096 | .000 | -16.7382 | -12.0618 |
| | CMC15 | -12.40000' | 1.18096 | .000 | -14.7382 | -10.0618 |
| | CMC20 | -11.20000' | 1.18096 | .000 | -13.5382 | -8.8618 |
| | CMC25 | -12.00000' | 1.18096 | .000 | -14.3382 | -9.6618 |
| | CMC30 | -10.20000' | 1.18096 | .000 | -12.5382 | -7.8618 |
| | Aspirin5 | -.20000 | 1.18096 | .866 | -2.5382 | 2.1382 |
| | Aspirin15 | -1.80000 | 1.18096 | .130 | -4.1382 | .5382 |
| | Aspirin20 | -.20000 | 1.18096 | .866 | -2.5382 | 2.1382 |
| | Aspirin25 | .60000 | 1.18096 | .612 | -1.7382 | 2.9382 |
| | Aspirin30 | .80000 | 1.18096 | .499 | -1.5382 | 3.1382 |
| | EDC1%.5 | -12.40000' | 1.18096 | .000 | -14.7382 | -10.0618 |
| | EDC1%.10 | -8.80000' | 1.18096 | .000 | -11.1382 | -6.4618 |
| | EDC1%.15 | -9.60000' | 1.18096 | .000 | -11.9382 | -7.2618 |
| | EDC1%.20 | -8.40000' | 1.18096 | .000 | -10.7382 | -6.0618 |
| | EDC1%.25 | -5.80000' | 1.18096 | .000 | -8.1382 | -3.4618 |
| | EDC1%.30 | -5.80000' | 1.18096 | .000 | -8.1382 | -3.4618 |
| | EDC2%.5 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | EDC2%.10 | -3.80000' | 1.18096 | .002 | -6.1382 | -1.4618 |
| | EDC2%.15 | -3.40000' | 1.18096 | .005 | -5.7382 | -1.0618 |
| | EDC2%.20 | -1.20000 | 1.18096 | .312 | -3.5382 | 1.1382 |
| | EDC2%.25 | 1.80000 | 1.18096 | .130 | -.5382 | 4.1382 |
| | EDC2%.30 | 3.20000' | 1.18096 | .008 | .8618 | 5.5382 |
| | EDC4%.5 | -1.60000 | 1.18096 | .178 | -3.9382 | .7382 |
| | EDC4%.10 | -.40000 | 1.18096 | .735 | -2.7382 | 1.9382 |
| | EDC4%.15 | 1.40000 | 1.18096 | .238 | -.9382 | 3.7382 |
| | EDC4%.20 | 1.80000 | 1.18096 | .130 | -.5382 | 4.1382 |
| | EDC4%.25 | 5.40000' | 1.18096 | .000 | 3.0618 | 7.7382 |
| | EDC4%.30 | 5.20000' | 1.18096 | .000 | 2.8618 | 7.5382 |

| | | | | | | |
|-----------|-----------|------------|---------|------|----------|----------|
| Aspirin15 | CMC5 | -12.80000' | 1.18096 | .000 | -15.1382 | -10.4618 |
| | CMC10 | -12.60000' | 1.18096 | .000 | -14.9382 | -10.2618 |
| | CMC15 | -10.60000' | 1.18096 | .000 | -12.9382 | -8.2618 |
| | CMC20 | -9.40000' | 1.18096 | .000 | -11.7382 | -7.0618 |
| | CMC25 | -10.20000' | 1.18096 | .000 | -12.5382 | -7.8618 |
| | CMC30 | -8.40000' | 1.18096 | .000 | -10.7382 | -6.0618 |
| | Aspirin5 | 1.60000 | 1.18096 | .178 | -.7382 | 3.9382 |
| | Aspirin10 | 1.80000 | 1.18096 | .130 | -.5382 | 4.1382 |
| | Aspirin20 | 1.60000 | 1.18096 | .178 | -.7382 | 3.9382 |
| | Aspirin25 | 2.40000' | 1.18096 | .044 | .0618 | 4.7382 |
| | Aspirin30 | 2.60000' | 1.18096 | .030 | .2618 | 4.9382 |
| | EDC1%.5 | -10.60000' | 1.18096 | .000 | -12.9382 | -8.2618 |
| | EDC1%.10 | -7.00000' | 1.18096 | .000 | -9.3382 | -4.6618 |
| | EDC1%.15 | -7.80000' | 1.18096 | .000 | -10.1382 | -5.4618 |
| | EDC1%.20 | -6.60000' | 1.18096 | .000 | -8.9382 | -4.2618 |
| | EDC1%.25 | -4.00000' | 1.18096 | .001 | -6.3382 | -1.6618 |
| | EDC1%.30 | -4.00000' | 1.18096 | .001 | -6.3382 | -1.6618 |
| | EDC2%.5 | -3.80000' | 1.18096 | .002 | -6.1382 | -1.4618 |
| | EDC2%.10 | -2.00000 | 1.18096 | .093 | -4.3382 | .3382 |
| | EDC2%.15 | -1.60000 | 1.18096 | .178 | -3.9382 | .7382 |
| | EDC2%.20 | .60000 | 1.18096 | .612 | -1.7382 | 2.9382 |
| | EDC2%.25 | 3.60000' | 1.18096 | .003 | 1.2618 | 5.9382 |
| | EDC2%.30 | 5.00000' | 1.18096 | .000 | 2.6618 | 7.3382 |
| | EDC4%.5 | .20000 | 1.18096 | .866 | -2.1382 | 2.5382 |
| | EDC4%.10 | 1.40000 | 1.18096 | .238 | -.9382 | 3.7382 |
| | EDC4%.15 | 3.20000' | 1.18096 | .008 | .8618 | 5.5382 |
| | EDC4%.20 | 3.60000' | 1.18096 | .003 | 1.2618 | 5.9382 |
| | EDC4%.25 | 7.20000' | 1.18096 | .000 | 4.8618 | 9.5382 |
| | EDC4%.30 | 7.00000' | 1.18096 | .000 | 4.6618 | 9.3382 |

| | | | | | | |
|-----------|-----------|------------|---------|-------|----------|----------|
| Aspirin20 | CMC5 | -14.40000' | 1.18096 | .000 | -16.7382 | -12.0618 |
| | CMC10 | -14.20000' | 1.18096 | .000 | -16.5382 | -11.8618 |
| | CMC15 | -12.20000' | 1.18096 | .000 | -14.5382 | -9.8618 |
| | CMC20 | -11.00000' | 1.18096 | .000 | -13.3382 | -8.6618 |
| | CMC25 | -11.80000' | 1.18096 | .000 | -14.1382 | -9.4618 |
| | CMC30 | -10.00000' | 1.18096 | .000 | -12.3382 | -7.6618 |
| | Aspirin5 | .00000 | 1.18096 | 1.000 | -2.3382 | 2.3382 |
| | Aspirin10 | .20000 | 1.18096 | .866 | -2.1382 | 2.5382 |
| | Aspirin15 | -1.60000 | 1.18096 | .178 | -3.9382 | .7382 |
| | Aspirin25 | .80000 | 1.18096 | .499 | -1.5382 | 3.1382 |
| | Aspirin30 | 1.00000 | 1.18096 | .399 | -1.3382 | 3.3382 |
| | EDC1%.5 | -12.20000' | 1.18096 | .000 | -14.5382 | -9.8618 |
| | EDC1%.10 | -8.60000' | 1.18096 | .000 | -10.9382 | -6.2618 |
| | EDC1%.15 | -9.40000' | 1.18096 | .000 | -11.7382 | -7.0618 |
| | EDC1%.20 | -8.20000' | 1.18096 | .000 | -10.5382 | -5.8618 |
| | EDC1%.25 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | EDC1%.30 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | EDC2%.5 | -5.40000' | 1.18096 | .000 | -7.7382 | -3.0618 |
| | EDC2%.10 | -3.60000' | 1.18096 | .003 | -5.9382 | -1.2618 |
| | EDC2%.15 | -3.20000' | 1.18096 | .008 | -5.5382 | -.8618 |
| | EDC2%.20 | -1.00000 | 1.18096 | .399 | -3.3382 | 1.3382 |
| | EDC2%.25 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |
| | EDC2%.30 | 3.40000' | 1.18096 | .005 | 1.0618 | 5.7382 |
| | EDC4%.5 | -1.40000 | 1.18096 | .238 | -3.7382 | .9382 |
| | EDC4%.10 | -.20000 | 1.18096 | .866 | -2.5382 | 2.1382 |
| | EDC4%.15 | 1.60000 | 1.18096 | .178 | -.7382 | 3.9382 |
| | EDC4%.20 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |
| | EDC4%.25 | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| | EDC4%.30 | 5.40000' | 1.18096 | .000 | 3.0618 | 7.7382 |

| | | | | | | |
|-----------|-----------|------------|---------|------|----------|----------|
| Aspirin25 | CMC5 | -15.20000' | 1.18096 | .000 | -17.5382 | -12.8618 |
| | CMC10 | -15.00000' | 1.18096 | .000 | -17.3382 | -12.6618 |
| | CMC15 | -13.00000' | 1.18096 | .000 | -15.3382 | -10.6618 |
| | CMC20 | -11.80000' | 1.18096 | .000 | -14.1382 | -9.4618 |
| | CMC25 | -12.60000' | 1.18096 | .000 | -14.9382 | -10.2618 |
| | CMC30 | -10.80000' | 1.18096 | .000 | -13.1382 | -8.4618 |
| | Aspirin5 | -.80000 | 1.18096 | .499 | -3.1382 | 1.5382 |
| | Aspirin10 | -.60000 | 1.18096 | .612 | -2.9382 | 1.7382 |
| | Aspirin15 | -2.40000' | 1.18096 | .044 | -4.7382 | -.0618 |
| | Aspirin20 | -.80000 | 1.18096 | .499 | -3.1382 | 1.5382 |
| | Aspirin30 | .20000 | 1.18096 | .866 | -2.1382 | 2.5382 |
| | EDC1%.5 | -13.00000' | 1.18096 | .000 | -15.3382 | -10.6618 |
| | EDC1%.10 | -9.40000' | 1.18096 | .000 | -11.7382 | -7.0618 |
| | EDC1%.15 | -10.20000' | 1.18096 | .000 | -12.5382 | -7.8618 |
| | EDC1%.20 | -9.00000' | 1.18096 | .000 | -11.3382 | -6.6618 |
| | EDC1%.25 | -6.40000' | 1.18096 | .000 | -8.7382 | -4.0618 |
| | EDC1%.30 | -6.40000' | 1.18096 | .000 | -8.7382 | -4.0618 |
| | EDC2%.5 | -6.20000' | 1.18096 | .000 | -8.5382 | -3.8618 |
| | EDC2%.10 | -4.40000' | 1.18096 | .000 | -6.7382 | -2.0618 |
| | EDC2%.15 | -4.00000' | 1.18096 | .001 | -6.3382 | -1.6618 |
| | EDC2%.20 | -1.80000 | 1.18096 | .130 | -4.1382 | .5382 |
| | EDC2%.25 | 1.20000 | 1.18096 | .312 | -1.1382 | 3.5382 |
| | EDC2%.30 | 2.60000' | 1.18096 | .030 | .2618 | 4.9382 |
| | EDC4%.5 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 | .1382 |
| | EDC4%.10 | -1.00000 | 1.18096 | .399 | -3.3382 | 1.3382 |
| | EDC4%.15 | .80000 | 1.18096 | .499 | -1.5382 | 3.1382 |
| | EDC4%.20 | 1.20000 | 1.18096 | .312 | -1.1382 | 3.5382 |
| | EDC4%.25 | 4.80000' | 1.18096 | .000 | 2.4618 | 7.1382 |
| | EDC4%.30 | 4.60000' | 1.18096 | .000 | 2.2618 | 6.9382 |

| | | | | | | |
|-----------|-----------|------------|----------|---------|----------|----------|
| Aspirin30 | CMC5 | -15.40000' | 1.18096 | .000 | -17.7382 | -13.0618 |
| | CMC10 | -15.20000' | 1.18096 | .000 | -17.5382 | -12.8618 |
| | CMC15 | -13.20000' | 1.18096 | .000 | -15.5382 | -10.8618 |
| | CMC20 | -12.00000' | 1.18096 | .000 | -14.3382 | -9.6618 |
| | CMC25 | -12.80000' | 1.18096 | .000 | -15.1382 | -10.4618 |
| | CMC30 | -11.00000' | 1.18096 | .000 | -13.3382 | -8.6618 |
| | Aspirin5 | -1.00000 | 1.18096 | .399 | -3.3382 | 1.3382 |
| | Aspirin10 | -.80000 | 1.18096 | .499 | -3.1382 | 1.5382 |
| | Aspirin15 | -2.60000' | 1.18096 | .030 | -4.9382 | -.2618 |
| | Aspirin20 | -1.00000 | 1.18096 | .399 | -3.3382 | 1.3382 |
| | Aspirin25 | -.20000 | 1.18096 | .866 | -2.5382 | 2.1382 |
| | EDC1%.5 | -13.20000' | 1.18096 | .000 | -15.5382 | -10.8618 |
| | EDC1%.10 | -9.60000' | 1.18096 | .000 | -11.9382 | -7.2618 |
| | EDC1%.15 | -10.40000' | 1.18096 | .000 | -12.7382 | -8.0618 |
| | EDC1%.20 | -9.20000' | 1.18096 | .000 | -11.5382 | -6.8618 |
| | EDC1%.25 | -6.60000' | 1.18096 | .000 | -8.9382 | -4.2618 |
| | EDC1%.30 | -6.60000' | 1.18096 | .000 | -8.9382 | -4.2618 |
| | EDC2%.5 | -6.40000' | 1.18096 | .000 | -8.7382 | -4.0618 |
| | EDC2%.10 | -4.60000' | 1.18096 | .000 | -6.9382 | -2.2618 |
| | EDC2%.15 | -4.20000' | 1.18096 | .001 | -6.5382 | -1.8618 |
| | EDC2%.20 | -2.00000 | 1.18096 | .093 | -4.3382 | -.3382 |
| | EDC2%.25 | 1.00000 | 1.18096 | .399 | -1.3382 | 3.3382 |
| | EDC2%.30 | 2.40000' | 1.18096 | .044 | .0618 | 4.7382 |
| | EDC4%.5 | -2.40000' | 1.18096 | .044 | -4.7382 | -.0618 |
| | EDC4%.10 | -1.20000 | 1.18096 | .312 | -3.5382 | 1.1382 |
| | EDC4%.15 | .60000 | 1.18096 | .612 | -1.7382 | 2.9382 |
| | EDC4%.20 | 1.00000 | 1.18096 | .399 | -1.3382 | 3.3382 |
| | EDC4%.25 | 4.60000' | 1.18096 | .000 | 2.2618 | 6.9382 |
| | EDC4%.30 | 4.40000' | 1.18096 | .000 | 2.0618 | 6.7382 |
| | EDC1%.5 | CMC5 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 |
| CMC10 | | -2.00000 | 1.18096 | .093 | -4.3382 | .3382 |
| CMC15 | | .00000 | 1.18096 | 1.000 | -2.3382 | 2.3382 |
| CMC20 | | 1.20000 | 1.18096 | .312 | -1.1382 | 3.5382 |
| CMC25 | | .40000 | 1.18096 | .735 | -1.9382 | 2.7382 |
| CMC30 | | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| Aspirin5 | | 12.20000' | 1.18096 | .000 | 9.8618 | 14.5382 |
| Aspirin10 | | 12.40000' | 1.18096 | .000 | 10.0618 | 14.7382 |
| Aspirin15 | | 10.60000' | 1.18096 | .000 | 8.2618 | 12.9382 |
| Aspirin20 | | 12.20000' | 1.18096 | .000 | 9.8618 | 14.5382 |
| Aspirin25 | | 13.00000' | 1.18096 | .000 | 10.6618 | 15.3382 |
| Aspirin30 | | 13.20000' | 1.18096 | .000 | 10.8618 | 15.5382 |
| EDC1%.10 | | 3.60000' | 1.18096 | .003 | 1.2618 | 5.9382 |
| EDC1%.15 | | 2.80000' | 1.18096 | .019 | .4618 | 5.1382 |
| EDC1%.20 | | 4.00000' | 1.18096 | .001 | 1.6618 | 6.3382 |
| EDC1%.25 | | 6.60000' | 1.18096 | .000 | 4.2618 | 8.9382 |
| EDC1%.30 | | 6.60000' | 1.18096 | .000 | 4.2618 | 8.9382 |
| EDC2%.5 | | 6.80000' | 1.18096 | .000 | 4.4618 | 9.1382 |
| EDC2%.10 | | 8.60000' | 1.18096 | .000 | 6.2618 | 10.9382 |
| EDC2%.15 | | 9.00000' | 1.18096 | .000 | 6.6618 | 11.3382 |
| EDC2%.20 | | 11.20000' | 1.18096 | .000 | 8.8618 | 13.5382 |
| EDC2%.25 | | 14.20000' | 1.18096 | .000 | 11.8618 | 16.5382 |
| EDC2%.30 | | 15.60000' | 1.18096 | .000 | 13.2618 | 17.9382 |
| EDC4%.5 | | 10.80000' | 1.18096 | .000 | 8.4618 | 13.1382 |
| EDC4%.10 | | 12.00000' | 1.18096 | .000 | 9.6618 | 14.3382 |
| EDC4%.15 | | 13.80000' | 1.18096 | .000 | 11.4618 | 16.1382 |
| EDC4%.20 | | 14.20000' | 1.18096 | .000 | 11.8618 | 16.5382 |
| EDC4%.25 | | 17.80000' | 1.18096 | .000 | 15.4618 | 20.1382 |
| EDC4%.30 | | 17.60000' | 1.18096 | .000 | 15.2618 | 19.9382 |

| | | | | | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| EDC1%.10 | CMC5 | -5.80000' | 1.18096 | .000 | -8.1382 | -3.4618 |
| | CMC10 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | CMC15 | -3.60000' | 1.18096 | .003 | -5.9382 | -1.2618 |
| | CMC20 | -2.40000' | 1.18096 | .044 | -4.7382 | -.0618 |
| | CMC25 | -3.20000' | 1.18096 | .008 | -5.5382 | -.8618 |
| | CMC30 | -1.40000 | 1.18096 | .238 | -3.7382 | .9382 |
| | Aspirin5 | 8.60000' | 1.18096 | .000 | 6.2618 | 10.9382 |
| | Aspirin10 | 8.80000' | 1.18096 | .000 | 6.4618 | 11.1382 |
| | Aspirin15 | 7.00000' | 1.18096 | .000 | 4.6618 | 9.3382 |
| | Aspirin20 | 8.60000' | 1.18096 | .000 | 6.2618 | 10.9382 |
| | Aspirin25 | 9.40000' | 1.18096 | .000 | 7.0618 | 11.7382 |
| | Aspirin30 | 9.60000' | 1.18096 | .000 | 7.2618 | 11.9382 |
| | EDC1%.5 | -3.60000' | 1.18096 | .003 | -5.9382 | -1.2618 |
| | EDC1%.15 | -.80000 | 1.18096 | .499 | -3.1382 | 1.5382 |
| | EDC1%.20 | .40000 | 1.18096 | .735 | -1.9382 | 2.7382 |
| | EDC1%.25 | 3.00000' | 1.18096 | .012 | .6618 | 5.3382 |
| | EDC1%.30 | 3.00000' | 1.18096 | .012 | .6618 | 5.3382 |
| | EDC2%.5 | 3.20000' | 1.18096 | .008 | .8618 | 5.5382 |
| | EDC2%.10 | 5.00000' | 1.18096 | .000 | 2.6618 | 7.3382 |
| | EDC2%.15 | 5.40000' | 1.18096 | .000 | 3.0618 | 7.7382 |
| | EDC2%.20 | 7.60000' | 1.18096 | .000 | 5.2618 | 9.9382 |
| | EDC2%.25 | 10.60000' | 1.18096 | .000 | 8.2618 | 12.9382 |
| | EDC2%.30 | 12.00000' | 1.18096 | .000 | 9.6618 | 14.3382 |
| | EDC4%.5 | 7.20000' | 1.18096 | .000 | 4.8618 | 9.5382 |
| | EDC4%.10 | 8.40000' | 1.18096 | .000 | 6.0618 | 10.7382 |
| | EDC4%.15 | 10.20000' | 1.18096 | .000 | 7.8618 | 12.5382 |
| | EDC4%.20 | 10.60000' | 1.18096 | .000 | 8.2618 | 12.9382 |
| | EDC4%.25 | 14.20000' | 1.18096 | .000 | 11.8618 | 16.5382 |
| | EDC4%.30 | 14.00000' | 1.18096 | .000 | 11.6618 | 16.3382 |
| | EDC1%.15 | CMC5 | -5.00000' | 1.18096 | .000 | -7.3382 |
| CMC10 | | -4.80000' | 1.18096 | .000 | -7.1382 | -2.4618 |
| CMC15 | | -2.80000' | 1.18096 | .019 | -5.1382 | -.4618 |
| CMC20 | | -1.60000 | 1.18096 | .178 | -3.9382 | .7382 |
| CMC25 | | -2.40000' | 1.18096 | .044 | -4.7382 | -.0618 |
| CMC30 | | -.60000 | 1.18096 | .612 | -2.9382 | 1.7382 |
| Aspirin5 | | 9.40000' | 1.18096 | .000 | 7.0618 | 11.7382 |
| Aspirin10 | | 9.60000' | 1.18096 | .000 | 7.2618 | 11.9382 |
| Aspirin15 | | 7.80000' | 1.18096 | .000 | 5.4618 | 10.1382 |
| Aspirin20 | | 9.40000' | 1.18096 | .000 | 7.0618 | 11.7382 |
| Aspirin25 | | 10.20000' | 1.18096 | .000 | 7.8618 | 12.5382 |
| Aspirin30 | | 10.40000' | 1.18096 | .000 | 8.0618 | 12.7382 |
| EDC1%.5 | | -2.80000' | 1.18096 | .019 | -5.1382 | -.4618 |
| EDC1%.10 | | .80000 | 1.18096 | .499 | -1.5382 | 3.1382 |
| EDC1%.20 | | 1.20000 | 1.18096 | .312 | -1.1382 | 3.5382 |
| EDC1%.25 | | 3.80000' | 1.18096 | .002 | 1.4618 | 6.1382 |
| EDC1%.30 | | 3.80000' | 1.18096 | .002 | 1.4618 | 6.1382 |
| EDC2%.5 | | 4.00000' | 1.18096 | .001 | 1.6618 | 6.3382 |
| EDC2%.10 | | 5.80000' | 1.18096 | .000 | 3.4618 | 8.1382 |
| EDC2%.15 | | 6.20000' | 1.18096 | .000 | 3.8618 | 8.5382 |
| EDC2%.20 | | 8.40000' | 1.18096 | .000 | 6.0618 | 10.7382 |
| EDC2%.25 | | 11.40000' | 1.18096 | .000 | 9.0618 | 13.7382 |
| EDC2%.30 | | 12.80000' | 1.18096 | .000 | 10.4618 | 15.1382 |
| EDC4%.5 | | 8.00000' | 1.18096 | .000 | 5.6618 | 10.3382 |
| EDC4%.10 | | 9.20000' | 1.18096 | .000 | 6.8618 | 11.5382 |
| EDC4%.15 | | 11.00000' | 1.18096 | .000 | 8.6618 | 13.3382 |
| EDC4%.20 | | 11.40000' | 1.18096 | .000 | 9.0618 | 13.7382 |
| EDC4%.25 | | 15.00000' | 1.18096 | .000 | 12.6618 | 17.3382 |
| EDC4%.30 | | 14.80000' | 1.18096 | .000 | 12.4618 | 17.1382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|-----------|---------|---------|----------|---------|
| EDC1%.20 | CMC5 | -6.20000' | 1.18096 | .000 | -8.5382 | -3.8618 |
| | CMC10 | -6.00000' | 1.18096 | .000 | -8.3382 | -3.6618 |
| | CMC15 | -4.00000' | 1.18096 | .001 | -6.3382 | -1.6618 |
| | CMC20 | -2.80000' | 1.18096 | .019 | -5.1382 | -.4618 |
| | CMC25 | -3.60000' | 1.18096 | .003 | -5.9382 | -1.2618 |
| | CMC30 | -1.80000' | 1.18096 | .130 | -4.1382 | .5382 |
| | Aspirin5 | 8.20000' | 1.18096 | .000 | 5.8618 | 10.5382 |
| | Aspirin10 | 8.40000' | 1.18096 | .000 | 6.0618 | 10.7382 |
| | Aspirin15 | 6.60000' | 1.18096 | .000 | 4.2618 | 8.9382 |
| | Aspirin20 | 8.20000' | 1.18096 | .000 | 5.8618 | 10.5382 |
| | Aspirin25 | 9.00000' | 1.18096 | .000 | 6.6618 | 11.3382 |
| | Aspirin30 | 9.20000' | 1.18096 | .000 | 6.8618 | 11.5382 |
| | EDC1%.5 | -4.00000' | 1.18096 | .001 | -6.3382 | -1.6618 |
| | EDC1%.10 | -.40000 | 1.18096 | .735 | -2.7382 | 1.9382 |
| | EDC1%.15 | -1.20000 | 1.18096 | .312 | -3.5382 | 1.1382 |
| | EDC1%.25 | 2.60000' | 1.18096 | .030 | .2618 | 4.9382 |
| | EDC1%.30 | 2.60000' | 1.18096 | .030 | .2618 | 4.9382 |
| | EDC2%.5 | 2.80000' | 1.18096 | .019 | .4618 | 5.1382 |
| | EDC2%.10 | 4.60000' | 1.18096 | .000 | 2.2618 | 6.9382 |
| | EDC2%.15 | 5.00000' | 1.18096 | .000 | 2.6618 | 7.3382 |
| | EDC2%.20 | 7.20000' | 1.18096 | .000 | 4.8618 | 9.5382 |
| | EDC2%.25 | 10.20000' | 1.18096 | .000 | 7.8618 | 12.5382 |
| | EDC2%.30 | 11.60000' | 1.18096 | .000 | 9.2618 | 13.9382 |
| | EDC4%.5 | 6.80000' | 1.18096 | .000 | 4.4618 | 9.1382 |
| | EDC4%.10 | 8.00000' | 1.18096 | .000 | 5.6618 | 10.3382 |
| | EDC4%.15 | 9.80000' | 1.18096 | .000 | 7.4618 | 12.1382 |
| | EDC4%.20 | 10.20000' | 1.18096 | .000 | 7.8618 | 12.5382 |
| EDC4%.25 | 13.80000' | 1.18096 | .000 | 11.4618 | 16.1382 | |
| EDC4%.30 | 13.60000' | 1.18096 | .000 | 11.2618 | 15.9382 | |
| EDC1%.25 | CMC5 | -8.80000' | 1.18096 | .000 | -11.1382 | -6.4618 |
| | CMC10 | -8.60000' | 1.18096 | .000 | -10.9382 | -6.2618 |
| | CMC15 | -6.60000' | 1.18096 | .000 | -8.9382 | -4.2618 |
| | CMC20 | -5.40000' | 1.18096 | .000 | -7.7382 | -3.0618 |
| | CMC25 | -6.20000' | 1.18096 | .000 | -8.5382 | -3.8618 |
| | CMC30 | -4.40000' | 1.18096 | .000 | -6.7382 | -2.0618 |
| | Aspirin5 | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| | Aspirin10 | 5.80000' | 1.18096 | .000 | 3.4618 | 8.1382 |
| | Aspirin15 | 4.00000' | 1.18096 | .001 | 1.6618 | 6.3382 |
| | Aspirin20 | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| | Aspirin25 | 6.40000' | 1.18096 | .000 | 4.0618 | 8.7382 |
| | Aspirin30 | 6.60000' | 1.18096 | .000 | 4.2618 | 8.9382 |
| | EDC1%.5 | -6.60000' | 1.18096 | .000 | -8.9382 | -4.2618 |
| | EDC1%.10 | -3.00000' | 1.18096 | .012 | -5.3382 | -.6618 |
| | EDC1%.15 | -3.80000' | 1.18096 | .002 | -6.1382 | -1.4618 |
| | EDC1%.20 | -2.60000' | 1.18096 | .030 | -4.9382 | -.2618 |
| | EDC1%.30 | .00000 | 1.18096 | 1.000 | -2.3382 | 2.3382 |
| | EDC2%.5 | .20000 | 1.18096 | .866 | -2.1382 | 2.5382 |
| | EDC2%.10 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |
| | EDC2%.15 | 2.40000' | 1.18096 | .044 | .0618 | 4.7382 |
| | EDC2%.20 | 4.60000' | 1.18096 | .000 | 2.2618 | 6.9382 |
| | EDC2%.25 | 7.60000' | 1.18096 | .000 | 5.2618 | 9.9382 |
| | EDC2%.30 | 9.00000' | 1.18096 | .000 | 6.6618 | 11.3382 |
| | EDC4%.5 | 4.20000' | 1.18096 | .001 | 1.8618 | 6.5382 |
| | EDC4%.10 | 5.40000' | 1.18096 | .000 | 3.0618 | 7.7382 |
| | EDC4%.15 | 7.20000' | 1.18096 | .000 | 4.8618 | 9.5382 |
| | EDC4%.20 | 7.60000' | 1.18096 | .000 | 5.2618 | 9.9382 |
| EDC4%.25 | 11.20000' | 1.18096 | .000 | 8.8618 | 13.5382 | |
| EDC4%.30 | 11.00000' | 1.18096 | .000 | 8.6618 | 13.3382 | |

| | | | | | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|----------|----------|
| EDC1%.30 | CMC5 | -8.80000' | 1.18096 | .000 | -11.1382 | -6.4618 |
| | CMC10 | -8.60000' | 1.18096 | .000 | -10.9382 | -6.2618 |
| | CMC15 | -6.60000' | 1.18096 | .000 | -8.9382 | -4.2618 |
| | CMC20 | -5.40000' | 1.18096 | .000 | -7.7382 | -3.0618 |
| | CMC25 | -6.20000' | 1.18096 | .000 | -8.5382 | -3.8618 |
| | CMC30 | -4.40000' | 1.18096 | .000 | -6.7382 | -2.0618 |
| | Aspirin5 | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| | Aspirin10 | 5.80000' | 1.18096 | .000 | 3.4618 | 8.1382 |
| | Aspirin15 | 4.00000' | 1.18096 | .001 | 1.6618 | 6.3382 |
| | Aspirin20 | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| | Aspirin25 | 6.40000' | 1.18096 | .000 | 4.0618 | 8.7382 |
| | Aspirin30 | 6.60000' | 1.18096 | .000 | 4.2618 | 8.9382 |
| | EDC1%.5 | -6.60000' | 1.18096 | .000 | -8.9382 | -4.2618 |
| | EDC1%.10 | -3.00000' | 1.18096 | .012 | -5.3382 | -.6618 |
| | EDC1%.15 | -3.80000' | 1.18096 | .002 | -6.1382 | -1.4618 |
| | EDC1%.20 | -2.60000' | 1.18096 | .030 | -4.9382 | -.2618 |
| | EDC1%.25 | .00000 | 1.18096 | 1.000 | -2.3382 | 2.3382 |
| | EDC2%.5 | .20000 | 1.18096 | .866 | -2.1382 | 2.5382 |
| | EDC2%.10 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |
| | EDC2%.15 | 2.40000' | 1.18096 | .044 | .0618 | 4.7382 |
| | EDC2%.20 | 4.60000' | 1.18096 | .000 | 2.2618 | 6.9382 |
| | EDC2%.25 | 7.60000' | 1.18096 | .000 | 5.2618 | 9.9382 |
| | EDC2%.30 | 9.00000' | 1.18096 | .000 | 6.6618 | 11.3382 |
| | EDC4%.5 | 4.20000' | 1.18096 | .001 | 1.8618 | 6.5382 |
| | EDC4%.10 | 5.40000' | 1.18096 | .000 | 3.0618 | 7.7382 |
| | EDC4%.15 | 7.20000' | 1.18096 | .000 | 4.8618 | 9.5382 |
| | EDC4%.20 | 7.60000' | 1.18096 | .000 | 5.2618 | 9.9382 |
| | EDC4%.25 | 11.20000' | 1.18096 | .000 | 8.8618 | 13.5382 |
| | EDC4%.30 | 11.00000' | 1.18096 | .000 | 8.6618 | 13.3382 |
| | EDC2%.5 | CMC5 | -9.00000' | 1.18096 | .000 | -11.3382 |
| CMC10 | | -8.80000' | 1.18096 | .000 | -11.1382 | -6.4618 |
| CMC15 | | -6.80000' | 1.18096 | .000 | -9.1382 | -4.4618 |
| CMC20 | | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| CMC25 | | -6.40000' | 1.18096 | .000 | -8.7382 | -4.0618 |
| CMC30 | | -4.60000' | 1.18096 | .000 | -6.9382 | -2.2618 |
| Aspirin5 | | 5.40000' | 1.18096 | .000 | 3.0618 | 7.7382 |
| Aspirin10 | | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| Aspirin15 | | 3.80000' | 1.18096 | .002 | 1.4618 | 6.1382 |
| Aspirin20 | | 5.40000' | 1.18096 | .000 | 3.0618 | 7.7382 |
| Aspirin25 | | 6.20000' | 1.18096 | .000 | 3.8618 | 8.5382 |
| Aspirin30 | | 6.40000' | 1.18096 | .000 | 4.0618 | 8.7382 |
| EDC1%.5 | | -6.80000' | 1.18096 | .000 | -9.1382 | -4.4618 |
| EDC1%.10 | | -3.20000' | 1.18096 | .008 | -5.5382 | -.8618 |
| EDC1%.15 | | -4.00000' | 1.18096 | .001 | -6.3382 | -1.6618 |
| EDC1%.20 | | -2.80000' | 1.18096 | .019 | -5.1382 | -.4618 |
| EDC1%.25 | | -.20000 | 1.18096 | .866 | -2.5382 | 2.1382 |
| EDC1%.30 | | -.20000 | 1.18096 | .866 | -2.5382 | 2.1382 |
| EDC2%.10 | | 1.80000 | 1.18096 | .130 | -.5382 | 4.1382 |
| EDC2%.15 | | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| EDC2%.20 | | 4.40000' | 1.18096 | .000 | 2.0618 | 6.7382 |
| EDC2%.25 | | 7.40000' | 1.18096 | .000 | 5.0618 | 9.7382 |
| EDC2%.30 | | 8.80000' | 1.18096 | .000 | 6.4618 | 11.1382 |
| EDC4%.5 | | 4.00000' | 1.18096 | .001 | 1.6618 | 6.3382 |
| EDC4%.10 | | 5.20000' | 1.18096 | .000 | 2.8618 | 7.5382 |
| EDC4%.15 | | 7.00000' | 1.18096 | .000 | 4.6618 | 9.3382 |
| EDC4%.20 | | 7.40000' | 1.18096 | .000 | 5.0618 | 9.7382 |
| EDC4%.25 | | 11.00000' | 1.18096 | .000 | 8.6618 | 13.3382 |
| EDC4%.30 | | 10.80000' | 1.18096 | .000 | 8.4618 | 13.1382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|------|----------|---------|
| EDC2%.10 | CMC5 | -10.80000' | 1.18096 | .000 | -13.1382 | -8.4618 |
| | CMC10 | -10.60000' | 1.18096 | .000 | -12.9382 | -8.2618 |
| | CMC15 | -8.60000' | 1.18096 | .000 | -10.9382 | -6.2618 |
| | CMC20 | -7.40000' | 1.18096 | .000 | -9.7382 | -5.0618 |
| | CMC25 | -8.20000' | 1.18096 | .000 | -10.5382 | -5.8618 |
| | CMC30 | -6.40000' | 1.18096 | .000 | -8.7382 | -4.0618 |
| | Aspirin5 | 3.60000' | 1.18096 | .003 | 1.2618 | 5.9382 |
| | Aspirin10 | 3.80000' | 1.18096 | .002 | 1.4618 | 6.1382 |
| | Aspirin15 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |
| | Aspirin20 | 3.60000' | 1.18096 | .003 | 1.2618 | 5.9382 |
| | Aspirin25 | 4.40000' | 1.18096 | .000 | 2.0618 | 6.7382 |
| | Aspirin30 | 4.60000' | 1.18096 | .000 | 2.2618 | 6.9382 |
| | EDC1%.5 | -8.60000' | 1.18096 | .000 | -10.9382 | -6.2618 |
| | EDC1%.10 | -5.00000' | 1.18096 | .000 | -7.3382 | -2.6618 |
| | EDC1%.15 | -5.80000' | 1.18096 | .000 | -8.1382 | -3.4618 |
| | EDC1%.20 | -4.60000' | 1.18096 | .000 | -6.9382 | -2.2618 |
| | EDC1%.25 | -2.00000 | 1.18096 | .093 | -4.3382 | .3382 |
| | EDC1%.30 | -2.00000 | 1.18096 | .093 | -4.3382 | .3382 |
| | EDC2%.5 | -1.80000 | 1.18096 | .130 | -4.1382 | .5382 |
| | EDC2%.15 | .40000 | 1.18096 | .735 | -1.9382 | 2.7382 |
| | EDC2%.20 | 2.60000' | 1.18096 | .030 | .2618 | 4.9382 |
| | EDC2%.25 | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| | EDC2%.30 | 7.00000' | 1.18096 | .000 | 4.6618 | 9.3382 |
| | EDC4%.5 | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| | EDC4%.10 | 3.40000' | 1.18096 | .005 | 1.0618 | 5.7382 |
| | EDC4%.15 | 5.20000' | 1.18096 | .000 | 2.8618 | 7.5382 |
| | EDC4%.20 | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |
| | EDC4%.25 | 9.20000' | 1.18096 | .000 | 6.8618 | 11.5382 |
| | EDC4%.30 | 9.00000' | 1.18096 | .000 | 6.6618 | 11.3382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|------|----------|---------|
| EDC2%.15 | CMC5 | -11.20000' | 1.18096 | .000 | -13.5382 | -8.8618 |
| | CMC10 | -11.00000' | 1.18096 | .000 | -13.3382 | -8.6618 |
| | CMC15 | -9.00000' | 1.18096 | .000 | -11.3382 | -6.6618 |
| | CMC20 | -7.80000' | 1.18096 | .000 | -10.1382 | -5.4618 |
| | CMC25 | -8.60000' | 1.18096 | .000 | -10.9382 | -6.2618 |
| | CMC30 | -6.80000' | 1.18096 | .000 | -9.1382 | -4.4618 |
| | Aspirin5 | 3.20000' | 1.18096 | .008 | .8618 | 5.5382 |
| | Aspirin10 | 3.40000' | 1.18096 | .005 | 1.0618 | 5.7382 |
| | Aspirin15 | 1.60000 | 1.18096 | .178 | -.7382 | 3.9382 |
| | Aspirin20 | 3.20000' | 1.18096 | .008 | .8618 | 5.5382 |
| | Aspirin25 | 4.00000' | 1.18096 | .001 | 1.6618 | 6.3382 |
| | Aspirin30 | 4.20000' | 1.18096 | .001 | 1.8618 | 6.5382 |
| | EDC1%.5 | -9.00000' | 1.18096 | .000 | -11.3382 | -6.6618 |
| | EDC1%.10 | -5.40000' | 1.18096 | .000 | -7.7382 | -3.0618 |
| | EDC1%.15 | -6.20000' | 1.18096 | .000 | -8.5382 | -3.8618 |
| | EDC1%.20 | -5.00000' | 1.18096 | .000 | -7.3382 | -2.6618 |
| | EDC1%.25 | -2.40000' | 1.18096 | .044 | -4.7382 | -.0618 |
| | EDC1%.30 | -2.40000' | 1.18096 | .044 | -4.7382 | -.0618 |
| | EDC2%.5 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 | .1382 |
| | EDC2%.10 | -.40000 | 1.18096 | .735 | -2.7382 | 1.9382 |
| | EDC2%.20 | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| | EDC2%.25 | 5.20000' | 1.18096 | .000 | 2.8618 | 7.5382 |
| | EDC2%.30 | 6.60000' | 1.18096 | .000 | 4.2618 | 8.9382 |
| | EDC4%.5 | 1.80000 | 1.18096 | .130 | -.5382 | 4.1382 |
| | EDC4%.10 | 3.00000' | 1.18096 | .012 | .6618 | 5.3382 |
| | EDC4%.15 | 4.80000' | 1.18096 | .000 | 2.4618 | 7.1382 |
| | EDC4%.20 | 5.20000' | 1.18096 | .000 | 2.8618 | 7.5382 |
| | EDC4%.25 | 8.80000' | 1.18096 | .000 | 6.4618 | 11.1382 |
| | EDC4%.30 | 8.60000' | 1.18096 | .000 | 6.2618 | 10.9382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|------|----------|----------|
| EDC2%.20 | CMC5 | -13.40000' | 1.18096 | .000 | -15.7382 | -11.0618 |
| | CMC10 | -13.20000' | 1.18096 | .000 | -15.5382 | -10.8618 |
| | CMC15 | -11.20000' | 1.18096 | .000 | -13.5382 | -8.8618 |
| | CMC20 | -10.00000' | 1.18096 | .000 | -12.3382 | -7.6618 |
| | CMC25 | -10.80000' | 1.18096 | .000 | -13.1382 | -8.4618 |
| | CMC30 | -9.00000' | 1.18096 | .000 | -11.3382 | -6.6618 |
| | Aspirin5 | 1.00000 | 1.18096 | .399 | -1.3382 | 3.3382 |
| | Aspirin10 | 1.20000 | 1.18096 | .312 | -1.1382 | 3.5382 |
| | Aspirin15 | -.60000 | 1.18096 | .612 | -2.9382 | 1.7382 |
| | Aspirin20 | 1.00000 | 1.18096 | .399 | -1.3382 | 3.3382 |
| | Aspirin25 | 1.80000 | 1.18096 | .130 | -.5382 | 4.1382 |
| | Aspirin30 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |
| | EDC1%.5 | -11.20000' | 1.18096 | .000 | -13.5382 | -8.8618 |
| | EDC1%.10 | -7.60000' | 1.18096 | .000 | -9.9382 | -5.2618 |
| | EDC1%.15 | -8.40000' | 1.18096 | .000 | -10.7382 | -6.0618 |
| | EDC1%.20 | -7.20000' | 1.18096 | .000 | -9.5382 | -4.8618 |
| | EDC1%.25 | -4.60000' | 1.18096 | .000 | -6.9382 | -2.2618 |
| | EDC1%.30 | -4.60000' | 1.18096 | .000 | -6.9382 | -2.2618 |
| | EDC2%.5 | -4.40000' | 1.18096 | .000 | -6.7382 | -2.0618 |
| | EDC2%.10 | -2.60000' | 1.18096 | .030 | -4.9382 | -.2618 |
| | EDC2%.15 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 | .1382 |
| | EDC2%.25 | 3.00000' | 1.18096 | .012 | .6618 | 5.3382 |
| | EDC2%.30 | 4.40000' | 1.18096 | .000 | 2.0618 | 6.7382 |
| | EDC4%.5 | -.40000 | 1.18096 | .735 | -2.7382 | 1.9382 |
| | EDC4%.10 | .80000 | 1.18096 | .499 | -1.5382 | 3.1382 |
| | EDC4%.15 | 2.60000' | 1.18096 | .030 | .2618 | 4.9382 |
| | EDC4%.20 | 3.00000' | 1.18096 | .012 | .6618 | 5.3382 |
| | EDC4%.25 | 6.60000' | 1.18096 | .000 | 4.2618 | 8.9382 |
| | EDC4%.30 | 6.40000' | 1.18096 | .000 | 4.0618 | 8.7382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|-------|----------|----------|
| EDC2%.25 | CMC5 | -16.40000' | 1.18096 | .000 | -18.7382 | -14.0618 |
| | CMC10 | -16.20000' | 1.18096 | .000 | -18.5382 | -13.8618 |
| | CMC15 | -14.20000' | 1.18096 | .000 | -16.5382 | -11.8618 |
| | CMC20 | -13.00000' | 1.18096 | .000 | -15.3382 | -10.6618 |
| | CMC25 | -13.80000' | 1.18096 | .000 | -16.1382 | -11.4618 |
| | CMC30 | -12.00000' | 1.18096 | .000 | -14.3382 | -9.6618 |
| | Aspirin5 | -2.00000 | 1.18096 | .093 | -4.3382 | .3382 |
| | Aspirin10 | -1.80000 | 1.18096 | .130 | -4.1382 | .5382 |
| | Aspirin15 | -3.60000' | 1.18096 | .003 | -5.9382 | -1.2618 |
| | Aspirin20 | -2.00000 | 1.18096 | .093 | -4.3382 | .3382 |
| | Aspirin25 | -1.20000 | 1.18096 | .312 | -3.5382 | 1.1382 |
| | Aspirin30 | -1.00000 | 1.18096 | .399 | -3.3382 | 1.3382 |
| | EDC1%.5 | -14.20000' | 1.18096 | .000 | -16.5382 | -11.8618 |
| | EDC1%.10 | -10.60000' | 1.18096 | .000 | -12.9382 | -8.2618 |
| | EDC1%.15 | -11.40000' | 1.18096 | .000 | -13.7382 | -9.0618 |
| | EDC1%.20 | -10.20000' | 1.18096 | .000 | -12.5382 | -7.8618 |
| | EDC1%.25 | -7.60000' | 1.18096 | .000 | -9.9382 | -5.2618 |
| | EDC1%.30 | -7.60000' | 1.18096 | .000 | -9.9382 | -5.2618 |
| | EDC2%.5 | -7.40000' | 1.18096 | .000 | -9.7382 | -5.0618 |
| | EDC2%.10 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | EDC2%.15 | -5.20000' | 1.18096 | .000 | -7.5382 | -2.8618 |
| | EDC2%.20 | -3.00000' | 1.18096 | .012 | -5.3382 | -.6618 |
| | EDC2%.30 | 1.40000 | 1.18096 | .238 | -.9382 | 3.7382 |
| | EDC4%.5 | -3.40000' | 1.18096 | .005 | -5.7382 | -1.0618 |
| | EDC4%.10 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 | .1382 |
| | EDC4%.15 | -.40000 | 1.18096 | .735 | -2.7382 | 1.9382 |
| | EDC4%.20 | .00000 | 1.18096 | 1.000 | -2.3382 | 2.3382 |
| | EDC4%.25 | 3.60000' | 1.18096 | .003 | 1.2618 | 5.9382 |
| | EDC4%.30 | 3.40000' | 1.18096 | .005 | 1.0618 | 5.7382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|------|----------|----------|
| EDC2%.30 | CMC5 | -17.80000' | 1.18096 | .000 | -20.1382 | -15.4618 |
| | CMC10 | -17.60000' | 1.18096 | .000 | -19.9382 | -15.2618 |
| | CMC15 | -15.60000' | 1.18096 | .000 | -17.9382 | -13.2618 |
| | CMC20 | -14.40000' | 1.18096 | .000 | -16.7382 | -12.0618 |
| | CMC25 | -15.20000' | 1.18096 | .000 | -17.5382 | -12.8618 |
| | CMC30 | -13.40000' | 1.18096 | .000 | -15.7382 | -11.0618 |
| | Aspirin5 | -3.40000' | 1.18096 | .005 | -5.7382 | -1.0618 |
| | Aspirin10 | -3.20000' | 1.18096 | .008 | -5.5382 | -.8618 |
| | Aspirin15 | -5.00000' | 1.18096 | .000 | -7.3382 | -2.6618 |
| | Aspirin20 | -3.40000' | 1.18096 | .005 | -5.7382 | -1.0618 |
| | Aspirin25 | -2.60000' | 1.18096 | .030 | -4.9382 | -.2618 |
| | Aspirin30 | -2.40000' | 1.18096 | .044 | -4.7382 | -.0618 |
| | EDC1%.5 | -15.60000' | 1.18096 | .000 | -17.9382 | -13.2618 |
| | EDC1%.10 | -12.00000' | 1.18096 | .000 | -14.3382 | -9.6618 |
| | EDC1%.15 | -12.80000' | 1.18096 | .000 | -15.1382 | -10.4618 |
| | EDC1%.20 | -11.60000' | 1.18096 | .000 | -13.9382 | -9.2618 |
| | EDC1%.25 | -9.00000' | 1.18096 | .000 | -11.3382 | -6.6618 |
| | EDC1%.30 | -9.00000' | 1.18096 | .000 | -11.3382 | -6.6618 |
| | EDC2%.5 | -8.80000' | 1.18096 | .000 | -11.1382 | -6.4618 |
| | EDC2%.10 | -7.00000' | 1.18096 | .000 | -9.3382 | -4.6618 |
| | EDC2%.15 | -6.60000' | 1.18096 | .000 | -8.9382 | -4.2618 |
| | EDC2%.20 | -4.40000' | 1.18096 | .000 | -6.7382 | -2.0618 |
| | EDC2%.25 | -1.40000 | 1.18096 | .238 | -3.7382 | .9382 |
| | EDC4%.5 | -4.80000' | 1.18096 | .000 | -7.1382 | -2.4618 |
| | EDC4%.10 | -3.60000' | 1.18096 | .003 | -5.9382 | -1.2618 |
| | EDC4%.15 | -1.80000 | 1.18096 | .130 | -4.1382 | .5382 |
| | EDC4%.20 | -1.40000 | 1.18096 | .238 | -3.7382 | .9382 |
| | EDC4%.25 | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| | EDC4%.30 | 2.00000 | 1.18096 | .093 | -.3382 | 4.3382 |

| | | | | | | |
|---------|-----------|------------|---------|------|----------|----------|
| EDC4%.5 | CMC5 | -13.00000' | 1.18096 | .000 | -15.3382 | -10.6618 |
| | CMC10 | -12.80000' | 1.18096 | .000 | -15.1382 | -10.4618 |
| | CMC15 | -10.80000' | 1.18096 | .000 | -13.1382 | -8.4618 |
| | CMC20 | -9.60000' | 1.18096 | .000 | -11.9382 | -7.2618 |
| | CMC25 | -10.40000' | 1.18096 | .000 | -12.7382 | -8.0618 |
| | CMC30 | -8.60000' | 1.18096 | .000 | -10.9382 | -6.2618 |
| | Aspirin5 | 1.40000 | 1.18096 | .238 | -.9382 | 3.7382 |
| | Aspirin10 | 1.60000 | 1.18096 | .178 | -.7382 | 3.9382 |
| | Aspirin15 | -.20000 | 1.18096 | .866 | -2.5382 | 2.1382 |
| | Aspirin20 | 1.40000 | 1.18096 | .238 | -.9382 | 3.7382 |
| | Aspirin25 | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| | Aspirin30 | 2.40000' | 1.18096 | .044 | -.0618 | 4.7382 |
| | EDC1%.5 | -10.80000' | 1.18096 | .000 | -13.1382 | -8.4618 |
| | EDC1%.10 | -7.20000' | 1.18096 | .000 | -9.5382 | -4.8618 |
| | EDC1%.15 | -8.00000' | 1.18096 | .000 | -10.3382 | -5.6618 |
| | EDC1%.20 | -6.80000' | 1.18096 | .000 | -9.1382 | -4.4618 |
| | EDC1%.25 | -4.20000' | 1.18096 | .001 | -6.5382 | -1.8618 |
| | EDC1%.30 | -4.20000' | 1.18096 | .001 | -6.5382 | -1.8618 |
| | EDC2%.5 | -4.00000' | 1.18096 | .001 | -6.3382 | -1.6618 |
| | EDC2%.10 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 | 1.382 |
| | EDC2%.15 | -1.80000 | 1.18096 | .130 | -4.1382 | .5382 |
| | EDC2%.20 | .40000 | 1.18096 | .735 | -1.9382 | 2.7382 |
| | EDC2%.25 | 3.40000' | 1.18096 | .005 | 1.0618 | 5.7382 |
| | EDC2%.30 | 4.80000' | 1.18096 | .000 | 2.4618 | 7.1382 |
| | EDC4%.10 | 1.20000 | 1.18096 | .312 | -1.1382 | 3.5382 |
| | EDC4%.15 | 3.00000' | 1.18096 | .012 | .6618 | 5.3382 |
| | EDC4%.20 | 3.40000' | 1.18096 | .005 | 1.0618 | 5.7382 |
| | EDC4%.25 | 7.00000' | 1.18096 | .000 | 4.6618 | 9.3382 |
| | EDC4%.30 | 6.80000' | 1.18096 | .000 | 4.4618 | 9.1382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|------|----------|----------|
| EDC4%.10 | CMC5 | -14.20000' | 1.18096 | .000 | -16.5382 | -11.8618 |
| | CMC10 | -14.00000' | 1.18096 | .000 | -16.3382 | -11.6618 |
| | CMC15 | -12.00000' | 1.18096 | .000 | -14.3382 | -9.6618 |
| | CMC20 | -10.80000' | 1.18096 | .000 | -13.1382 | -8.4618 |
| | CMC25 | -11.60000' | 1.18096 | .000 | -13.9382 | -9.2618 |
| | CMC30 | -9.80000' | 1.18096 | .000 | -12.1382 | -7.4618 |
| | Aspirin5 | .20000 | 1.18096 | .866 | -2.1382 | 2.5382 |
| | Aspirin10 | .40000 | 1.18096 | .735 | -1.9382 | 2.7382 |
| | Aspirin15 | -1.40000 | 1.18096 | .238 | -3.7382 | .9382 |
| | Aspirin20 | .20000 | 1.18096 | .866 | -2.1382 | 2.5382 |
| | Aspirin25 | 1.00000 | 1.18096 | .399 | -1.3382 | 3.3382 |
| | Aspirin30 | 1.20000 | 1.18096 | .312 | -1.1382 | 3.5382 |
| | EDC1%.5 | -12.00000' | 1.18096 | .000 | -14.3382 | -9.6618 |
| | EDC1%.10 | -8.40000' | 1.18096 | .000 | -10.7382 | -6.0618 |
| | EDC1%.15 | -9.20000' | 1.18096 | .000 | -11.5382 | -6.8618 |
| | EDC1%.20 | -8.00000' | 1.18096 | .000 | -10.3382 | -5.6618 |
| | EDC1%.25 | -5.40000' | 1.18096 | .000 | -7.7382 | -3.0618 |
| | EDC1%.30 | -5.40000' | 1.18096 | .000 | -7.7382 | -3.0618 |
| | EDC2%.5 | -5.20000' | 1.18096 | .000 | -7.5382 | -2.8618 |
| | EDC2%.10 | -3.40000' | 1.18096 | .005 | -5.7382 | -1.0618 |
| | EDC2%.15 | -3.00000' | 1.18096 | .012 | -5.3382 | -.6618 |
| | EDC2%.20 | -.80000 | 1.18096 | .499 | -3.1382 | 1.5382 |
| | EDC2%.25 | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| | EDC2%.30 | 3.60000' | 1.18096 | .003 | 1.2618 | 5.9382 |
| | EDC4%.5 | -1.20000 | 1.18096 | .312 | -3.5382 | 1.1382 |
| | EDC4%.15 | 1.80000 | 1.18096 | .130 | -.5382 | 4.1382 |
| | EDC4%.20 | 2.20000 | 1.18096 | .065 | -.1382 | 4.5382 |
| | EDC4%.25 | 5.80000' | 1.18096 | .000 | 3.4618 | 8.1382 |
| | EDC4%.30 | 5.60000' | 1.18096 | .000 | 3.2618 | 7.9382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|------|----------|----------|
| EDC4%.15 | CMC5 | -16.00000' | 1.18096 | .000 | -18.3382 | -13.6618 |
| | CMC10 | -15.80000' | 1.18096 | .000 | -18.1382 | -13.4618 |
| | CMC15 | -13.80000' | 1.18096 | .000 | -16.1382 | -11.4618 |
| | CMC20 | -12.60000' | 1.18096 | .000 | -14.9382 | -10.2618 |
| | CMC25 | -13.40000' | 1.18096 | .000 | -15.7382 | -11.0618 |
| | CMC30 | -11.60000' | 1.18096 | .000 | -13.9382 | -9.2618 |
| | Aspirin5 | -1.60000 | 1.18096 | .178 | -3.9382 | .7382 |
| | Aspirin10 | -1.40000 | 1.18096 | .238 | -3.7382 | .9382 |
| | Aspirin15 | -3.20000' | 1.18096 | .008 | -5.5382 | -.8618 |
| | Aspirin20 | -1.60000 | 1.18096 | .178 | -3.9382 | .7382 |
| | Aspirin25 | -.80000 | 1.18096 | .499 | -3.1382 | 1.5382 |
| | Aspirin30 | -.60000 | 1.18096 | .612 | -2.9382 | 1.7382 |
| | EDC1%.5 | -13.80000' | 1.18096 | .000 | -16.1382 | -11.4618 |
| | EDC1%.10 | -10.20000' | 1.18096 | .000 | -12.5382 | -7.8618 |
| | EDC1%.15 | -11.00000' | 1.18096 | .000 | -13.3382 | -8.6618 |
| | EDC1%.20 | -9.80000' | 1.18096 | .000 | -12.1382 | -7.4618 |
| | EDC1%.25 | -7.20000' | 1.18096 | .000 | -9.5382 | -4.8618 |
| | EDC1%.30 | -7.20000' | 1.18096 | .000 | -9.5382 | -4.8618 |
| | EDC2%.5 | -7.00000' | 1.18096 | .000 | -9.3382 | -4.6618 |
| | EDC2%.10 | -5.20000' | 1.18096 | .000 | -7.5382 | -2.8618 |
| | EDC2%.15 | -4.80000' | 1.18096 | .000 | -7.1382 | -2.4618 |
| | EDC2%.20 | -2.60000' | 1.18096 | .030 | -4.9382 | -.2618 |
| | EDC2%.25 | .40000 | 1.18096 | .735 | -1.9382 | 2.7382 |
| | EDC2%.30 | 1.80000 | 1.18096 | .130 | -.5382 | 4.1382 |
| | EDC4%.5 | -3.00000' | 1.18096 | .012 | -5.3382 | -.6618 |
| | EDC4%.10 | -1.80000 | 1.18096 | .130 | -4.1382 | .5382 |
| | EDC4%.20 | .40000 | 1.18096 | .735 | -1.9382 | 2.7382 |
| | EDC4%.25 | 4.00000' | 1.18096 | .001 | 1.6618 | 6.3382 |
| | EDC4%.30 | 3.80000' | 1.18096 | .002 | 1.4618 | 6.1382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|-------|----------|----------|
| EDC4%.20 | CMC5 | -16.40000' | 1.18096 | .000 | -18.7382 | -14.0618 |
| | CMC10 | -16.20000' | 1.18096 | .000 | -18.5382 | -13.8618 |
| | CMC15 | -14.20000' | 1.18096 | .000 | -16.5382 | -11.8618 |
| | CMC20 | -13.00000' | 1.18096 | .000 | -15.3382 | -10.6618 |
| | CMC25 | -13.80000' | 1.18096 | .000 | -16.1382 | -11.4618 |
| | CMC30 | -12.00000' | 1.18096 | .000 | -14.3382 | -9.6618 |
| | Aspirin5 | -2.00000 | 1.18096 | .093 | -4.3382 | .3382 |
| | Aspirin10 | -1.80000 | 1.18096 | .130 | -4.1382 | .5382 |
| | Aspirin15 | -3.60000' | 1.18096 | .003 | -5.9382 | -1.2618 |
| | Aspirin20 | -2.00000 | 1.18096 | .093 | -4.3382 | .3382 |
| | Aspirin25 | -1.20000 | 1.18096 | .312 | -3.5382 | 1.1382 |
| | Aspirin30 | -1.00000 | 1.18096 | .399 | -3.3382 | 1.3382 |
| | EDC1%.5 | -14.20000' | 1.18096 | .000 | -16.5382 | -11.8618 |
| | EDC1%.10 | -10.60000' | 1.18096 | .000 | -12.9382 | -8.2618 |
| | EDC1%.15 | -11.40000' | 1.18096 | .000 | -13.7382 | -9.0618 |
| | EDC1%.20 | -10.20000' | 1.18096 | .000 | -12.5382 | -7.8618 |
| | EDC1%.25 | -7.60000' | 1.18096 | .000 | -9.9382 | -5.2618 |
| | EDC1%.30 | -7.60000' | 1.18096 | .000 | -9.9382 | -5.2618 |
| | EDC2%.5 | -7.40000' | 1.18096 | .000 | -9.7382 | -5.0618 |
| | EDC2%.10 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | EDC2%.15 | -5.20000' | 1.18096 | .000 | -7.5382 | -2.8618 |
| | EDC2%.20 | -3.00000' | 1.18096 | .012 | -5.3382 | -.6618 |
| | EDC2%.25 | .00000 | 1.18096 | 1.000 | -2.3382 | 2.3382 |
| | EDC2%.30 | 1.40000 | 1.18096 | .238 | -.9382 | 3.7382 |
| | EDC4%.5 | -3.40000' | 1.18096 | .005 | -5.7382 | -1.0618 |
| | EDC4%.10 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 | .1382 |
| | EDC4%.15 | -.40000 | 1.18096 | .735 | -2.7382 | 1.9382 |
| | EDC4%.25 | 3.60000' | 1.18096 | .003 | 1.2618 | 5.9382 |
| | EDC4%.30 | 3.40000' | 1.18096 | .005 | 1.0618 | 5.7382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|------|----------|----------|
| EDC4%.25 | CMC5 | -20.00000' | 1.18096 | .000 | -22.3382 | -17.6618 |
| | CMC10 | -19.80000' | 1.18096 | .000 | -22.1382 | -17.4618 |
| | CMC15 | -17.80000' | 1.18096 | .000 | -20.1382 | -15.4618 |
| | CMC20 | -16.60000' | 1.18096 | .000 | -18.9382 | -14.2618 |
| | CMC25 | -17.40000' | 1.18096 | .000 | -19.7382 | -15.0618 |
| | CMC30 | -15.60000' | 1.18096 | .000 | -17.9382 | -13.2618 |
| | Aspirin5 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | Aspirin10 | -5.40000' | 1.18096 | .000 | -7.7382 | -3.0618 |
| | Aspirin15 | -7.20000' | 1.18096 | .000 | -9.5382 | -4.8618 |
| | Aspirin20 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | Aspirin25 | -4.80000' | 1.18096 | .000 | -7.1382 | -2.4618 |
| | Aspirin30 | -4.60000' | 1.18096 | .000 | -6.9382 | -2.2618 |
| | EDC1%.5 | -17.80000' | 1.18096 | .000 | -20.1382 | -15.4618 |
| | EDC1%.10 | -14.20000' | 1.18096 | .000 | -16.5382 | -11.8618 |
| | EDC1%.15 | -15.00000' | 1.18096 | .000 | -17.3382 | -12.6618 |
| | EDC1%.20 | -13.80000' | 1.18096 | .000 | -16.1382 | -11.4618 |
| | EDC1%.25 | -11.20000' | 1.18096 | .000 | -13.5382 | -8.8618 |
| | EDC1%.30 | -11.20000' | 1.18096 | .000 | -13.5382 | -8.8618 |
| | EDC2%.5 | -11.00000' | 1.18096 | .000 | -13.3382 | -8.6618 |
| | EDC2%.10 | -9.20000' | 1.18096 | .000 | -11.5382 | -6.8618 |
| | EDC2%.15 | -8.80000' | 1.18096 | .000 | -11.1382 | -6.4618 |
| | EDC2%.20 | -6.60000' | 1.18096 | .000 | -8.9382 | -4.2618 |
| | EDC2%.25 | -3.60000' | 1.18096 | .003 | -5.9382 | -1.2618 |
| | EDC2%.30 | -2.20000 | 1.18096 | .065 | -4.5382 | .1382 |
| | EDC4%.5 | -7.00000' | 1.18096 | .000 | -9.3382 | -4.6618 |
| | EDC4%.10 | -5.80000' | 1.18096 | .000 | -8.1382 | -3.4618 |
| | EDC4%.15 | -4.00000' | 1.18096 | .001 | -6.3382 | -1.6618 |
| | EDC4%.20 | -3.60000' | 1.18096 | .003 | -5.9382 | -1.2618 |
| | EDC4%.30 | -.20000 | 1.18096 | .866 | -2.5382 | 2.1382 |

| | | | | | | |
|----------|-----------|------------|---------|------|----------|----------|
| EDC4%.30 | CMC5 | -19.80000' | 1.18096 | .000 | -22.1382 | -17.4618 |
| | CMC10 | -19.60000' | 1.18096 | .000 | -21.9382 | -17.2618 |
| | CMC15 | -17.60000' | 1.18096 | .000 | -19.9382 | -15.2618 |
| | CMC20 | -16.40000' | 1.18096 | .000 | -18.7382 | -14.0618 |
| | CMC25 | -17.20000' | 1.18096 | .000 | -19.5382 | -14.8618 |
| | CMC30 | -15.40000' | 1.18096 | .000 | -17.7382 | -13.0618 |
| | Aspirin5 | -5.40000' | 1.18096 | .000 | -7.7382 | -3.0618 |
| | Aspirin10 | -5.20000' | 1.18096 | .000 | -7.5382 | -2.8618 |
| | Aspirin15 | -7.00000' | 1.18096 | .000 | -9.3382 | -4.6618 |
| | Aspirin20 | -5.40000' | 1.18096 | .000 | -7.7382 | -3.0618 |
| | Aspirin25 | -4.60000' | 1.18096 | .000 | -6.9382 | -2.2618 |
| | Aspirin30 | -4.40000' | 1.18096 | .000 | -6.7382 | -2.0618 |
| | EDC1%.5 | -17.60000' | 1.18096 | .000 | -19.9382 | -15.2618 |
| | EDC1%.10 | -14.00000' | 1.18096 | .000 | -16.3382 | -11.6618 |
| | EDC1%.15 | -14.80000' | 1.18096 | .000 | -17.1382 | -12.4618 |
| | EDC1%.20 | -13.60000' | 1.18096 | .000 | -15.9382 | -11.2618 |
| | EDC1%.25 | -11.00000' | 1.18096 | .000 | -13.3382 | -8.6618 |
| | EDC1%.30 | -11.00000' | 1.18096 | .000 | -13.3382 | -8.6618 |
| | EDC2%.5 | -10.80000' | 1.18096 | .000 | -13.1382 | -8.4618 |
| | EDC2%.10 | -9.00000' | 1.18096 | .000 | -11.3382 | -6.6618 |
| | EDC2%.15 | -8.60000' | 1.18096 | .000 | -10.9382 | -6.2618 |
| | EDC2%.20 | -6.40000' | 1.18096 | .000 | -8.7382 | -4.0618 |
| | EDC2%.25 | -3.40000' | 1.18096 | .005 | -5.7382 | -1.0618 |
| | EDC2%.30 | -2.00000' | 1.18096 | .093 | -4.3382 | .3382 |
| | EDC4%.5 | -6.80000' | 1.18096 | .000 | -9.1382 | -4.4618 |
| | EDC4%.10 | -5.60000' | 1.18096 | .000 | -7.9382 | -3.2618 |
| | EDC4%.15 | -3.80000' | 1.18096 | .002 | -6.1382 | -1.4618 |
| | EDC4%.20 | -3.40000' | 1.18096 | .005 | -5.7382 | -1.0618 |
| | EDC4%.25 | .20000' | 1.18096 | .866 | -2.1382 | 2.5382 |

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