

Perbandingan efektivitas analgesik ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dan aspirin dosis terapi pada mencit

Analgesic effectiveness comparison between red betel leaf extract (*Piper crocatum*) and therapy dosage of aspirin in mice

DIAN AJENG ATIKANINGRUM, ENDANG EDININGSIH, CR. SITI UTARI

Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret. Jl. Ir. Sutami 36A Surakarta 57126, Jawa Tengah

Manuskrip diterima: 6 Oktober 2012. Revisi disetujui: 20 Desember 2012.

Abstract. Atikaningrum DA, Ediningsih E, Utari CRS. 2013. Analgesic effectiveness comparison between red betel leaf extract (*Piper crocatum*) and therapy dosage of aspirin in mice. *Biofarmasi* 11: 1-6. The aim of this research was to find out an analgesic effectiveness of red betel leaf extract (*Piper crocatum*) compared to the therapy dosage of aspirin in mice. This research used a completely randomize experimental design. The subject in this research were 30 male mice of Swiss which in age of 2-3 months with 20-30 grams weight. The subjects were divided into five treatment groups: (i) negative control group (aquadest), (ii) positive control group (aspirin), (iii) first treatment group (3.64 mg red betel leaf extract), (iv) second treatment group (7.28 mg red betel leaf extract), and (v) third treatment group (14.56 mg red betel leaf extract). Analgesic effect was determined by counting the mice jump on 42°C in hotplate during 5 minutes, 2 hours after treatment. The obtained data were tested statistically by Anova and Pos-Hoc processed by Lead Significance Difference. The Anova test showed that there were significant differences among five treatment groups, while the LSD test showed that there were significant difference between negative control group and treatment groups, and the second and third treatment groups showed no significant difference with positive control group. The red betel leaf extract had an analgesic effect when it was given orally in mice. The treatment groups that had the same efficacy with the aspirin treatment group were the second (7.28 mg red betel leaf extract) and the third groups (14.56 mg red betel leaf extract).

Keywords: Analgesic effect, aspirin, *Piper crocatum*, red betel leaf extract

PENDAHULUAN

Obat herbal telah diterima secara luas di hampir seluruh negara di dunia. Menurut WHO, negara-negara di Afrika, Asia, dan Amerika Latin menggunakan obat herbal sebagai pelengkap pengobatan primer yang diterima. Bahkan, di Afrika, sebanyak 80% dari populasi menggunakan obat herbal untuk pengobatan primer (WHO 2003).

Sejak ribuan tahun yang lalu, pengobatan tradisional juga sudah ada di Indonesia jauh sebelum pelayanan kesehatan formal dengan obat-obatan modern dikenal oleh masyarakat. Obat-obatan tradisional cenderung sesuai dengan kultur masyarakat Indonesia, mudah didapat, murah, dan aman dengan efek samping yang relatif kecil. Selain itu, kekayaan tumbuhan obat juga mendukung kecenderungan masyarakat saat ini untuk kembali ke alam (*back to nature*) dalam upaya mencapai kesehatan yang optimal (Wijayakusuma 2000).

Nyeri merupakan gejala penyakit yang banyak dirasakan oleh masyarakat. Nyeri pada dasarnya merupakan suatu reaksi fisiologis berupa reaksi protektif tubuh sebagai mekanisme untuk menghindari stimulus yang membahayakan bagi tubuh (Wirjoadmodjo 2000). Prevalensi nyeri pada orang dewasa mencapai 40% setiap harinya, sedangkan 89% diantaranya merasakan nyeri minimal sebulan sekali (Dwiprahasto 2002). Selama ini masyarakat banyak menggunakan obat analgesik yang

dapat dibeli secara bebas untuk meringankan atau menyembuhkan keluhan nyeri. Analgesik atau obat penghalang nyeri merupakan zat-zat yang dapat mengurangi atau melenyapkan rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran (Tjay dan Rahardja 2007). Terdapat berbagai macam obat analgesik yang biasa digunakan oleh masyarakat, baik berupa obat sintetik maupun tradisional. Beberapa contoh obat analgesik sintesis misalnya aspirin, ibuprofen, dan asam mefenamat. Aspirin adalah salah satu jenis obat yang paling sering digunakan. Efek samping yang ditimbulkan dapat berupa efek ringan dan efek yang lebih berat. Efek ringan antara lain berupa reaksi alergi maupun *rash*, sedangkan efek yang lebih berat antara lain berupa gangguan pada sistem gastrointestinal, misalnya dispepsi, nyeri epigastrik, mual, dan muntah hingga perdarahan lambung (Soelistiono 2008).

Dilihat dari efek samping yang ditimbulkan oleh obat penghilang nyeri sintetik tersebut, berbagai cara dapat dilakukan oleh masyarakat untuk memperoleh derajat kesehatan yang optimal (Katno dan Pramono 2002). Harga obat modern yang mahal dan sulit dijangkau oleh masyarakat golongan menengah ke bawah juga merupakan salah satu alasan peranan obat tradisional sebagai obat alternatif sangat dibutuhkan (Indriani et al. 2003). Obat tradisional di Indonesia masih sangat banyak yang belum diteliti. Agar pengobatan tradisional dapat dipertanggung-

jawabkan maka diperlukan penelitian ilmiah seperti penelitian di bidang farmakologi, toksikologi, identifikasi, dan isolasi zat kimia aktif yang terdapat dalam tumbuhan (Ning 2004).

Dari hasil kromatogram diketahui bahwa daun sirih merah mengandung senyawa fitokimia berupa minyak atsiri, tanin, pulevenolad, dan flavonoid (Sudewo 2010). Senyawa flavonoid merupakan suatu senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam (Lenny 2006). Senyawa flavonoid sendiri menunjukkan lebih dari 100 jenis bioaktivitas, diantaranya efek analgesik, diuretik, antiinflamasi, antihistamin, antioksidan, membunuh bakteri, dan menurunkan kadar gula darah (Wijayakusuma 2000). Flavonoid bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase, yang merupakan langkah pertama terbentuknya prostaglandin dan tromboksan (Middleton et al. 2000). Daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan kandungan senyawa flavonoid tersebut diharapkan memiliki efek analgesik yang berperan sebagai penekan rasa nyeri. Penelitian terhadap tanaman sirih merah hingga saat ini masih sangat kurang, terutama dalam upaya pengembangan sebagai bahan baku untuk biofarmaka.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas analgesik antara ekstrak daun sirih merah (*P. crocatum*) dengan aspirin dosis terapi pada mencit.

BAHAN DAN METODE

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi, Universitas Setia Budi, Surakarta (USB).

Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang mencit, timbangan hewan, *sputit* pencekok/oral 1 ml, *hotplate*, *beaker glass*, termometer, dan *stopwatch* digital. Sementara itu, bahan-bahan yang digunakan meliputi mencit galur Swiss jantan, ekstrak daun sirih merah, etanol 70 %, akuades, dan aspirin.

Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan *the post-test only control group design*, karena pengukuran hanya dilakukan pada waktu tertentu setelah pemberian perlakuan pada hewan uji (Taufiqurrohman 2004).

Subjek penelitian

Ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT), Universitas Gadjah Mada (UGM), Yogyakarta.

Hewan uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit galur Swiss jantan, berumur 2-3 bulan dengan berat badan ± 20 gram yang diperoleh dari Universitas Setia Budi Surakarta. Sampel dibagi dalam 5 kelompok. Jumlah sampel dalam masing-masing kelompok dihitung

berdasarkan jumlah kelompok perlakuan menggunakan rumus Federer. Oleh karena terdapat 5 kelompok maka berdasarkan rumus Federer, jumlah sampel minimal adalah:

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

$$(n-1)(5-1) \geq 15$$

$$n-1 \geq 15/4$$

$$n \geq 3,75 + 1$$

$$n \geq 4,75$$

Keterangan:

n = jumlah sampel tiap kelompok perlakuan

t = jumlah kelompok perlakuan

Dari hasil perhitungan, jumlah sampel yang digunakan harus lebih dari 5 ekor mencit tiap kelompok. Pada penelitian ini digunakan 6 ekor mencit setiap kelompok, sehingga sudah memenuhi syarat dalam penentuan jumlah sampel yang digunakan (Arkeman dan David 2006).

Teknik sampling

Penelitian ini menggunakan teknik acak sederhana (*simple random sampling*) dengan kriteria sebagai berikut. Kriteria inklusi yaitu mencit galur *Swiss* jantan, umur 2-3 bulan, berat badan 20 gram, dan tidak terdapat kelainan anatomis. Adapun kriteria eksklusi yaitu mencit mati, berat badan menurun (kurang dari 20 gram), dan mencit tidak bergerak aktif atau sakit. Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok dan masing-masing kelompok terdiri atas 6 ekor mencit yang dipilih secara acak (Imaningrum 2010).

Metode induksi nyeri *hotplate*

Prinsip kerja

Hewan uji (mencit) diletakkan di atas *hotplate* pada suhu tertentu yang merupakan suhu hasil homogenisasi mencit pertama kali menjingkat. Stimulus nyeri berupa panas pada mencit akan menimbulkan respons dalam bentuk mengangkat atau menjingkatkan kaki depan (Husniana 2010).

Pengukuran efek analgesik

Pengukuran efek analgesik berupa reaksi mencit terhadap rangsang panas *hotplate*, yaitu frekuensi jingkatan mencit dalam 5 menit. Mencit disebut menjingkat apabila mengangkat kedua kaki depannya atau meloncat ke atas (Husniana 2010).

Hasil pengukuran

Efek analgesik dinyatakan positif jika frekuensi jingkatan mencit setelah pemberian obat atau bahan uji lebih sedikit dibandingkan sebelum pemberian (Husniana 2010).

Cara kerja

Pembuatan ekstrak daun sirih merah

Daun sirih merah didapatkan di Desa Margoagung, Seyegan, Sleman, Yogyakarta. Daun segar yang tidak terlalu tua dan tidak terlalu muda diambil kemudian dicuci dan dibilas dengan akuades untuk menghilangkan kotoran. Selanjutnya daun sirih merah dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 45°C selama 24 jam kemudian dibuat serbuk. Serbuk daun sirih merah dilarutkan dalam etanol

70%, diaduk selama 30 menit, didiamkan selama 24 jam, kemudian disaring. Proses tersebut diulang sebanyak 3 kali hingga diperoleh filtrat serta ampas. Filtrat diuapkan dengan *vacuum rotary evaporator* dan pemanas *waterbath* pada suhu 70°C. Ekstrak kental yang dihasilkan kemudian dituang ke dalam cawan porselin dan dipanaskan dengan *waterbath* sambil terus diaduk. Ekstrak kental berwujud liat pada kondisi dingin dan tidak dapat dituang dengan kandungan air sekitar 30% (Voigt 1994). Pembuatan ekstrak daun sirih merah dilaksanakan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT), Universitas Gadjah Mada (UGM), Yogyakarta.

Perlakuan ekstrak daun sirih merah

Mencit dipuaskan ±18 jam sebelum perlakuan, namun air minum tetap diberikan setelah diadaptasikan selama ±3 hari di tempat percobaan. Kemudian, mencit ditimbang berat badannya, kemudian dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri atas 6 ekor mencit. Masing-masing kelompok perlakuan terlebih dahulu dilakukan homogenisasi dengan cara diletakkan di atas *hotplate*, dicatat pada suhu berapa mencit pertama kali menjingkat, kemudian ditentukan suhu rata-rata. Hasil yang diperoleh selanjutnya digunakan sebagai suhu *hotplate* sesudah mencit diberi perlakuan, yang berarti pada suhu tersebut dianggap semua mencit sudah mulai menjingkat sebagai upaya menghindari dari rasa nyeri. Setelah 5-10 menit, masing-masing kelompok diberi perlakuan yaitu pemberian akuades sebagai kontrol negatif (Kelompok I), aspirin dosis 1,3 mg/20 g BB (Kelompok II), ekstrak daun sirih merah dosis I sebanyak 3,64 mg/20 g BB (Kelompok III), ekstrak daun sirih merah dosis II sebanyak 7,28 mg/20 g BB (Kelompok IV), serta ekstrak daun sirih merah dosis III sebanyak 14,56 mg/20 g BB (Kelompok V). Setelah 2 jam, mencit diletakkan di atas *hotplate*. Tiap mencit diletakkan di atas *hotplate* pada suhu hasil homogenisasi, lalu dihitung frekuensi mencit menjingkat selama 5 menit. Semua data yang diperoleh ditabulasi, dibuat rata-rata, dan dievaluasi (Ngatidjan 1991).

Penentuan dosis

Dosis aspirin

Berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis untuk berbagai jenis hewan uji dari berbagai spesies dan manusia, konversi dosis manusia dengan berat badan 70 kg pada mencit dengan berat badan 20 g adalah 0,0026. Dosis aspirin yang dipakai untuk orang dewasa adalah 500 mg, dengan demikian dosis aspirin untuk mencit = 500 mg x (0,0026/20 g BB mencit) = 1,3 mg/20 g BB mencit (Ngatidjan 1991).

Dosis ekstrak daun sirih merah

Volume maksimal yang dapat diberikan secara per oral pada mencit adalah 1 ml/20 g BB (Ngatidjan 1991). Jadi, dalam memperkirakan dosis ekstrak daun sirih merah yang akan diujikan tidak boleh melebihi 1 ml/20 g BB. Safithri dan Fahma (2008) telah melakukan penelitian uji toksisitas dengan menggunakan ekstrak daun sirih merah dan diperoleh hasil bahwa dengan dosis 20 g/kg BB air rebusan

daun sirih merah ternyata tidak toksik bagi tubuh. Subarnas et al. (2009) telah melakukan penelitian menggunakan ekstrak daun sirih merah dengan dosis 1000 mg/kg BB. Faktor konversi dosis untuk manusia dengan berat badan 70 kg pada mencit dengan berat badan 20 g adalah sebesar 0,0026, sedangkan angka 50 bertujuan untuk penyesuaian dengan berat badan rata-rata manusia dewasa di Indonesia (Ngatidjan 1991).

$$\begin{aligned} \text{Dosis uji} &= Y \text{ gram} \times 0,0026 \times (70/50) \\ &= X \text{ gram} \end{aligned}$$

Keterangan:

Y = dosis ekstrak daun sirih merah yang digunakan

X = dosis ekstrak daun sirih merah hasil konversi pada mencit

Konversi dosis ekstrak daun sirih merah pada mencit dengan berat badan 20 gr yaitu: Dosis = 1000 mg x 0,0026 x (70/50) = 3,64 mg.

Dosis yang digunakan untuk menilai pengaruh analgesik daun sirih merah dalam penelitian ini yaitu 3,64 mg, 7,28 mg, dan 14,56 mg dalam 0,5 ml larutan ekstrak daun sirih merah untuk disondekan ke mencit setiap kali pemberian.

Analisis data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji Anova dan dilanjutkan dengan *Post-Hoc Test* jika terdapat perbedaan yang signifikan pada uji Anova. Persyaratan Anova yang harus dipenuhi adalah data harus terdistribusi normal dan variansinya bersifat homogen (Dahlan 2008). Sebaran (distribusi) data normal dapat dianalisis dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk. Uji Shapiro-Wilk dipilih karena jumlah sampel kurang dari 50. Varians data dianalisis menggunakan uji homogenitas *Levene Statistic*.

Uji Anova adalah uji untuk menentukan perbedaan pengaruh antarperlakuan, sedangkan pada *Post-Hoc Test* digunakan uji LSD untuk membandingkan rerata frekuensi jangkitan antara kelompok perlakuan, sehingga dapat diketahui signifikansi perbedaan antarkelompok ($\alpha=0,05$) dan perlakuan yang lebih berpengaruh. Analisis statistik diolah dengan menggunakan program *SPSS 17.0 for Windows Evaluation Version*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Setelah dilakukan penelitian eksperimental mengenai pengaruh analgesik ekstrak daun sirih merah secara per oral pada mencit, diperoleh hasil seperti yang disajikan pada Tabel 1. Suhu rata-rata sebesar 42°C, dengan demikian suhu *hotplate* yang digunakan untuk penelitian adalah sebesar 42°C.

Hasil penelitian yang diperoleh kemudian dilakukan uji statistik dengan uji Anova yang kemudian dilanjutkan dengan uji LSD untuk menunjukkan adanya perbedaan frekuensi jangkitan antarperlakuan. Syarat yang harus dipenuhi untuk dilakukan uji Anova adalah kesamaan varians yang diperiksa dengan uji homogenitas varians dan uji normalitas.

Tabel 1. Hasil homogenisasi suhu *hotplate* (suhu saat pertama kali mencit menjingkat)

Mencit	Suhu (°C)
1	40
2	40
3	42
4	45
5	40
6	43
7	40
8	44
9	40
10	45
11	42
12	40
13	40
14	45
15	40
16	40
17	43
18	45
19	40
20	40
21	41
22	40
23	45
24	41
25	45
26	40
27	40
28	40
29	44
30	40
Jumlah	1250
Rata-rata	42

Tabel 2. Jumlah jangkitan mencit selama 5 menit pada suhu 42°C berdasarkan kelompok perlakuan

Mencit	K1	K2	K3	K4	K5
1	97	64	76	47	56
2	105	75	80	59	47
3	89	56	63	71	40
4	81	49	94	46	71
5	94	61	74	50	43
6	99	42	87	61	64
Jumlah	565	347	474	334	321
Rata-rata	94,17	57,83	79	56,67	53,5

Keterangan: K1 = Kelompok kontrol negatif (diberi akuades), K2 = kelompok kontrol positif (pemberian aspirin dosis 1,3/20 g BB), K3 = kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun sirih merah dosis 3,64 mg/20 g BB, K4 = kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun sirih merah dosis 7,28 mg/20 g BB, K5 = kelompok perlakuan pemberian ekstrak daun sirih merah dosis 14,56 mg/20 g BB.

Tabel 3. Rekapitulasi hasil uji normalitas (uji Saphiro-Wilk)

Kelompok perlakuan	P
Akuades	0,959
Aspirin	0,993
Dosis 1	0,983
Dosis 2	0,437
Dosis 3	0,624

Tabel 4. Hasil perhitungan uji Anova pada perbandingan antara kelima kelompok perlakuan

Sumber Variasi	Db	DK	MK	Fh	Sig.
Antar kelompok	4	7628,467	1907,117	16,809	0,000
Dalam kelompok	25	2836,500	113,460		
Jumlah	29	10464,967			

Keterangan: Db = Derajat kebebasan, Dk = jumlah kuadrat, Mk = mean kuadrat, F_h = F_{hitung}, Sig. = signifikansi.

Tabel 5. Rekapitulasi hasil uji LSD antar kelompok perlakuan

Perlakuan (I)	Perlakuan (J)	Beda Mean (I-J)	Standard Error	P	H ₀
Akuades	Aspirin	36,333*	6,150	0,000	Ditolak
	Dosis 1	15,167*	6,150	0,021	Ditolak
	Dosis 2	38,500*	6,150	0,000	Ditolak
	Dosis 3	40,663*	6,150	0,000	Ditolak
Aspirin	Akuades	-36,333*	6,150	0,000	Ditolak
	Dosis 1	-21,167*	6,150	0,002	Ditolak
	Dosis 2	2,167	6,150	0,728	Diterima
	Dosis 3	4,333	6,150	0,488	Diterima
Dosis 1	Akuades	-15,167*	6,150	0,021	Ditolak
	Aspirin	21,167*	6,150	0,002	Ditolak
	Dosis 2	23,333*	6,150	0,001	Ditolak
	Dosis 3	25,500*	6,150	0,000	Ditolak
Dosis 2	Akuades	-38,500*	6,150	0,000	Ditolak
	Aspirin	-2,167	6,150	0,728	Diterima
	Dosis 1	-23,333*	6,150	0,001	Ditolak
	Dosis 3	2,167	6,150	0,728	Diterima
Dosis 3	Akuades	-40,667*	6,150	0,000	Ditolak
	Aspirin	-4,333	6,150	0,488	Diterima
	Dosis 1	-25,500*	6,150	0,000	Ditolak
	Dosis 2	-2,167	6,150	0,728	Diterima

Uji normalitas

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui populasi data terdistribusi normal atau tidak (Priyanto 2009). Angka $p > 0,05$ menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji Saphiro-Wilk karena jumlah sampel kurang dari 50. Hasil uji normalitas yang disajikan pada Tabel 3 menunjukkan nilai probabilitas $p > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa populasi data terdistribusi normal.

Uji homogenitas

Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui varian populasi bersifat homogen atau tidak. Uji homogenitas dilakukan dengan uji *Levene Statistic*. Nilai signifikansi lebih dari 0,05 berarti bahwa varian dari dua atau lebih kelompok data bersifat homogen (Priyanto 2009). Pada uji homogenitas, varians menunjukkan signifikansi sebesar 0,791. Nilai tersebut lebih besar dari 0,05 yang menunjukkan adanya variasi yang bersifat homogen.

Uji Anova

Uji Anova digunakan untuk mengetahui perbedaan *mean* dari kelompok perlakuan dan kelompok waktu pengukuran. Dengan uji Anova menggunakan *SPSS 17.0 for Windows* didapatkan hasil seperti yang disajikan pada Tabel 4. Dasar pengambilan keputusan uji Anova sebagai berikut: (i) H_0 = rata-rata populasi dari kelima kelompok perlakuan adalah sama. (ii) H_1 = rata-rata populasi kelima kelompok perlakuan adalah tidak sama. Jika $p < 0,05$ maka H_0 ditolak atau faktor berpengaruh, sebaliknya jika $p > 0,05$ maka H_0 diterima atau faktor tidak berpengaruh. Hasil uji yang disajikan pada Tabel 4 menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata antarkelompok, karena seluruhnya mempunyai nilai p yang lebih kecil dari 0,05.

Uji Post-Hoc

Analisis perbandingan dengan uji *post-hoc* dilakukan untuk membandingkan *mean difference* dari kelima kelompok untuk mengetahui *mean* pasangan yang berbeda di antara pasangan kelompok yang diuji. Pada penelitian ini digunakan prosedur *Least Significance Difference* (LSD), karena subjek penelitian menunjukkan varians yang sama dalam uji homogenitas varians. Dengan uji LSD didapatkan hasil seperti yang disajikan pada Tabel 5.

Kriteria uji dari pasangan kelompok perlakuan yang diuji dikatakan terdapat perbedaan jumlah jangkitan yang nyata apabila nilai p lebih kecil dari 0,05. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif menunjukkan perbedaan yang nyata terhadap kelompok kontrol negatif; kelompok perlakuan dosis I, II, dan III menunjukkan perbedaan yang nyata terhadap kelompok kontrol negatif; kelompok perlakuan dosis I menunjukkan perbedaan yang nyata terhadap kelompok kontrol positif; kelompok perlakuan dosis II dan III tidak menunjukkan perbedaan yang nyata terhadap kelompok kontrol positif; kelompok perlakuan dosis I dan II menunjukkan perbedaan yang nyata satu sama lain; kelompok perlakuan dosis I dan III menunjukkan perbedaan yang nyata satu sama lain; serta kelompok perlakuan dosis II dan III tidak menunjukkan perbedaan yang nyata satu sama lain.

Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui ada atau tidaknya efek analgesik ekstrak daun sirih merah serta efektivitasnya dalam menurunkan rasa nyeri dibandingkan dengan aspirin. Untuk kontrol positif digunakan aspirin, sedangkan pada kontrol negatif digunakan akuades. Pemberian aspirin yang merupakan obat analgesik oral sebagai kontrol positif bertujuan untuk melihat perbedaan pengaruh aspirin dalam menurunkan nyeri pada mencit dibandingkan dengan ekstrak daun sirih merah. Pada penelitian ini digunakan aspirin sebagai faktor pembanding, karena aspirin merupakan prototipe dan standar untuk pengujian obat sejenis (Wilmana 2007).

Flavonoid dan minyak atsiri yang terkandung dalam daun sirih merah (Sudewo 2010) menjadi dasar utama dalam penelitian ini. Pada penelitian-penelitian sebelumnya dikatakan bahwa kedua zat tersebut dapat ditemukan pada berbagai jenis tanaman serta memiliki efek analgesik. Dari

hasil penelitian-penelitian tersebut maupun penelitian sebelumnya maka diharapkan flavonoid dan minyak atsiri yang terkandung dalam daun sirih merah yang digunakan dalam penelitian ini juga memiliki efek analgesik dalam menghambat terbentuknya enzim siklooksigenase, sehingga dapat menghambat sintesis prostaglandin yang merupakan mediator yang terbentuk lebih banyak dalam timbulnya rasa nyeri, menstabilisasi reseptor nyeri, dan menjadi penentu lamanya nyeri (Middleton et al. 2000).

Untuk mengetahui efektivitas pengaruh analgesik ekstrak daun sirih merah maka pada penelitian ini digunakan metode *hotplate*. Rangsangan panas yang dihasilkan *hotplate* akan menimbulkan rasa nyeri jika melampaui suatu nilai ambang nyeri, sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan dengan pembebasan mediator nyeri, misalnya prostaglandin. Mediator nyeri inilah yang menyebabkan terangsangnya reseptor nyeri. Menurut Fields (1999), nilai ambang nyeri berbeda-beda untuk masing-masing individu. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian pada Tabel 2 yang menunjukkan bahwa terdapat variasi jumlah jangkitan pada setiap mencit meskipun dalam satu kelompok perlakuan yang sama. Perbedaan tersebut terjadi karena tiap-tiap individu memiliki variasi fisik dan psikis yang berbeda seperti kondisi lambung, variasi kepekaan terhadap rangsang panas, serta adanya zat perangsang dan penghambat nyeri endogen.

Berdasarkan hasil pada Tabel 2, dapat dilihat jumlah jangkitan tiap mencit pada setiap kelompok perlakuan selama 5 menit. Jumlah jangkitan mencit menunjukkan kuat lemahnya nyeri yang dirasakan akibat panas yang diberikan. Semakin sedikit jumlah jangkitan mencit berarti nyeri yang dirasakan semakin lemah, atau dengan kata lain semakin kuat efek analgesik perlakuan yang diberikan. Secara umum, terdapat penurunan jumlah jangkitan yang nyata antara ketiga dosis ekstrak daun sirih merah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Adanya pengurangan jumlah jangkitan pada mencit dikarenakan ekstrak daun sirih merah kaya akan flavonoid dan minyak atsiri. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian Begorod (2006) yang menunjukkan bahwa flavonoid memiliki aktivitas analgesik pada inflamasi mukosa faringeal tikus.

Dari hasil yang diperoleh kemudian dilakukan uji statistik dengan uji Anova. Pada uji Anova didapatkan nilai $p < 0,05$. Hasil statistik tersebut menunjukkan terdapat perbedaan frekuensi jangkitan yang signifikan antara kelima kelompok perlakuan. Hasil tersebut juga didukung oleh hasil uji LSD pada Tabel 5 yang menunjukkan berbagai perbandingan antar masing-masing kelompok perlakuan. Kelompok dosis I, II, dan III memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kontrol negatif. Hal itu berarti ekstrak daun sirih merah dosis I, II, dan III memiliki efek analgesik. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Subarnas (2009) dimana pada penelitian tersebut menggunakan ekstrak daun sirih merah dan memperlihatkan efek antiinflamasi yang signifikan pada tikus dengan dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB, dan 1000 mg/kg BB. Salah satu tanda adanya inflamasi adalah timbulnya rasa nyeri, sehingga dari penelitian Subarnas

(2009), dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirih merah memiliki potensi dalam mengurangi nyeri atau efek analgesik (Syariefa 2006).

Kelompok perlakuan ekstrak daun sirih merah dosis II dan III menunjukkan hasil yang tidak signifikan terhadap aspirin. Hal ini berarti bahwa efek analgesik ekstrak daun sirih merah dosis 7,28 mg/20 g BB dan 14,56 mg/20 g BB memiliki efektivitas yang sebanding dengan aspirin dosis 1,3 mg/20 g BB. Apabila dicermati lebih lanjut, kedua dosis tersebut juga tidak memiliki hasil yang signifikan satu sama lain. Hal tersebut diduga karena dosis II merupakan dosis yang optimal dalam menimbulkan efek analgesik, sehingga penambahan dosis tidak berpengaruh dalam menurunkan ambang nyeri dari mencit itu sendiri. Selain hal tersebut, faktor lain juga dapat mempengaruhi hasil dari penelitian ini, antara lain ekstrak daun sirih merah tidak hanya mengandung flavonoid dan minyak atsiri yang berpengaruh dalam menimbulkan efek analgesik, tetapi juga mengandung zat-zat lain yang diduga dapat mengganggu interaksi antara flavonoid dan minyak atsiri terhadap reseptor nyeri.

KESIMPULAN

Ekstrak daun sirih merah pada dosis 3,64 mg/20 g BB mempunyai efektivitas analgesik lebih lemah dibandingkan dengan aspirin dosis 1,3 mg/20 g BB pada mencit. Ekstrak daun sirih merah pada dosis 7,28 mg/20 g BB dan 14,56 mg/20 g BB mempunyai efektivitas analgesik setara dengan aspirin 1,3 mg/20 g BB pada mencit. Dosis 7,28 mg/20 g BB adalah dosis ekstrak daun sirih merah terkecil yang memiliki efektivitas setara dengan aspirin pada mencit.

DAFTAR PUSTAKA

- Arkeman H dan David D. 2006. Efek vitamin C dan E terhadap sel goblet saluran nafas pada tikus akibat pajanan asap rokok. *Universa Medisina* 25 (2): 61-66.
- Begorod BM. 2006. Analgesic and anti-inflammatory compositions and methods with flavonoid glycoside-type compounds. United States Patent Application 20080171708.
- Dahlan S. 2008. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Salemba Medika, Jakarta.
- Dwiprahasto I. 2002. Penggunaan Analgetika dan Antiinflamasi Non Steroid secara Rasional dalam Epidemiologi dan Masalah Penggunaan Analgetika dan Antiinflamasi Non Steroid. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Fields HL, Martin JB. 1999. Prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam. Volume 1. EGC, Jakarta.
- Husniana I. 2010. Efek Analgesik Air Perasan Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) pada Mencit. [Skripsi]. Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Imaningrum N. 2010. Pengaruh Ekstrak Etanol Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga* Linn) Terhadap Jumlah Geliatan Mencit Balb/C yang Diinduksi Asam Asetat. Universitas Diponegoro, Semarang.
- Indriani Y.H, Herminati M.M, Lasmadiwati E. 2003. Pegagan. Penebar Swadaya, Jakarta.
- Katno dan Pramono S. 2002. Tingkat Manfaat dan Keamanan Tanaman Obat dan Obat Tradisional. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Lenny S. 2006. Senyawa Flavonoida, Fenilpropanoida, dan Alkaloida. Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Middleton E, Chithan K, Theoharis C. 2000. The Effects of Plants Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Massachusetts.
- Ngatidjan. 1991. Dasar-dasar Uji Laboratorium dalam Toksikologi dalam Metode Laboratorium dalam Toksikologi. Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM, Yogyakarta.
- Ning H. 2004. Mahkota Dewa Obat Pusaka Para Dewa. Agromedia Pustaka, Jakarta.
- Priyanto, Dwi. 2009. Mandiri Belajar SPSS (Statistic Product and Service Solution) untuk Analisis Data dan Uji Statistik Bagi Mahasiswa dan Umum, Cet. 3. MediaKom, Yogyakarta.
- Safithri M, Fahma F. 2008. Potency of *Piper crocatum* decoction as an antihyperglycemia in rat strain Sprague Dawley. *Hayati J Biosci* 15 (1): 45-48.
- Soelistiono. 2008. Analgesics in Dental Pain. Bagian Ilmu Bedah Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Subarnas A, Yasmiwar S, Elis M. 2009. Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah Pada Tikus Putih Jantan. Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjan, Sumedang.
- Sudewo B. 2010. Basmi Penyakit dengan Sirih Merah. Argomedia, Jakarta.
- Syariefa E. 2006. Resep Sirih Wulung untuk Putih Merona Hingga Kanker Ganas. *Majalah Trubus* No.434, tahun XXXVII Januari 2006: 88.
- Taufiqurohman M.A. 2004. Pengantar Metodologi Penelitian Untuk Ilmu Kesehatan. CSGF, Klaten.
- Tjay T.H. dan Rahardja K. 2007. Obat-obat Penting, Khasiat dan Penggunaannya, Edisi V. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Voigt R. 1994. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- WHO. 2003. Traditional Medicine. WHO, Rome.
- Wijayakusuma H. 2000. Potensi Tumbuhan Obat Asli Indonesia Sebagai Produk Kesehatan. BATAN, Jakarta
- Wilmana P.F. 2007. Analgesik, Antipiretik, Analgesik, Anti-Inflamasi Nonsteroid, dan Obat Pirai. Dalam: Ganiswarna SG. (ed.) IV. Farmakologi dan Terapi. FKUI, Jakarta.
- Wirjoatmojo K. 2000. Anestesiologi dan Reanimasi Modul Dasar untuk Pendidikan S1 Kedokteran. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta.