

SKRIPSI

EFEK ANTIPIRETIK DARI ETIL PARA METOKSI
SINAMAT YANG DIISOLASI DARI RIMPANG KENCUR
(*Kaempferia galanga* L) PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*)



OLEH :

APGRIDA ERWANTO

PURWODADI, GROBOGAN - JAWA TENGAH

**FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
S U R A B A Y A**

1998

SKRIPSI

EFEK ANTIPIRETIK DARI ETIL PARA METOKSI SINAMAT
YANG DIISOLASI DARI RIMPANG KENCUR (*Kaempferia galanga L*)
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)



Oleh:

APGRIDA ERWANTO

PURWODADI GROBOGAN
JAWA TENGAH

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

1998

EFEK ANTIPIRETIK DARI ETIL PARA METOKSI SINAMAT
YANG DIISOLASI DARI RIMPANG KENCUR (*Kaempferia galanga L*)
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
pada
Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga

oleh

APGRIDA ERWANTO
NIM 069211845

Menyetujui,
Komisi Pembimbing,



Drh. Sri Agus Soedjarwo, Ph.D
Pembimbing Pertama



Drh. Achmad Sadik
Pembimbing Kedua

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh,
kami berpendapat bahwa tulisan ini baik ruang lingkup maupun
kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh
gelar SARJANA KEDOKTERAN HEWAN

Menyetujui,
Panitia Penguji,



Iwan Willyanto, MSc, Ph.D, Drh

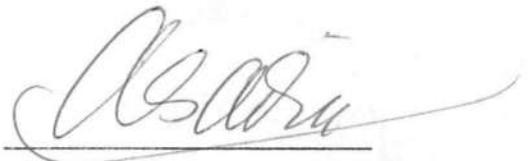
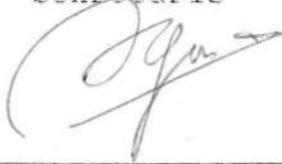
Ketua



I Dewa Ketut Meles, MS, Drh Hani Plumeriastuti, M.Kes, Drh

Sekretaris

Anggota



Sri Agus Soedjarwo. Ph.D, Drh

Anggota

Achmad Sadik, Drh

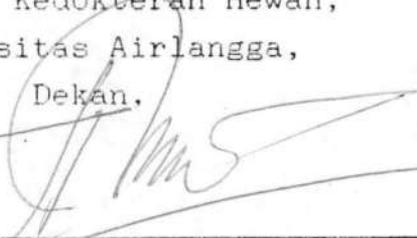
Anggota

Surabaya, 18 Maret 1998

Fakultas Kedokteran Hewan,

Universitas Airlangga,

Dekan.



Prof. Dr. H Rochiman Sasmita, MS, Drh

NIP : 130350739

EFEK ANTIPIRETIK DARI ETIL PARA METOKSI SINAMAT
YANG DIISOLASI DARI RIMPANG KENCUR (*Kaempferia galanga L*)
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Apgrida Erwanto

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek antipiretik etil para metoksi sinamat (EPMS) pada tikus putih.

Tiga puluh ekor tikus putih jantan sebagai sampel dalam penelitian ini diperoleh dari Fakultas Farmasi Unair Surabaya dengan berat 200 - 250 g. Sampel diacak menjadi lima kelompok dengan perlakuan sebagai berikut :

- P0: diinjeksi Nacl fisiologis dan CMC Na 0,5% peroral
- P1: diinduksi demam dan CMC Na 0,5% peroral tanpa EPMS
- P2: diinduksi demam dan dosis EPMS 200 mg/kgBB
- P3: diinduksi demam dan dosis EPMS 400 mg/kgBB
- P4: diinduksi demam dan dosis EPMS 800 mg/kgBB

EPMS diberikan peroral dengan dosis tunggal. Sedangkan bahan penginduksi demam yang digunakan adalah *Sacharomyces cerevisiae* 25 % diberikan Subkutan.

Peubah dalam penelitian ini adalah adanya perubahan suhu yang diukur pada suhu rektal.

Rancangan yang dipakai dalam penelitian ini adalah rancangan acak lengkap (RAL). Berdasarkan uji statistik dengan petak terbagi atau split plot, terdapat perbedaan yang sangat bermakna ($p < 0,01$) untuk waktu pengamatan, dosis obat dan interaksi antara waktu pengamatan dan dosis obat. Setelah dilanjutkan dengan uji BNT 5% diketahui bahwa interaksi yang terbaik yaitu pada P4T4, P4T3 dan P3T4. Untuk waktu pengamatan diketahui bahwa EPMS dengan dosis 200 mg/kgbb bekerja selama dua jam, dosis 400 mg/kgbb bekerja selama dua setengah jam dan untuk dosis 800 mg/kgbb bekerja selama tiga jam.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa EPMS mempunyai efek antipiretik pada tikus putih.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas rahmat, hidayah dan karunia yang telah dilimpahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.

Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Bapak Prof.Dr.H Rochiman Sasmita,MS,Drh selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.
2. Bapak Sri Agus Soedjarwo, PhD,Drh selaku pembimbing pertama dan Bapak Achmad Sadik, Drh selaku pembimbing kedua yang telah memberikan saran dan bimbingan yang sangat berguna dalam penelitian ini.
3. Bapak dr.H.M. Arif Machin, selaku kepala Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menggunakan laboratorium.
4. Bapak Dr. Mulja Hadi Santoso, selaku kepala Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga yang telah memberikan bimbingan dalam proses isolasi zat.

Tidak lupa penulis ucapkan terima kasih kepada kakak-kakak anggota Gerakan Pramuka Pangkalan Universitas Airlangga terutama kepada Kak Drg. Pudji Astuti, M. Kes.

Untuk Saiful, Heri, Aris, Ida, Muji, Iis, Esti, Luluk, Eko dan Yudi yang selalu melecutkan semangat serta untuk Anna terima kasih atas dorongan dan bantuannya .

Kepada Bapak, Ibu serta Kakak dan Adik-adikku, terima kasih atas dorongan dan doa restunya . Tak lupa kepada Wati` yang telah mendorong dan mendampingi penulis hingga selesainya tulisan ini.

Untuk yang terakhir kali penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini. Semoga amal baiknya dibalas Allah SWT.

Surabaya, Maret 1998

Penulis

DAFTAR ISI

	halaman
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
BAB I PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang Masalah.....	1
I.2. Perumusan Masalah.....	5
I.3. Tujuan Penelitian.....	5
I.4. Manfaat Penelitian.....	5
I.5. Hipotesa Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Tinjauan Tanaman Kencur.....	6
II.1.1. Morfologi dan Habitat Tanaman Kencur...	6
II.1.2. Klasifikasi Tanaman Kencur.....	7
II.1.3. Nama Asing dan Daerah Tanaman Kencur...	8
II.1.3.1. Nama Asing.....	8
II.1.3.2. Nama Daerah.....	8

II.1.4. Komposisi Tanaman Kencur.....	9
II.1.4.1. Tinjauan Tentang EPMS.....	9
II.2. Tinjauan Tentang <i>Sacharomyces cerevisiae</i> .	11
II.2.1 Proses Terjadinya Demam.....	11
II.3. Tinjauan Tentang Demam.....	12
II.3.1. Pengertian.....	12
II.3.2. Faktor-Faktor Terjadinya Demam.....	13
II.3.3. Mekanisme Terjadinya Demam.....	14
II.3.4. Stadium Pada Keadaan Demam.....	17
II.3.5. Keadaan Lain yang Mengikuti Demam.....	20
II.4. Tinjauan Tentang Antipiretik.....	21
II.4.1. Obat Antipiretik.....	21
II.4.2. Farmakokinetik.....	21
II.4.3. Farmakodinamik.....	22

BAB III MATERI DAN METODA

III.1. Tempat dan Waktu Penelitian.....	25
III.2. Materi Penelitian.....	25
III.2.1. Bahan-Bahan.....	25
III.2.2. Alat-Alat.....	25
III.2.3. Hewan Percobaan.....	26

III.3.	Metode Penelitian.....	26
III.3.1.	Pengisolasian EPMS.....	26
III.3.2.	Rancangan Percobaan.....	28
III.3.3.	Perlakuan Hewan Percobaan.....	28
III.3.4.	Peubah yang Diamati.....	30
III.3.5.	Rancangan dan Analisis Data.....	30
BAB IV	HASIL PENELITIAN	
IV.1.	Pengaruh Pemberian <i>Sacharomyces Cereviciae</i> pada Suhu Tubuh Tikus Putih.....	31
IV.2.	Pengaruh Pemberian EPMS pada Tikus Putih yang Diberi <i>Sacharomyces cereviciae</i>	33
BAB V	PEMBAHASAN.....	36
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN.....	41
DAFTAR PUSTAKA.....		42
RINGKASAN.....		46
LAMPIRAN.....		49

DAFTAR GAMBAR

Gambar :	halaman
1. Struktur kimia EPMS.....	9
2. Bagan mekanisme terjadinya demam.....	17
3. Bagan mekanisme sintesa prostaglandin.....	24
4. Kurva pengaruh pemberian <i>Sacharomyces cerevisiae</i> terhadap suhu tubuh tikus putih.....	32
5. Kurva pengaruh pemberian EPMS terhadap suhu tubuh tikus putih.....	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran :	halaman
1. Hasil analisa EPMS.....	49
2. Tabel hasil pengamatan suhu rektal tikus.....	52
3. Tabel rata-rata pengamatan.....	53
4. Tabel sidik ragam.....	54
5. Tabel uji BNT 5% untuk pengaruh interaksi.	56
6. Tabel uji BNT 5% untuk waktu pengamatan...	57
7. Tabel uji BNT 5% untuk antar waktu pengamatan antar dosis.....	60

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Pembangunan kesehatan bertujuan untuk meningkatkan kemampuan hidup sehat setiap penduduk dalam mencapai kesehatan masyarakat yang optimal. Tujuan tersebut dapat menciptakan manusia dengan produktifitas kerja tinggi dan akan menjadi modal pembangunan yang tangguh. Oleh karena itu upaya untuk menggerakkan peran serta masyarakat perlu senantiasa ditingkatkan dan dimantapkan. Salah satu bentuk peran serta masyarakat yang telah disebutkan dalam sistem kesehatan nasional adalah pengobatan tradisional dengan berbagai obat tradisional (Santoso, 1992).

Secara umum pengobatan tradisional merupakan salah satu cara penyembuhan tradisional (*traditional healing*) menggunakan obat tradisional (*traditional drugs*) yang berasal dari nabati, hewani dan mineral serta garam-garam. Bahan-bahan tersebut terdapat di alam dan digunakan sebagai obat untuk penyembuhan penyakit (Joenoos, 1995).

Obat tradisional oleh Departemen Kesehatan diklasifikasikan sebagai jamu, fitofarmaka dan tanaman obat keluarga. Jamu adalah obat yang berasal dari bahan-bahan tumbuhan, hewan dan mineral dan atau sediaan galeniknya atau campuran dari bahan-bahan tersebut yang digunakan dalam upaya pengobatan berdasarkan pengalaman (Santoso, 1992).

Obat tradisional tersedia dalam berbagai bentuk yang dapat diminum dan ditempelkan pada permukaan kulit atau mukosa. Dalam bentuk sediaan oral, obat tradisional dapat berbentuk ekstrak menyerupai obat modern (Oemijati dkk 1992).

Ditinjau dari segi penelitian farmakologi, penggunaan zat aktif murni lebih efektif daripada penggunaan ekstrak bagian tumbuhan obat. Oleh karena itu tidak mengherankan apabila banyak penelitian dengan menggunakan zat aktif yang telah diisolasi dari bahan alam selalu diupayakan. Tujuannya adalah dapat menunjang dimanfaatkannya bahan obat tradisional (Liang. 1986).

Salah satu dari tanaman obat yang sering digunakan adalah kencur atau *Kaempferia galanga* L. Umumnya diguna-

kan untuk peluruh angin, peluruh kencing, peluruh dahak, sakit dada, pembasmi kutu, sakit kepala, perangsang nafsu makan, obat demam dan malaria, radang lambung, batuk, perut nyeri, bengkak dan urat tegang. Sedangkan beras kencur dapat digunakan untuk pembengkakan, encok dan minuman segar (Darwis dan Indo, 1991; Affriastuti, 1995; Rukmana, 1994).

Penelitian tentang khasiat kencur telah banyak dilakukan. Pada pemberian minyak atsiri dari rimpang kencur ternyata dapat memberikan efek analgesik pada mencit (Hariyadi, 1989). Kemudian Lucia dan Triwindono (1994) membuktikan bahwa ekstrak etanol kering rimpang kencur mempunyai efek analgesik pada mencit serta Triwindono dkk (1994) telah membuktikan adanya efek analgesik etil para metoksi sinamat yang diisolasi dari rimpang kencur pada mencit. Chusnul (1994) telah membuktikan adanya efek anti-inflamasi dari etil para metoksi sinamat pada tikus putih serta Pudji Astuti (1997) telah membuktikan efek samping etil para metoksi sinamat yaitu dapat memperpanjang waktu pendarahan pada tikus putih.

Sugindro (1992) mengungkapkan bahwa rimpang kencur mempunyai kandungan utama yaitu etil sinamat dan etil para metoksi sinamat. Mulya dan Mulyadi (1994) berhasil mengisolasi etil para metoksi sinamat tersebut.

Dari hasil penelitian-penelitian diatas telah dibuktikan bahwa etil para metoksi sinamat mempunyai efek analgesik, anti-inflamasi dan anti trombosit. Efek-efek tersebut mirip dengan efek dari golongan obat antiinflamasi non steroid (AINS). Diflusinal mempunyai efek analgesik dan antiinflamasi, paracetamol mempunyai efek analgesik, antipiretik dan efek antiinflamasinya lemah sekali. Endometasin mempunyai efek antiinflamsi, analgesik dan antipiretik. Aspirin yang merupakan prototipe obat dari golongan AINS mempunyai efek analgesik, antipiretik, anti-inflamasi serta efek terhadap trombosit (Wilmana, 1995). Berdasarkan hal tersebut diatas, setelah terbukti bahwa etil para metoksi sinamat mempunyai efek analgesik , anti-inflamasi dan antitrombotik menjadi menarik untuk untuk diteliti apakah etil para metoksi sinamat juga mempunyai efek antipiretik.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasar dari kemiripan efek etil para metoksi sinamat dengan aspirin, maka dapat dirumuskan masalah yaitu apakah etil para metoksi sinamat mempunyai efek antipiretik.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang hendak dicapai dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui efek antipiretik dari etil para metoksi sinamat yang merupakan zat aktif dalam rimpang kencur.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini dapat memberikan informasi baru bahwa etil para metoksi sinamat disamping mempunyai efek analgesik, antiinflamasi dan anti trombosit juga mempunyai efek antipiretik.

1.5 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah etil para metoksi sinamat mempunyai efek antipiretik yang diukur dari perubahan suhu rektal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Tanaman Kencur (*Kaempferia galanga L*)

2.1.1 Morfologi dan Habitat Tanaman Kencur (*Kaempferia galanga L*)

Kencur tumbuh hampir menutupi tanah, tak berbatang, rimpang bercabang-cabang, berdesak-desakan, akar berbentuk gelondong dan kadang-kadang berumbi. Letak daun merata di atas permukaan tanah, berbentuk bundar lebar, panjang 6,3-12,5 cm dan lebarnya 4,5-9 cm, warnanya hijau tua sering ditemukan bintik-bintik. Punggung daun warnanya lebih muda dan berbulu halus putih. Gagang daun pendek beralur. Warna bunga ungu berulir putih dan harum baunya, muncul disela daun dan sering gugur. Pelindung daun hijau, ukurannya pendek. Kelopak bunga sama panjang dengan pelindung bunga. Tajuk bunga seperti bentuk tabung dengan panjang 2.5 cm, cuping bundar lonjong, kulitnya tipis, banyak bijinya, bijinya bulat-bulat, berselaput tapi tidak rata (Darwis dan Indo, 1991).

Kencur (*Kaempferia galanga L*) sudah sejak lama dikenal dan ditanam di Indonesia. Tanaman ini diperkirakan berasal dari Asia Tropika, tetapi ada yang menyebutkan bahwa kencur berasal dari India atau Kawasan Indonesia dan Malaysia.

Tanaman ini mempunyai daya produksi tinggi didaerah yang mempunyai kondisi iklim dengan curah hujan 1500-4000 mm/tahun dengan suhu udara 19-30 °C dan ketinggian 100-700 meter dari permukaan laut. Tumbuhan ini tumbuh baik ditempat yang terbuka, tetapi memerlukan sedikit naungan untuk tumbuh optimum (Rukmana, 1994).

2.1.2 Klasifikasi Tanaman Kencur (*Kaempferia galanga L*)

Dalam klasifikasi tanaman, *Kaempferia galanga L* berkedudukan sebagai berikut (Heyne, 1987):

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledone
Bangsa	: Zingiberelas
Suku	: Zingeberaceae
Marga	: Kaempferia
Jenis	: <i>Kaempferia galanga L</i>

2.1.3 Nama Asing dan Nama Daerah Tanaman Kencur

2.1.3.1 Nama Asing

- *Kaempferia galanga* L (Latin)

2.1.3.2 Nama Daerah

Dalam bahasa Indonesia disebut kencur yang berasal dari bahasa Jawa. Nama-nama daerahnya adalah:

- Sumatra : ceuko (Aceh), tekur (Gayo), kaciwer (Batak), kopuk (Mentawai), Cokur (Lampung), kencur (Melayu).
- Jawa : cikur (Sunda), kencur (Jawa), kencor (Madura), cekor (Kangean).
- Nusa Tenggara: cekuh (Bali), cekur (Sasak), cekir (Sumba), sokus (Roti), Soku (Bima).
- Sulawesi : kencur, sukung, sikum (Minahasa), humo poto (Gorontalo), tukulo (Bual).
- Maluku : asauli, saulah, sahulu, soul umpa (Ambon), souro (Haruku), soulo (Nusa Laut). (anonim, 1977)

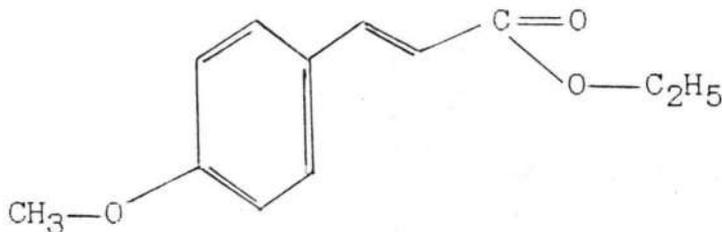
2.1.4 Komposisi Tanaman Kencur (*Kaempferia galanga L*)

Menurut Affriastuti (1995) sel-sel daun kencur mengandung minyak. Rimpangnya mengandung minyak atsiri sekitar 0,02 % berupa sineol, asam metil kanil dan penta dekan. asam asinic, alkaloid, gom, mineral (13,37 %), pati (4,14 %).

Kandungan zat aktif yang terdapat dalam rimpang kencur al. :etil sinamat dan etil para metoksi sinamat yang merupakan zat aktifnya (Sugindro, 1992). Selain etil para metoksi sinamat sebanyak 2-4%, rimpang kencur juga mengandung para pera metoksil stiren, n-pentadekan, borneol, khampen, 1-t-3 karen (Anonim, 1989).

2.1.4.1 Tinjauan Tentang Etil Para Metoksi Sinamat

Etil para metoksi sinamat merupakan senyawa ester hasil isolasi dari rimpang kencur dengan struktur sbb:



Gambar 1 : Rumus bangun etil para metoksi sinamat

(Sumber : Sugindro, 1992)

Mulya dan Mulyadi (1994), berhasil melakukan isolasi dan identifikasi etil para metoksi sinamat yang merupakan salah satu komponen utama dalam rimpang kencur sebagai hasil usaha pengembangan metode standarisasi simplisia dan fitofarmaka. Isolasi dilakukan secara perkolasi serbuk simplisia dengan pelarut etanol. Kristal etil para metoksi sinamat diperoleh langsung dari perkolat etanol yang telah dipekatkan dengan cara kristalisasi dalam sistem etanol air. Muchin Darise dkk (1994) juga berhasil melakukan isolasi dan penentuan struktur etil para metoksi sinamat dari rimpang kencur asal Ujung Pandang. Dari hasil isolasi didapatkan senyawa murni tersebut kemudian dielusidasi dan dikarakterisasi dengan spektroskopi infra merah, ultra violet, ^1H NMR dan ^{13}C NMR. Berdasarkan data yang diperoleh disimpulkan bahwa struktur murni isolat adalah etil para metoksi sinamat.

Dari penelitian yang telah dilakukan, etil para metoksi sinamat mempunyai efek antiinflamasi (Chusnul, 1994), analgesik (Lucia dan Triwindono, 1994 ; Triwindono dkk, 1994) dan dapat memperpanjang waktu pendarahan (Pudji Astuti, 1997).

2.2 Tinjauan Tentang *Sacharomyces cerevisiae*

Sacharomyces cerevisiae telah banyak digunakan sejak lama untuk menghasilkan minuman beralkohol dan untuk pembuatan kue. *Sacharomyces cerevisiae* termasuk golongan khamir askomset atau ascosporogenous yaitu spora yang terbentuk sebagai hasil karyogami dan meiosis yang berlangsung dalam asci.

Sacharomyces cerevisiae merupakan organisme eukaryotik, dinding selnya tersusun dari polisakarida yang terdiri dari 30% - 40% glukosa dan 30% mannan. Kandungan protein sebagian terdapat dalam enzim invertase dan hidrolase. Selain itu kandungan lipid sebanyak 8,5% - 13% dan khitin 1% - 2%. Mukosa sitoplasma berfungsi sebagai penahan osmotik yang tersusun dari lipid, protein dan polisakarida. Sitoplasma bersifat agak encer yang mengandung bahan granular yang halus, ribosom dan organel-organel (anonim, 1988)

2.2.1 Proses Terjadinya demam Dengan Induksi

Sacharomyces cerevisiae

Sacharomyces cerevisiae atau sering disebut ragi merupakan penghasil utama alkohol. Ragi ini merupakan

organisme bernapas aerob, dalam lingkungan terisolasi dari udara, organisme ini meragikan karbohidrat menjadi etanol (alkohol) dan karbondioksida (Schlegel and Schmidt, 1994). Sedangkan menurut Pelczer dan Chan (1988) dan Spector (1993), alkohol dapat merusak membran sel, sehingga mengakibatkan rusaknya jaringan. Jaringan yang rusak tersebut akan terjadi reaksi lokal yang disebut inflamasi yang pada hakekatnya merupakan reaksi terhadap cedera yang dilakukan oleh mikrosirkulasi dan kandungan zat yang terdapat didalam mikrosirkulasi tersebut. Reaksi inflamasi tersebut akan merangsang aktifasi makrofag dan monosit yang selanjutnya akan mempengaruhi metabolisme interleukin-1 (IL-1) yang merupakan pirogen endogen. Pirogen endogen ini akan merangsang sintesa PGE2 pada pusat pengatur suhu di preopik hipotalamus, kemudian timbullah demam.(Anonim, 1989).

2.3 Tinjauan Tentang Demam

2.3.1 Pengertian

Menurut Weinstein dan Swartz (1995), demam adalah umumnya dipakai untuk peninggian suhu lebih besar dan bertahan cukup lama dalam perjalanan suatu penyakit dalam

tubuh. Sedangkan menurut Schmidt dan Nielson (1995), demam adalah naiknya suhu tubuh yang biasanya disamakan dengan infeksi virus atau mikroba. Menurut Blegh dan Johnson (1973) yang dikutip oleh Kaplan dkk (1993) dan Wood (1970) demam adalah naiknya suhu tubuh yang biasanya disebabkan oleh pirogen dan pirogen tersebut terdiri dari pirogen endogen dan pirogen eksogen. Menurut Hardy (1980), demam adalah naiknya suhu tubuh yang dihubungkan dengan keadaan infeksi atau penyakit lain.

2.3.2 Faktor - Faktor yang Menyebabkan Terjadinya Demam

1. Faktor infeksi, respon hospes terhadap infeksi dapat menyebabkan berbagai kelainan yang mendominasi gambaran klinis. Tanda-tanda dan gejala yang diakibatkan oleh respon hospes menjadi yang terpenting untuk penyakit klinis itu sendiri. Demikian seringnya kejadian demam maka dianggap sebagai tanda pasti dari penyakit ini (Weinstein dan Swartz, 1995). Faktor-faktor yang dapat menyebabkan demam adalah pirogen eksogen (bakterial endotoksin, virus atau seluruh bakteri) dan pirogen endogen (polymorphonuklear leukocytes) (Wood, 1970) serta oleh jamur yang patogen (Hardy, 1980).

2. Manifestasi penyakit neoplastik (misal: limfoma).
3. Gangguan peradangan non infeksi (misal: vaskulitis, artritis rematoid, colitis ulcerosa, enteritis regional).
4. Katabolisme berlebihan pada keadaan metabolit tertentu (misal: feokromasitosis, tirotoksikosis) (Weinstein dan Swartz, 1995).

2.3.3 Mekanisme Terjadinya Demam

Wood (1970) mengungkapkan bahwa bahan ekstrak dari eksudat radang dapat menimbulkan demam ketika diinjeksikan pada hewan. Ekstrak itu disebut dengan pirogen eksogen yang disebabkan karena infeksi bakteri dan agen non bakteri. Setelah masuk dalam tubuh berinteraksi dengan granulosit dan monosit, alveolar makrofag dan eosinofil dan sel kupfer dari hati kemudian akan memproduksi pirogen endogen, yang mempunyai aksi lebih cepat dalam kejadian demam. Kemudian pirogen endogen tersebut meluas dan dibawa ke hipotalamus lewat aliran darah ke preoptik dari hipotalamus yang merupakan bagian yang paling peka dari otak.

Milton dan Wendlendt yang dikutip oleh Milton (1992) mengungkapkan bahwa prostaglandin merupakan substansi yang ideal untuk mengatur naiknya suhu tubuh. Lokasi dari aksi prostaglandin adalah pada preoptik dari anterior hipotalamus. Dalam penelitiannya Milton dan Wendlendt telah membuktikan bahwa prostaglandin E2 (PGE2) mempunyai pengaruh thermoregulasi yang sama pada kucing seperti halnya prostaglandin E1 (PGE1) dan juga membuktikan bahwa PGE1 dan PGE2 sama kekuatannya. Pada tahun 1971 juga telah membuktikan bahwa PGE1 berperan dalam kejadian hipertermia pada tikus.

Milton (1992) menyatakan bahwa PGE1 meningkatkan suhu tubuh dengan menghambat mekanisme penurunan panas melalui hambatan pada penguapan panas dengan napas yang terengah-engah atau pendek dan cepat, selain itu dengan merangsang mekanisme perolehan panas dengan bertambahnya produksi panas metabolik dengan menggigil. Jadi selama demam dihasilkan penempatan suhu tubuh ke temperatur yang tinggi. Sedangkan prostaglandin tidak berpengaruh pada pengaturan suhu tubuh normal.

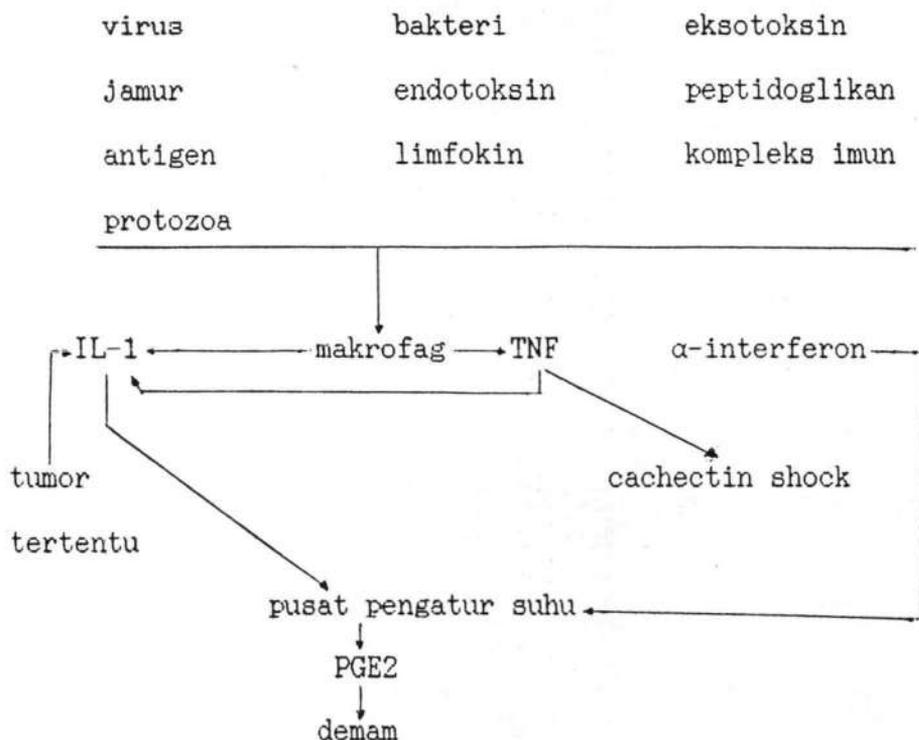
Demam yang menyertai infeksi dan penyakit lain berhubungan dengan penempatan kembali pengatur suhu yang

terletak di hipotalamus. Banyak mekanisme patogenik yang kompleks yang dihubungkan dengan sebab terjadinya demam.

Faktor yang umum ditemukan adalah sebagai reaksi terhadap berbagai rangsang infeksi, imunologik dan inflamatorik, sel-sel seperti makrofag dan monosit mengeluarkan beberapa jenis polipeptid yang disebut monokines. Monokines ini mempengaruhi metabolisme dan dua diantaranya adalah interleukin-1 (IL-1) dan tumor nekrosis faktor (TNF) diketahui berperan sebagai pirogen endogen. Selain itu, alpha-interferon yang diproduksi sel sebagai respon terhadap virus juga bersifat pirogenik. Zat yang secara langsung menyebabkan demam masih belum dapat dipastikan, tetapi kurang atau tidak adanya respons demam pada fase akut pada beberapa infeksi viral mungkin menunjukkan bahwa alpha-interferon lebih berperan.

Interleukin-1 berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh karena menstimulasi limfosit T dan B, mengaktivasi netrofil, merangsang sekresi reaktan (C-reaktive protein, haptoglobin, fibrinogen) dari hepar, mempengaruhi kadar besi dan seng plasma darah dan meningkatkan katabolisme otot. Interleukin-1 bereaksi sebagai pirogen dengan merangsang sintesa PGE₂ di hipotalamus yang kemudian beker-

bekerja pada pusat vasomotor sehingga meningkatkan produksi panas sekaligus menahan pelepasan panas (anonim,1989).



Bagan 1: Mekanisme Terjadinya Demam

(Sumber : Anonim,1989)

2.3.4 Stadium Pada Keadaan Demam

Menurut Weinstein dan Swartz (1995) reaksi demam endogen terdiri dari empat stadium dengan urutan sebagai berikut :

1. Prodoma

Dalam stadium ini hanya keluhan-keluhan tidak khas seperti pegal-pegal dan sakit yang tak jelas, sakit kepala ringan, mual, lesu dan sirkulasi darah di kulit adalah normal.

2. Menggigil

Dalam stadium ini diawali dengan vasokonstriksi kulit. Keluhan pasien adalah merasa dingin dan sering membungkus diri dengan selimut, mukanya semakin pucat dan ekstremitas terlihat agak sianotik. Kulit dingin dan kering kecuali mungkin sedikit perspirasi dibagian dahi atau bibir atas. Fase ini berakhir sekitar satu setengah jam.

Perubahan-perubahan ini menunjukkan bahwa selama fase dini dari demam, pengatur suhu di hipotalamus memberikan respon seakan-akan pengatur suhunya dinaikkan ke tingkat yang lebih tinggi. Bila penurunan suhu permukaan yang terjadi karena menurunnya aliran darah cukup besar, maka thermoreseptor-thermoreseptor kulit permukaan akan dirangsang. Umpan balik dari kulit ini ke hipotalamus secara reflek meningkatkan aktifitas otot dalam bentuk menggigil. Pembentukan panas jelas meningkat karena akti-

fitas otot ini. Selama stadium ini suhu kulit yang rendah membuat pasien merasa dingin walaupun suhu rektal meningkat.

3. Kemerahan Pada Kulit (*Flush*)

Kalau suhu kulit naik dengan menggigil lama, timbulah perasaan hangat dan menggigilnya berhenti. Vasodilatasi kulit mulai dengan cepat dan mulailah fase kemerahan (*flush*). Meningkatnya aliran darah dikulit menyebabkan meningkatnya kecepatan kehilangan panas sehingga mengimbangi tingkat produksi panas yang terlalu tinggi.

4. Defervensi

Stadium ini diawali dengan keadaan berkeringat yang merupakan pengaruh demam. Perangsangan kelenjar-kelenjar keringat ditimbulkan oleh impuls-impuls eferen hipotalamus yang dirangsang sendiri oleh impuls-impuls aferen dari kulit dan oleh meningkatnya suhu darah yang mengalir melalui otak.

2.3.5 Keadaan-keadaan lain yang mengikuti keadaan demam:

1. Respirasi

Perubahan-perubahan pada pernapasan mungkin menonjol. Pada fase menggigil, kecepatan pernapasan dan volume meningkat dan volume tidal menurun. Mungkin ada perubahan kecil PO_2 (tekanan oksigen) arteri karena pernapasan yang cepat dan dangkal, tetapi temuan yang paling sering adalah alkalosis respiratorik. Aktifitas respiratorik selama demam tersebut dipakai untuk sedikit menurunkan panas. Rangsangan untuk hal ini diperkirakan adalah naiknya suhu darah yang mensuplai pusat pernapasan dan bertumpuknya karbondioksida dipusat pernapasan sebagai akibat menurunnya aliran darah cerebral selama stadium menggigil (Wenstein dan Swartz, 1995).

2. Jantung

Keluaran jantung berbeda-beda pada fase keadaan demam tersebut. Pada menggigil yang berat, penurunan output jantung yang besar mungkin terjadi, sehingga menimbulkan hipotensi. Pada fase "flush", keluaran jantung meningkat sampai lebih tinggi daripada kenaikan konsumsi oksigen. Selama stadium defervensi, keluaran jantung dan konsumsi

oksigen kembali kearah normal. Selama periode demam tersebut, kecepatan denyut nadi pada manusia secara kasar sejajar dengan suhunya. Akan tetapi kecepatan denyut nadi tersebut merupakan indikator yang buruk untuk keluaran jantung selama demam, karena seringkali denyut nadi tidak sesuai dan dapat meningkat pada waktu keluaran jantung turun (Weinstein dan Swartz, 1995).

2.3 Tinjauan Tentang Antipiretik

2.3.1 Obat Antipiretik

Obat analgesik, antipiretik serta obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) merupakan suatu kelompok obat yang heterogen. Beberapa obat sangat berbeda secara kimiawi, tetapi obat-obat ini ternyata memiliki banyak persamaan dalam efek terapi dan efek samping. Prototip obat golongan ini adalah aspirin, karena itu obat golongan ini sering disebut sebagai obat mirip aspirin (*aspirin-like drug*) (Wilmana, 1995).

2.3.2. Farmakokinetik

Pada pemberian oral, sebagian besar obat mirip aspirin akan diserap dengan baik dan sempurna di saluran cerna.

Aspirin, fenilbutazon, ketoprofen dan ibuprofen mencapai kadar tertinggi dicapai dua jam setelah pemberian dan para amino fenol kadar tertinggi dicapai setengah jam setelah pemberian. Fenbufen kadar tertinggi dicapai dalam tujuh setengah jam. Dalam dosis terapi sebagian besar obat mirip aspirin akan terikat pada protein plasma.

Obat mirip aspirin mengalami biotransformasi dalam sistem mikrosom hati. Selanjutnya mengalami ekskresi melalui ginjal dan sebagian kecil melalui keringat dan empedu. (Wilmana, 1995)

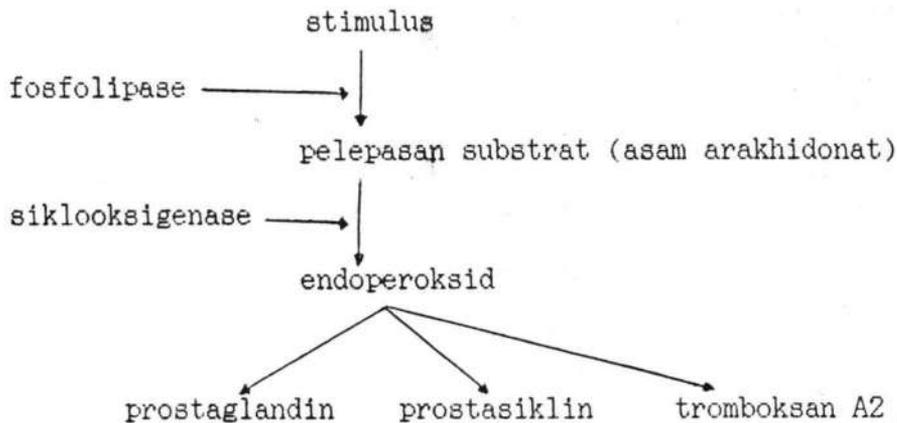
2.3.2 Farmakodinamik

Pada keadaan demam keseimbangan alat pengatur suhu di hipotalamus terganggu tetapi dapat dikembalikan kenormal oleh obat mirip aspirin. Ada bukti bahwa peningkatan suhu tubuh pada keadaan patologik diawali pelepasan suatu zat pirogen endogen seperti interleukin-1 yang memacu pelepasan prostaglandin yang berlebihan di daerah preoptik hipotalamus. Obat mirip aspirin menekan efek zat pirogen endogen dengan menghambat sintesa prostaglandin (Wilmana, 1995).

Salah satu dari prostaglandin adalah PGE1 yang paling efektif sebagai agen penyebab demam yang merupakan turunan asam lemak yang dibentuk endogen dengan efek fisiologis yang besar. Biosintesisnya telah dibuktikan dalam setiap organ utama tubuh manusia dalam tingkat yang berbeda.

Prekursor prostaglandin adalah asam arakhidonat yang berasal dari berbagai sumber makanan yang dimakan. Membran sel tubuh terdiri dari biomolekular fosfolipid. Asam arakhidonat yang terdapat dalam bentuk ester didalam fosfolipid dapat dilepaskan oleh enzim fosfolipase A2. Enzim ini diaktivasi oleh bermacam-macam stimulus kimiawi maupun mekanis (misal: hormon, immunoglobulin, laktin, produk mikroba, fagositosis, trauma fisik, trombin).

Setelah terbentuknya asam arakhidonat yang dilepas dari membran sel, selanjutnya dibawa ke mikrosom, dimana terdapat enzim prostaglandin sintetase yang mengubah endoperoksid menjadi prostaglandin (Meles, 1991).



Bagan 2 : Biosintesa Prostaglandin

(Sumber: Katzung, 1987)

Obat golongan AINS efektif untuk menghambat perkembangan prostaglandin dalam otak selama demam (Ross dan Horatius, 1989). Seperti yang dikutip oleh Meles (1991), bahwa penurunan suhu tubuh pada penderita demam dengan pemberian aspirin terjadi karena peningkatan pengeluaran panas tubuh melalui peningkatan aliran darah yang menuju ke perifer dan peningkatan pembentukan keringat. Jadi menurut Burger (1970) antipiretik adalah obat yang menurunkan suhu tubuh karena infeksi atau penyakit lain tapi tidak mempunyai efek pada suhu tubuh normal.

BAB III

MATERI DAN METODA

3.1 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga mulai tanggal 17 Mei sampai 15 Juni 1997.

3.2 Materi Penelitian

3.2.1 Bahan-bahan

- Etil para metoksi sinamat yang diisolasi dari *Kaempferia galanga L.*
- Karboksimetilselulose Na (CMC Na) 0,5 %
- Makanan tikus putih yaitu berupa pakan ayam par G produksi Comfeed.
- Air minum dari PDAM Surabaya
- *Shacaromyces Cereviceae* 25%
- Nacl fisiologis

3.2.2 Alat-alat

- Lima buah kandang yang terbuat dari ember plastik persegi empat dengan tutup dari anyaman kawat.

- Alat suntik untuk injeksi .
- Timbangan untuk menimbang tikus.
- Thermometer rektal
- *Stopwatch*
- Sonde untuk memasukkan obat secara peroral

3.2.3 Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang dipakai dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Percobaan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Tikus putih yang digunakan dalam penelitian ini dipilih yang jantan berumur sekitar 3 bulan dengan berat badan sekitar 200 gram.

3.3 Metode Penelitian

3.3.1 Pengisolasian Etil Para Metoksi Sinamat

Pengisolasian etil para metoksi sinamat dari rimpang kencur (*Kaempferia galanga L*) dilakukan pada tanggal 20 April sampai 15 Mei 1997 di Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga, Surabaya.

Proses pengisolasian etil para metoksi sinamat adalah sebagai berikut:

1. Rimpang kencur diiris tipis-tipis kemudian dike ringkan, setelah kering digiling menjadi serbuk.
2. Serbuk kencur diekstraksi secara perkolasi dan maserasi dengan pelarut etanol yaitu dengan merendam serbuk kencur dengan etanol pada perkolator selama 2 - 3 hari dengan perbandingan satu kilogram serbuk kencur dan dua setengah liter etanol.
3. Setelah 2 - 3 hari kran perkolator dibuka dan di teteskan sampai volume 1 liter.
4. Hasil perkolasi tadi diuapkan dengan *clotary evaporator* sampai volumenya 200 - 300 ml. Kemudian disimpan dalam almari es dengan suhu 0 - 4 derajat celcius sampai membentuk kristal.
5. Setelah terbentuk fraksi kristal kemudian diambil dan dilakukan pemisahan fraksi kristal dari cairan dengan cara dekantasi sehingga diperoleh kristal.
6. Dilakukan rekristalisasi yaitu kristal dilarutkan dalam etanol panas dan disimpan dalam almari es dengan suhu 0 - 4 derajat celcius.

7. Setelah kristal terbentuk kemudian disaring dan dilakukan rekristalisasi lagi.
8. Hasil dari rekristalisasi tersebut disimpan dalam suhu kamar.

3.3.2 Rancangan Percobaan

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan lima perlakuan dengan enam ulangan. Hewan coba berupa tikus putih jantan sebanyak 30 ekor dibagi secara acak menjadi lima kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari enam ekor dan selanjutnya ditempatkan dalam kandang yang terpisah antar kelompok.

3.3.3 Perlakuan Hewan Percobaan

Hewan coba yang sudah ditempatkan dikandang masing-masing, diistirahatkan selama lima belas hari. Hal ini dimaksudkan untuk mendapatkan keseragaman dan untuk mengamati kesehatan hewan coba. Setelah masa adaptasi selesai, hewan coba diberi perlakuan prosedur dari Holck et al, (1959) yang dimodifikasi adalah sebagai berikut :

1. Tikus dipuasakan selama 18 jam, hanya diberi minum saja.
2. Menimbang berat badan tikus.
3. Mengukur suhu rektal.
4. Memberi perlakuan pada tikus putih yaitu :
 - P0 : diinjeksi NaCl fisiologis subkutan dan CMC Na 0,5% peroral
 - P1 : diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* 25% subkutan dan CMC Na 0,5% peroral.
 - P2 : diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* 25% subkutan dan EPMS dosis 200 mg/kgbb peroral.
 - P3 : diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* 25% subkutan dan EPMS dosis 400 mg/kgbb peroral.
 - P4 : diinjeksi *Sacharomyces cereviceae* 25% subkutan dan EPMS dosis 800 mg/kgbb peroral.
5. Pemberian EPMS dilakukan satu setengah jam setelah injeksi *Sacharomyces cereviciae* 25% yang sebelumnya diukur suhu rektalnya.
6. Satu jam setelah pemberian EPMS peroral dilakukan pengukuran suhu rektal, dilanjutkan tiap tiga puluh menit selama empat setengah jam.

3.3.4 Peubah yang Diamati

Peubah yang diamati dalam penelitian ini adalah adanya perubahan suhu yang diukur dari suhu rektal.

3.3.5 Analisis Data

Analisis data yang digunakan yaitu rancangan petak terbagi (split-plot) yang dilanjutkan dengan uji BNT dengan taraf kepercayaan 5% (Kusriningrum, 1989).

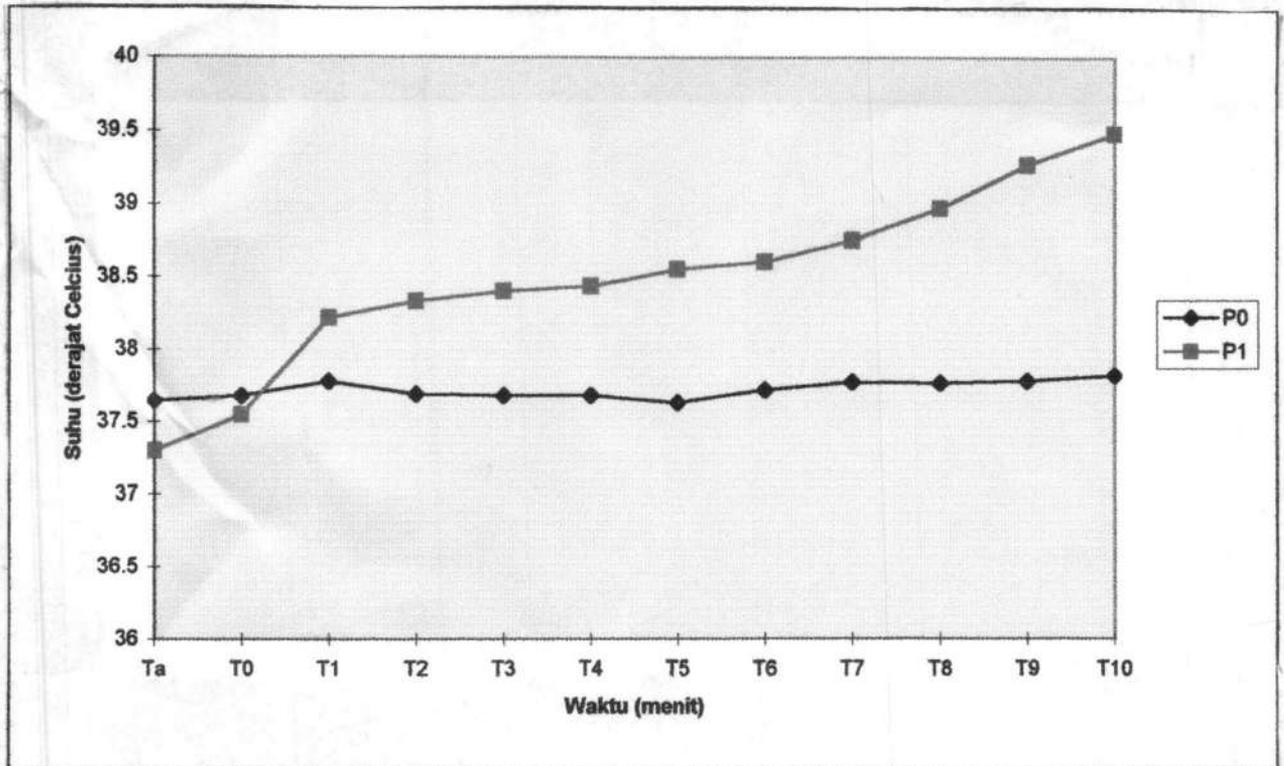
BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1 Pengaruh Pemberian *Sacharomyces cereviciae* Pada Suhu Tubuh Tikus Putih

Hasil penelitian rata-rata perubahan suhu tikus putih yang diinjeksi Nacl fisiologis (P0) dan yang diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* (P1) dapat dilihat pada lampiran 3.

Dari uji statistik split-plot terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,01$) antara suhu tubuh tikus putih yang diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* dengan tikus putih yang diinjeksi Nacl fisiologis. Tikus putih yang diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* terdapat peningkatan suhu tubuh lebih tinggi daripada yang diinjeksi Nacl fisiologis. Tikus yang diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* menunjukkan peningkatan suhu yang dimulai pada T1 dan tertinggi dicapai pada T10. Tikus yang diinjeksi Nacl fisiologis tidak menunjukkan adanya peningkatan suhu.



Gambar 1 : Efek Dari Pemberian *Sacharomyces cereviciae* (-■-) Dan Pemberian NaCl fisiologis (-◆-) Pada Hubungan Antara Waktu Pengamatan Dengan Kenaikan Suhu.

Dari gambar 1 menunjukkan bahwa pemberian *Sacharomyces cereviciae* dapat meningkatkan suhu tubuh tikus. Peningkatan suhu tubuh ini terlihat pada (T1) dan mencapai suhu tertinggi pada T10. Tikus yang diberi NaCl fisiologis (P1) tidak terjadi peningkatan suhu yang berarti. Efek peningkatan suhu tubuh maksimal dalam

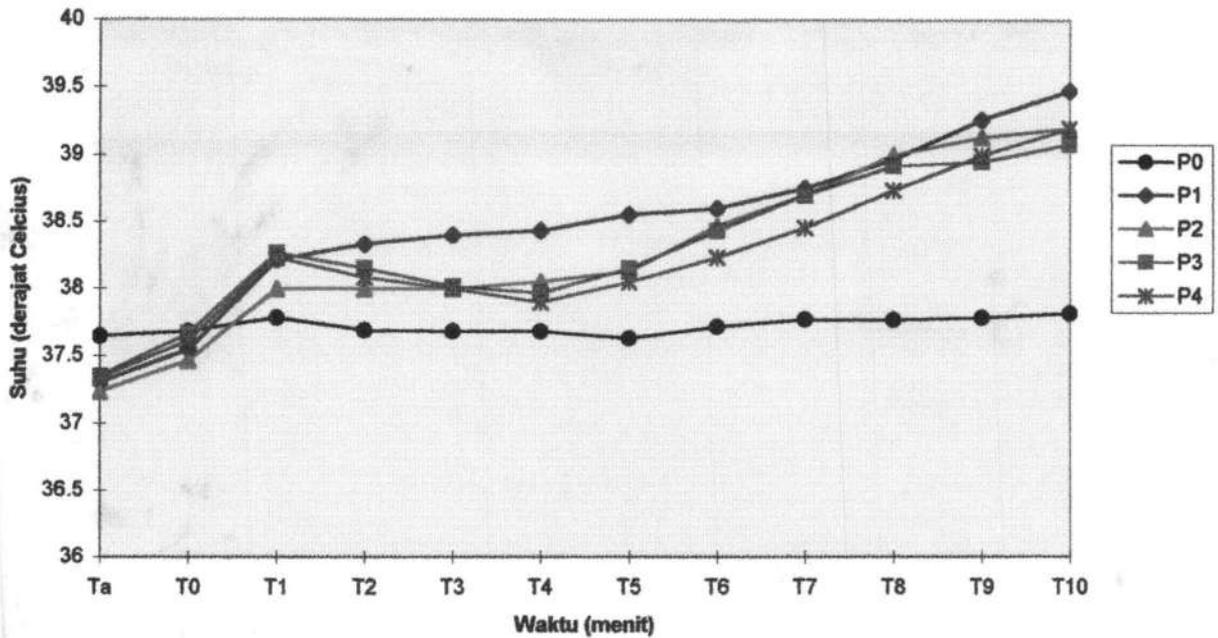
penelitian ini tidak dapat diketahui karena terbatasnya waktu pengamatan.

4.2 Pengaruh Pemberian EPMS Pada Tikus Putih Yang Diberi *Sacharomyces cereviciae*

Dari uji statistik split-plot terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,01$) antar perlakuan dan interaksi antar perlakuan. Perlakuan yang diberikan yaitu yang tidak diberi EPMS dan perlakuan yang diberi EPMS ditunjukkan pada lampiran 3.

Perlakuan yang diberi EPMS mempunyai suhu yang lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberi EPMS (hanya diberi *Sacharomyces cereviciae*). Hal itu terjadi mulai T2 atau satu setengah jam setelah pemberian EPMS.

Suhu terendah untuk dosis 200 mg/kgbb pada T1, T2 dan T3. Dosis 400 mg/kgbb yaitu pada T4 dan untuk dosis 800 mg/kgbb pada T4. Interaksi yang terbaik yaitu dosis 800 mg/kgbb pada T3 dan T4 sedangkan untuk dosis 400 mg/kgbb pada T4.



Gambar 2 : Efek Pemberian NaCl fisiologis (●) , *Sacharomyces cereviciae* (◆), *Sacharomyces cereviciae* Dengan EPMS Dosis 200 mg/kgbb (▲) , 400 mg/kgbb (■) Dan 800 mg/kgbb (✱) Pada Hubungan Antara Waktu Pengamatan Dengan Kenaikan Suhu Tubuh.

Dari gambar 2 menunjukkan bahwa pada tikus putih yang diberi *Sacharomyces cereviciae* tanpa diberi EPMS menunjukkan adanya hubungan antara lamanya pemberian *Sacharomyces cereviciae* dengan peningkatan suhu tubuh

tikus. Peningkatan suhu tersebut yang paling tinggi dicapai pada T10.

Dosis 200 mg/kgbb menunjukkan suhu yang tetap yaitu pada T1, T2 dan T3 . Setelah itu suhu tikus meningkat dan mencapai suhu tertinggi pada T10, tetapi lebih rendah daripada perlakuan yang hanya diberi *Sacharomyces cereviciae* .

Pada dosis 400 mg/kgbb (P3) menunjukkan peningkatan suhu kemudian menurun yang dimulai pada T2 dan terendah pada T4. Pada akhir penelitian (T10) menunjukkan suhu yang lebih rendah daripada dosis 200 mg/kgbb dan yang hanya diberi *Sacharomyces cereviciae*. Dosis 800 mg/kgbb (P4) terjadi peningkatan suhu yang dimulai pada T0 dan T1 . Setelah itu terjadi penurunan suhu tikus dan mencapai terendah pada T4 . Diakhir penelitian (T10) menunjukkan suhu yang sama dengan dosis 200 mg/kgbb.

Dari hal tersebut diatas dapat disimpulkan bahwa P2, P3 dan P4 menunjukkan suhu yang lebih rendah daripada P1, sedangkan P4 mempunyai suhu terendah yaitu pada T4. Namun demikian P2 ,P3 dan P4 tersebut belum dapat mencapai suhu seperti P0.

BAB V

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tikus putih yang diinduksi *Sacharomyces cereviciae* (P1) mengalami kenaikan suhu yang sangat nyata dibandingkan dengan suhu normal tikus putih (P0). Hal ini karena *Sacharomyces cereviciae* yang diinjeksi subkutan akan diabsorpsi dalam sistem vaskularisasi sehingga akan menyebar ke jaringan. *Sacharomyces cereviciae* tersebut akan menyebabkan proses terjadinya proses fermentasi glukosa dalam sel yang menghasilkan alkohol dan CO₂, (Schlegel dan Schmidt, 1994). Alkohol yang dihasilkan tersebut akan mengakibatkan rusaknya membran sel (Pelczer dan Chan, 1988). Akibat rusaknya membran sel tersebut akan terjadi proses peradangan, sehingga akan mengaktifkan adanya makrofag dan monosit (sebagai pirogen endogen). Pirogen endogen ini akan merangsang pengaktifan sitokin (IL-1 dan TNF). Sitokin tersebut akan merangsang reseptor panas tubuh di preoptik hipotalamus untuk meningkatkan kadar

PGE1 dan PGE2, sehingga akan meningkatkan ambang kerja dari pusat pengatur panas dan timbullah demam (Spector, 1993).

Pemberian etil para metoksi sinamat (EPMS) dengan dosis 200 mg/kgbb, 400 mg/kgbb dan 800 mg/kgbb dapat menurunkan suhu tubuh dari tikus putih yang telah diberi *Sacharomyces cereviciae*. Suhu tubuh yang diakibatkan pemberian EPMS tersebut mempunyai perbedaan yang bermakna dengan kontrol positif yaitu tikus putih yang diberi *Sacharomyces cereviciae* tanpa diberi EPMS.

Etil para metoksi sinamat telah terbukti mempunyai efek antiinflamasi (Chusnul, 1994), analgesik (Lucia dan Triwindono, 1994) dan antitrombotik (Pudji Astuti, 1997). Efek-efek tersebut mirip dengan golongan AINS dalam hal ini aspirin sebagai protipe yang mempunyai efek antiinflamasi, analgesik, antipiretik dan antitrombotik. Beberapa obat golongan AINS berbeda secara kimia, walaupun demikian obat-obat tersebut ternyata memiliki persamaan efek terapi dan efek samping. Ternyata kesamaan efek terapi dan efek samping tersebut berdasarkan atas penghambatan biosintesa prostaglandin (Wilmana, 1995).

Oleh karena itu diduga etil para metoksi sinamat juga mempunyai efek antipiretik yang mempunyai mekanisme yang sama dengan mekanisme kerja dari aspirin.

Dari hasil statistik didapatkan hasil interaksi antara dosis obat coba dengan waktu pengamatan. Pada dosis 800 mg/kgbb pada waktu pengamatan dua sampai dua setengah jam setelah diberi obat coba yang menyebabkan penurunan maksimum suhu tikus. Dosis 400 mg/kgbb pada waktu pengamatan dua setengah jam setelah diberi obat coba. Dosis 800 mg/kgbb lebih efektif karena dapat menurunkan suhu tikus putih lebih kuat dan waktu penurunannya lebih panjang dari pada dosis 400 mg/kgbb dan 200 mg/kgbb, tetapi waktu pada saat mulai menurunkan suhu adalah sama. Hal ini diduga karena dosis 800 mg/Kgbb mempunyai kemampuan untuk berikatan dengan reseptor lebih banyak dan mempunyai afinitas yang lebih tinggi. Akhirnya akan dapat menghambat enzim siklooksigenase lebih banyak dan lama, sehingga konversi asam arakhidonat menjadi endoperoksid terganggu. Akibat gangguan konversi ini endoperoksid tidak dapat mensintesa prostaglandin (PGE2 dan PGE1) dan akhirnya dapat mencegah timbulnya demam

(Wilmana, 1995). Dosis 200 mg/kgbb efek antipiretiknya lemah karena dosis tersebut mempunyai afinitas dan ikatan antara reseptor dengan obat yang rendah. Akibatnya akan mengakibatkan efek obat yang rendah pula.

Efek antipiretik dari etil para metoksi sinamat mulai bekerja satu setengah jam setelah pemberian peroral. Untuk dosis 200 mg/kgbb efek antipiretik berakhir tiga setengah jam setelah pemberian, untuk dosis 400 mg/kgbb berakhir empat jam setelah pemberian sedangkan dosis 800 mg/kgbb empat setengah jam setelah pemberian. Sehingga dapat dikatakan bahwa lama kerja dari EPMS dalam penelitian ini dua jam untuk dosis 200 mg/kgbb, dua setengah jam untuk dosis 400 mg/kgbb dan tiga jam untuk dosis 800 mg/kgbb. Sedangkan efek maksimal dicapai dua setengah jam setelah pemberian. Hal ini karena EPMS yang diberikan peroral akan mengalami proses absorpsi melalui lambung ataupun usus halus. Setelah itu akan mengalami proses distribusi melalui aliran darah menuju target yaitu di preoptik hipotalamus, sehingga dapat menghambat terbentuknya enzim siklooksigenase. Lama penghambatan ini tergantung dari banyaknya dosis yang diberikan, sehingga

konsentrasi EPMS dalam plasma meningkat sesuai dengan meningkatnya dosis.

Dari hasil penelitian ini menunjukkan P2, P3 dan P4 belum dapat menurunkan suhu tubuh tikus putih ke suhu normal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian EPMS pada dosis 200 mg/kgbb, 400 mg/kgbb dan 800 mg/kgbb dapat menurunkan suhu tubuh tikus putih tetapi belum dapat mencapai suhu normal tikus putih. Hal ini mungkin karena masih kurangnya dosis EPMS yang diperlukan untuk menurunkan suhu tubuh tikus tersebut. Selain itu mungkin disebabkan karena masih adanya sumber peradangan sehingga reseptor panas dihipotalamus masih menghasilkan prostaglandin, sehingga panas tubuh akan terus diproduksi. Panas tubuh yang masih dihasilkan tersebut karena EPMS yang diberikan dalam dosis tunggal sudah habis efeknya sehingga hambatan pada enzim siklooksigenase akan berkurang pula. Untuk itu pemberian EPMS perlu dilakukan secara periodik setiap dua setengah sampai tiga jam sekali sehingga dimungkinkan peningkatan suhu tubuh dapat dicegah.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dalam penelitian ini adalah :

1. Pemberian EPMS dalam dosis tunggal yaitu 200 mg/kgbb, 400 mg/kgbb dan 800 mg/kgbb mempunyai efek antipiretik tetapi belum dapat menurunkan suhu tubuh menjadi normal.
2. Efek antipiretik EPMS tergantung dosis yang diberikan, semakin besar dosis yang diberikan semakin meningkat pula waktu dan kekuatan efek antipiretiknya.

6.2. SARAN

1. Etil para metoksi sinamat yang terkandung dalam kencur dapat digunakan untuk obat ant demam.
2. Karena EPMS juga mempunyai efek antitrombotik, maka disarankan untuk mengontrol dosis pemakaian.

DAFTAR PUSTAKA

- Affriastuti. 1990. Bertanam Kencur. PT Penebar Swadaya. Jakarta. hal. 12
- Anonim. 1977. Materia Medika Jilid I. Depkes RI. Jakarta. hal. 153
- Anonim. 1988. Diktat Mata Kuliah Mikologi. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Surabaya. hal 1-4
- Anonim. 1989. Vedemekum Bahan Obat. Depkes RI. Jakarta. hal. 144-143
- Anonim. 1989. Patogenesis Demam. Cermin Dunia Kedokteran no. 5 (Abstrak). hal. 58
- Astuti,P. 1997. Pengaruh Pemberian Etil Para Metoksi Sinamat (Isolat Rimpang Kencur) Terhadap Waktu Perdarahan Pada Tikus Putih Jantan (Strain SD). Tesis. Program pascasarjana Universitas Airlangga. Surabaya
- Burger A. 1970. Medical Chemistry. Wiley Intercine. USA. p. 968
- Chusnul. 1994. Uji Antiinflamasi Kristal Etil Para Metoksi Sinamat yang Diisolasi dari Rimpang Kencur (K Galanga L) Pada Tikus Putih dengan Metode Pembentukan Oedem yang Diinduksi dengan Putih Telur. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya. Surabaya.
- Darwis,SN dan Indo,M. 1991. Tumbuhan Obat Famili Zingiberelaceae. Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian Pusat Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri. Bogor. hal 76-77

- Frazier and Westhoff. 1988. Food Microbiology. fourth ed. McGraw-Hill Inc. USA. p. 346
- Hardy,DJ. 1980. Body Temperature Regulation.in: Medical Physiologi vol 2 ed 4. The Misby Company. USA. p. 1449
- Hariyadi,AA. 1989. Penelitian Khasiat Minyak Atsiri K. galanga L Sebagai Analgesik pada Mencit. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Surabaya
- Heyne. 1987. Zingiberaceae: Tumbuhan Berguna Indonesia jilid I. Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan Dephut RI. Yayasan Sarana Jaya. Jakarta. hal. 592
- Holck, Miya, Dunham and Yim. 1959. Laboratory Guide in: Pharmacology. Burgess Publishing Company. USA. p. 30
- Joenoos,ZN. 1995. Alam Berkembang Jadi Guru. dalam: Asmino. Pengalaman Pribadi Dengan Pengobatan Alternatif. AUP. Surabaya. hal. 3
- Kaplan,MH. Brewer,R and Blair,NW. 1993. Physiologi. in: Foster,CH. Small,DJ and Fox,GJ. The Mouse in Biomedical Research Vol III. American College of Laboratory. USA. p. 264
- Katzung,BG. 1987. Farmakologi Dasar Klinik. Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta. hal. 252
- Kusriningrum. 1989. Dasar Perancangan dan Rancangan Acak Lengkap. Universitas Airlangga. Surabaya
- Liang,OB. 1986. Prospek pengembangan Industri Fitofarmaka di Indonesia, Simposium Tumbuhan Obat V dan Expo Jamu (abstrak). Surabaya. hal. 1
- Lucia,W dan Triwindono. 1994. Uji Analgesik Ekstrak Etanol Kering Rimpang Kencur Asal Desa Purwodadi pada Mencit dengan Metode Geliat,

- Seminar Nasional VI Tumbuhan Obat Indonesia (abstrak). Bandung. hal.43
- Meles,DK. 1991. Efek Antifertilitas Aspirin. Lembaga Penelitian Universitas Airlangga Unair. Surabaya
- Milton,AS. 1992. Antipyretic Action of Aspirin. in: Vane, RJ and Botting,MR. Aspirin and other Salicylate. Chapman and Hall. London. p. 223-225,231
- Muchin,D. Sumali,W dan Hasbi,M. 1994. Isolasi dan Penentuan Struktur Etil Para Metoksi Sinamat dari Rimpang Kencur Asal Ujung Pandang. Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia (abstrak). Bandung. hal : 41
- Mulya,HS dan Mulyadi,T. 1994. Isolasi dan Identifikasi Etil Para Metoksi Sinamat dari Rimpang K galanga L. Seminar Nasional VI Tumbuhan Obat Indonesia (abstrak). Bandung. hal. 40-41
- Oemijati,S. 1992. Pedoman Etik penelitian Kedokteran Uji Klinik Obat Tradisional. FK UI. Jakarta. hal. 29
- Pelczer and Chan. 1988. Dasar-dasar mikrobiologi 2. UIP. Jakarta. hal. 491
- Ross,MJ and De Horatius,JR. 1989. Nonnarcotic analgesic. in: Dipalma, RJ and Digregorio, JG. Basic Pharmacology in Medicine. Mc Graw Hill Publishing Company. USA. p. 187
- Rukmana,R. 1994. Kencur. Penerbit Kanisius. Yogyakarta. hal. 10,15
- Santoso,OSH. 1992. Perspektif Pengembangan Obat Tradisional di Indonesia, Semiloka Etik Penelitian Obat Tradisional. FK UI. Jakarta. hal. 476

- Schlegel, GH dan Schmidt, K. 1994. Mikrobiologi Umum (Terjemahan). Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. hal : 307
- Schmidt, K and Nielsen. 1990. Animal Physiologi. Cambridge University. USA. p. 465
- Sugindro. 1992. Isolasi dan Studi Perbandingan Minyak Atsiri A galanga (L) Swartz, K galanga L dan Zingiber officinale rosc. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Surabaya
- Triwindono, Tjen, JK dan Lucia, W. 1994. Uji Analgesik Etil Para Metoksi Sinamat yang Diisolasi dari Rimpang Kencur pada Mencit dengan Metode Geliat. Seminar Nasional Tanaman Obat Indonesia (abstrak). Bandung. hal 43
- Weinstein, L and Swartz, NM. 1985. Respon Hospes Terhadap Infeksi, dalam: Sodeman, AW dan Sodeman, MT. Patofisiologi. WB Sanders Company. Inggris. hal. 177-184
- Wilmana. 1995. Analgesik-antipiretik Analgesik Antiinflamasi Non Steroid dan Obat Pira. dalam : Ganiswara, GS. (ed). Farmakologi dan Terapi. edisi 4. Bagian Farmakologi FK UI. Jakarta. hal. 207-211
- Wood Jr, BW. 1970. The Pathogenesis of Fever. in: Mudd, S. Infections Agents and Heat Rections. WB Sanders Company. Philadelphia. p.146-148

RINGKASAN

Etil para metoksi sinamat (EPMS) adalah suatu bahan isolat yang diperoleh dari rimpang kencur. Dari penelitian sebelumnya telah dibuktikan bahwa EPMS mempunyai efek antiinflamasi, analgesik dan antitrombotik. Efek-efek tersebut mirip dengan efek-efek obat golongan antiinflamasi non steroid (AINS). Diflusinal mempunyai efek analgesik dan antiinflamasi, paracetamol mempunyai efek antipiretik dan analgesik sedangkan efek antiinflamsinya lemah sekali. Aspirin yang merupakan protipe dari obat-obat golongan AINS telah terbukti mempunyai efek antiinflamasi, analgesik, antipireti dan antitrombotik.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek antipiretik etil para metoksi sinamat (EPMS) pada tikus putih.

Tiga puluh ekor tikus putih jantan sebagai sampel dalam penelitian ini dibagi menjadi lima perlakuan yang masing-masing perlakuan terdiri dari enam ulangan. Perlakuan yang diberikan adalah :

P0 : diinjeksi NaCl fisiologis dan CMC 0,5% peroral.

P1 : diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* dan CMC Na 0,5% peroral tanpa EPMS.

P2 : diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* dan dosis EPMS 200 mg/kgbb.

P3 : diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* dan dosis EPMS 400 mg/kgbb.

P4 : diinjeksi *Sacharomyces cereviciae* dan dosis EPMS 800 mg/kgbb.

EPMS diberikan peroral dengan dosis tunggal dalam larutan CMC Na 0,5% dengan dosis 0,02 ml/kgbb. Bahan penginduksi demam yang digunakan adalah *Sacharomyces cereviciae* dengan konsentrasi 25 % dengan dosis 10 ml/kgbb diberikan subkutan. Pemberian EPMS dilakukan setelah satu setengah jam setelah diinduksi demam. Pemeriksaan terhadap suhu rektal tikus dilakukan sebelum diberi induksi demam, sebelum diberi EPMS, satu jam setelah pemberian EPMS dilanjutkan tiap setengah jam selama lima jam.

Rancangan yang dipakai dalam penelitian ini adalah rancangan acak lengkap (RAL). Berdasarkan uji statistik

dengan petak terbagi atau split plot, terdapat perbedaan yang sangat bermakna ($p < 0,01$) untuk waktu pengamatan, dosis obat dan interaksi antara waktu pengamatan dan dosis obat. Setelah dilanjutkan dengan uji BNT 5% diketahui bahwa interaksi yang terbaik yaitu pada P4T4, P4T3 dan P3T4. Sedangkan untuk waktu pengamatan diketahui bahwa EPMS dengan dosis 200 mg/kgbb bekerja selama dua jam, dosis 400 mg/kgbb bekerja selama dua setengah jam dan untuk dosis 800 mg/kgbb bekerja selama tiga jam. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa EPMS dosis 200 mg/kgbb, 400 mg/kgbb dan 800 mg/kgbb mempunyai efek anti-piretik pada tikus putih.

LAMPIRAN

C13 NMR

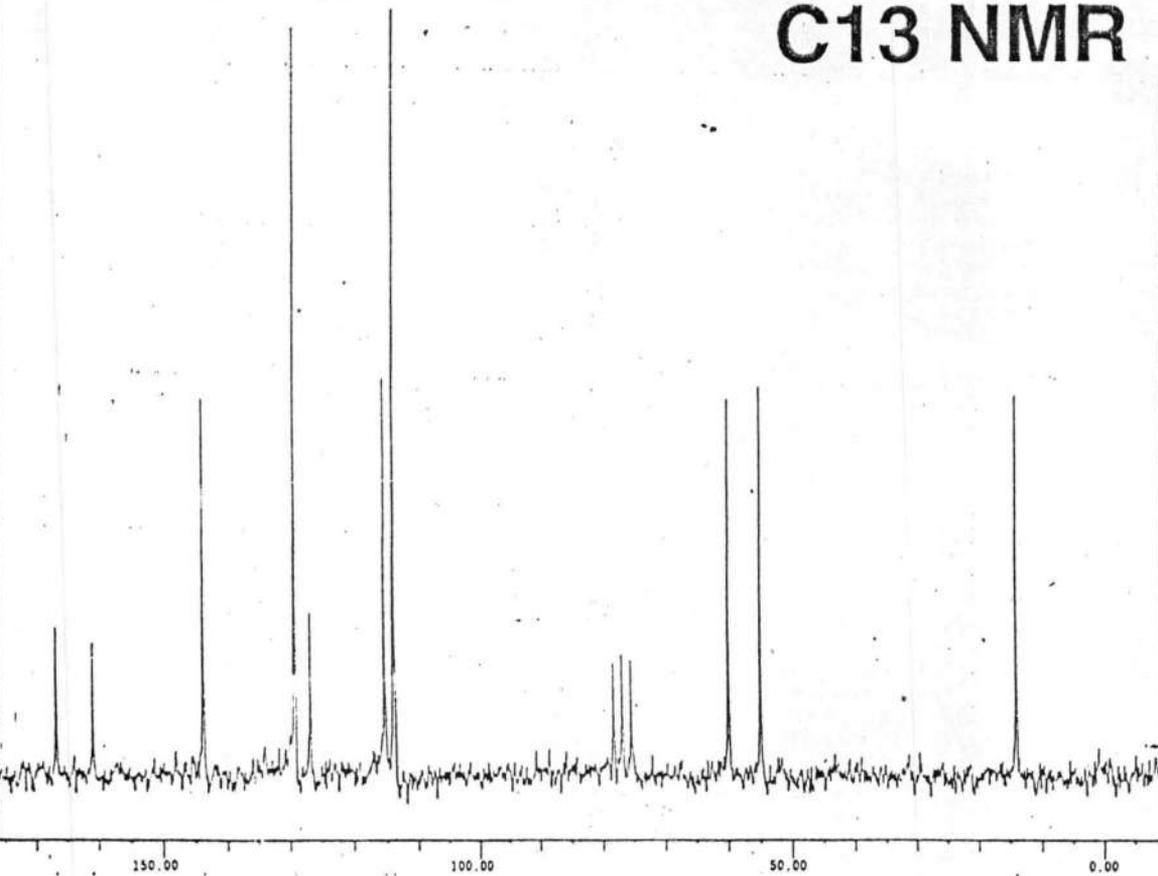
*** HITACHI FT-NMR 8-1900 ***
 *** ACQUISITION COMMENT ***
 SAMPLE : P-METOKSI ETIL SINAM
 AT
 SOLVENT : CCL3
 CONC. :
 REFER. : TMS
 TUBE D. : 5-C 1/8
 OPERATOR : MULJA NAOI SANTOSA
 DATE : 1994/1/28 7:36
 MEMO :

*** ACQUISITION PARAMETER ***

DATA NO. : 416 - 0
 NUCLEUS : C - 13
 MODE : NORMAL
 NO. ACQ. : 1000
 WIDTH : 250 PPW
 POINTS : 16 KP
 OFFSET : 20400.0 HZ
 TEMP. : RT
 G. GAIN : AUTO 42 DB
 DEC 1
 NUCL : H - 1
 MODE : COM. DEC
 PUMP : 45
 FREQ : 22138.0 HZ
 BAND : WIDE 70.0
 CH1 SEQ 1
 INTVL : 3.000 SEC
 PHASE : X
 WIDTH : 4.0 USEC
 CODE : ACQ.

*** PROCESSING PARAMETER ***

W.FUNC. 1 : EXP -H
 : 0.30 SEC.
 2 : EXP -H
 : 0.41 SEC.
 POINTS : 16 K
 RANGE : 185.61 PPW
 G. GAIN : 1.00
 G. MODE : NORMAL



*** HITACHI FT-NMR 8-1900 ***

*** ACQUISITION COMMENT ***

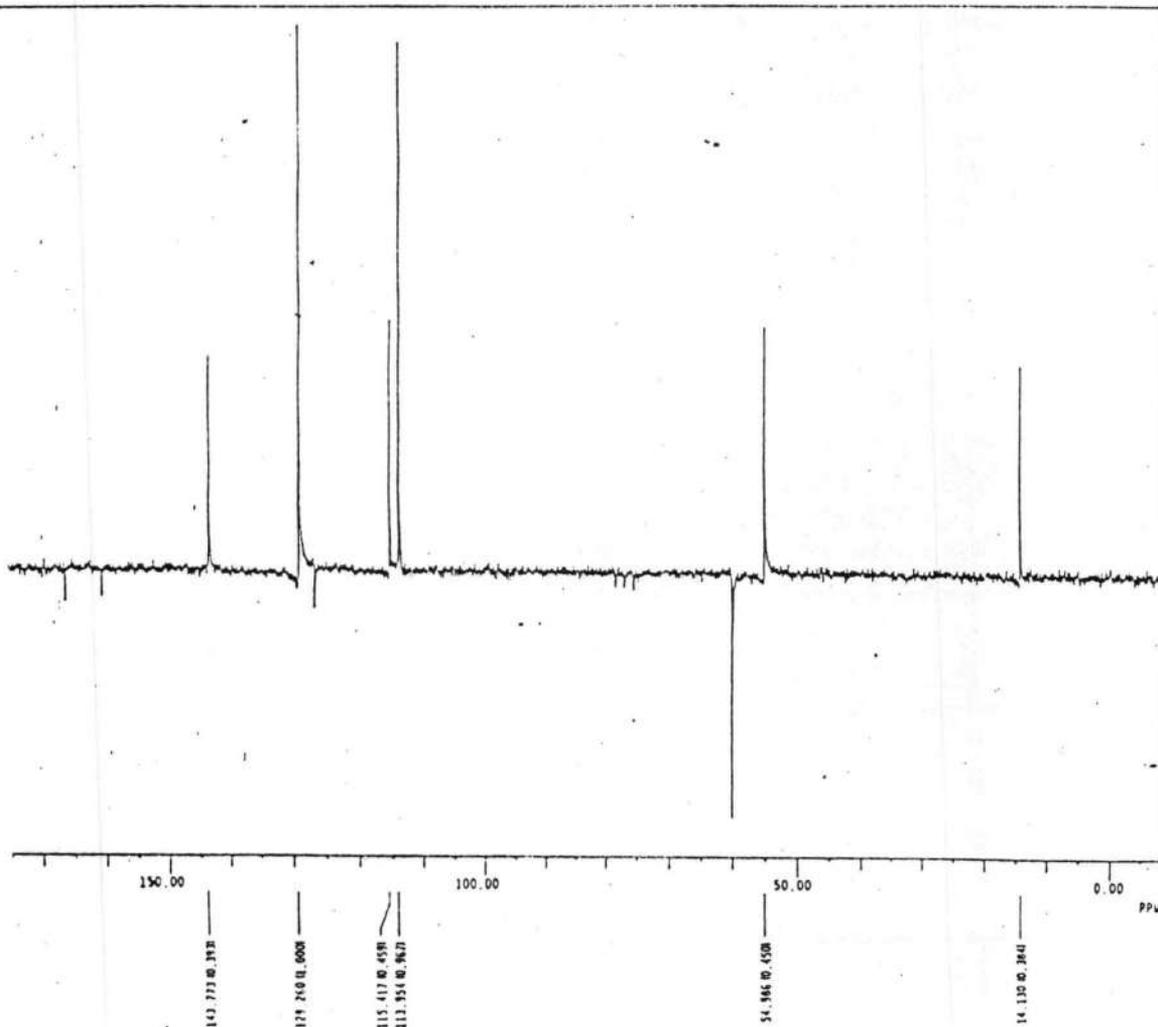
SAMPLE : P-METOKSI ETIL SINAM
 AT
 SOLVENT : CCL3
 CONC. :
 REFER. : TMS
 TUBE D. : 5-C 1/8
 OPERATOR : MULJA NAOI SANTOSA
 DATE : 1994/1/28 7:36
 MEMO :

*** ACQUISITION PARAMETER ***

DATA NO. : 417 - 0
 NUCLEUS : C - 13
 MODE : NORMAL
 NO. ACQ. : 1000
 WIDTH : 250 PPW
 POINTS : 16 KP
 OFFSET : 20400.0 HZ
 TEMP. : RT
 G. GAIN : AUTO 40 DB
 DEC 1
 NUCL : H - 1
 MODE : COM. DEC
 PUMP : 45
 FREQ : 22138.0 HZ
 BAND : WIDE 70.0
 CH1 SEQ 1
 INTVL : 4.000 SEC
 PHASE : X
 WIDTH : 8.0 USEC
 CODE : DEC1 OFF
 CH2 SEQ 2
 INTVL : 0.007 SEC
 PHASE : X
 WIDTH : 16.0 USEC
 CODE : DEC 1 ON
 CH3 SEQ 3
 INTVL : 0.007 SEC
 PHASE : X
 WIDTH : 0.0 USEC
 CODE : ACQ.

*** PROCESSING PARAMETER ***

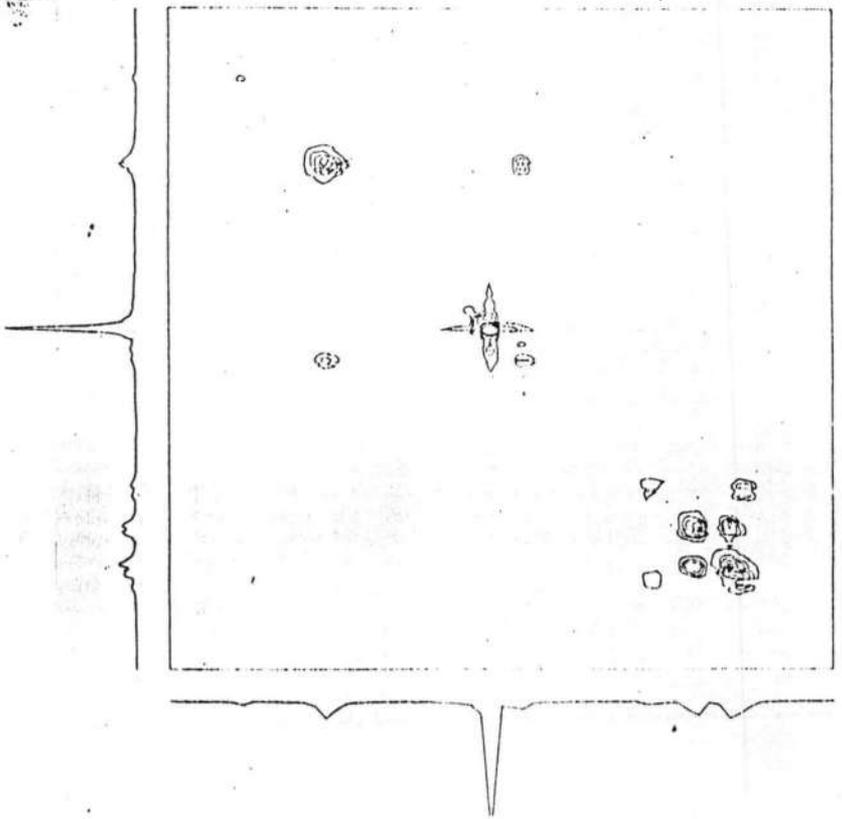
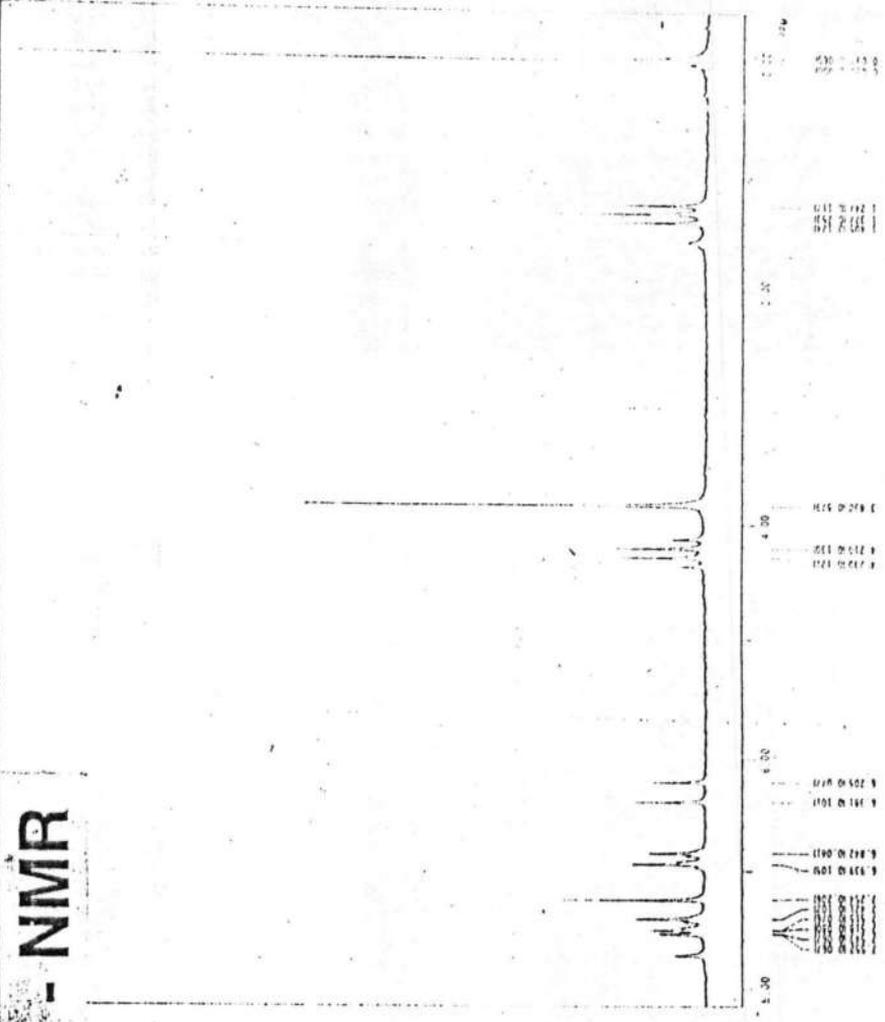
W.FUNC. 1 : EXP -H
 : 0.31 SEC.
 POINTS : 16 K
 RANGE : 186.25 PPW
 G. GAIN : 1.00
 G. MODE : NORMAL



H1 - NMR

*** ACQUISITION PARAMETERS ***
 NAME: H1-001
 DATE: 11/11/88
 TIME: 10:30
 INSTR: NMR
 PULPROG: zgpg30
 PROCNO: 1
 F2: 300.13
 F1: 300.13
 AQ: 1.00
 SFO: 300.13
 SF: 300.13
 AQ: 1.00
 SFO: 300.13
 SF: 300.13
 AQ: 1.00
 SFO: 300.13
 SF: 300.13
 AQ: 1.00

*** ACQUISITION PARAMETERS ***
 NAME: H1-001
 DATE: 11/11/88
 TIME: 10:30
 INSTR: NMR
 PULPROG: zgpg30
 PROCNO: 1
 F2: 300.13
 F1: 300.13
 AQ: 1.00
 SFO: 300.13
 SF: 300.13
 AQ: 1.00
 SFO: 300.13
 SF: 300.13
 AQ: 1.00
 SFO: 300.13
 SF: 300.13
 AQ: 1.00



MASS SPECTRUM

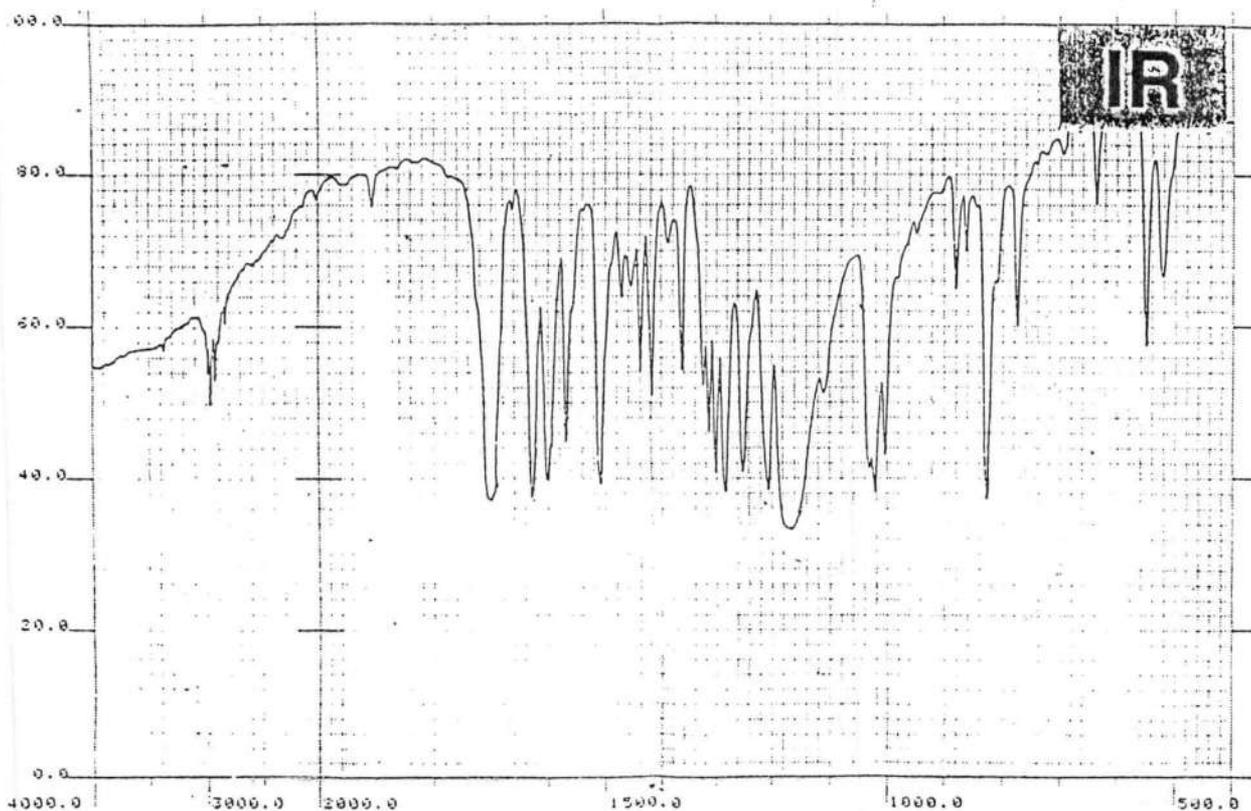
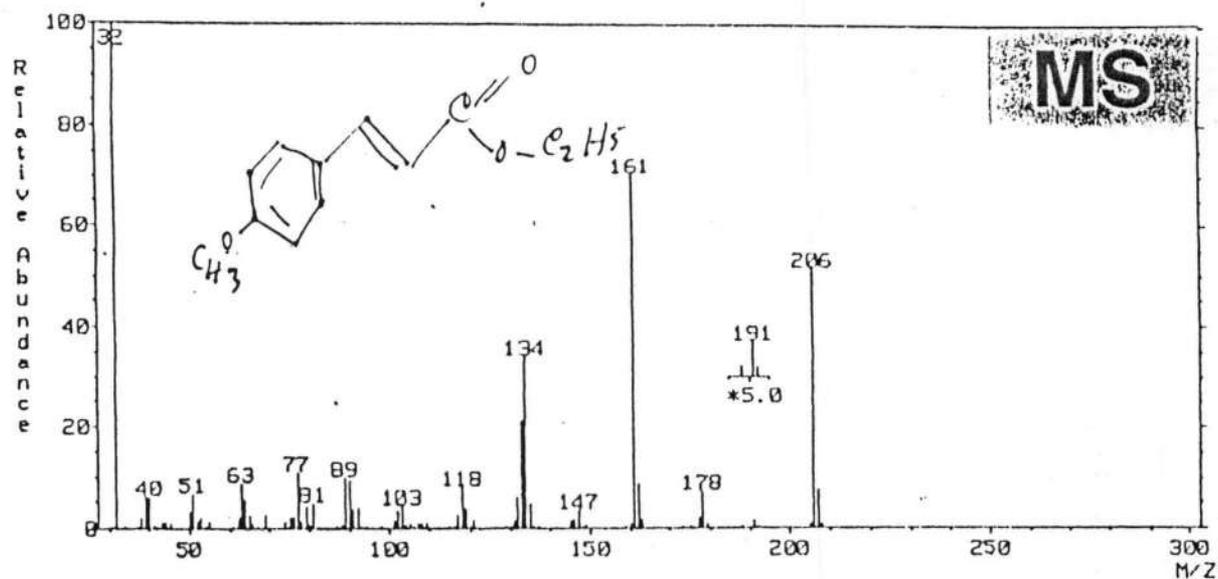
Data File: KENCUR

18-JAN-94 15:29

Sample: METOKSI ETIL SINAMIT ?

RT 1'29" EI (Pos.) GC 1.4c BP: m/z 32.0000 Int. 88.2156 Lv 0.00

Scan (90)



LAMPIRAN 2 : Hasil Pengamatan Suhu Rektal

Dosis Obat	Waktu Pengamatan	u l a n g a n					
		1	2	3	4	5	6
P0	Ta	38,0	37,5	37,4	37,6	37,7	37,7
	T0	38,0	37,6	37,4	37,6	37,8	37,7
	T1	38,2	37,8	37,4	37,7	37,8	37,8
	T2	38,0	37,6	37,5	37,5	37,7	37,8
	T3	38,0	37,5	37,5	37,5	37,7	37,9
	T4	38,0	37,5	37,5	37,5	37,7	37,9
	T5	38,1	37,4	37,5	37,3	37,6	37,9
	T6	38,1	37,4	37,7	37,4	37,8	37,9
	T7	38,1	37,4	37,7	37,4	37,9	37,9
	T8	38,1	37,4	37,7	37,5	37,9	38,0
	T9	38,2	37,4	37,7			
T10	38,3	37,4	37,7				
P1	Ta	37,5	37,1				
	T0	37,7	37,4				
	T1	38,1	38				
	T2	38,1					
	T3	38,1					
	T4	38,2					
	T5	38					
	T6						
	T7						
	T8						
T9							

LAMPIRAN 3 : RATA-RATA HASIL PENGAMATAN

Perlakuan	Waktu Pengamatan	$\bar{x} \pm SD$
P0	Ta	37,650 \pm 0,207
	T0	37,683 \pm 0,204
	T1	37,783 \pm 0,256
	T2	37,683 \pm 0,210
	T3	37,683 \pm 0,220
	T4	37,683 \pm 0,223
	T5	37,633 \pm 0,308
	T6	37,717 \pm 0,279
	T7	37,773 \pm 0,307
	T8	37,767 \pm 0,208
	T9	37,783 \pm 0,306
T10	37,817 \pm 0,331	
P1	Ta	37,300 \pm 0,141
	T0	37,550 \pm 0,122
	T1	
	T2	
	T3	
	T4	
P2	T5	
	T6	
	T7	
	T8	
	T9	
	T10	
	T11	
	T12	
	T13	
	T14	

LAMPIRAN 4 : Sidik ragam hubungan antara petak utama
(dosis obat) dengan anak petak (waktu pengamatan)

SK	d.b	JK	KT	F hit	F tab	
					5%	1%
analisis petak utama: perlakuan A sisa (a)	4 25	23,96597 15,32319	5,9915 0,6129	** 9,7752	2,76	4,18
total (1)	29	39,28916				
analisis anak utama: perlakuan B	11	72,93033	6,63003	** 166,176	1,832	2,333
interaksi A x B sisa (b)	44 275	17,5687 10,97181	0,3993 0,03990	** 10,008	1,445	1,663
total (2)	359	140,76				

$$FK = \frac{13753,9^2}{5 \times 12 \times 6} = \frac{189169765,2}{360} = 525471,57$$

$$JKA = \frac{(2715,7^2 + 2771^2 + 2756,3^2 + 2757,9^2 + 2753^2) - FK}{12 \times 6}$$

$$\frac{37835678,59}{12} - FK = 3923,96597$$

$$JKT1 = \frac{(457,1^2 + 449,9^2 + \dots + 459,6^2) - FK}{12}$$

$$\frac{6306130,31}{12} - FK = 39,28916$$

$$12$$

$$JKS_a = JKT1 - JKA = 15,32319$$

$$JKB = \frac{(1121,2^2 + 1127,9^2 + \dots + 1168,7^2 - FK)}{30}$$

$$= 525544,5003 - FK = 72,93033$$

$$JKAB = \frac{(225,9^2 + 2261,1^2 + \dots + 235,2^2)}{6} - FK - JKA - JKB$$

$$= 114,465 - 23,96597 - 72,93033 = 17,5687$$

$$JKT2 = (38,0^2 + 37,5^2 + \dots + 39,4^2 + 39,2^2) - FK$$

$$= 525612,33 - 525471,57 = 140,76$$

$$JKS_b = JKT2 - JKT1 - JKB - JKAB$$

$$= 140,76 - 39,28916 - 72,93033 - 17,5687 = 10,97181$$

LAMPIRAN 6 : Uji BNT 5% untuk perbedaan tiap waktu pengamatan antar dosis

$$\text{galat baku beda} : \sqrt{\frac{2 \left[(s - 1) \text{KTSb} + \text{KTSa} \right]}{n.s}}$$

$$: 0,121$$

$$\text{BNT 5\%} : t(275) \times \text{galat baku beda}$$

$$: 1,96 \times 0,121$$

$$: 0,237$$

1. Selisih rata-rata waktu pengamatan Ta

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P2	X-P1	X-P4	X-P3	
a P0	37,650	*	*	*	*	0,237
b P3	37,350	0,417	0,350	0,317	0,300	
bc P4	37,333	0,117	0,050	0,173		
cd P1	37,300	0,100	0,033			
ed P2	37,233	0,067				

2. Selisih rata-rata waktu pengamatan T0

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P2	X-P1	X-P4	X-P3	
^a P0	37,683	0,216	0,133	0,066	0,016	0,237
^{ab} P3	37,667	0,200	0,117	0,050		
^{bc} P4	37,617	0,050	0,067			
^{cd} P1	37,550	0,083				
^{de} P2	37,467					

3. Selisih rata-rata waktu pengamatan T1

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P2	X-P1	X-P4	X-P3	
^a P3	38,267	*	*	0,005	0,016	0,237
^{ab} P4	38,233	0,487	0,267	0,016		
^{bc} P4	38,217	0,450	0,233			
^d P1	37,300	0,434	0,217			
^e P2	38,467	0,783				

4. Selisih rata-rata waktu pengamatan T2

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P0	X-P2	X-P4	X-P3	
a		*	*	*		
P1	38,333	0,650	0,333	0,250	0,183	0,237
b		*				
P3	38,150	0,467	0,150	0,067		
bc		*				
P4	38,083	0,400	0,083			
d		*				
P2	38,000	0,314				
e						
P0	38,467					

5. Selisih rata-rata waktu pengamatan T3

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P0	X-P4	X-P2	X-P3	
a		*	*	*	*	
P1	38,400	0,717	0,400	0,400	0,383	0,237
b		*				
P3	38,417	0,334	0,017	0,017		
bc		*				
P2	38,000	0,317	0,000			
cd		*				
P4	38,000	0,317				
e						
P0	37,683					

6. Selisih rata-rata waktu pengamatan T4

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P0	X-P4	X-P3	X-P2	
a		*	*	*	*	
P1	38,433	0,750	0,533	0,466	0,383	0,237
b		*				
P2	38,050	0,367	0,150	0,083		
bc		*				
P3	37,967	0,284	0,067			
cd						
P4	37,900	0,217				
de						
P0	37,683					

7. Selisih rata-rata waktu pengamatan T5

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P0	X-P4	X-P2	X-P3	
a		*	*	*	*	
P1	38,553	0,920	0,503	0,420	0,403	0,237
b		*				
P3	38,150	0,487	0,100	0,017		
bc		*				
P2	38,133	0,470	0,083			
cd		*				
P4	38,050	0,387				
e						
P0	37,633					

8. Selisih rata-rata waktu pengamatan T6

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P0	X-P4	X-P3	X-P2	
a		*	*			
P1	38.600	0,883	0,367	0,167	0,133	0,237
ab		*				
P2	38.467	0,750	0,234	0,047		
bc		*				
P3	38.433	0,716	0,200			
cd		*				
P4	38.233	0.516				
e						
P0	37.717					

9. Selisih rata-rata waktu pengamatan T7

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P0	X-P4	X-P2	X-P3	
a		*	*			
P1	38.750	0,977	0,295	0,050	0,050	0,237
ab		*	*			
P3	38.700	0,927	0,245	0,000		
bc		*				
P2	38.700	0,927	0,245			
d		*				
P4	38.455	0.682				
e						
P0	37.773					

10. Selisih rata-rata waktu pengamatan T8

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P0	X-P4	X-P1	X-P2	
a		*	*			
P2	39,000	1,233	0,227	0,083	0,033	0,237
ab		*				
P1	38,967	1,250	0,194	0,050		
bc		*				
P3	38,917	1,150	0,144			
cd		*				
P4	38,773	1,010				
e						
P0	37,767					

11. Selisih rata-rata waktu pengamatan T9

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P0	X-P3	X-P4	X-P2	
a		*	*	*		
P1	39,267	1,484	0,317	0,267	0,134	0,237
ab		*				
P2	39,133	1,350	0,183	0,133		
bc		*				
P4	39,000	1,217	0,050			
cd		*				
P3	38,950	1,167				
e						
P0	37,783					

12. Selisih rata-rata waktu pengamatan T10

dosis	X	b e d a				BNT 5%
		X-P0	X-P3	X-P2	X-P4	
a		*	*	*		
P1	39.483	1,666	0,400	0,283	0,283	0,237
b		*				
P4	39.200	1,383	0,117	0,000		
bc		*				
P2	39.200	1,383	0,177			
cd		*				
P3	30.083	1,266				
e						
P0	37.817					