

**UJI AKTIVITAS KAFEIN KOPI ARABIKA (*Coffea arabica*)
SEBAGAI *ADJUVANT* ANALGETIK PADA
MENCIT JANTAN DENGAN METODE
*WRITHING TEST***

SKRIPSI



**Oleh :
Nanda Ragil Baskoro
NIM. 19040088**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
2023**

**UJI AKTIVITAS KAFEIN KOPI ARABIKA (*Coffea arabica*)
SEBAGAI *ADJUVANT* ANALGETIK PADA
MENCIT JANTAN DENGAN METODE
*WRITHING TEST***

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)



Oleh :
Nanda Ragil Baskoro
NIM. 19040088

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS dr. SOEBANDI
2023**

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah diperiksa oleh pembimbing dan telah disetujui untuk mengikuti seminar hasil pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi

Jember, 28 Agustus 2023

Pembimbing Utama



apt. Sholihatil Hidayati, M. Farm

NIDN. 0509088601

Pembimbing Anggota



Aliyah Purwanti, M. Si

NIDN. 0709129002

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul "Uji Aktivitas Kafein Kopi Arabika (*Coffea arabica*) Sebagai *Adjuvant* Analgetik Pada Mencit Jantan Dengan Metode *Writhing Test*" telah diuji dan disahkan pada:

Hari : Senin

Tanggal : 25 September 2023

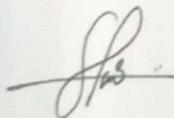
Tempat : Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr.
Soebandi.

Tim Penguji
Ketua Penguji,



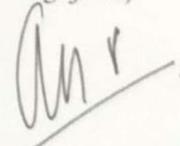
M. Rofik Usman, S.Si., M.Si
NIDN. 0705019003

Penguji II,



apt. Sholihatil Hidayati, M.Farm
NIDN. 0509088601

Penguji III,



Alivah Purwanti, M.Si.
NIDN. 0709129002

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas dr. Soebandi



apt. Lindawati Seryaningrum, M.Farm
NIDN. 0703068903

PERNYATAAN ORISINILITAS SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nanda Ragil Baskoro

NIM : 19040088

Program Studi : Sarjana Farmasi

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau hasil penelitian orang lain.

Apabila kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya.

Jember, 28 Agustus 2023



Nanda Ragil Baskoro
19040088

SKRIPSI
UJI AKTIVITAS KAFEIN KOPI ARABIKA (*Coffea arabica*)
SEBAGAI *ADJUVANT* ANALGETIK PADA
MENCIT JANTAN DENGAN METODE
WRITHING TEST

Oleh :
Nanda Ragil Baskoro
Nim: 19040088

Dosen Pembimbing Utama : apt. Sholihatil Hidayati, M. Farm
Dosen Pembimbing Anggota : Aliyah Purwanti, M. Si

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan mengucapkan syukur alhamdulillah kepada Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW, Skripsi ini saya persembahkan untuk orang-orang terdekat yang saya sayangi:

1. Ayahanda Abd. Kholiq dan Ibunda Sri Wedari yang senantiasa memberi support, motivasi, nasehat, dan doa yang mengiringi setiap langkah keberhasilan penulis.
2. Seluruh keluarga besar yang telah memberi motivasi dan doa.
3. Livia wulandari yang terkasih, senantiasa selalu memberi support dan doa.
4. Terima kasih kepada seluruh pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.
5. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu hanya doa yang dapat penulis panjatkan semoga kebaikan dan dukungan yang diberikan semoga mendapat balasan Tuhan Yang Maha Esa.

MOTTO

“ Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

(Al-Baqarah : 286)

“ Hidup itu memang terkadang rumit, namun serumit apapun kehidupan ini tetap harus kita jalani, karena Allah punya rencana di balik semua ini”

(Jefri Al Buchori)

ABSTRAK

Baskoro, Nanda Ragil* Hidayati, Sholihatil** Purwanti, Aliyah***. Uji aktivitas kafein kopi arabika (*coffea arabica*) sebagai *adjuvant* analgetik pada mencit jantan dengan metode *Writhing test*. Skripsi. Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi.

Nyeri merupakan suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, Rasa nyeri bisa terjadi karena adanya inflamasi atau peradangan di dalam tubuh. Obat nyeri yang saat ini sering digunakan adalah *non steroidalantiinflammatory drugs* (NSAIDs) Kafein merupakan suatu senyawa hasil dari metabolisme sekunder golongan alkaloid dari tanaman kopi. Kafein biasanya ditambahkan dalam beberapa analgetik (*adjuvant*), seperti paracetamol, ibuprofen, dan aspirin karena dapat meningkatkan efikasi dari analgetik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui aktivitas kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) sebagai *adjuvant* analgetik pada mencit jantan dengan menggunakan metode *writhing test*. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *true experimental* dengan metode *writhing test*. Hasil dari perhitungan rata-rata % proteksi kelompok Na-diklofenak adalah $73,00\% \pm 2,14$ untuk kelompok Kafein sebesar $64,12\% \pm 4,10$ kelompok Na-diklofenak + Kafein sebesar $77,61\% \pm 4,09$ kelompok Ibuprofen sebesar $71,93\% \pm 3,36$ dan kelompok Ibuprofen + Kafein sebesar $74,60\% \pm 2,63$. Berdasarkan hasil tersebut, menunjukkan bahwa penambahan kafein pada senyawa analgetik yaitu Na-diklofenak dan Ibuprofen dapat meningkatkan nilai rata-rata persen proteksi dimana semakin tinggi nilai persen proteksi akan semakin efektif untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit tanpa menghilangkan kesadaran. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) memiliki aktivitas sebagai *Adjuvant* analgetik.

Kata Kunci: Analgetik, Ekstrak Biji Kopi, Kafein, Na-Diklofenak

* Peneliti

** Pembimbing utama

*** Pembimbing anggota

ABSTRACT

Baskoro, Nanda Ragil* Hidayati, Sholihatil** Purwanti, Aliyah***. Test of caffeine activity of arabica coffee (*coffea arabica*) as an analgesic adjuvant in male mice by Writhing test method. Thesis. Bachelor of Pharmacy Study Program, Faculty of Health Sciences, Dr. Soebandi University.

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience, pain can occur due to inflammation or inflammation in the body. Pain medications that are currently often used are non-steroidalantiinflammatory drugs (NSAIDs) Caffeine is a compound resulting from the secondary metabolism of the alkaloid group of coffee plants. Caffeine is usually added in some analgesics (adjuvant), such as paracetamol, ibuprofren, and aspirin because it can increase the efficacy of analgesics. The purpose of this study was to determine the activity of caffeine in Arabica coffee (*Coffea arabica*) as an analgesic adjuvant in male mice using the writhing test method. The method used in this research is true experimental with writhing test method. The results of the calculation of the average % protection of the Na-diclofenac group were $73.00\% \pm 2.14$ for the Caffeine group of $64.12\% \pm 4.10$ Na-diclofenac + Caffeine group of $77.61\% \pm 4.09$ Ibuprofen group of $71.93\% \pm 3.36$ and Ibuprofen + Caffeine group of $74.60\% \pm 2.63$. Based on these results, it shows that the addition of caffeine to analgesic compounds, namely Na-diclofenac and Ibuprofen, can increase the average value of percent protection where the higher the percent protection value, the more effective it will be to reduce or eliminate pain without losing consciousness. Thus it can be concluded that caffeine of arabica coffee (*Coffea arabica*) has activity as an analgesic adjuvant.

Keywords: Analgesic, Coffee Bean Extract, Caffeine, Na-Diclofenac

* Researcher

** Main supervisor

*** Member supervisor

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Tuhan Yang Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya semata sehingga penulis mampu menyelesaikan penyusunan proposal skripsi dengan judul “Uji Aktivitas Kafein Kopi Arabika (*Coffea arabica*) Sebagai *Adjuvant* Analgetik Pada Mencit Jantan Dengan Metode *Writhing Test*”.

Penyusunan skripsi ini adalah untuk memenuhi salah satu persyaratan menyelesaikan Pendidikan Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi. Penyusunannya dapat terlaksana dengan baik berkat dukungan dari banyak pihak.

Untuk itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Andi Eka Pranata, S.ST, S.Kep., Ns. M.Kes. selaku Rektor Universitas dr. Soebandi;
2. apt. Lindawati Setyaningrum, M.Farm selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi;
3. apt. Dhina Ayu Susanti, S.Farm., M.Kes. selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas dr. Soebandi;
4. M. Rofik Usman, S.Si.,M.Si selaku Ketua Penguji.
5. apt. Sholihatil Hidayati, M.Farm. selaku dosen pembimbing utama;
6. Aliyah Purwanti, M.Si selaku dosen pembimbing anggota;

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan di masa mendatang.

Jember, 28 Agustus 2023

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN JUDUL DALAM.....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN ORISINILITAS SKRIPSI.....	v
HALAMAN PEMBIMBING SKRIPSI	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
MOTTO	viii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	4
1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti Lain.....	4
1.4.3 Manfaat Bagi Pendidikan	4
1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat.....	4
1.5 Keaslian Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tanaman Kopi	6
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Kopi Arabika (<i>Coffea arabica</i>).....	7
2.1.2 Morfologi Tanaman Kopi Arabika (<i>Coffea arabica</i>)	8

2.1.3	Kandungan Kimia.....	11
2.1.4	Manfaat Kopi Arabika (<i>Coffea arabica</i>)	13
2.2	Isolasi.....	14
2.3	Ekstraksi cair-cair	14
2.4	Nyeri	15
2.4.1	Definisi Nyeri	15
2.4.2	Teori Nyeri.....	16
2.4.3	Klasifikasi Nyeri	17
2.4.4	Patofisiologi Nyeri.....	19
2.4.5	Mekanisme Nyeri.....	21
2.5	Analgetik.....	22
2.5.1	Definisi Analgetik.....	22
2.5.2	Mekanisme Analgetik	23
2.5.3	Golongan Analgetik.....	24
2.6	Tinjauan <i>Adjuvant</i>	26
2.7	NSAID	28
2.7.1	Mekanisme NSAID	29
2.7.2	Ibuprofen.....	30
2.7.3	Na-diklofenak	31
2.8	Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	33
2.8.1	Klasifikasi Mencit (<i>Mus musculus</i>)	33
2.8.2	Perlakuan Terhadap Mencit	34
2.8.3	Perlakuan Terhadap Mencit	34
2.9	Pengujian Analgetik.....	37
2.9.1	Metode geliat (<i>writhing test</i>)	37
2.9.2	Metode Randall-Selitto (<i>paw pressure test</i>)	38
2.9.3	Metode Rangsangan Panas	39
2.10	Induksi Asam Asetat.....	40
	BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	42
3.1	Kerangka Konseptual.....	42
3.2	Hipotesis Penelitian	43
	BAB 4 METODE PENELITIAN	44
4.1	Desain Penelitian	44

4.2 Populasi dan Sampel.....	44
4.2.1 Populasi.....	44
4.2.2 Sampel	44
4.3 Variabel Penelitian.....	45
4.4 Tempat Penelitian	45
4.5 Waktu Penelitian.....	45
4.6 Definisi Operasional	45
4.7 Pengumpulan Data.....	47
4.7.1 Teknik pengumpulan data.....	47
4.7.2 Uji aktivitas analgetik	50
4.8 Pengolahan dan Analisa Data	52
4.8.1 Pengolahan Data	52
4.8.2 Analisa Data.....	52
4.8.3 Etika Penelitian.....	53
BAB V HASIL PENGAMATAN.....	54
5.1 Determinasi Tanaman	54
5.2 Hasil Kafein dari Biji Kopi Arabika (<i>Coffea Arabica</i>).....	54
5.3 Hasil Uji Aktivitas Analgetik.....	55
5.3.1 Jumlah Geliat Mencit	55
5.3.2 Uji Normalitas dan Homogenitas.....	57
5.3.3 Persen Proteksi Daya Analgetik Kafein Kopi Arabika	57
5.3.4 <i>POST HOC</i> LSD	58
BAB 6 PEMBAHASAN.....	59
6.1 Determinasi Tanaman	59
6.2 Uji Analgetik Dengan Metode Writhing Test.....	59
6.3 Persen Proteksi Daya Analgetik.....	62
6.4 Dosis Yang Paling Efektif Memberikan Efek Analgetik	63
BAB 7 KESIMPULAN	65
7.1 Kesimpulan	65
7.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA.....	67

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian	5
Tabel 4.1 Definisi Operasional	46
Tabel 4.2 Kelompok Perlakuan	50
Tabel 5.1 Perhitungan nilai %rendemen.....	54
Tabel 5.2 Jumlah geliat pada setiap kelompok mencit	56
Tabel 5.3 Proteksi daya Analgetik Kafein Kopi Arabika	57
Tabel 5.4 Uji Normalitas dan Homogenitas	58
Tabel 5.5 Hasil <i>POST HOC LSD</i>	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Tanaman Kopi Arabika (<i>Coffea arabica</i>).....	7
Gambar 2.2	Akar Kopi Arabika.....	8
Gambar 2.3	Batang Kopi Arabika	8
Gambar 2.4	Daun Kopi Arabika.....	9
Gambar 2.5	Bunga Kopi Arabika	9
Gambar 2.6	Buah Kopi Arabika	10
Gambar 2.7	Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	33
Gambar 2.8	Perlakuan Mencit	34
Gambar 2.9	Rute Peroral.....	35
Gambar 2.10	Rute Subkutan	35
Gambar 2.11	Rute Intramuskular.....	36
Gambar 2.12	Rute Intra Peritoneal	36
Gambar 2.13	Rute Subplantar.....	37
Gambar 2.14	Metode Geliat	38
Gambar 2.15	Metode Randall-Selitto	39
Gambar 2.16	Metode <i>Hot Plate</i>	39
Gambar 2.17	Struktur Kimia Asam Asetat.....	40
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual.....	42

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, serta berkaitan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau yang berpotensi menimbulkan kerusakan jaringan (Kumar dan Elavarasi, 2016). Rasa nyeri timbul karena adanya rangsangan mekanis ataupun kimiawi yang dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan dan melepaskan zat-zat tertentu yang juga disebut sebagai mediator (perantara) nyeri seperti bradikinin, histamin, serotonin, dan prostaglandin (Dewi, 2014). Rasa nyeri biasanya dirasakan pada penderita penyakit kanker sebanyak 12.7 juta atau sekitar 5% dari penduduk Indonesia, nyeri rematik 23,6 juta sekitar 31,3%, nyeri punggung bawah (LBP) sebanyak 40%, dimana prevalensi penduduk pada laki-laki yaitu sebanyak 18,2% sedangkan pada wanita sebanyak 13,6% dari jumlah penduduk Indonesia (Tanjung, 2016).

Rasa nyeri bisa terjadi karena adanya inflamasi atau peradangan di dalam tubuh. Inflamasi sendiri dapat didefinisikan sebagai peradangan yang berasal dari reaksi cedera dan terjadi karena adanya invasi yang berkaitan dengan pembengkakan serta rasa sakit. Prostaglandin merupakan mediator utama pada proses terjadinya peradangan, mediator ini muncul dan menyebabkan beberapa reaksi seperti vasodilatasi, edema, kemerahan, dan nyeri (Barkley, 2014).

Obat nyeri yang saat ini sering digunakan adalah *non-steroidal antiinflammatory drugs* (NSAIDs), opioid, dan antidepresan. NSAIDs adalah obat yang sering digunakan dalam terapi karena mempunyai efek obat dan antiinflamasi sekaligus (Sigh *et al.*, 2015).

Kafein merupakan suatu senyawa hasil dari metabolisme sekunder golongan alkaloid dari tanaman kopi, memiliki rasa yang pahit, dan secara struktur termasuk senyawa alkaloid derivat xantin yang mengandung gugus metil. Kafein biasanya ditambahkan dalam beberapa analgetik (*adjuvant*), seperti paracetamol, ibuprofen, dan aspirin karena dapat meningkatkan efikasi dari analgetik (Fajriana dan Fajriati, 2018). Penggunaan obat ini semakin meningkat sehingga penggunaannya menjadi penting untuk diawasi sehingga menjamin pencapaian efek yang terjadi secara maksimal (Yulyarti *et al.*, 2018).

Salah satu tumbuhan yang memiliki kandungan senyawa kafein adalah kopi, baik itu kopi arabika (*Coffea arabica*) maupun kopi robusta (*Coffea canephora*) (Virgita, 2013). Biji kopi arabika (*Coffea arabica*) merupakan jenis biji kopi yang lebih digemari di dunia, karena banyak dan mudah ditemukan di masyarakat luas, serta harganya yang lebih murah dibandingkan kopi robusta (Rahardjo, 2012). Tanaman kopi arabika (*Coffea arabica*) juga dikenal sebagai produk hasil perkebunan yang tumbuh baik di daerah tropis dan subtropis (Rahardjo, 2012). Kandungan kimia yang terdapat didalam kopi arabika (*Coffea arabica*) salah satunya adalah kandungan kafein didalamnya (Nafisa, 2020). Menurut Fajrina (2018) kandungan kafein pada kopi arabika yaitu sebanyak 1,33%.

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan uji aktivitas analgetik perifer golongan oxicam dengan menggunakan kombinasi kafein yang menunjukkan bahwa kafein secara efektif dapat meningkatkan aksi analgetik perifer meloxicam bila digabungkan dalam komposisi farmasi (Syrofa *et al.*, 2020).

Sejak abad ke-17 orang telah dapat memisahkan berbagai jenis senyawa dari

sumber-sumber organik (Lenny, 2006). Senyawa-senyawa tersebut dapat berupa senyawa metabolit primer dan senyawa metabolit sekunder. Isolasi yaitu proses pengambilan atau pemisahan senyawa bahan alam dengan menggunakan pelarut yang sesuai (Djamal, 2008).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui aktivitas kafein dari kopi arabika (*coffea arabica*) sebagai *adjuvant* analgetik. Metode yang dilakukan dalam penelitian ini adalah metode geliat atau *writhing test* yaitu dengan melihat adanya efek proteksi terhadap rasa sakit akibat pemeberian asam asetat secara intraperitonal pada mencit percobaan.. Efek proteksi ditujukan karena nyeri yang terjadi pada mencit adalah nyeri viseral dimana penghantaran nyeri lebih lambat dan terjadi secara berkesinambungan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) memiliki aktivitas sebagai *adjuvant* analgetik pada mencit jantan dengan menggunakan metode *Writhing Test* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) sebagai *adjuvant* analgetik pada mencit jantan dengan menggunakan metode *Writhing Test*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk menganalisis persen proteksi dari kafein tanaman kopi arabika (*Coffea arabica*) sebagai *adjuvant* analgetik

pada mencit jantan dengan metode *Writhing Test*.

1.4 Manfaat Penelitian

Dengan diadakan hasil penelitian ini diharapkan mendapat beberapa manfaat, Adapun manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Dapat menambah pengalaman dan juga pengetahuan baru khususnya dalam mengetahui aktivitas analgetik kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) sebagai *adjuvant* analgetik pada mencit mencit jantan dengan menggunakan metode *Writhing Test*

1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Sebagai sumber informasi dan referensi yang dapat dijadikan bahan pertimbangan dalam melakukan penelitian uji aktivitas kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) sebagai *adjuvant* analgetik.

1.4.3 Manfaat Bagi Pendidikan

Melalui penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan lebih luas bagi civitas akademika serta menambah referensi bagi Pendidikan ilmu Kesehatan mengenai aktivitas kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) sebagai *adjuvant* analgetik pada mencit putih jantan dengan metode *writhing test*.

1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat

Melalui penelitian ini diharapkan dapat menjadi wawasan pengetahuan kepada masyarakat bahwa kafein pada kopi arabika (*Coffea arabica*) sebagai *adjuvant* analgetik memiliki khasiat sebagai analgetik.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

Penelitian	Persamaan	Perbedaan
Noviza <i>et al.</i> , 2018	<ul style="list-style-type: none"> a. Pengujian antipiretik b. Perbandingan antara ibuprofen dengan campuran ibuprofen dan kain 	<ul style="list-style-type: none"> a. Kafein yang digunakan pada jurnal kafein sintesis, pada penelitian menggunakan kafein alami b. Hewan percobaan yang digunakan pada jurnal yaitu tikus, pada penelitian menggunakan mencit c. Pada jurnal Induksi larutan pepton 5%, pada penelitian ini induksi asam asetat 1%
Anna syrofa <i>et.al.</i> , 2016	<ul style="list-style-type: none"> a. Menggunakan metode geliat (<i>writhing test</i>) b. Kontrol +yang digunakan Na-diklofenak 	<ul style="list-style-type: none"> a. Menggunakan kafein sintesis,pada penelitian menggunakan kafein alami b. Jurnal menggunakan induksi asam asetat 0,6% ,pada penelitian induksi asam asetat 1% c. Obat yang digunakan di jurnal golongan oxicam,pada penelitian menggunakan obat ibuprofen
Scott <i>et al.</i> , 2017	<ul style="list-style-type: none"> a. Melihat aktivitas analgetik kafein + NSAID 	<ul style="list-style-type: none"> a. Menggunakan kafein sintesis b. Analisis dan monitoring efektivitas kafein + opioid pada manusia

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Kopi

Kopi merupakan salah satu jenis tanaman perkebunan yang sudah lama dibudidayakan dan memiliki nilai ekonomis yang lumayan tinggi. Kopi berasal dari Afrika, yaitu daerah pegunungan di Etopia. Namun, kopi sendiri baru dikenal oleh masyarakat dunia setelah tanaman tersebut dikembangkan di luar daerah asalnya, yaitu Yaman di bagian selatan Arab (Rahardjo, 2012).

Kopi masuk ke wilayah Indonesia pada tahun 1696 dibawa oleh Belanda dari Malabar, India ke Jawa dan ditanam di perkebunan Kedawung, Jakarta. Tetapi pembudidayaan ini gagal dikarenakan terjadi gempa dan banjir. Tahun, 1699 Belanda kembali mendatangkan stek pohon kopi dari Malbar, kopi yang ditanam di Indonesia menghasilkan kualitas sangat baik hal ini diketahui dari sampel kopi yang diteliti di Amsterdam. Biji kopi yang dikembangkan di pulau Jawa dijadikan bibit untuk perkebunan di seluruh wilayah Indonesia (Afriliana, 2018).

Kopi ini ditanam pada dataran tinggi yang memiliki iklim kering sekitar 1350-1850 meter dari permukaan laut, sedangkan di Indonesia kopi ini dapat tumbuh subur di daerah tinggi sampai ketinggian 1200 meter di atas permukaan laut (Cahyono, 2011). Biji kopi dari dua tempat yang berbeda biasanya memiliki karakter yang berbeda, baik dari aroma (dari aroma jeruk sampai aroma tanah), kandungan kafein, rasa dan tingkat keasaman. Ciri-ciri ini tergantung pada tempat tumbuhan kopi itu tumbuh, proses produksi dan perbedaan genetika subspecies kopi (Cahyono, 2011).

2.1.1 Klasifikasi Tanaman Kopi Arabika (*Coffea arabica*)



Sumber : (Rahardjo, 2012)

Gambar 2.1 Tanaman Kopi Arabika (*Coffea arabica*)

Adapun klasifikasi tanaman kopi arabika yang digunakan pada penelitian ini sebagai berikut :

- Kingdom : Plantae
- Divisi : Tracheophyta
- Kelas : Magnoliopsida
- Suku : Rubiaceae
- Marga : Coffea
- Spesies : *Coffea Arabica L.* (Hasrianti, 2017).

Kopi arabika merupakan kopi yang paling banyak dikembangkan di dunia maupun di Indonesia khususnya. Kopi ini ditanam pada dataran tinggi yang memiliki iklim kering sekitar 1350-1850 meter dari permukaan laut. Sedangkan di Indonesia sendiri kopi ini dapat tumbuh subur di daerah tinggi sampai ketinggian 1200 meter di atas permukaan laut. Jenis kopi ini cenderung tidak tahan serangan penyakit karat daun (*Hemileia vastatrix*), namun kopi ini memiliki tingkat aroma dan rasa yang kuat (Cahyono, 2012).

2.1.2 Morfologi Tanaman Kopi Arabika (*Coffea arabica*)

Morfologi tanaman kopi secara garis besar dapat dikelompokkan menjadi beberapa bagian yaitu sebagai berikut :

a. Akar



Sumber : (Prastowo *et al.*, 2010)
Gambar 2.2 Akar Kopi Arabika

Tanaman kopi memiliki sistem perakaran tunggang yang tidak rebah, perakaran tanaman kopi relatif dangkal, lebih dari 90% dari berat akar terdapat lapisan tanah 0-30 cm (Najiyati dan Danarti, 2012).

b. Batang



Sumber : (Arief *et al.*, 2011).
Gambar 2.3 Batang Kopi Arabika

Batang tanaman kopi merupakan tumbuhan berkayu, tumbuh tegak ke atas dan berwarna putih keabu-abuan. Pada batang terdiri dari 2 macam tunas yaitu tunas seri (tunas reproduksi) yang tumbuh searah dengan tempat asalnya dan tunas legitim yang hanya dapat tumbuh

sekali dengan arah tumbuh membentuk sudut nyata dengan tempat aslinya (Arief *et al.*, 2011).

c. Daun



Sumber: (Hiwot, 2011)

Gambar 2.4 Daun Kopi Arabika

Daun kopi Arabika berwarna hijau gelap dan dengan lapisan lilin mengkilap. Daun ini memiliki panjang empat hingga enam inci dan juga berbentuk oval atau lonjong. Daun kopi Arabika juga merupakan daun sederhana dengan tangkai yang pendek dengan masa pakai daun kopi Arabika adalah kurang dari satu tahun. Pohon kopi Arabika memiliki susunan daun bilateral, yang berarti bahwa dua daun tumbuh dari batang berlawanan satu sama lain (Hiwot, 2011).

d. Bunga



Sumber : (Prastowo *et al.*, 2010).

Gambar 2.5 Bunga Kopi Arabika

Bunga kopi Arabika memiliki mahkota yang berukuran kecil, kelopak bunga berwarna hijau, dan pangkalnya menutupi bakal buah yang mengandung dua bakal biji. Benang sari pada bunga ini terdiri dari 5-7 tangkai yang berukuran pendek. Kopi Arabika umumnya akan mulai berbunga setelah berumur ± 2 tahun. Mula-mula bunga ini keluar dari ketiak daun yang terletak pada batang utama atau cabang reproduksi. Bunga yang jumlahnya banyak akan keluar dari ketiak daun yang terletak pada cabang primer.

Bunga ini berasal dari kuncup-kuncup sekunder dan reproduktif yang berubah fungsinya menjadi kuncup bunga. Kuncup bunga kemudian berkembang menjadi bunga secara serempak dan bergerombol (Budiman, 2012).

e. Buah dan biji



Sumber : (Rahardjo, 2012).

Gambar 2.6 Buah Kopi Arabika

Buah kopi juga memiliki karakteristik yang membedakan dengan biji kopi lainnya. Secara umum, karakteristik yang menonjol yaitu bijinya yang agak bulat, lengkungan bijinya yang lebih tebal

dibandingkan kopi arabika dan garis tengah dari atas ke bawah hampir rata (Panggabean, 2011).

Buah tanaman kopi terdiri atas daging buah dan biji. Daging buah terdiri atas tiga lapisan, yaitu kulit luar (eksokarp), lapisan daging (mesokarp) dan lapisan kulit tanduk (endokarp) yang tipis tapi keras. Buah kopi umumnya mengandung dua butir biji, tetapi kadang hanya mengandung satu butir atau bahkan tidak berbiji sama sekali (Budiman dan Haryanto, 2012). Biji kopi terdiri dari kulit biji dan lembaga. Lembaga atau sering disebut endosperm merupakan bagian yang bisa dimanfaatkan sebagai bahan untuk membuat kopi (Tim Karya Tani Mandiri, 2010).

Daging buah terdiri atas 3 bagian yaitu lapisan kulit luar (eksokarp), lapisan daging (mesokarp), dan lapisan kulit tanduk (endokarp) yang tipis dan keras. Buah kopi menghasilkan dua butir biji tetapi da juga yang tidak menghasilkan biji atau hanya menghasilkan satu butir biji. Biji kopi terdiri atas kulit biji dan lembaga. Secara morfologi, biji kopi berbentuk bulat telur, berstekstur keras dan berwarna kotor (Najiyati dan Danarti, 2012).

2.1.3 Kandungan Kimia

Kopi arabika mempunyai banyak manfaat bagi kesehatan karena mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin serta senyawa golongan steroid dan terpenoid dengan berbagai

bioaktivitas seperti antioksidan, antidiabetes, antihipertensi, antivirus dan antibakteri (Ajhar dan Meilani, 2020).

Kulit kopi merupakan bagian terluar dari buah kopi yang memiliki kandungan pada bagian eksokarp, mesokarp dan kulit ari. Pada bagian kulit terluar (mesokarp), daging buah, dan kulit ari mengandung mineral (10,7%), serat (30,8%), protein (5,2%), karbohidrat (35%) kulit kopi juga mengandung senyawa kafein dan polifenol (Kurniawati, 2015). Polifenol adalah senyawa yang terdapat pada tumbuhan yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan diantara lain flavonoid, tannin, dan asam fenolik (Balasundram *et al.*, 2006). Warna merah pada kulit kopi mengandung senyawa antosianin, polifenol, vitamin C, dan betakaroten (Ariadi *et al.*, 2015).

Kafein dengan struktur kimia 1,3,7-trimethylxanthin merupakan alkaloid murni yang terkandung dalam biji kopi. Pengaruh fisiologis dari kafein diantaranya menstimulasi sistem saraf pusat, mempengaruhi secara akut kardiovaskular termasuk peningkatan tekanan darah dan sirkulasi katekolamin, kekakuan arteri, dan endothelium-dependent vasodilatasi. Kafein juga berdampak pada peningkatan laju metabolisme dan diuresis yang diasosiasikan dengan perkembangan penyakit kardivaskular (Ariadi *et al.*, 2015).

Kandungan kafein dalam kopi memiliki efek yang beragam pada setiap manusia. Beberapa orang akan mengalami efeknya secara langsung, sedangkan orang lain tidak merasakannya sama sekali. Hal ini terkait dengan sifat genetika yang dimiliki masing-masing individu terkait dengan

kemampuan metabolisme tubuh dalam mencerna kafein. Konsumsi kafein kadar rendah hingga sedang secara umum memberikan pengaruh peningkatan kewaspadaan, kapasitas belajar, dan memperbaiki kondisi mood. Sedangkan konsumsi kafein dalam dosis tinggi dapat menimbulkan pengaruh negatif bagi beberapa individu yang sensitif seperti cemas, takikardi, dan insomnia yang timbul 2-6 jam setelah pengkonsumsian kafein (Ariadi *et al.*, 2015).

Sebagian besar kafein diserap dalam lambung dan usus halus kemudian didistribusikan ke seluruh jaringan termasuk otak. Minuman yang berkafein banyak mengandung oksalat. Jika mengkonsumsi terlalu banyak oksalat, zat tersebut dapat bergabung dengan kalsium membentuk kalsium oksalat diginjal/kandung kemih (Yuliandari, 2015).

2.1.4 Manfaat Kopi Arabika (*Coffea arabica*)

Kopi memiliki manfaat untuk tubuh, yaitu :

- a. Salah satu dokter Cardiovasculer Institute di *Beth Israel Deaconess Medical Center, Murray Mittleman* mengatakan “riset menunjukkan bahwa minum kopi dapat menurunkan resiko diabetes tipe-2”. Para peneliti menyatakan komponen pada kopi dapat membantu metabolisme gula di dalam tubuh dapat mengurangiresiko terserang penyakit diabetes. Dari tiap cangkir kopi yang dikonsumsi setiap hari, para ahli mencatat resiko seseorang terserang penyakit gula ini berkurang sebanyak 7% (Anggreani, 2015).
- b. Mencegah gigi rusak. Komponen yang memberi kopi aroma dan rasa pahit, yaitu Trigonellin, di akui para peneliti italia memiliki zat anti

bakteri dan antilekat yang mencegah gigi berlubang (Indriani, 2012).

- c. Membangun stamina tubuh. Kafein memberi signal pada otak dan sistem syaraf untuk melakukan hal-hal secara berbeda. Penelitian menunjukkan dua cangkir kopi sanggup membangun stamina tubuh (Indriani, 2012).

2.2 Isolasi

Isolasi adalah proses pengambilan atau pemisahan senyawa bahan alam dengan menggunakan pelarut yang sesuai (Maulida *et al.*, 2016). Sejak abad ke-17 orang telah dapat memisahkan berbagai jenis senyawa dari sumber-sumber organik. Senyawa-senyawa tersebut dapat berupa senyawa metabolit primer dan senyawa metabolit sekunder (Lenny, 2006).

2.3 Ekstraksi Cair-Cair

Pada ekstraksi cair-cair, satu komponen bahan atau lebih dari suatu campuran dipisahkan dengan bantuan pelarut. Ekstraksi cair-cair terutama digunakan apabila pemisahan campuran dengan cara destilasi tidak mungkin dilakukan (misalnya karena pembentukan azeotrop atau karena kepekaannya terhadap panas) atau tidak ekonomis. Ekstraksi cair-cair selalu terdiri dari sedikitnya dua tahap, yaitu pencampuran secara intensif bahan ekstraksi dengan pelarut dan pemisahan kedua fase cair itu sesempurna mungkin (Marjoni, 2016).

Pada ekstraksi cair-cair, zat terlarut dipisahkan dari cairan pembawa (diluen) menggunakan pelarut cair. Campuran cairan pembawa dan pelarut ini adalah heterogen, jika dipisahkan terdapat 2 fase yaitu fase diluen (rafinat) dan fase pelarut (ekstrak). Perbedaan konsentrasi zat terlarut di dalam suatu fasa dengan konsentrasi

pada keadaan setimbang merupakan pendorong terjadinya pelarutan (pelepasan) zat terlarut dari larutan yang ada. Gaya dorong (*driving force*) yang menyebabkan terjadinya proses ekstraksi dapat ditentukan dengan mengukur jarak sistem dari kondisi setimbang (Indra Wibawa, 2012).

2.4 Nyeri

2.4.1 Definisi Nyeri

Nyeri didefinisikan oleh *Internasional Association for Study of Pain* (IASP) sebagai pengalaman sensorik dan emosional dengan keadaan tidak menyenangkan yang ada kaitannya dengan kerusakan jaringan yang bersifat timbul mendadak dengan waktu singkat yang dirasakan di tempat kerusakan. Rasa nyeri terlokalisasi pada bagian tubuh ataupun sering disebut istilah destruktif dimana jaringan terasa seperti di tusuk-tusuk, panas terbakar, melilit, perasaan takut dan mual (Judha, 2012). Nyeri merupakan kondisi berupa perasaan yang tidak menyenangkan, bersifat sangat subjektif. Perasaan nyeri pada setiap orang berbeda dalam hal skala ataupun tingkatannya, dan hanya orang tersebutlah yang dapat menjelaskan atau mengevaluasi rasa nyeri yang dialaminya (Tetty, 2015).

Analgetik atau rasa nyeri terjadi karena adanya inflamasi atau peradangan di dalam tubuh. Inflamasi merupakan peradangan yang berasal dari reaksi cedera dan terjadi karena adanya invasi yang berkaitan dengan pembengkakan serta rasa sakit. Prostaglandin merupakan mediator utama pada proses terjadinya peradangan, mediator ini muncul dan menyebabkan beberapa reaksi seperti vasodilatasi, edema, kemerahan, dan nyeri (Barkley,

2014). Secara umum nyeri adalah suatu rasa yang tidak nyaman, baik ringan maupun berat. Nyeri didefinisikan sebagai suatu keadaan yang mempengaruhi seorang dan eksistensinya diketahui bila seseorang pernah mengalaminya (Tetty, 2015).

2.4.2 Teori Nyeri

a. Teori Intensitas (*The Intensity Theory*)

Nyeri adalah hasil rangsangan yang berlebihan pada receptor. Setiap rangsangan sensori punya potensi untuk menimbulkan nyeri jika intensitasnya cukup kuat (Saifullah, 2015).

b. Teori Kontrol Pintu (*The Gate Control Theory*)

Teori gate control dari *Melzack* dan *Wall* (1965) menyatakan bahwa impuls nyeri dapat diatur dan dihambat oleh mekanisme pertahanan disepanjang system saraf pusat, dimana impuls nyeri dihantarkan saat sebuah pertahanan dibuka dan impuls dihambat saat sebuah pertahanan ditutup (Andarmoyo, 2013).

c. Teori Pola (*Pattern theory*)

Teori pola diperkenalkan oleh *Goldscheider* (1989), teori ini menjelaskan bahwa nyeri di sebabkan oleh berbagai reseptor sensori yang di rangsang oleh pola tertentu, dimana nyeri ini merupakan akibat dari stimulasi reseptor yang menghasilkan pola dari impuls saraf (Saifullah, 2015).

Teori pola adalah rangsangan nyeri masuk melalui akar ganglion dorsal medulla spinalis dan rangsangan aktifitas sel T. Hal ini mengakibatkan suatu respon yang merangsang bagian yang lebih tinggi yaitu korteks serebri dan menimbulkan persepsi, lalu otot berkontraksi sehingga menimbulkan nyeri. Persepsi dipengaruhi oleh modalitas respon dari reaksi sel T (Margono, 2014).

d. Endogenous Opiat Theory

Teori ini dikembangkan oleh Avron Goldstein, ia mengemukakan bahwa terdapat substansi seperti opiat yang terjadi selama alami didalam tubuh, substansi ini disebut endorphine yang mempengaruhi transmisi impuls yang diinterpretasikan sebagai nyeri. Endorphine mempengaruhi transmisi impuls yang diinterpretasikan sebagai nyeri. Endorphine kemungkinan bertindak sebagai neurotransmitter dan bisa juga neuromodulator yang dapat menghambat transmisi dari pesan nyeri (Hidayat, 2014).

2.4.3 Klasifikasi Nyeri

Klasifikasi berdasarkan asal, dibagi menjadi dua yaitu nonseseptif dan neuropatik. Nyeri nonseseptif terjadi karena adanya rangsangan yang mengenai kulit, tulang, sendi, otot, jaringan ikat dan lain-lain akibat aktivitas ataupun sensitivitas nosiseptor perifer. Nyeri neuropatik terjadi hasil dari suatu cedera pada struktur saraf sentral maupun perifer, termasuk nyeri yang susah diobati (Andarmoyo, 2013).

Klasifikasi berdasarkan lokasi dibedakan menjadi supervisial, viseral dalam, nyeri alih, dan radiasi. Nyeri supervisial terjadi penyebab stimulus

kulit yang berlokalisasi dan berlangsung sebentar sensasi tajam. Nyeri viseral dalam terjadi akibat rangsangan organ internal bersifat difusi dan dapat menyebar kesegala arah akibatnya timbul rasa tidak nyaman dengan gejala otot dan mual. Nyeri alih terjadi karena organ tidak memiliki reseptor nyeri, perbedaan antara sumber nyeri dengan letak rasa nyeri. Nyeri radiasi terjadi perluasan sensasi dari tempat awal cedera ke bagian tubuh yang lain (Sulistyo, 2013). Secara umum nyeri dibagi menjadi dua yaitu :

1. Nyeri Akut

Nyeri akut adalah nyeri yang timbul secara tiba-tiba dan cepat berkurang, tidak lebih dari 6 bulan dan ditandai adanya peningkatan tegangan otot (Aisyah, 2017). Nyeri Akut merupakan nyeri yang berlangsung dari beberapa detik hingga kurang dari 6 bulan biasanya dengan awitan tiba-tiba dan umumnya berkaitan dengan cedera fisik. Nyeri akut mengindikasikan bahwa kerusakan atau cedera telah terjadi. Jika kerusakan tidak lama terjadi dan tidak ada penyakit sistemik, nyeri akut biasanya menurun sejalan dengan terjadinya penyembuhan. Nyeri ini umumnya terjadi kurang dari enam bulan dan biasanya kurang dari satu bulan. Salah satu nyeri akut yang terjadi adalah nyeri pasca pembedahan (Meliala dan Suryamiharja, 2007).

2. Nyeri Kronik

Nyeri kronik yaitu nyeri yang timbulnya secara perlahan-lahan, biasanya berlangsung dalam waktu cukup lama yaitu lebih dari 6 bulan. Contohnya yaitu nyeri kronis terminal, sindroma nyeri kronis, nyeri psikosomatik (Aisyah, 2017). Nyeri kronik merupakan nyeri konstan atau intermitern yang menetap sepanjang suatu periode waktu. Nyeri ini berlangsung di luar

waktu penyembuhan yang diperkirakan dan sering tidak dapat dikaitkan dengan penyebab atau cedera fisik.

Nyeri kronik merupakan nyeri yang terus berlangsung melebihi waktu penyembuhan yang diharapkan untuk cedera jaringan. Nyeri ini dapat mengganggu pola tidur dan penampilan aktifitas anak yang menyebabkan penurunan nafsu makan dan depresi. Nyeri kronis dapat tidak memiliki awitan yang ditetapkan dengan tepat dan sering sulit untuk diobati karena biasanya nyeri ini sering tidak memberikan respon terhadap pengobatan yang diarahkan pada penyebabnya. Nyeri kronik ini juga sering di definisikan sebagai nyeri yang berlangsung selama enam bulan atau lebih, meskipun enam bulan merupakan suatu periode yang dapat berubah untuk membedakan nyeri akut dan nyeri kronis (Meliala dan Suryamiharja, 2007).

2.4.4 Patofisiologi Nyeri

Rangsangan nyeri diterima oleh nociceptor (reseptor nyeri) pada kulit, bisa intensitas tinggi maupun rendah seperti perenggangan dan suhu serta oleh lesi jaringan. Sel yang mengalami nekrosis (cedera) akan merilis K^+ dan protein intraseluler. Meningkatnya kadar K^+ ekstraseluler akan mengakibatkan saraf dari nociceptor terangsang, sedangkan protein pada beberapa keadaan akan memfiltrasi mikroorganisme sehingga menyebabkan peradangan atau inflamasi. Hal itu membuat mediator nyeri melepaskan leukotrien, prostaglandin E_2 , dan histamin yang akan memacu nosiseptor, akibatnya suatu rangsangan yang berbahaya dan tidak berbahaya dapat

menyebabkan nyeri. Selain itu, suatu cedera juga akan mengaktifkan faktor koagulasi akibatnya bradikinin dan serotonin akan mendorong dan merangsang nosiseptor. Jika sudah terjadi koagulasi, maka akan terjadi iskemia yang akan menyebabkan akumulasi K^+ ekstraseluler dan H^+ yang selanjutnya mengaktifkan nosiseptor (Bahrudin, 2017).

Histamin, bradikinin, dan prostaglandin E_2 memiliki efek pelebaran pada pembuluh darah dan juga akan meningkatkan elastisitasnya. Hal ini menyebabkan pembengkakan lokal, tekanan jaringan bertambah dan juga terjadi suatu rangsangan nosiseptor. Pada saat reseptor nyeri terangsang, maka akan melepaskan suatu ikatan peptida P (SP) dan gen kalsitonin terkait dengan peptida (CGRP), yang akan memacu proses inflamasi dan juga mengakibatkan pelebaran pembuluh darah dan meningkatkan elastisitas pembuluh darah. Perangsangan nosiseptor (reseptor nyeri) inilah yang akan menyebabkan penderita merasakan nyeri (Bahrudin, 2017).

Deskripsi mekanisme dasar terjadinya nyeri secara klasik dijelaskan dengan empat proses yaitu transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Transduksi adalah proses konversi energi dari rangsangan noksius (suhu, mekanik, kimia) menjadi energi listrik (impuls saraf) oleh reseptor sensorik untuk nyeri (nosiseptor). Sedangkan transmisi adalah proses penyampaian impuls saraf yang terjadi akibat adanya rangsangan di perifer ke pusat. Modulasi adalah proses pengaturan impuls yang di hantarkan yang dapat terjadi di setiap tingkat, namun biasanya diartikan sebagai pengaturan yang dilakukan oleh otak terhadap proses di kornu dorsalis medula spinalis.

Persepsi merupakan proses apresiasi atau pemahaman dari impuls saraf yang sampai ke sistem saraf pusat sebagai rasa nyeri (Miller, 2010).

Berdasarkan patofisiologinya, nyeri dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelompok yaitu nyeri nosiseptif yang terdiri dari nyeri somatik (yang timbul dari kulit, tulang, sendi, otot, atau jaringan) dan nyeri viseral (yang timbul dari organ-organ internal seperti usus besar atau pankreas) dan nyeri neuropatik yaitu nyeri kronik dimana ujung-ujung syaraf yang normal tidak mentransmisikan nyeri sehingga tidak mampu memberikan sensasi nyeri. Kebanyakan nyeri neuropatik sulit untuk diobati dikarenakan rasa sakitn yang tidak jelas (Taba, 2016).

2.4.5 Mekanisme Nyeri

Mekanisme timbulnya rasa nyeri didasari oleh proses multipel yaitu nosisepsi, sensitisasi perifer, perubahan fenotip, sensitisasi sentral, eksitabilitas ektopik, reorganisasi struktural, dan penurunan inhibisi. Antara stimulus cedera jaringan dan pengalaman subjektif nyeri terdapat empat proses tersendiri yaitu transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi (Bahrudin, 2017). Persepsi merupakan proses akhir dari rangkaian proses ketiga sebelumnya yang menghasilkan suatu perasaan subjektif yang dipengaruhi oleh kondisi individu seseorang. Selain itu persepsi juga dapat dipengaruhi oleh proses fisiologi dan emosi yang dirasakan oleh seseorang (Ikawati, 2011).

Deskripsi dari mekanisme terjadinya nyeri secara klasik dijelaskan dengan empat proses yaitu transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi.

Transduksi adalah proses konversi energi dari rangsangan noksius (suhu, mekanik, kimia) menjadi energi listrik (impuls saraf) oleh reseptor sensorik untuk nyeri (nosiseptor). Sedangkan transmisi adalah proses penyampaian impuls saraf yang terjadi akibat adanya rangsangan di perifer ke pusat. Modulasi adalah proses pengaturan impuls yang dihantarkan yang dapat terjadi di setiap tingkat, namun biasanya diartikan sebagai pengaturan yang dilakukan oleh otak terhadap proses di kornu dorsalis medula spinalis. Persepsi merupakan proses apresiasi atau pemahaman dari impuls saraf yang sampai ke sistem saraf pusat sebagai rasa nyeri (Miller, 2010).

2.5 Analgetik

2.5.1 Definisi Analgetik

Analgetik adalah suatu obat yang digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit atau obat-obat penghilang nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Obat ini digunakan untuk membantu meredakan sakit, sadar tidak sadar kita sering menggunakannya misalnya ketika sakit kepala atau sakit gigi, sakit setelah melahirkan dan merupakan salah satu komponen obat yang kita minum biasanya mengandung analgesik atau pereda nyeri (Nugroho, 2012).

Analgetik obat yang dapat mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri yang akan memberikan rasa nyaman pada orang yang menderita. Nyeri merupakan suatu pengalaman sensorik dan motorik yang tidak menyenangkan, berhubungan dengan adanya potensi kerusakan jaringan. Pada umumnya sekitar 90% analgetik mempunyai efek antipiretik (Pratiwi, 2013).

2.5.2 Mekanisme Analgetik

Mekanisme kerja analgetik ini adalah menghambat enzim siklooksigenase yang menyebabkan asam arakhidonat menjadi endoperoksida siklik. Endoperoksida siklik merupakan prazat dari prostaglandin, sehingga proses sintesa prostaglandin dipengaruhi. Sebagai efek samping yang paling umum terjadi dari analgetik golongan ini adalah gangguan saluran cerna, perdarahan saluran cerna, kerusakan hati, ginjal, retensi air, dan retensi natrium. Efek samping ini terjadi terutama pada penggunaan jangka panjang atau dalam dosis tinggi, biasanya obat yang kerjanya *triple action* yaitu bekerja sebagai analgetik, anti inflamasi, dan antipiretik digolongkan sebagai obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) (Taba, 2016).

Golongan obat analgetik bekerja dengan cara meningkatkan nilai ambang persepsi rasa sakit oleh penderita (Siswandono dan Widiandani, 2016). Menurut kerja farmakologinya, analgesik dibagi dalam dua kategori, yaitu analgetik golongan non-narkotik dan analgetik golongan narkotik. Analgetik non narkotik tidak mempengaruhi sistem saraf pusat atau menurunkan kesadaran, serta tidak menimbulkan ketagihan. Sedangkan analgetik narkotik digunakan khusus untuk menghalau nyeri hebat seperti pada fraktura dan kanker (Taba, 2016).

2.5.3 Golongan Analgetik

1. Analgetik Opioid

Analgetik narkotik juga dapat disebut sebagai opioda yaitu obat-obat yang daya kerjanya meniru opiod endogen dengan memperpanjang aktivitas dari reseptor-reseptor opiod. Tubuh dapat mensintesis zat-zat opiod yang bekerja secara khas di sistem saraf pusat terhadap reseptornya. Oleh karena itu, persepsi rasa nyeri dan respon emosional terhadap nyeri berubah atau dapat berkurang (Tjay dan Rahardja, 2013).

Obat ini bekerja pada SSP secara selektif sehingga dapat mempengaruhi kesadaran dan menimbulkan ketergantungan jika dikonsumsi dalam jangka panjang. Mekanisme obat ini yaitu dengan cara mengaktivasi reseptor opiod pada SSP yang dapat memberikan efek untuk mengurangi rasa nyeri. Aktivasi dari obat tersebut yang diperantarai oleh reseptor mu (μ) yang dapat menghasilkan efek analgetik pada SSP dan perifer (Nugroho, 2012). Adapun contoh dari obat analgetik opiod antara lain yaitu : morfin, kodein, fentanil, nalokson, nalorfi, metadon, tramadol, dan sebagainya. Pemberian dapat menggunakan dosis terapeutik morfin atau penggantinya yang berulang kali diberikan secara bertahap, ada efektivitas yang hilang atau disebut toleransi. Bersamaan dengan toleransi, maka akan menyebabkan efek ketergantungan pada fisik (Katzung, 2012).

2. Analgetik Perifer

Analgetik non narkotik (Analgetik perifer) merupakan golongan obat yang bekerja pada perifer dan sentral sistem saraf pusat. Analgesik tersebut biasa digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang ringan sampai moderat, sehingga sering juga disebut dengan analgetik ringan. Selain itu juga dapat digunakan untuk menurunkan suhu badan pada keadaan badan panas tinggi serta dapat digunakan sebagai anti radang untuk pengobatan rematik (Siswandono dan Widiandani, 2016).

Mekanisme kerja dari analgetik non narkotik (Analgetik perifer) salah satunya yaitu dapat menimbulkan efek analgetik dengan cara menghambat secara langsung dan selektif terhadap enzim-enzim yang ada pada sistem saraf pusat yang mengkatalisis biosintesis prostaglandin, seperti siklooksigenase, sehingga dapat mencegah sensitasi reseptor rasa sakit oleh mediator-mediator rasa sakit, seperti bradikinin, histamin, serotonin, prostasiklin, prostaglandin, ion-ion hidrogen dan kalium, yang dapat menimbulkan rangsangan rasa sakit secara mekanis atau secara kimiawi (Siswandono dan Widiandani, 2016).

Maka dari itu penggunaan dalam waktu terus-menerus tidak dianjurkan. Penggunaan pada wanita hamil dan menyusui, obat analgetika yang aman untuk digunakan hanyalah parasetamol sedangkan asetosal, salisilat, NSAID, dan metamizol dapat mengganggu pada perkembangan janin sehingga perlu dihindari

(Tjay, 2010).

Penggunaan obat ini tidak dapat menimbulkan ketagihan dan terkadang memberikan daya antipiretik dan juga antiradang, biasa diberikan untuk obat nyeri ringan hingga sedang dengan penyebab yang beraneka ragam seperti nyeri kepala, sendi, otot, gigi, perut, nyeri haid, benturan, dan kecelakaan (Tjay, 2010). Adapun beberapa obat yang dapat digunakan sebagai obat nyeri dengan pengobatan sendiri antara lain seperti Ibuprofen, Parasetamol, dan Aspirin (asetosal) (BPOM RI, 2015).

2.6 Tinjauan Adjuvant

Adjuvant berasal dari bahasa latin "*adjuvare*" yang berarti untuk menolong. Analgetik *adjuvant* dalam pelaksanaan nyeri yaitu ada beberapa *guidelines* dan *systematic review* menyatakan bahwa analgetik *adjuvant* yaitu antikonvulsan merupakan terapi lini pertama untuk terapi nyeri neuropatik. Gabapentin dan pregabalin merupakan lini pertama untuk nyeri neuropatik post herpetik dan neuropati diabetes. Sedangkan carbamazepine digunakan sebagai lini pertama untuk kasus neuralgia trigeminal. Lamotrigine, oxcarbazepine, topiramate, zonisamide, levetiracetam, dan asam valproat pada beberapa randomized controlled trial juga efektif untuk terapi nyeri neuropatik (Eisenberg dan Peterson, 2010).

Istilah 'analgetik *adjuvant*' awalnya diterapkan pada obat yang disetujui untuk indikasi selain nyeri tetapi berguna sebagai koanalgesik selama terapi opioid. Selama dua dekade terakhir, label tersebut menjadi keliru karena banyak obat memperoleh penerimaan sebagai analgesik primer dalam kondisi tertentu. Penunjukan terus diterima dalam pengaturan perawatan paliatif, bagaimanapun, di

mana manajemen nyeri biasanya melibatkan pemberian opioid.

Dalam pengaturan ini, analgetik *adjuvant* biasanya diberikan dengan opioid untuk meningkatkan kelegaan, mengobati nyeri refraktori, atau memungkinkan pengurangan dosis opioid untuk membatasi efek samping. Analgetik *adjuvant* harus dibedakan dari obat yang terutama untuk efek samping atau gejala lainnya. Mengingat kekhawatiran tentang polifarmasi pada orang yang sakit secara medis, biasanya masuk akal untuk mempertimbangkan analgesik adjuvan hanya setelah respons opioid dipastikan. Uji coba obat berurutan mungkin diperlukan untuk mengidentifikasi obat yang efektif, tetapi hanya satu obat yang harus ditambahkan pada satu waktu; obat yang tidak efektif harus dihentikan, dan sebagian besar pengobatan harus dimulai dengan dosis rendah dan peningkatan dosis bertahap. Analgetik *adjuvant* dapat dikategorikan berdasarkan penggunaan konvensionalnya (Lussier dan Beaulieu, 2010).

Analgetik *adjuvant* (ko-analgetik) adalah obat yang indikasi utamanya adalah pengelolaan kondisi medis dengan efek analgetik sekunder. Nyeri kanker bersifat multifaktorial dan seringkali melibatkan sub tipe nyeri inflamasi, nosiseptif, dan neuropatik. Analgetik *adjuvant* yang digunakan bersamaan dengan opioid telah ditemukan bermanfaat dalam pengelolaan banyak sindrom nyeri kanker, Namun, mereka saat ini kurang dimanfaatkan. Antidepresan, antikonvulsan, anestesi lokal, agen topikal, steroid, bifosfonat, dan kalsitonin adalah adjuvant yang terbukti efektif dalam pengelolaan sindrom nyeri kanker. Saat menggunakan adjuvant analgetik dalam pengobatan nyeri kanker, penyedia harus memperhitungkan profil efek samping tertentu dari obat tersebut. Idealnya, analgetik *adjuvant* akan dimulai pada dosis yang lebih rendah dan ditingkatkan sesuai toleransi sampai

efikasi atau efek samping ditemukan (Mitra dan Jones, 2012).

2.7 NSAID

NSAID (*NonSteroidal Anti Inflammatory Drugs*) atau obat anti inflamasi non steroid (AINS) adalah suatu kelompok obat yang berfungsi sebagai anti inflamasi, analgetik dan antipiretik. NSAID merupakan obat yang heterogen, bahkan beberapa obat sangat berbeda secara kimiawi. Walaupun demikian, obat ini ternyata memiliki banyak persamaan dalam efek terapi maupun efek samping. Obat golongan NSAID dinyatakan sebagai obat anti inflamasi non steroid, karena ada obat golongan steroid yang juga berfungsi sebagai anti inflamasi. Obat golongan steroid bekerja di sistem yang lebih tinggi dibanding NSAID, yaitu menghambat konversi fosfolipid menjadi asam arakhidonat melalui penghambatan terhadap enzim fosfolipase (Katzung, 2011).

NSAID merupakan obat yang memiliki aktifitas penghambat radang dengan mekanisme kerja menghambat biosintesis prostaglandin melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase. Salah satu contoh golongan obat bukan steroid adalah aspirin (Katzung, 2011). NSAID mempunyai efek samping pada tiga sistem organ yaitu saluran cerna, ginjal, dan hati. Efek yang paling sering adalah tukak peptik (tukak duodenum dan tukak lambung) yang kadang – kadang terjadi anemia sekunder karena perdarahan saluran cerna. Ada dua mekanisme iritasi lambung, iritasi yang bersifat lokal menimbulkan difusi asam lambung ke mukosa dan menyebabkan kerusakan jaringan, iritasi dan perdarahan secara sistemik akan melepaskan PGE2 dan PGI2 yang akan menghambat sekresi asam lambung dan merangsang sekresi mukus usus halus (Sigh *et al.*, 2015).

Efek samping lain adalah gangguan fungsi trombosit akibat

pemngembangan biosintesis tromboksan A₂ (TXA₂) yang berakibat bertambahnya panjang waktu perdarahan. Prototip obat golongan ini adalah aspirin, karena itu obat golongan ini sering disebut juga sebagai obat mirip aspirin (*aspirin like drugs*). Contoh obatnya yaitu: aspirin, parasetamol, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, célèbre x, asam mefenamat, piroksikam, diklofenak dan indometasin (Sigh *et al.*, 2015).

2.7.1 Mekanisme NSAID

Mekanisme NSAID non steroid adalah blokade sintesa prostaglandin menghambat cyclooxygenase yaitu enzim COX-1 dan COX-2 dengan mengganggu lingkaran cyclooxygenase (Sigh *et al.*, 2015). Enzim COX-1 adalah enzim yang terlibat dalam produksi prostaglandin gastroprotective untuk mendorong aliran darah di gastrik dan menghasilkan bikarbonat. COX-1 berada secara terus menerus di mukosa gastrik, sel vaskular endotelial, platelets, renal collecting tubules, sehingga prostaglandin hasil dari COX-1 juga berpartisipasi dalam hemostasis dan aliran darah di ginjal. Sebaliknya enzim COX-2 tidak selalu ada di dalam jaringan, tetapi akan cepat muncul bila dirangsang oleh mediator inflamasi, cedera atau luka setempat, sitokin, interleukin, interferon dan tumor necrosing factor (Sigh *et al.*, 2015).

Blokade COX-1 (terjadi dengan NSAID nonspesifik) tidak diharapkan karena mengakibatkan tukak lambung dan meningkatnya risiko pendarahan karena adanya hambatan agregasi platelet. Hambatan dari COX-2 spesifik dinilai sesuai dengan kebutuhan karena tidak memiliki sifat di atas, hanya mempunyai efek antiinflamasi dan analgesik (Sigh *et al.*, 2015).

2.7.2 Ibuprofen

Ibuprofen merupakan turunan asam propionat yang memiliki efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik (The UK Health Departemen, 2011). Ibuprofen termasuk kedalam obat golongan NSAID (non-steroid anti inflammatory drug) yang bekerja menghambat siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2. Ibuprofen mengobati nyeri dan inflamasi pada penyakit reumatik dan penyakit musculoskeletal lainnya. Ibuprofen memiliki efek samping ketidaknyamanan gastrointestinal, mual, diare, terkadang pendarahan, dan terjadi ulserasi (Departemen, 2011).

Oleh sebab itu dikembangkan kombinasi antara ibuprofen dengan famotidin. Famotidin merupakan golongan obat antagonis reseptor H₂. Obat antagonis reseptor H₂ bekerja menghambat gastritis dan ulser duodenal dengan mengurangi produksi asam lambung (The UK Health Departemen, 2011). Famotidin dilaporkan dapat bekerja 7,5 hingga 20 kali lebih kuat dibandingkan dengan ranitidin dan simetidin. sehingga jika diberikan secara bersama diharapkan dapat menurunkan efek samping yang ditimbulkan oleh ibuprofen (Patel dan Pandaya, 2010).

Interaksi antar dua atau lebih bahan aktif farmasi pada saat ini sangat menarik karena dengan adanya interaksi tersebut menunjukkan efek kuratif yang sinergis dan dapat mengurangi efek samping dari sediaan obat. Namun jika kedua zat tersebut tidak kompatibel maka dapat mengakibatkan senyawa obat tersebut bersifat toksik atau tidak memberikan efek klinik yang diharapkan. Sifat yang tidak kompatibel dari suatu senyawa obat dapat

dikategorikan sebagai interaksi fisika atau kimia yang dapat terjadi akibat proses penyimpanan dan selama proses produksi serta saat pencampuran bahan aktif farmasi tersebut (Nugrahani *et al.*, 2007).

Pada umumnya sediaan farmasi terdiri dari dua atau lebih bahan obat dan eksipien. Kombinasi antara dua atau lebih bahan aktif serta kombinasi antara bahan aktif dan eksipien dapat mengakibatkan transformasi dan interaksi padatan-padatan baik secara kimia maupun fisika (Zaini *et al.*, 2010). Interaksi fisika yang terjadi antara dua atau lebih padatan obat atau eksipien dapat berupa pembentukan campuran eutektik, larutan padat dan fase kokristal (Zaini *et al.*, 2010).

2.7.3 Na-diklofenak

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat analgetik yang biasanya digunakan untuk mengobati nyeri, migrain dan encok. Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), tetapi 4 kali lebih selektif menghambat COX-2 dibandingkan COX-1 (Gan, 2010). Obat golongan analgetik bekerja dengan cara meningkatkan nilai ambang persepsi rasa sakit oleh penderita. Berdasarkan mekanisme kerja pada tingkat molekul, analgesik dibagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan analgetik non narkotik (Siswandono dan Widiandani, 2016).

Efek samping yang dapat terjadi meliputi distress gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal dan timbulnya ulserasi lambung, sekalipun timbulnya ulkus lebih jarang terjadi daripada dengan beberapa antiinflamasi non-steroid (AINS) lainnya. Peningkatan serum amino transferases lebih umum terjadi dengan obat ini daripada dengan AINS lainnya (Katzung,

2014).

Waktu paruh biologis Na-diklofenak juga singkat, sekitar 120 menit oleh karena waktu paruh biologisnya singkat, Na-diklofenak harus sering diberikan dan untuk pemberian per-oral seringkali diberikan dengan dosis yang lebih tinggi sehingga dapat memperparah efek samping disaluran pencernaan (Chandy, 2010). Pemberian Na-diklofenak secara intramuskular menyebabkan rasa sakit dan seringkali menimbulkan kerusakan jaringan pada tempat injeksi. Karena beberapa kerugian Na-diklofenak pada penggunaan per-oral, maka Na-diklofenak dikembangkan ke arah penggunaan topikal sebagai salah satu solusi alternatif dan beberapa produknya sudah beredar di pasaran (Nokhodci, 2011).

2.8 Mencit (*Mus musculus*)

2.8.1 Klasifikasi Mencit (*Mus musculus*)

Klasifikasi mencit *Mus musculus* sebagai berikut:



Sumber : (Andri, 2014)

Gambar 2.7 Mencit (*Mus musculus*)

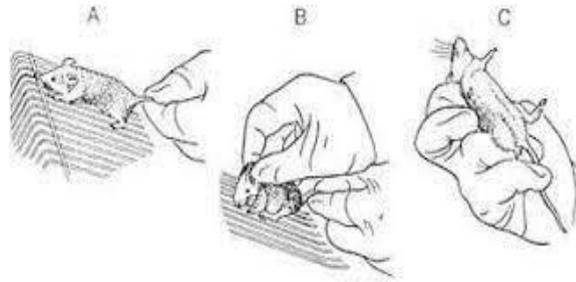
Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Fufus
Spesies	: <i>Mus musculus</i> (Andri, 2014).

Mencit *Mus musculus* adalah salah satu hewan uji laboratorium yang digunakan untuk penelitian dalam bidang obat – obatan, generik, diabetes militus, kolesterol, dan obesitas (Andri, 2014). Mencit yang termasuk dalam golongan hewan omnivora, sehingga mencit dapat memakan semua jenis makanan. mencit juga termasuk hewan nokturnal, yaitu hidupnya beraktifitas (aktifitas makan dan minum) lebih sering terjadi pada sore dan malam hari. Kualitas pada makanan juga merupakan salah satu faktor lingkungan yang sangat berpengaruh terhadap penampilan mencit, sehingga status makanan yang akan di berikan dalam percobaan biomedis mempunyai pengaruh nyata

terhadap hasil percobaan. Mencit juga membutuhkan makanan dengan kadar protein yang berkisar antara diatas 14%, dengan begini kebutuhan terhadap zat makanan pada mencit dapat terpenuhi dari makanan ayam komersial yang kandungan proteinnya senilai 17% (Andri, 2014).

2.8.2 Perlakuan Terhadap Mencit

Cara memperlakukan mencit sebagai berikut :



Sumber : (Wulandari, 2022).

Gambar 2.8 Perlakuan Mencit

- a. Teknik pengekangan kedua tangan yaitu mencit diletakkan di atas tutup kandang, satu tangan menarik ekor ke belakang dengan perlahan, lalu Pada tangan sebelah kanan, pegang ujung ekor pada mencit dengan menggunakan jari telunjuk dan ibu jari.
- b. Gunakan tangan kiri, untuk bagian kulit tekuknya dijepit dengan ibu jari dan antara empat jari lainnya, kemudian mulai dilakukan pemberian obat (Andri, 2014).

2.8.3 Perlakuan Terhadap Mencit

Rute pemberian obat pada mencit dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu sebagai berikut :

a. Rute Peroral



Sumber : (Wulandari, 2022).
Gambar 2.9 Rute Peroral

Diberikan dengan menggunakan alat suntik yang dilengkapi dengan jarum oral. Kanula ini dimasukkan melalui tepi pada langit-langit kebelakang hingga pada esophagus (Hirotsu dan Shimizu, 2012).

b. Subkutan



Sumber : (Andri, 2014).
Gambar 2.10 Rute Subkutan

Pemberian subkutan dapat dilakukan mencit dalam keadaan sadar karena jarang menyakitkan dan relative mudah. Laju absorpsi lebih lambat dibandingkan intraperitoneal atau intramuscular. Injeksi subkutan pada kulit yang longgar pada area intrascapular atau inguinal (Hirotsu dan Shimizu 2012).

c. Intramuskular



Sumber : (Wulandari, 2022).

Gambar 2.11 Rute Intramuskular

Injeksi intramuskular dilakukan pada bagian paha mencit, ujung jarum harus dari femur dan saraf *sciatic*. Mencit dianastesi atau dikekang secara manual oleh orang lain. Ujung jarum dimasukan melalui kulit menuju otot dan sebelum injeksi dilakukan spuit ditarik sedikit untuk melihat adanya aliran darah atau cairan tubuh, jika hal itu terjadi, prosedur harus dihentikan dan jarum harus dipindah ke tempat yang baru (Horita dan Shimizu, 2012).

d. Intraperitoneal



Sumber : (Wulandari, 2022).

Gambar 2.12 Rute Intra Peritoneal

Intra peritoneal merupakan rute yang paling umum digunakan, paling sederhana dan mudah, rute pemberian ini dengan cara posisi mencit sedemikian hingga letak kepalanya lebih rendah daripada letak

perutnya. Penyutikannya pada garis tengah dimuka kandung kencing (Hirota dan Shimizu, 2012).

e. Subplantar



Sumber : (Syamsuni, 2012).

Gambar 2.13 Rute Subplantar

Rute subplantar yaitu diberikan perlakuan dibawah kaki lebih tepatnya terletak pada telapak kaki (Syamsuni, 2012). Rute ini biasa dilakukan untuk pengujian efek antiinflamasi yang disuntikan cairan karagenan untuk menyebabkan terjadinya edema pada kaki mencit atau tikus (Syamsuni, 2012).

2.9 Pengujian Analgetik

2.9.1 Metode geliat (*writhing test*)



Sumber : (Wulandari, 2022).

Gambar 2.14 Metode Geliat

Hewan kecil seperti mencit (*Mus musculus*) digunakan pada metode ini dengan diberikan rasa nyeri. Nyeri diinduksi dengan injeksi iritan kedalam

rongga peritoneal mencit. Hewan tersebut bereaksi dengan perilaku peregangan yang disebut geliatan, selanjutnya dikenal dengan metode *writhing test*. Sebelum diberikan perlakuan mencit dipuaskan makan selama \pm 18 jam akan tetapi tetap diberikan minum (Wulandari, 2022).

Mencit diberi perlakuan, setelah 30 menit disuntik asam asetat 0,1 % secara intraperitoneal dan ditempatkan pada kandang pengamatan yang tembus pandang. Kemudian dihitung jumlah kumulatif geliat mencit selama 60 menit, jumlah geliat dihitung pada masing-masing kelompok perlakuan. Satu geliat ditandai dengan kaki mencit ditarik kedepan dan belakang disertai abdomen yang menyentuh lantai (Edijanti *et al.*, 2011).

2.9.2 Metode Randall-Selitto (*paw pressure test*)



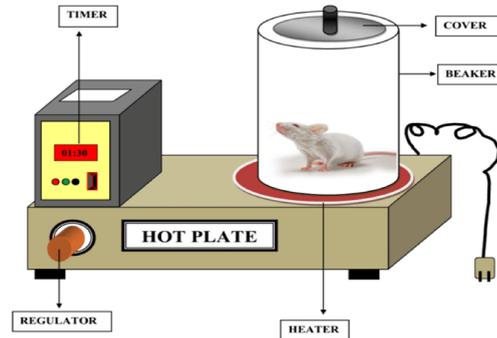
Sumber : (Wulandari, 2022).

Gambar 2.15 Metode Randall-Selitto

Metode ini merupakan suatu alat untuk mengevaluasi kemampuan analgesik yang mempengaruhi ambang reaksi terhadap rangsangan tekanan mekanis di jaringan inflamasi (Anseloni *et al.*, 2003). Prinsip metode ini adalah inflamasi dapat meningkatkan sensitivitas nyeri yang dapat digunakan untuk menghasilkan suatu inflamasi yaitu Brewer's yeast yang diinjeksikan secara subkutan pada permukaan kaki atau tangan tikus. Inflamasi yang terjadi diukur dengan suatu alat yang menggambarkan adanya peningkatan

ambang nyeri (Parmar dan Prakash, 2006).

2.9.3 Metode Rangsangan Panas



Sumber : (Wulandari, 2022).

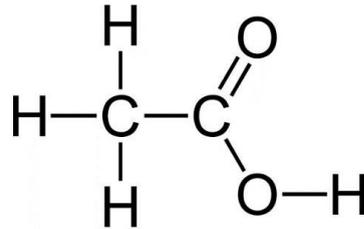
Gambar 2.16 Metode *Hot Plate*

Metode rangsang panas atau yang sering dikenal dengan nama hot plate ini dikembangkan oleh Woolfe dan Mac Donald pada tahun 1944 yang selanjutnya banyak dimodifikasi oleh peneliti lain. Biasanya digunakan untuk analgetik narkotik. Metode ini cepat, sederhana, dan telah terbukti cocok (Raina, 2013). Metode ini cocok digunakan untuk mengevaluasi analgesik sentral (Gupta *et al.*, 2015). Prinsip pada metode ini adalah menggunakan rangsangan panas sebagai penginduksi rasa nyeri. Hewan percobaan diletakkan diatas (hot plate) dengan suhu tetap yaitu 55°C, ada hewan percobaan memberikan respon terhadap nyeri dalam bentuk menjilat kaki belakang atau loncat (Gupta *et al.*, 2015). Selang waktu antara pemberian stimulus nyeri dan terjadinya respon disebut waktu reaksi. Peningkatan waktu reaksi ini dapat dijadikan parameter untuk mengevaluasi aktivitas analgesik (Adeyemi *et al.*, 2002).

2.10 Induksi Asam Asetat

Asam asetat atau yang biasa lebih di kenal sebagai asam cuka (CH_3COOH) adalah suatu senyawa yang berbentuk cairan, tidak berwarna,

dengan bau menyengat, serta memiliki rasa asam yang tajam bisa larut di dalam air, alkohol, gliserol, dan eter



Sumber : (Wulandari, 2022).

Gambar 2.17 Struktur Kimia Asam Asetat

. Pada tekanan atmosferik, titik didihnya senilai 118,10 °C (Anggraini, 2020).

Asam cuka memiliki rumus kimia $\text{CH}_3 - \text{COOH}$ atau $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Asam asetat sering digunakan sebagai penginduksi pada inflamasi dan juga pada nyeri bahkan telah lama digunakan untuk mengevaluasi agen baru yang memiliki sifat analgetik dan juga anti inflamasi (Anggraini, 2020).

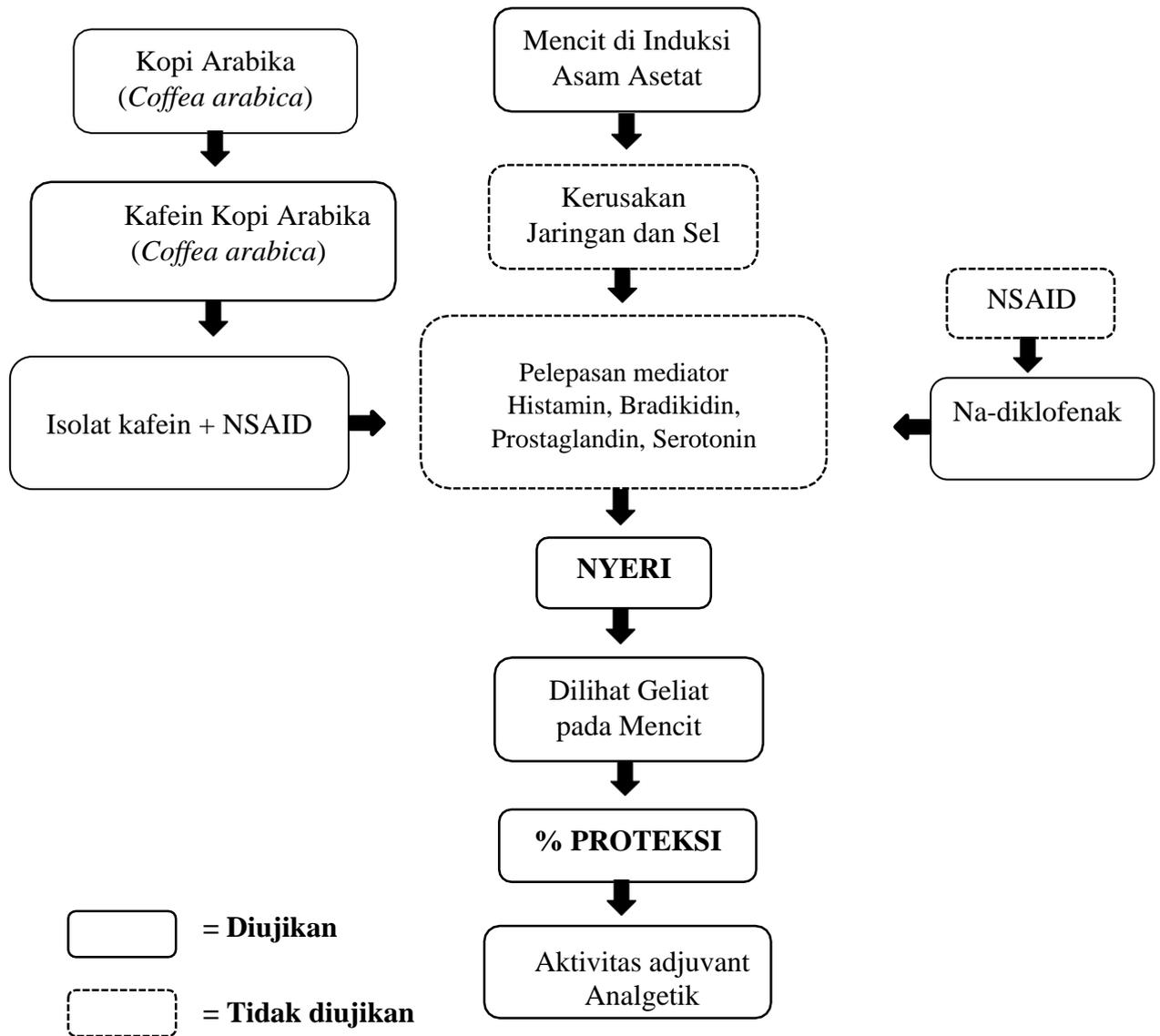
Pada injeksi peritoneal asam asetat memproduksi peradangan peritoneum yang berkaitan dengan peningkatan pada prostaglandin, maka dari itu akan meningkatkan juga pada permeabilitas kapiler yang diperkirakan akan berkontribusi dengan peningkatan inflamasi. Selain itu, secara tidak langsung juga untuk mengemukakan rasa sakit yang terkait dalam pengujian melalui stimulasi neuron nociceptive perifer oleh mediator endogen seperti serotonin, histamine, bradikin, dan prostaglandin (Khalid *et al.*, 2009).

Hal itu disebabkan oleh kenaikan ion H^+ akibat turunnya pH di bawah 6 yang menyebabkan luka pada membran. Luka pada membran sel ini akan mengaktifkan enzim fosfolipase. Pada fosfolipid membran sel sehingga menghasilkan asam arakidonat yang akhirnya akan terbentuk prostaglandin

Terbentuknya prostaglandin ini akan meningkatkan sensitivitas reseptor nyeri sehingga mencit akan memberikan respon dengan cara menggeliat untuk menyesuaikan keadaan yang dirasakannya (Wulandari dan Hendra, 2011).

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis Nol (H₀) : Kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) tidak memiliki aktivitas *adjuvant* analgetik pada mencit jantan dengan menggunakan metode *Writhing test*.
2. Hipotesis Alternatif (H_a) : Kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) memiliki aktivitas sebagai *adjuvant* analgetik pada mencit jantan dengan menggunakan metode *Writhing test*.

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Menurut Nasution (2009), desain penelitian merupakan rencana tentang cara mengumpulkan dan menganalisis data agar dapat dilaksanakan dengan tujuan peneliti. Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *true experimental* dalam menguji aktivitas kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) sebagai *adjuvant* analgetik pada mencit jantan dengan metode *writhing test*.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Menurut Handayani (2020), populasi adalah totalitas dari setiap elemen yang akan diteliti yang memiliki ciri yang sama, bisa berupa individu dari suatu kelompok, peristiwa, atau sesuatu yang akan diteliti. Populasi pada penelitian ini menggunakan mencit jantan yang sehat (Gerakan aktif, bulu tebal putih, mata jernih dan tidak cacat) ber-usia 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram.

4.2.2 Sampel

Sampel adalah sebagian dari jumlah dan karakteristik yang dimiliki oleh populasi (Sugiyono, 2017). Sampel pada penelitian ini menggunakan mencit jantan ber-usia 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram. Banyaknya hewan uji dapat dihitung menggunakan rumus federer yaitu dengan membagi kelompok percobaan menjadi 6 kelompok yang setiap kelompok berisi 5 ekor mencit jantan. Rumus federer yaitu : $(n-1)(t-1) \geq 15$ (probosari, 2012) Keterangan : n: jumlah sampel, t: jumlah kelompok /perlakuan.

Maka :

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

$$(n-1)(6-1) \geq 15$$

$$(n-1) = \frac{15}{5}$$

$$= 3$$

$$n-1 = 3$$

$$n = 3+1 = \geq 4$$

Pada penelitian ini, digunakan jumlah mencit masing masing per kelompok adalah 5 ekor, sehingga dibutuhkan 30 ekor mencit. Untuk mewaspadai kematian mencit pada saat pengujian, diberi penambahan mencit sebanyak 5 ekor mencit.

4.3 Variabel Penelitian

Menurut (Sugiyono, 2018), variabel penelitian merupakan yang sudah ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari sehingga akan didapatkan informasi terkait hal yang sedang diteliti dan dapat ditarik kesimpulannya.

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas atau *Independent* adalah variabel yang mempengaruhi atau yang menjadi sebab timbulnya variabel *dependent* (Sugiyono, 2018).

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kafein kopi arabika.

4.3.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung sama dengan variabel terikat (*dependent*) yaitu variabel yang terpengaruh adanya variabel bebas (Arikunto, 2010). Variabel tergantung pada penelitian ini yaitu jumlah geliat pada mencit dan persen proteksi.

4.3.3 Variabel terkendali

Variabel atau faktor lain yang ikut berpengaruh atau variabel yang dapat dikendalikan oleh peneliti (Sugiyono, 2017). Variabel terkendali pada penelitian ini adalah mencit jantan yang sehat, berat badan mencit dan umur mencit.

4.4 Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Terpadu Universitas dr. Soebandi.

4.5 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan pada bulan Juli-Agustus 2023.

4.6 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi operasional	Cara ukur	Alat ukur	Hasil ukur	Skala
Kafein kopi arabika	Merupakan suatu senyawa hasil dari metabolisme sekunder golongan alkaloid dari tanaman kopi.	Menghitung dosis kafein sebagai adjuvant analgetik dengan menggunakan konversi dosis.	Neraca analitik (ketelitian 0,0001 g)	Didapatkan dosis 52 mg/kg BB.	Rasio
Geliat	Adanya gerakan berupa kontraksi perut atau tarikan pada bagian perut yang menyentuh	Pengamatan dilakukan setiap 5 menit selama 60 menit.	Hand tally counter	Jumlah Gerakan kaki mencit meregang dan diikuti penekanan perut ke dasar	Rasio
% proteksi	Angka pada persen yang menunjukkan seberapa besar suatu zat tertentu dalam menimbulkan efek analgetik sehingga mampu menghambat respon geliat	membandingkan jumlah geliat rata rata kelompok.	-	Persentase analgetik dinyatakan % daya analgetik	Rasio

4.7 Pengumpulan Data

4.7.1 Teknik pengumpulan data

1. Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman akan dilakukan di UPT. Pengembangan Pertanian Terpadu Politeknik Negeri Jember.

2. Pengambilan Sampel dan Identifikasi

- a. Tanaman kopi arabika (*Coffea arabica*) di ambil di Desa Sempol, Kecamatan Ijen, Kabupaten Bondowoso.
- b. Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih jantan yang sehat ber-usia 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram kemudian diaklimatisasi selama 1 minggu. Hewan dinyatakan sehat jika selama aklimatisasi tidak ada penyimpangan berat badan 10% .

3. Rendemen

Perbandingan jumlah sampel yang dihasilkan dari biji kopi arabika yang dihasilkan. Rendemen menggunakan satuan persen, semakin tinggi nilai rendemenya yang dihasilkan menandakan nilai minyak nabati yang dihasilkan semakin banyak (senduk *et al.*, 2020). Jumlah rendemen bisa dihitung dengan rumus.

$$\% \text{ rendemen} = \frac{\text{kristal kafein yang dioleh (gram)}}{\text{bobot bahan yang di olah (gram)}} \times 100\%$$

4. Pembuatan Kafein

Sampel kopi arabika (*Coffea arabica*) yang telah berupa sediaan serbuk ditimbang sebanyak 50 gram lalu dicampurkan dengan

Magnesium Oksida (MgO) sebanyak 25 gram dan ditambahkan air sebanyak 250 mL lalu dipanaskan dengan menggunakan pemanasan dengan api kecil

selama kurang lebih 30 menit, lalu dilakukan penyaringan dalam kondisi panas dan dilakukan secara berulang agar tidak ada serbuk yang masuk ke dalam filtrat. Lalu ditambahkan H_2SO_4 25 mL dan dipanaskan lagi kemudian dilakukan penyaringan lagi. Setelah didapatkan filtrat lalu dilakukan proses ekstraksi cair cair dengan menggunakan kloroform 25 mL kemudian diambil fase bawah kloroform, lakukan sebanyak 3 kali.

Setelah didapatkan fraksi kloroform 75 mL lalu dilakukan pencucian kloroform pada corong pisah dengan menambahkan NaOH 10 mL dan akan terjadi 2 fase, pada fase bawah yaitu kloroform akan ditampung pada cawan porselin untuk diuapkan di atas *waterbath* sampai membentuk kristal. Setelah itu dilakukan proses sublimasi supaya didapatkan kristal kafein (Arwangga, 2016).

5. Pembuatan larutan CMC-Na 0,5%

Sediaan larutan CMC-Na 0,5% dibuat dengan menimbang 500 mg CMC-Na ke dalam 10 mL akuades panas kemudian dibiarkan selama kurang lebih 15 menit sampai berwarna bening dan berbentuk menyerupai gel. Selanjutnya diaduk hingga homogen dan diencerkan dalam labu ukur dengan akuades hingga volume 100 mL. (Adikusuma, 2016).

6. Dosis Na-diklofenak, Ibuprofen dan Kafein

Jenis hewan uji yang digunakan adalah mencit, berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis untuk berbagai jenis hewan uji dari berbagai spesies dan manusia, konversi dosis manusia dengan berat 70 kg pada mencit dengan berat badan 20 gram adalah 0,0026.

- Dosis Na-diklofenak = 50 mg /tab

$$\text{Konversi dosis} = 50 \text{ mg} \times$$

$$0,0026$$

$$= 0,13 \text{ mg}/20 \text{ gramBB mencit}$$

$$\text{Dosis yang diberikan pada mencit} = \frac{0,13 \text{ mg}}{20 \text{ g}} = \frac{x}{1000 \text{ g}}$$

$$= 6,5 \text{ mg/KgBB}$$

- Dosis Ibuprofen = 250 mg/tab

$$\text{Konversi dosis} = 250 \text{ mg} \times 0,0026$$

$$= 0,65 \text{ mg}/20 \text{ gramBB mencit}$$

$$\text{Dosis yang diberikan pada mencit} = \frac{0,65 \text{ mg}}{20 \text{ g}} = \frac{x}{1000 \text{ g}}$$

$$= 32,5 \text{ mg/KgBB}$$

- Dosis Kafein = 400 mg/tab

$$\text{Konversi dosis} = 400 \text{ mg} \times 0,0026$$

$$= 1,04 \text{ mg}/20 \text{ gram BB}$$

$$\text{Dosis yang diberikan pada mencit} = \frac{1,04 \text{ mg}}{20 \text{ g}} = \frac{x}{1000 \text{ g}}$$

$$= 52 \text{ mg/KgBB}$$

4.7.2 Uji Aktivitas Analgetik

1. Persiapan hewan coba

- a. Sebelum digunakan, mencit diadaptasi selama 1-2 minggu dan dipuasakan makan terlebih dahulu selama \pm 18 jam dan minum tetap diberikan.
- b. Mencit dikelompokkan secara acak menjadi 6 kelompok, masing masing terdiri 5 ekor. mencit diberi tanda pada ekornya menggunakan spidol agar memudahkan pada saat pengamatan.
- c. Mencit ditimbang satu persatu dan dicatat bobot badanya.

2. Pengujian aktivitas analgetik dengan metode *writhing test*

Mencit yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 30 mencit, dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, yaitu :

Tabel 4.2 Kelompok perlakuan

Kelompok	Perlakuan	Cara pengukuran
Kontrol negatif CMC-Na	Mencit diberikan CMC-Na 0,5% secara oral + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kg BB	Dilihat geliat dan hitung % proteksi
Kontrol positif Na-diklofenak	Mencit diberikan Na diklofenak 6,5 mg/kg BB secara oral + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kg BB	Dilihat geliat dan hitung % proteksi
Perlakuan 1 Kafein	Mencit diberi suspensi kafein 52 mg/kg BB + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kg BB	Dilihat geliat dan hitung % proteksi
Perlakuan 2 Kafein + Na diklofenak	Mencit diberi suspensi kafein 52 mg/kg BB + Na diklofenak 6,5 mg/kg BB + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kg BB	Dilihat geliat dan hitung % proteksi

Perlakuan 3 Ibuprofen	Mencit diberi suspensi ibuprofen 32,5 mg/kg BB + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kg BB	Dilihat geliat dan hitung % proteksi
Perlakuan 4 kafein + ibuprofen	Mencit diberi suspensi kafein 52 mg/kg BB + ibuprofen 32,5 mg/kg BB + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kg BB	Dilihat geliat dan hitung % proteksi

Setelah dikelompokkan, semua mencit diberikan perlakuan. Mencit dibiarkan selama 15 menit agar bahan terabsorpsi di dalam tubuh. Kemudian, tiap mencit diberi induksi asam asetat untuk stimulus nyeri dan diamati geliat setiap 5 menit selama 60 menit.

4.8 Pengolahan dan Analisa Data

4.8.1 Pengolahan Data

Mencit dibagi menjadi 6 kelompok dan diberi perlakuan, dan setelah 15 menit mencit diletakkan di atas *plate form* dan dihitung jumlah geliat yang terjadi setiap 5 menit selama 60 menit. Geliat dihitung pada saat mencit mulai merasakan rasa sakit yang ditandai dengan merenggangnya tubuh mencit diikuti dengan perut menyentuh pada lantai. Hasilnya dikumulatikan sebagai data geliat hewan percobaan per-jam. Kekuatan aktivitas analgetik dihitung berdasarkan kemampuan hambatan sampel terhadap penurunan geliat hewan percobaan.

$$\% \text{ proteksi} = 100 - (P/K \times 100)$$

Keterangan :

P = Jumlah geliat kelompok perlakuan.

K = Jumlah geliat kelompok control negatif.

4.8.2 Analisa Data

Analisis data yang digunakan pada penelitian ini yaitu uji ANOVA *one way* menggunakan software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versi 22. Uji ANOVA (*Analysis of variance.*) adalah uji yang memberikan gambaran hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat yang mempunyai tingkat kepercayaan 95%. Uji homogenitas dan normalitas merupakan syarat yang harus dipenuhi pada uji ANOVA dengan nilai signifikan lebih dari 0.05 ($p > 0.05$). Uji ANOVA digunakan untuk membandingkannya pada kelompok-kelompok sampel independen yang

diamati. Uji ANOVA banyak digunakan dalam penelitian survei dan eksperimental (Sani. K.F. 2017). Jika syarat homogenitas dan normalitas tidak terpenuhi maka pengujian menggunakan statistik non parametrik yaitu uji *kruskal-wallis*. Jika hasil uji Kruskal Wallis memiliki nilai signifikansi < 0,05, maka dilanjutkan dengan *Post hoc test Mann Whitney*.

4.8.3 Etika Penelitian

Etika penelitian eksperimen adalah aturan atau prinsip yang harus dilakukan dalam pelaksanaan eksperimen. Uji etik pada penelitian ini akan dilaksanakan melalui komisi etik di Universitas dr.Soebandi Jember.

Penelitian dinyatakan layak etik berdasarkan 7 standart WHO (2011), yaitu:

- 1) Nilai sosial
- 2) Nilai ilmiah
- 3) Pemerintah beban dan manfaat
- 4) Resiko
- 5) Bujukan/eksploitasi
- 6) Kerahasiaan dan privasi
- 7) Persetujuan setelah penjelasan yang merujuk pada CIOMS 2016 apabila telah mendapat izin kode etik selanjutnya melakukan penelitian

BAB 5 HASIL PENGAMATAN

5.1 Determinasi Tanaman

Determinasi dilakukan di Politeknik Negeri Jember. Berdasarkan surat determinasi yang telah dikeluarkan oleh UPA. Pengembangan pertanian terpadu, Politeknik Negeri Jember dengan No:111/PL17.8/PG/2023, dapat disampaikan hasilnya bahwa spesimen tersebut di bawah ini (terlampir) adalah: Kingdom: Plantae; Devisio: Spermatophyta; Sub Devisio: Magnoliophyta; Kelas: Magnoliopsida; Sub Kelas: Asteridae; Ordo: Rubiales; Famili: Rubiaceae; Genus: Coffea; Spesies: Coffea arabica, L.

5.2 Hasil Kafein dari Biji Kopi Arabika (*Coffea Arabica*)

Sampel kopi arabika (*Coffea arabica*) dari biji kopi arabika yang telah berupa sediaan serbuk ditimbang sebanyak 50 gram. Hasil kristal kafein yang diperoleh adalah 1,05 gram, sehingga diperoleh nilai rendemen adalah 2,1%

Tabel 5.1 Perhitungan nilai % Rendemen

Serbuk Kopi Arabika (g)	Kristal Kafein (g)	% Rendemen
50 gram	1,05 gram	2,1%

Rendemen yang dihitung adalah persentase bobot (b/b) antara rendemen dengan bobot simplisia yang digunakan dalam penimbangan (Kemenkes, 2013). Dan semakin tinggi nilai % rendemen yang dihasilkan maka semakin tinggi kandungan suatu senyawa yang didapat pada bahan baku (Wijaya *et al.*, 2018). Pada penelitian ini terdapat hasil nilai % rendemen yang didapatkan senilai 2,1%.

5.3 Hasil Uji Aktivitas Analgetik

5.3.1 Jumlah Geliat Mencit

Uji aktivitas analgetik dilakukan terhadap 6 kelompok uji dan diamati jumlah geliat dari setiap mencit selama 1 jam. Dari jumlah geliat yang dihasilkan masing-masing kelompok kemudian dihitung rata-rata. Jumlah geliat mencit pada setiap kelompok uji setelah diinduksi asam asetat, setelah dilakukan penelitian dapat diketahui bahwa hasil perhitungan rata-rata jumlah geliat untuk CMC-Na sebesar 112,6, Na-diklofenak sebesar 30,4, Kafein sebesar 40,4, Kafein + Na-diklofenak sebesar 25,2, Ibuprofen sebesar 31,6, dan Ibuprofen + Na-diklofenak sebesar 28,6. Rata-rata jumlah geliat tertinggi pada control negative CMC-Na yaitu 112,6, sedangkan rata-rata jumlah geliat terendah yaitu Kafein + Na-diklofenak dengan jumlah 25,2. Semakin sedikit jumlah rata-rata geliat yang dihasilkan maka semakin baik efek analgetik (Puspitasari *et al.*, 2003)

Tabel 5.2 Jumlah Geliat Pada Setiap Kelompok Uji

perlakuan	No mencit	Jumlah geliatan (mencit)												Total jumlah geliat	Rata-rata
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60		
CMC- Na	1	0	22	23	19	13	9	9	7	4	6	2	2	116	112,6
	2	8	20	22	17	11	12	6	8	7	5	3	2	121	
	3	1	25	19	17	12	10	9	8	8	5	3	2	119	
	4	5	11	10	8	11	10	10	9	11	7	4	6	102	
	5	0	10	15	12	16	11	8	9	7	7	6	4	105	
Na-diklofenak	1	1	4	5	4	4	2	3	2	2	2	1	0	29	30,4
	2	0	3	5	4	4	3	1	2	3	1	0	1	27	
	3	0	1	0	2	6	7	4	5	4	3	1	0	33	
	4	2	4	3	5	4	3	4	3	2	1	0	0	31	
	5	0	6	4	5	4	3	5	2	1	2	0	0	32	
Kafein	1	0	5	4	5	7	5	4	4	5	1	1	0	41	40,4
	2	0	4	3	5	6	4	5	5	2	1	0	1	36	
	3	1	3	2	4	5	5	7	4	3	3	1	1	39	
	4	0	4	4	5	5	6	4	6	2	1	1	0	38	
	5	0	6	4	6	5	4	5	7	5	3	2	1	48	
Na-diklofenak + Kafein	1	0	2	4	3	2	4	4	2	1	1	0	0	23	25,2
	2	0	4	2	5	3	2	5	1	2	1	0	0	25	
	3	1	3	2	4	3	5	2	1	2	0	1	0	24	
	4	0	1	3	2	5	3	3	2	1	1	0	0	21	
	5	0	2	4	6	5	4	5	3	2	1	1	0	33	
Ibuprofen	1	0	7	5	4	4	2	3	2	2	1	1	0	31	31,6
	2	0	2	3	5	6	3	4	3	4	2	1	1	34	
	3	0	5	3	5	2	4	7	5	3	1	1	0	36	
	4	1	2	6	2	4	3	3	2	4	1	2	1	31	
	5	0	2	1	0	5	6	5	4	1	1	1	0	26	
Ibuprofen + kafein	1	0	3	4	3	5	3	4	4	3	1	0	0	30	28,6
	2	2	5	3	4	5	4	3	2	2	1	1	0	32	
	3	0	3	4	5	4	4	2	3	2	1	0	0	28	
	4	0	4	3	5	4	3	4	2	3	1	0	0	29	
	5	0	4	5	3	4	2	2	1	1	2	0	0	24	

5.3.2 Persen Proteksi Daya Analgetik Kafein Kopi Arabika

Dari data jumlah geliat kumulatif mencit masing-masing kelompok perlakuan Na-diklofenak, kafein, Na-diklofenak + Kafein, Ibuprofen, Ibuprofen + Kafein, selanjutnya dibuat % proteksi. Berikut tabel hasil persen proteksi :

Tabel 5.3 % Proteksi Daya Analgetik Kafein Kopi Arabika

Sampel	% Proteksi					Rata-Rata % Proteksi \pm Sd
	M1	M2	M3	M4	M5	
Na-diklofenak	74,24	76,02	70,69	72,46	71,58	73,00 \pm 2,14
Kafein	63,58	68,02	65,36	66,25	57,37	64,12 \pm 4,10
Na-diklofenak + Kafein	79,57	77,79	78,68	81,34	70,69	77,61 \pm 4,09
Ibuprofen	72,46	69,8	68,02	72,46	76,9	71,93 \pm 3,36
Ibuprofen + Kafein	73,35	71,58	75,13	74,24	78,68	74,60 \pm 2,63

Keterangan :

- M1 : Mencit satu
- M2 : Mencit dua
- M3 : Mencit tiga
- M4 : Mencit empat
- M5 : Mencit lima

Hasil dari perhitungan rata-rata % proteksi kelompok Na-diklofenak memiliki nilai rata-rata % proteksi 73,00%, untuk kelompok Kafein sebesar 64,12%, kelompok Na-diklofenak + Kafein sebesar 77,61%, kelompok Ibuprofen sebesar 71,93%, dan kelompok Ibuprofen + Kafein sebesar 74,60%.

5.3.3 Uji Normalitas dan Homogenitas

Berdasarkan hasil dari uji normalitas *Shapiro Wilk* didapatkan bahwa data terdistribusi secara normal, dapat dilihat bahwa nilai yang diperoleh signifikan $p > 0,05$ yaitu Na-diklofenak 0,200, Kafein 0,200, Na-diklofenak + Kafein 0,112, Ibuprofen 0,200, dan Ibuprofen + Na-diklofenak 0,200. Sedangkan untuk hasil uji homogenitas yang didapat bahwa data homogen dengan hasil yang didapat 0.842.

Tabel 5.4 Uji Normalitas dan Homogenitas

Kelompok	Uji normalitas (>0,05)	Uji homogenitas (>0,05)
Na-diklofenak	0,200	0,842
Kafein	0,200	
Na-diklofenak + kafein	0,112	
Ibuprofen	0,200	
Ibuprofen + Kafein	0,200	

Tabel 5.5 Hasil *POST HOC* LSD

Sampel	Na-Diklofenak (Sig. 0,05)	Kafein (Sig. 0,05)	Na-Diklo+Kafein (Sig. 0,05)	Ibuprofen (Sig. 0,05)	Ibuprofen+Kafein (Sig. 0,05)
Na-Diklofenak	-	BS (0.000)	BS (0.042)	BTS (0.620)	BTS (0.460)
Kafein	BS (0.000)	-	BS (0.000)	BS (0.001)	BS (0.000)
Na-Diklo+Kafein	BS (0.042)	BS (0.000)	-	BS (0.014)	BTS (0.170)
Ibuprofen	BTS (0.620)	BS (0.001)	BS (0.014)	-	BTS (0.223)
Ibuprofen+Kafein	BTS (0.460)	BS (0.000)	BTS (0.170)	BTS (0.223)	-

Keterangan : BS = Berbeda Signifikan
BTS = Berbeda Tidak Signifikan

Dapat dilihat pada tabel hasil uji post hoc LSD dapat dikatakan sampel Na-Diklofenak berbeda signifikan dengan sampel Kafein dan Na-Diklo+Kafein. Sampel Na-Diklofenak berbeda tidak signifikan dengan sampel Ibuprofen dan Ibuprofen+Kafein. Sampel Kafein berbeda signifikan terhadap semua sampel (Na-Diklofenak, Na-Diklo+Kafein, Ibuprofen, Ibuprofen+Kafein). Sampel Na-Diklo+Kafein berbeda signifikan dengan sampel Na-Diklofenak, Kafein, dan Ibuprofen. Sampel Na-Diklo+Kafein berbeda tidak signifikan dengan sampel Ibuprofen+Kafein. Sampel Ibuprofen berbeda signifikan dengan sampel Kafein dan Na-Diklo+Kafein. Sampel Ibuprofen berbeda tidak signifikan dengan sampel Na-Diklofenak dan Ibuprofen+Kafein. Sampel Ibuprofen+Kafein berbeda signifikan dengan sampel Kafein. Sampel Ibuprofen+Kafein berbeda tidak signifikan dengan sampel Na-Diklofenak, Na-Diklo+Kafein, dan Ibuprofen.

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman adalah membandingkan suatu tanaman dengan satu tanaman lain yang sudah dikenal sebelumnya, sehingga dapat menghindari kesalahan dalam pengumpulan bahan yang akan diteliti. Tujuan determinasi tanaman biji kopi yaitu untuk membuktikan kebenaran sampel yang digunakan pada penelitian. Identifikasi tanaman dilakukan di Politeknik Negeri Jember. Hasil identifikasi diketahui bahwa tanaman yang digunakan adalah benar biji kopi (*Coffea arabica L.*). Hasil identifikasi biji kopi arabika dapat dilihat pada lampiran 1.

6.2 Uji Analgetik Dengan Metode *Writhing Test*

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas analgetik kafein biji kopi arabika (*Coffea arabica L.*). Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan, pemilihan hewan coba mencit jantan karena didasarkan pada pertimbangan bahwa mencit jantan tidak memiliki hormon estrogen, walaupun ada hanya dalam jumlah yang relatif sedikit. Memiliki kondisi hormonal yang lebih stabil dibandingkan dengan mencit betina yang mengalami perubahan hormonal pada masa kehamilan dan menyusui. Selain itu tingkat stres pada mencit betina lebih tinggi dibandingkan dengan mencit jantan (Juwita dkk, 2017).

Pada penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit jantan dengan berat badan 20-30 gram yang dikelompokkan menjadi 6 kelompok uji, dan masing-masing kelompok uji terdiri dari 5 ekor dan dipilih secara acak. Sebelum dilakukan penelitian mencit diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari agar mencit dapat beradaptasi dengan lingkungan baru sehingga menghindari stres pada saat diberi perlakuan. Kemudian dilakukan uji aktivitas analgetik terhadap 6 kelompok uji dan diamati jumlah geliat mencit. Dari jumlah geliat yang diperoleh masing-masing kelompok maka dilakukan

perhitungan rata-rata dan dibandingkan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

Metode uji analgetik yang digunakan pada penelitian ini yakni metode induksi kimia dengan writhing test. Metode uji aktivitas analgesik yang digunakan pada penelitian ini adalah writhing test dengan cara penghambatan nyeri akibat induksi kimia larutan asam asetat yang diberikan secara intraperitoneal pada mencit. Metode ini terpilih karena lebih reproduibel, sederhana dan lebih mudah pelaksanaan serta pengamatannya. Aktivitas analgesik ditentukan dengan mengamati frekuensi geliat pada mencit setelah pemberian senyawa yang akan diuji secara intraperitoneal lalu 15 menit kemudian diberikan larutan asam asetat sebagai penginduksi nyeri.

Setelah pemberian senyawa yang akan diujikan ditunggu selama 15 menit dengan harapan senyawa tersebut sudah mencapai sel target dan onset of actionnya lalu dilakukan pengamatan frekuensi geliat selama 60 menit berselang 5 menit setelah pemberian penginduksi nyeri larutan asam asetat. Masing-masing senyawa yang diujikan terdapat 6 perlakuan, mencit diberikan CMC-Na 0,5% secara oral+asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kgBB, mencit diberikan Na diklofenak 6,5 mg/kg BB secara oral + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kgBB, mencit diberi suspensi kafein 52 mg/kg BB + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kgBB, mencit diberi suspensi kafein 52 mg/kg BB + Na diklofenak 6,5mg/kg BB + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kgBB, mencit diberi suspensi ibuprofen 32,5 mg/kg BB + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kgBB, mencit diberi suspensi kafein 52 mg/kg BB + ibuprofen 32,5 mg/kg BB + asam asetat 1% secara ip sebanyak 10 mg/kg BB.

Cara menghitung satu geliat mencit yaitu ditandai dengan satu kali mencit berkontraksi dari dinding perut, kepala dan kaki ditarik kebelakang hingga abdomen

menyentuh dasar dari ruang yang ditempatinya. Pengelompokan hewan uji dilakukan secara acak, maksudnya adalah dari setiap anggota masing-masing kelompok perlakuan memiliki kesempatan yang sama untuk dijadikan sampel (Sariana, 2018). Respon yang bervariasi dari masing-masing hewan pada setiap kelompok uji sangat mungkin terjadi. Berbagai faktor internal seperti spesies, genetik, seks, umur dan juga faktor eksternal seperti makanan, lingkungan serta pada saat perlakuan uji analgetik sangat mempengaruhi respon dari hewan uji.

Uji aktivitas analgetik dilakukan terhadap 6 kelompok uji dan diamati jumlah geliat dari setiap mencit selama 1 jam. Pada penelitian ini menggunakan 2 kelompok kontrol, yaitu terdiri dari kontrol positif dan kontrol negatif. Kontrol negatif menggunakan CMCNa 0,5%. Kontrol positif menggunakan Na diklofenak, karena Na diklofenak merupakan senyawa analgetik non-narkotik, kontrol positif bertujuan untuk membandingkan daya analgetik dengan sampel yang diteliti, juga dapat digunakan untuk membuktikan kevalidan dari metode yang digunakan. Dari jumlah geliat yang dihasilkan masing-masing kelompok kemudian dihitung rata-rata. Jumlah geliat mencit pada setiap kelompok uji setelah diinduksi asam asetat, setelah dilakukan penelitian dapat diketahui bahwa hasil perhitungan rata-rata jumlah geliat untuk CMC-Na sebesar 112,6, Na-diklofenak sebesar 30,4 Kafein sebesar 40,4, Kafein + Na-diklofenak sebesar 25,2, Ibuprofen sebesar 31,6, dan Ibuprofen + Na-diklofenak sebesar 28,6. Kontrol negatif memiliki rata-rata geliat yang paling tinggi dengan jumlah 112,6 dibandingkan rata-rata geliat kontrol positif dengan jumlah 30,4. Hal ini semakin sedikit jumlah rata-rata geliat yang dihasilkan maka semakin baik efek analgetik (Puspitasari *et al.*, 2003)

6.3 Persen Proteksi Daya Analgetik

Hasil dari persen proteksi yang diperoleh dianalisa data secara statistik menggunakan analisis variasi ANOVA dengan bantuan SPSS versi 22. Dilihat dari hasil uji statistika yang didapat dari kelompok sampel uji bahwa data terdistribusi normal dengan hasil semua data sampel perlakuan ($p > 0.05$), karena uji normalitas memenuhi syarat maka dapat dilanjutkan ke uji homogenitas. Uji homogenitas bertujuan untuk melihat data yang di dapat bersifat homogen atau tidak. Data dapat dikatakan homogen jika memiliki nilai signifikan $p > 0,05$. Uji homogenitas adalah syarat untuk melanjutkan uji stastistika Analysis of Variance. Berdasarkan hasil uji homogenitas data yang didapat bersifat homogen dengan nilai signifikan ($0.842 > 0.05$).

Hasil data dapat disimpulkan bahwa data normal dan homogen, sehingga dapat dilanjutkan uji *one way* ANOVA, dari uji *one way* ANOVA menunjukkan hasil ($p = 0.000 < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan signifikan antara semua data sampel kelompok uji. Selanjutnya dilakukan analisis post hoc LSD. Uji ini dilakukan untuk mengetahui data sampel kelompok uji yang berbeda signifikan. Hasil pengujian post hoc LSD dapat dikatakan berbeda signifikan saat nilai ($p < 0,05$). Hasil post hoc LSD antar semua data dapat dilihat lengkap pada lampiran 5.5

Pada tabel 5.5 hasil uji post hoc LSD dapat dikatakan sampel Na-Diklofenak berbeda signifikan dengan sampel Kafein dan Na-Diklo+Kafein. Sampel Na-Diklofenak berbeda tidak signifikan dengan sampel Ibuprofen dan Ibuprofen+Kafein. Sampel Kafein berbeda signifikan terhadap semua sampel (Na-Diklofenak, Na-Diklo+Kafein, Ibuprofen, Ibuprofen+Kafein). Sampel Na-Diklo+Kafein berbeda signifikan dengan sampel Na-Diklofenak, Kafein, dan Ibuprofen. Sampel Na-Diklo+Kafein berbeda tidak signifikan dengan sampel Ibuprofen+Kafein. Sampel Ibuprofen berbeda signifikan dengan sampel

Kafein dan Na-Diklo+Kafein. Sampel Ibuprofen berbeda tidak signifikan dengan sampel Na-Diklofenak dan Ibuprofen+Kafein. Sampel Ibuprofen+Kafein berbeda signifikan dengan sampel Kafein. Sampel Ibuprofen+Kafein berbeda tidak signifikan dengan sampel Na-Diklofenak, Na-Diklo+Kafein, dan Ibuprofen. Dapat disimpulkan pada persen proteksi daya analgetik Na-Diklofenak+Kafein memiliki persen proteksi tertinggi dengan hasil ($77,61\% \pm 4,09$), dan penggunaan Kafein tunggal memiliki persen proteksi terendah dengan hasil ($64,12\% \pm 4,10$). Yang artinya penggunaan Na-Diklofenak+Kafein sebagai bahan pembanding karena Na-Diklofenak memiliki daya absorpsi yang cepat, dilihat dari waktu paruh Na-Diklofenak 0,5-1 jam dalam tubuh (Sukandar, 2018).

6.4 Dosis Yang Paling Efektif Memberikan Efek Analgetik

Ibuprofen tergolong dalam kelompok antiperadangan non steroid yang mempunyai aktivitas analgetik dan antipiretik. Aktivitas antipiretiknya bekerja di hipotalamus dengan menghambat pengikatan pirogen dengan reseptor di dalam nukleus preoptik hipotalamus anterior, sehingga tidak terjadi peningkatan prostaglandin melalui siklus enzim siklooksigenase yang berakibat pada penghambatan kerja pirogen di hypothalamus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa campuran ibuprofen kafein memberikan selisih penurunan suhu yang lebih besar dibandingkan dengan ibuprofen murni, ini artinya aktivitas antipiretiknya lebih bagus dibandingkan ibuprofen tunggal (Bushra R dan Aslam, 2010).

Untuk Ibuprofen + Na-diklofenak tidak dibuat kelompok perlakuan karena obat keduanya golongan NSAID dan tidak disarankan untuk meminum obat yang mengandung bahan yang sama secara bersamaan, karena dapat meningkatkan potensi toksisitas gastrointestinal yang serius termasuk peradangan, pendarahan, ulserasi, lambung atau usus. (Remington, 2005)

Mekanisme inflamasi dimulai dengan adanya stimulus yang merusak jaringan, mengakibatkan pelebaran dinding pembuluh darah. Selanjutnya, terjadi perubahan volume darah dalam kapiler sehingga sel-sel pembuluh darah tersebut meregang satu sama lain dan mengakibatkan protein plasma keluar. Hal ini mengakibatkan terjadinya penumpukan cairan di dalam jaringan dan dilepaskannya mediator histamin dan prostaglandin yang menimbulkan proses inflamasi. Sementara itu, proses nyeri dimulai dengan adanya rangsangan nyeri berupa zat kimia dan panas yang menyebabkan kerusakan membran sel sehingga jaringan rusak dan melepaskan mediator nyeri prostaglandin. Prostaglandin dilepaskan ke peredaran darah dan dihantarkan ke otak sebagai rasa nyeri (Rahayu *et al.*, 2016).

Kafein, dengan kemampuannya untuk menginduksi rangsangan kortikal dan peningkatan kesadaran, juga memiliki beberapa efek analgesik terbatas untuk nyeri. Efek analgesik ini mungkin berhubungan dengan efek vasokonstriktor yang poten dari kafein (Saphiro, 2018). Pemberian ekstrak biji kopi arabika mampu mengurangi edema pada telapak kaki tikus sehingga ekstrak biji kopi arabika dapat memberikan efek antiinflamasi. Suatu bahan uji dikatakan memiliki efek antiinflamasi jika hewan uji yang diinduksi karagenan mengalami penurunan pembengkakan (persentase penghambatan radang) sebesar 50% atau lebih (Maifitrianti *et al.* 2019). Hasil penelitian dipengaruhi oleh cara penyuntikan yang merupakan trauma sehingga menyebabkan respons inflamasi, cara pengukuran volume edema yang kurang tepat juga mempengaruhi data penelitian, serta kemungkinan adanya stres pada tikus (Utami *et al.*, 2011)

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan bahwa hasil menunjukkan penambahan kafein pada senyawa analgetik yaitu Na-diklofenak dan Ibuprofen dapat meningkatkan nilai rata-rata persen proteksi dimana semakin tinggi nilai persen proteksi akan semakin efektif untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit tanpa menghilangkan kesadaran. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kafein kopi arabika (*Coffea arabica*) memiliki aktivitas sebagai *Adjuvant* analgetik.

7.2 Saran

1. Bagi Peneliti

Dibutuhkan ketelitian yang tinggi selama melakukan penelitian agar tidak terjadi kesalahan dalam melakukan mekanisme kerja yang dapat mempengaruhi data hasil penelitian dan diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai inspirasi terkait dengan pengobatan biji kopi sebagai analgetik.

2. Bagi Peneliti Lain

Saran untuk peneliti lain yang akan mengambil penelitian dengan judul serupa perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang efek toksisitas dan formulasi terhadap biji kopi sebagai analgetik.

3. Bagi Pendidikan

Saran bagi pendidikan melalui penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan tentang pengujian aktivitas analgetik ekstrak kafein biji kopi pada mencit

4. Bagi Masyarakat

Saran bagi masyarakat melalui penelitian ini dapat memberikan informasi serta dapat dijadikan dasar pertimbangan pemakaian biji kopi sebagai obat untuk mengatasi rasa nyeri

DAFTAR PUSTAKA

- Adeyemi, O. O., Okpo, S. O., & Ogunti, O. O. (2002). Analgesic And Anti-Inflammatory Effects Of The Aqueous Extract Of Leaves Of *Persea Americana* Mill (Lauraceae). *Fitoterapia*, 73(5), 375-380.
- Adikusuma Wirawan, Safwan, Dwi Rizki Ananda 2016. Aktivitas Analgeik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Pada Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan. Akademi Farmasi ISFI. Banjarmasin
- Afriliana, A. (2018). *Teknologi Pengolahan Kopi Terkini*. Deepublish.
- Anseloni, V. C., Ennis, M., & Lidow, M. S. (2003). Optimization Of The Mechanical Nociceptive Threshold Testing With The Randall–Selitto Assay. *Journal Of Neuroscience Methods*, 131(1-2), 93-97.
- Agustin, R., & Ratih, H. (2015). Profil Disolusi Tablet Sustained Release Natrium Diklofenak Dengan Menggunakan Matriks Metolose 90 SH 4000. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(2), 176.
- Arfianti, D., (2004), *Koefisien Perpindahan Massa Fasa Kontinyu Ekstraksi Caircair Mek-N-Heksana-Air Dalam Kolom Isian*, Tesis Program Magister, Institut Teknologi Bandung.
- Arwangga, A. F., I. A. R. A. Asih, Dan I. W. Sudiarta. 2016. Analisis Kandungan Kafein Pada Biji Kopi Di Desa Sesaot Narmada Meggunakan Spektrofotometri UV-Vis. *Jurnal Kimia*. 10(1): 110-114.
- Ajhar, N. M., & Meilani, D. (2020). Skrining Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Etanol Biji Kopi Arabika (*coffea arabica*) Yang Tumbuh Di Daerah Gayo Dengan Metode DPPH. *Pharma Xplore: Jurnal Sains Dan Ilmu Farmasi*, 5(1), 34-40.
- A., Juwita, D. A., Noviza, D., & Erizal, D. (2015). Perbandingan Efek Antipiretik Antara Ibuprofen Dengan Campuran Ibuprofen Dan Kafein. In *Jurnal Farmasi Indonesia* (Vol. 7, Issue 4).
- Arif, M. C.W, M. Tarigan ,R. Saragih Dan F. Rahmadani. 2011. Budidaya Kopi Konservasi. Conservation International Indonesia. Jakarta.
- Ariadi, H. P., & Windrati, W. S. Ekstraksi Senyawa Antioksidan Kulit Buah Kopi: Kajian Jenis Kopi.
- Audina, M. & Khaerati, K. (2018) Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sumambu (*Hyptis capitata jacq.*) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus* L.). *Biocelebes*. 12 (2), 17–23.

- Bushra R And Aslam N. An Overview Of Clinical Pharmacology Of Ibuprofen. *Oman Med J* 2010; 25(3): 155-161.
- Brandt, A. R., Heath, G. A., Kort, E. A., O'sullivan, F., Pétron, G., Jordaan, S. M.,... & Harriss, R. (2014). Methane Leaks From North American Natural Gas Systems. *Science*, 343(6172), 733-735.
- Budiman, & Haryanto. (2012). *Prospek Tinggi Bertanam Kopi*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Burnham, T. A., 2017, Drug Fact And Comparison, St Louis: A Wolters Kluwers Company.
- Cahyono, B. 2012. Sukses Berkebun Kopi. Jakarta: Penerbit Mina.
- [Cabi] Centre For Agriculture And Bioscience International. 2006. *Corp Protection Compendium 2005*. Wallingford, Uk: Cab International.
- Edijanti G., Chodidjah And Susanto H., 2011, *Uji Efektifitas Analgetik Madu Pada Tikus Dengan Metoda Geliat Asetat*, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (Unissula), Vol 3 (1), 48–53.
- Fajriana, N. H. Dan Fajriati, I., (2018). Analisis Kadar Kafein Kopi Arabika (*Coffea arabica* L.) Pada Variasi Temperatur Sangrai Secara Spektrofotometri Ultra Violet. *Analytical And Environmental Chemistry*, Vol. 3, No. 2 Hal: 148-162.
- Gan T.J., 2010, Review Diclofenac: *An Update On Its Mechanism Of Action And Safety Profile*, *Current Medical Research & Opinion*, 26 (7), 1715–1731.
- Gupta, R. K., Gangoliya, S. S., & Singh, N. K. (2015). Reduction Of Phytic Acid And Enhancement Of Bioavailable Micronutrients In Food Grains. *Journal Of Food Science And Technology*, 52(2), 676-684.
- Gupta, S., Radhakrishnan, A., Raharja-Liu, P., Lin, G., Steinmetz, L. M., Gagneur, J., & Sinha, H. (2015). *Temporal Expression Profiling Identifies Pathways Mediating Effect Of Causal Variant On Phenotype*. *Plos Genetics*, 11(6), E1005195.
- Handayani, Ririn. 2020. *Metodologi Penelitian Sosial*. Yogyakarta: Trussmedia Grafika.
- Hirota, J., & Shimizu, S. (2012). Routes Of Administration. *The Laboratory Mouse*, 2, 709-725.

- Hasim, Arifin, Y.Y., Andrianto, D. & Faridah, D.N. (2019) Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) Sebagai Antioksidan Dan Antiinflamasi. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*. 8 (3), 86–93.
- Ikawati, Z. (2011). *Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*.
- Judha, M. Sudarti, & Fauziah, A.(2012). *Teori Pengukuran Nyeri Dan Nyeri Persalinan*.
- Maulida, W., Fadraersada, J., & Rijai, L. (2016, November). Isolasi Senyawa Antioksidan Dari Daun Pila-Pila (*Mallotus Paniculatus*). In *Proceeding Of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 4, Pp. 384-390).
- Maifitrianti, Sjahid, L.R., Nuroh, Acepa, R.A.M. & Murti, W.D. (2019) Aktivitas Antiinflamasi Fraksi-Fraksi Ekstrak Etanol 95% Dari Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Pada Tikus Putih Jantan. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*. 16 (1), 1–16.
- Maughan RJ, Griffin J. Caffeine Ingestion And Fluid Balance: A Review. *Human Nutrition Dietetics* 2015; 16: 411-20
- Meustika Dewi, Et Al., 2014. *Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Dun Pepaya (Carica Papaya L.) Pada Mencit Putih Jantan Yang Diinduksi Asam Asetat 1%*, Sekolah Tinggi Yayasan Perintis : Padang.
- Muhibatul. 2014. *Analisis Kandungan Kafein Pada Kopi*. Skripsi. Semarang: Fakultas Ilmu Tarbiyah Dan Keguruan, IAIN.
- Mukhriani, (2011), *Penetapan Kadar Air Pada Simplisia*, Seminar Dosen Fakultas Ilmu Kesehatan, UIN Alaudin Makassar.
- Najiyati, S Dan Danarti. 2012. *Budidaya Dan Penanganan Lepas Panen Kopi*. PT. Penebar Swadaya. Jakarta.78 Hal.
- Netherlands Nutrition Centre. (2013). ‘Caffeine Fact Sheet’, [Www.Voedingscentrum.Nl](http://www.voedingscentrum.nl). Nugraha, D., Yusuf, A. L. And Lismayani (2014) ‘*Penetapan Kadar Kafein Kopi Bubuk Hitam Merek "K" Dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis*’, Prodi Farmasi STIKES Muhammadiyah Ciamis, 1(2), Pp. 10–18.
- Noviza, D., Zaini, E., & Juwita, D. A. (2014). Uji Anti Inflamasi Campuran Interaksi Padat Ibuprofen Dan Kafein. In *prosiding seminar dan workshop* (Pp. 207- 211).
- Nugroho, B. H., Citrariana, S., Sari, I. N., & Oktari, R. N. *Formulation And*

Evaluation Of SNEDDS (Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System) Of Papaya Leaf Extracts (Carica Papaya L.) As An Analgesic Formulasi Dan Evaluasi SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System) Ekstrak Daun Pepaya (Carica papaya L.) Sebagai Analgesik.

Orru M, Guitart X, Karcz KM, Solinas M, Justinova Z, Barodia SK, Et Al. Psychostimulant Pharmacological Profile Of Paraxanthine, The Main Metabolite Of Caffeine In Humans. *Neuropharmacology* 2013; 67: 476-84

Panggabean E. 2011. *Buku Pintar Kopi*. Agro Media Pustaka. Jakarta.

Parmar, N. S., & Prakash, S. (2006). Evaluation Of Analgesics, Antiinflammatory And Anti-Pyretic Activity. *Screening Methods In Pharmacology. New Delhi, India: Narosa Publishing House, 225-6.*

Parmar, N. S., & Prakash, S. (2006). *Screening Methods In Pharmacology*. Alpha Science International Limited.

Prastowo, B., Karmawati, E., Indrawanto, C., & Munarso, S. J. (2010). *Budidaya Dan Pasca Panen Kopi*.

Pramitaningastuti, A.S. & Anggraeny, E.N. (2017) Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona squamosa L.*) Terhadap Udemata Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 13 (1), 8–13.

Puspitasari, H., Listyawati, S., & Widiyanti, T. (2003). Aktivitas Analgetik Ekstrak Umbi Teki (*Cyperus rotundus L.*) Pada Mencit Putih (*Mus musculus L.*) Jantan. *Biofarmasi*, 1(2).

Rahardjo, Pudji. 2012. *Panduan Budidaya Dan Pengolahan Kopi Arabika Dan Robusta*. Swadaya. Jakarta.

Rahayu, L., Dewi, R.S. & Ayu, G. (2016) Uji Efek Antiinflamasi Dan Analgesik Infusa Daun Senggani (*Melastoma malabathricum L.*). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 14 (1), 10–15.

Remington. 2005. *The Science And Practice Of Pharmacy 21st Edition*. Washington DC.USA : Lippincott Williams & Wilkins

Sariana. (2018). Uji Efek Analgetik Dari Infusa Daun Asam Jawa (*Tamarindus Indica Linn*) Pada Mencit (*Mus musculus*). 1–82.

Sukmawati & Hardani, R. (2015) Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (*Musa paradisiaca L.*) Terhadap Tikus Putih (*Rattus Norvegicus L.*) Yang Diinduksi Karagenan. *Galenika Journal Of Pharmacy*. 1 (October), 126–132.

- Shapiro RE. Caffeine And Headaches. *Curr Pain Headache Rep.* 20018; 12(4):3115.
- Sarmiento, Z. L. C., Rangdi, O. S. G., De Sena, B. M. C., & Dewi, K. N. M. (2020). *Penetapan Kadar Parasetamol Dan Kafein Dengan Metode High Performance Liquid Chromatography (Hplc)*. *Cakra Kimia (indonesian e-journal of applied chemistry)*, 8(2), 99-104.
- Scott, J. R., Hassett, A. L., Brummett, C. M., Harris, R. E., Clauw, D. J., & Harte, S. E. (2017). Caffeine As An Opioid Analgesic Adjuvant In Fibromyalgia. *Journal Of Pain Research*, 10, 1801–1809.
- Siswandono, E. (2020). *Kimia Medisinal 1 Edisi 2*. Airlangga University Press.
- Sugiyono. (2018). *Metode Penelitian Kombinasi (Mixed methods)*. Bandung: CV Alfabeta.
- Sugiyono. (2018). *Metode Penelitian Kuantitatif*. Bandung: Alfabeta
- Sukandar, Y.E., Andrajati, R., Sigit, G.I., Adnyana, I.K., Setiadi, A.P., Kusnandar. 2018. *Iso Farmakoterapi*. Jakarta: Pt. Isfi Penerbitan.
- Syrova, A., Lukyanova, L., Kozub, S., Zavada, O., Levashova, O., & Shaposhnik, V. (2020). Investigation Of The Peripheral Analgesic Activity Of Oxicams And Their Combinations With Caffeine. *Turkish Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 17(4), 408–411.
- Tanjung Zi. *Intervensi Keperawatan Mandiri Pada Pasien Yang Mengalami Nyeri Di Rumah Sakit Pku Muhammadiyah Yogyakarta Unit Ii*. Naskah Publ. 2016.
- Tanjung Zi. *Intervensi Keperawatan Mandiri Pada Pasien Yang Mengalami Nyeri Di Rumah Sakit Pku Muhammadiyah Yogyakarta Unit Ii*. Naskah Publ. 2016.
- Tetty, S. (2015). *Konsep Dan Aplikasi Relaksasi Dalam Keperawatan Maternitas*. Pt Refika Adiwijaya. Bandung.
- Tim Karya Tani Mandiri. 2010. *Pedoman Budidaya Tanaman Kopi*. Bandung: Nuansa Aulia. 192 Hal.
- Tjahjani, N. P., Chairunnisa, A., & Handayani, H. (2021). *Analisis Perbedaan*

Kadar Kafein Pada Kopi Bubuk Hitam Dan Kopi Bubuk Putih Instan Secara Spektrofotometri Uv-Vis. Cendekia Journal Of Pharmacy.

- Tjay, H. T. Dan Rahardja, K. 2007. *Obat Obat Penting Edisi Ke Enam*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
- Utami, E.T., Kuncoro, R.A., Hutami, I.R., Sari, F.T. & Handajani, J. (2011) Efek Antiinflamasi Ekstrak Daun Sembukan (*Paederia scandens*) Pada Tikus Wistar. *Majalah Obat Tradisional*. 16 (2), 95–100.
- Wulandari, L. (2022). Uji Aktivitas Analgetik Fraksi Etil Asetat Daun Pepaya (*Carica Papaya L.*) Pada Mencit Putih Jantan Dengan Induksi Asam Asetat (Doctoral Dissertation, Universitas Dr. Soebandi).
- Yuliandari, W. (2015). *Food Combining* Pola Makan Sehat, Enak Dan Mudah. Jakarta: Pt. Kawan Pustaka.
- Yulyarti, E Secara Simultan Dalam Sediaan Tablet Dengan Metode *kckt*. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 22(1), 1-4
- Yulyarti, E., Rifai, Y., & Yulianty, R. (2018). Penetapan Kadar Parasetamol, Kafein Dan Propifenazon Secara Simultan Dalam Sediaan Tablet Dengan Metode *Kckt*. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 22(1), 1-4. ., Rifai, Y., & Yulianty, R. (2018). Penetapan Kadar Parasetamol, Kafein Dan Propifenazon.

LAMPIRAN

1. Perhitungan Dosis dan Volume Pemberian CMC Na 0,5%

a. Pembuatan larutan CMC Na

Serbuk CMC Na ditimbang sebanyak 500mg, kemudian dilarutkan dalam Sebagian aquades hangat, diaduk dan ditambah aquades sambil terus menerus diaduk hingga homogen dan diencerkan dalam labu ukur dengan aquades hingga volume 100mL

No	BB mencit (gram)	Volume Oral (mL)	Volume Asam Asetat (IP)
1	27,58 gram	$V = \frac{27,58 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,18 \text{ mL}$	$\frac{27,58 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,3$ $V = \frac{1,3 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,13 \text{ mL}$
2	24,57 gram	$V = \frac{24,57 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,16 \text{ mL}$	$\frac{24,57 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,2$ $V = \frac{1,2 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,12 \text{ mL}$
3	22,34 gram	$V = \frac{22,34 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$	$\frac{22,34 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,1$ $V = \frac{1,1 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,11 \text{ mL}$
4	25,72 gram	$V = \frac{25,72 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,17 \text{ mL}$	$\frac{25,72 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,2$ $V = \frac{1,2 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,12 \text{ mL}$
5	28,63 gram	$V = \frac{28,63 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,19 \text{ mL}$	$\frac{28,63 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,4$ $V = \frac{1,4 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$

2. Perhitungan dosis dan volume pemberian Na-diklofenak

a. Dosis Na-diklofenak = 50 mg

$$\text{Konversi dosis} = 50 \text{ mg} \times 0,0026$$

$$= 0,13 \text{ mg}/20 \text{ gramBB mencit}$$

$$\text{Dosis yang diberikan pada mencit} = \frac{0,13 \text{ mg}}{20 \text{ g}} = \frac{x}{1000 \text{ g}} = 6,5 \text{ mg/KgBB}$$

b. Na diklofenak dengan dosis 6,5 mg/kg BB

$$\frac{30 \text{ g}}{1000} \times 6,5 = 0,195 \text{ mg}$$

Volume yang akan diberikan : 0,2 mL

$$\text{c. Membuat larutan } 10 \text{ mL} = \frac{10 \text{ mL}}{0,2 \text{ mL}} \times 0,195 \text{ mg}$$

$$= 9,75 \text{ mg}$$

1 tablet = 110 mg

$$\frac{9,75 \text{ mg}}{50 \text{ g}} \times 110 \text{ mg} = 21,45 \text{ mg}$$

Jadi ditimbang 21,45 mg obat Na-diklofenak, lalu dimasukkan ke dalam beaker glass bersama dengan suspensi CMC Na 0,5% ad 10 mL.

No	BB mencit (gram)	Volume oral (mL)	Volume asam asetat (mL)
1	22,33 gram	$V = \frac{22,33 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$	$\frac{22,33 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,1$ $V = \frac{1,12 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,11 \text{ mL}$
2	28,76 gram	$V = \frac{28,76 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,19 \text{ mL}$	$\frac{28,76 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,4$ $V = \frac{1,4 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$
3	26,37 gram	$V = \frac{26,37 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,17 \text{ mL}$	$\frac{26,37 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,3$ $V = \frac{1,3 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,13 \text{ mL}$
4	25,48 gram	$V = \frac{25,48 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,16 \text{ mL}$	$\frac{25,48 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,2$ $V = \frac{1,2 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,12 \text{ mL}$
5	23,76 gram	$V = \frac{23,76 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,15 \text{ mL}$	$\frac{23,76 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,1$ $V = \frac{1,1 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,11 \text{ mL}$

3. Perhitungan dosis dan volume pemberian Kafein 52mg/kgBB

$$\frac{30}{1000} \times 52 \text{ mg} = 1,56 \text{ mg}$$

Volume yang akan diberikan = 0,2 mL

$$\text{Membuat sediaan } 10 \text{ mL} = \frac{10 \text{ mL}}{0,2 \text{ mL}} \times 1,56 \text{ mg}$$

$$= 78 \text{ mg/kgBB}$$

No	BB menciit (gram)	Volume oral (mL)	Volume asam asetat (mL)
1	27,46 gram	$V = \frac{27,46 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,18 \text{ mL}$	$\frac{27,46 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,3$ $V = \frac{1,3 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,13 \text{ mL}$
2	26,53 gram	$V = \frac{26,53 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,17 \text{ mL}$	$\frac{26,53 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,3$ $V = \frac{1,3 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,13 \text{ mL}$
3	29,15 gram	$V = \frac{29,15 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,19 \text{ mL}$	$\frac{29,15 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,4$ $V = \frac{1,4 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$
4	28,73 gram	$V = \frac{28,73 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,19 \text{ mL}$	$\frac{28,73 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,4$ $V = \frac{1,4 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$
5	25,83 gram	$V = \frac{25,83 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,17 \text{ mL}$	$\frac{25,83 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,2$ $V = \frac{1,2 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,12 \text{ mL}$

4. Dosis dengan pemberian Kafein + Na-diklofenak

No	BB mencit (gram)	Volume oral (mL)	Volume asam asetat (mL)
1	23,43 gram	$V = \frac{23,43 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$	$\frac{23,43 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,1$ $V = \frac{1,1 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,11 \text{ mL}$
2	22,67 gram	$V = \frac{22,67 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,15 \text{ mL}$	$\frac{22,67 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,1$ $V = \frac{1,1 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,11 \text{ mL}$
3	21,38 gram	$V = \frac{21,38 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$	$\frac{21,38 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,0$ $V = \frac{1,0 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,10 \text{ mL}$
4	24,45 gram	$V = \frac{24,45 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,16 \text{ mL}$	$\frac{24,45 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,2$ $V = \frac{1,2 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,12 \text{ mL}$
5	27,31 gram	$V = \frac{27,31 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,18 \text{ mL}$	$\frac{27,31 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,3$ $V = \frac{1,3 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,13 \text{ mL}$

5. Perhitungan dosis dan volume pemberian Ibuprofen 32,5 mg/kgB

a. Dosis Ibuprofen = 250 mg

$$\begin{aligned} \text{Konversi dosis} &= 250 \text{ mg} \times 0,0026 \\ &= 0,65 \text{ mg}/20 \text{ gramBB mencit} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis yang diberikan pada mencit} &= \frac{0,65 \text{ mg}}{20 \text{ g}} = \frac{x}{1000 \text{ g}} \\ &= 32,5 \text{ mg}/\text{KgBB} \end{aligned}$$

b. Na diklofenak dengan dosis 32,5 mg/kg BB

$$\frac{30 \text{ g}}{1000} \times 32,5 = 0,975 \text{ mg}$$

Volume yang akan diberikan : 0,2 mL

$$\begin{aligned} \text{c. Membuat larutan } 10 \text{ mL} &= \frac{10 \text{ mL}}{0,2 \text{ mL}} \times 0,975 \text{ mg} \\ &= 48,75 \text{ mg} \end{aligned}$$

1 tablet = 140 mg

$$\frac{48,75 \text{ mg}}{250 \text{ g}} \times 140 \text{ mg} = 27,3 \text{ mg}$$

Jadi ditimbang 27,3mg obat Ibuprofen, lalu dimasukkan ke dalam beaker glass bersama dengan suspensi CMC Na 0,5% ad 10 mL.

No	BB mencit (gram)	Volume oral (mL)	Volume asam asetat (mL)
1	29,05 gram	$V = \frac{29,05 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,19 \text{ mL}$	$\frac{29,05 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,4$ $V = \frac{1,4 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$
2	27,30 gram	$V = \frac{27,30 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,18 \text{ mL}$	$\frac{27,30 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,3$ $V = \frac{1,3 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,13 \text{ mL}$
3	28,27 gram	$V = \frac{28,27 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,18 \text{ mL}$	$\frac{28,27 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,4$ $V = \frac{1,4 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$
4	25,44 gram	$V = \frac{25,44 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,16 \text{ mL}$	$\frac{25,44 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,2$ $V = \frac{1,2 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,12 \text{ mL}$
5	24,15 gram	$V = \frac{24,15 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,16 \text{ mL}$	$\frac{24,15 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,2$ $V = \frac{1,2 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,12 \text{ mL}$

6. Dosis dengan pemberian Ibuprofen + Kafein

No	BB mencit (gram)	Volume oral (mL)	Volume asam asetat (mL)
1	20,41 gram	$V = \frac{20,41 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,13 \text{ mL}$	$\frac{20,41 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,0$ $V = \frac{1,0 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,10 \text{ mL}$
2	21,80 gram	$V = \frac{21,80 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,14 \text{ mL}$	$\frac{21,80 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,1$ $V = \frac{1,1 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,11 \text{ mL}$
3	27,81 gram	$V = \frac{27,81 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,18 \text{ mL}$	$\frac{27,81 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,3$ $V = \frac{1,3 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,13 \text{ mL}$

4	30,04 gram	$V = \frac{30,04 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,20 \text{ mL}$	$\frac{30,04 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,5$ $V = \frac{1,5 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,15 \text{ mL}$
5	25,78 gram	$V = \frac{25,78 \text{ g}}{30 \text{ g}} \times 0,2 \text{ mL} = 0,17 \text{ mL}$	$\frac{25,78 \text{ g}}{1000} \times 50 \text{ mg} = 1,2$ $V = \frac{1,2 \text{ mg}}{1000} \times 100 \text{ mL} = 0,12 \text{ mL}$

Lampiran 1. Jumlah geliat pada mencit ke 5 sampai 60 menit pada masing masing kelompok perlakuan

perlakuan	No mencit	Jumlah geliatan (mencit)												Total jumlah geliat
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	
CMC- Na	1	0	22	23	19	13	9	9	7	4	6	2	2	116
	2	8	20	22	17	11	12	6	8	7	5	3	2	121
	3	1	25	19	17	12	10	9	8	8	5	3	2	119
	4	5	11	10	8	10	10	10	9	11	7	4	6	101
	5	0	10	15	12	16	11	8	9	7	7	6	4	105
Rata – rata														112,4
Na-diklofenak	1	1	4	5	4	4	2	3	2	2	2	1	0	29
	2	0	3	5	4	4	3	1	2	3	1	0	1	27
	3	0	1	0	2	6	7	4	5	4	3	1	0	33
	4	2	4	3	5	4	3	4	3	2	1	0	0	31
	5	0	6	4	5	4	3	5	2	1	2	0	0	32
Rata – rata														30,4
Kafein	1	0	5	4	5	7	5	4	4	5	1	1	0	41
	2	0	4	3	5	6	4	5	5	2	1	0	1	36
	3	1	3	2	4	5	5	7	4	3	3	1	1	39
	4	0	4	4	5	5	6	4	6	2	1	1	0	38
	5	0	6	4	6	5	4	5	7	5	3	2	1	48
Rata – rata														40,4
Kafein + Na-diklofenak	1	0	2	4	3	2	4	4	2	1	1	0	0	23
	2	0	4	2	5	3	2	5	1	2	1	0	0	25
	3	1	3	2	4	3	5	2	1	2	0	1	0	24
	4	0	1	3	2	5	3	3	2	1	1	0	0	21
	5	0	2	4	6	5	4	5	3	2	1	1	0	33
Rata – rata														25,2
Ibuprofen	1	0	7	5	4	4	2	3	2	2	1	1	0	31
	2	0	2	3	5	6	3	4	3	4	2	1	1	34
	3	0	5	3	5	2	4	7	5	3	1	1	0	36
	4	1	2	6	2	4	3	3	2	4	1	2	1	31
	5	0	2	1	0	5	6	5	4	1	1	1	0	26
Rata – rata														31,6
	1	0	3	4	3	5	3	4	4	3	1	0	0	30

Ibuprofen + kafein	2	2	5	3	4	5	4	3	2	2	1	1	0	32
	3	0	3	4	5	4	4	2	3	2	1	0	0	28
	4	0	4	3	5	4	3	4	2	3	1	0	0	29
	5	0	4	5	3	4	2	2	1	1	2	0	0	24
Rata – rata														28,6

perhitungan persen proteksi daya analgetik

% proteksi : $100 - (P/K \times 100\%)$

Keterangan :

P = jumlah geliat kelompok perlakuan

K = jumlah geliat kelompok negative (didapatkan hasil rata-rata dari 1 sampai 5 sebesar 112,6)

1. Persen proteksi daya analgetik pada kelompok Na-diklofenak

Na-diklofenak

1. Mencit 1 : $100 - (29/112,6 \times 100\%) = 74,24\%$
2. Mencit 2 : $100 - (27/112,6 \times 100\%) = 76,02\%$
3. Mencit 3 : $100 - (33/112,6 \times 100\%) = 70,69\%$
4. Mencit 4 : $100 - (31/112,6 \times 100\%) = 72,46\%$
5. Mencit 5 : $100 - (32/112,6 \times 100\%) = 71,58\%$

2. Persen proteksi daya analgetik pada kelompok Kafein

Kafein

1. Mencit 1 : $100 - (41/112,6 \times 100\%) = 63,58\%$
2. Mencit 2 : $100 - (36/112,6 \times 100\%) = 68,02\%$
3. Mencit 3 : $100 - (39/112,6 \times 100\%) = 65,36\%$
4. Mencit 4 : $100 - (38/112,6 \times 100\%) = 66,25\%$
5. Mencit 5 : $100 - (48/112,6 \times 100\%) = 57,37\%$

3. Persen proteksi daya analgetik pada kelompok Na-diklofenak + Kafein

Na-diklofenak + Kafein

1. Mencit 1 : $100 - (23/112,6 \times 100\%) = 79,57\%$
2. Mencit 2 : $100 - (25/112,6 \times 100\%) = 77,79\%$
3. Mencit 3 : $100 - (24/112,6 \times 100\%) = 78,68\%$
4. Mencit 4 : $100 - (21/112,6 \times 100\%) = 81,34\%$
5. Mencit 5 : $100 - (33/112,6 \times 100\%) = 70,69\%$

4. Persen proteksi daya analgetik pada kelompok Ibuprofen**Ibuprofen**

1. Mencit 1 : $100 - (31/112,6 \times 100\%) = 72,46\%$
2. Mencit 2 : $100 - (34/112,6 \times 100\%) = 69,80\%$
3. Mencit 3 : $100 - (36/112,6 \times 100\%) = 68,02\%$
4. Mencit 4 : $100 - (31/112,6 \times 100\%) = 72,46\%$
5. Mencit 5 : $100 - (26/112,6 \times 100\%) = 76,90\%$

5. Persen proteksi daya analgetik pada kelompok Ibuprofen + Kafein**Ibuprofen + Kafein**

1. Mencit 1 : $100 - (30/112,6 \times 100\%) = 73,35\%$
2. Mencit 2 : $100 - (32/112,6 \times 100\%) = 71,58\%$
3. Mencit 3 : $100 - (28/112,6 \times 100\%) = 75,13\%$
4. Mencit 4 : $100 - (29/112,6 \times 100\%) = 74,24\%$
5. Mencit 5 : $100 - (24/112,6 \times 100\%) = 78,68\%$

LAMPIRAN SPSS

• NORMALITAS

Tests of Normality

	SAMPEL	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
% PROTEKSI	Na-Diklofenak	.199	5	.200 [*]	.957	5	.785
	Kafein	.248	5	.200 [*]	.888	5	.349
	Na-Diklo + Kafein	.317	5	.112	.844	5	.175
	Ibuprofen	.237	5	.200 [*]	.950	5	.736
	Ibuprofen + Kafein	.220	5	.200 [*]	.956	5	.777

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

a. Lilliefors Significance Correction

• HOMOGENITAS

Test of Homogeneity of Variances

% PROTEKSI

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.348	4	20	.842

• ANOVA

ANOVA

% PROTEKSI

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	505.507	4	126.377	11.229	.000
Within Groups	225.086	20	11.254		
Total	730.593	24			

- POSHOCT LSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: % PROTEKSI

LSD

(I) SAMPEL	(J) SAMPEL	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Na-Diklofenak	Kafein	8.88200*	2.12173	.000	4.4562	13.3078
	Na-Diklo + Kafein	-4.61600*	2.12173	.042	-9.0418	-.1902
	Ibuprofen	1.07000	2.12173	.620	-3.3558	5.4958
	Ibuprofen + Kafein	-1.59800	2.12173	.460	-6.0238	2.8278
Kafein	Na-Diklofenak	-8.88200*	2.12173	.000	-13.3078	-4.4562
	Na-Diklo + Kafein	-13.49800*	2.12173	.000	-17.9238	-9.0722
	Ibuprofen	-7.81200*	2.12173	.001	-12.2378	-3.3862
	Ibuprofen + Kafein	-10.48000*	2.12173	.000	-14.9058	-6.0542
Na-Diklo + Kafein	Na-Diklofenak	4.61600*	2.12173	.042	.1902	9.0418
	Kafein	13.49800*	2.12173	.000	9.0722	17.9238
	Ibuprofen	5.68600*	2.12173	.014	1.2602	10.1118
	Ibuprofen + Kafein	3.01800	2.12173	.170	-1.4078	7.4438
Ibuprofen	Na-Diklofenak	-1.07000	2.12173	.620	-5.4958	3.3558
	Kafein	7.81200*	2.12173	.001	3.3862	12.2378
	Na-Diklo + Kafein	-5.68600*	2.12173	.014	-10.1118	-1.2602
	Ibuprofen + Kafein	-2.66800	2.12173	.223	-7.0938	1.7578
Ibuprofen + Kafein	Na-Diklofenak	1.59800	2.12173	.460	-2.8278	6.0238
	Kafein	10.48000*	2.12173	.000	6.0542	14.9058
	Na-Diklo + Kafein	-3.01800	2.12173	.170	-7.4438	1.4078
	Ibuprofen	2.66800	2.12173	.223	-1.7578	7.0938

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

Lampiran 2. Surat Determinasi

Kode Dokumen : FR-AUK-064
Revisi : 0

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET DAN TEKNOLOGI**
POLITEKNIK NEGERI JEMBER
UPA. PENGEMBANGAN PERTANIAN TERPADU
 Jalan Mastrip Kotak Pos 164 Jember - 68101 Telp. (0331) 333532 - 333534 Fax.(0331) 333531
 E-mail : Polije@polije.ac.id Web Site : <http://www.Polije.ac.id>

SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI TANAMAN

No: 111/PL17.8/PG/2023

Menindaklanjuti surat dari Dekan Universitas dr. Soebandi Program Studi Sarjana Farmasi No: 2217/FIKES.UDS/U/VI/2023 perihal Permohonan Identifikasi Tanaman dan berdasarkan hasil pengamatan pada spesimen tumbuhan yang dikirimkan ke UPA. Pengembangan Pertanian Terpadu, Politeknik Negeri Jember oleh:

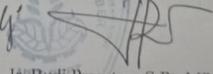
Nama : Nanda Ragil Baskoro
 NIM : 19040088
 Jur/Fak/PT : Prodi Sarjana Farmasi/ Universitas dr. Soebandi

maka dapat disampaikan hasilnya bahwa spesimen tersebut di bawah ini (terlampir) adalah:
Kingdom: Plantae; Devisio: Spermatophyta; Sub Devisio: Magnoliophyta; Kelas: Magnoliopsida; Sub Kelas: Asteridae; Ordo: Rubiales; Famili: Rubiaceae; Genus: Coffea; Spesies: Coffea arabica, L

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 26 Juni 2023

Ka. UPA. Pengembangan Pertanian Terpadu



I. Budi Prasetyo, S.Pt, MP, IPM
NIP. 197106212001121001

Lampiran 3. Surat Layak Etik



KETERANGAN LAYAK ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
 "ETHICAL APPROVAL"

No. 407/KEPK/UDS/VIII/2023

Protokol penelitian versi 2 yang diusulkan oleh :

The research protocol proposed by

Peneliti utama : Nanda Ragil Baskoro
Principal In Investigator

Nama Institusi : Universitas dr. Soebandi Jember
Name of the Institution

Dengan judul:
Title

"Uji Aktifitas Kafein Kopi Arabika (*Coffea arabica*) Sebagai Adjuvant Analgetik Pada Mencit Jantan Dengan Metode Writhing Test"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 01 Agustus 2023 sampai dengan tanggal 01 Agustus 2024.

This declaration of ethics applies during the period August 01, 2023 until August 01, 2024.



August 01, 2023
 Professor and Chairperson,



Rizki Fitrianingtyas, SST, MM, M.Keb

Lampiran 4. Hasil roasting biji Kopi Arabika

	<p>Biji Kopi Arabika</p>
---	--------------------------

Lampiran 5. Proses maserasi dan hasil simplisia serbuk

	<p>Penimbangan serbuk Kopi Arabika 50 gram</p>
	<p>Pelarut yang digunakan pada proses pembuatan isolate kafein</p>

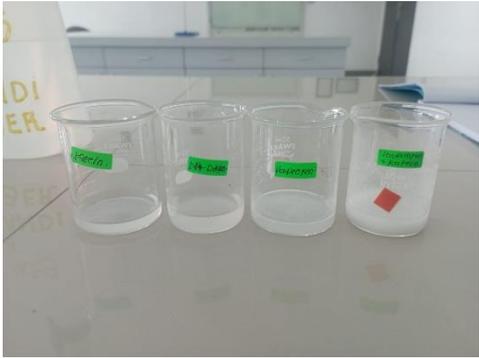
	<p>Proses pencampuran serbuk kopi arabika + mgo</p>
---	---

Lampiran 6. Proses ekstraksi cair cair

	<p>proses ECC filtrat + kloroform</p>
	<p>Proses ECC Frakasi kloroform + NaOH</p>
	



Lampiran 7. Larutan Bahan Uji

	<p>Sediaan larutan yang akan digunakan pada penelitian</p>
	

lampiran 8. Perlakuan Hewan Uji

	<p>Perlakuan pemberian sediaan secara oral</p>
	<p>Perlakuan pemberian sediaan secara IP (intra peritoneal)</p>

Lampiran 9. Gambar pengamatan geliat mencit

	<p>Proses pengamatan geliat mencit setelah diberi perlakuan</p>
	