

Perbandingan Efek Analgesik antara Parasetamol dengan Kombinasi Parasetamol dan Kafein pada Mencit

Aris Gunawan

Email: arisgunawan@gmail.com

Abstract

Paracetamol is derived from paraaminofenol which have light to medium analgesic effect. This medicine often combine with caffeine that can produce analgesic potential by blocking prostaglandin synthesis. Single dose caffeine has vasoconstrictor effect to central blood circulation and vasodilation on peripheral blood circulation. This research was done to find out that the combination of paracetamol with caffeine have higher analgesic effect than analgesic effect of paracetamol only. This research used 30 mice which age between 2-3 months and 25-30 gram body weights, to prove that caffeine can make analgesic effect stronger than paracetamol only. Before intervention, subject was treated to find the average critical point for painful sense, about 43.5°C. After that, subject was treated by homogeneity treatment and divided to 2 random group. Group I were injected by paracetamol by intraperitoneal method which have dose 1.30mg/10g.BW. The second group were injected by the combination from paracetamol with caffeine with each dose each is 1.30mg/10g.BW.and 0.52mg/20g.BW. by intraperitoneal method. Then mice were put into hot plate and observed how many times they started in every 5 minutes periode. This research result is: average amount the mice started for group I is 68.867 and this result is higher than average amount the mice started for group II which only 51.933. With t test we can find out that t empirical ($t_o=3.787$) this number is bigger than t theoretical or t table with significantly 1% ($t_t=2.756$). From this statistic we can find out that average amount the mice started for group II is lower than group I and it's significantly different. According to this research, it can be concluded that analgesic effect of the combination paracetamol with caffeine is higher than analgesic effect paracetamol only.

Keywords: paracetamol, caffeine, analgesic effect

Pendahuluan

Asetaminofen adalah paraaminofenol yang merupakan metabolit fenasetin dan telah digunakan sejak tahun 1893 (Wilmana, 1995). Asetaminofen (parasetamol) mempunyai daya kerja analgesik, antipiretik, tidak mempunyai daya kerja anti radang dan tidak menyebabkan iritasi serta peradangan lambung (Sartono, 1993). Hal ini disebabkan parasetamol bekerja pada tempat yang tidak terdapat peroksid sedangkan pada tempat inflamasi terdapat lekosit yang melepaskan peroksid sehingga efek anti inflamasinya tidak bermakna. Parasetamol berguna untuk nyeri ringan sampai sedang, seperti nyeri kepala, mialgia, nyeri paska melahirkan dan keadaan lain (Katzung, 1992)

Semua obat analgetik non opioid bekerja melalui penghambatan siklooksigenase (Brune, 1990). Parasetamol menghambat siklooksigenase sehingga konversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin terganggu. Setiap obat menghambat siklooksigenase secara berbeda (Wilmana, 1995). Parasetamol menghambat siklooksigenase pusat lebih kuat dari pada aspirin, inilah yang menyebabkan parasetamol menjadi obat antipiretik yang kuat melalui efek pada pusat pengaturan panas. Parasetamol hanya

mempunyai efek ringan pada siklooksigenase perifer (Dipalma, 1986). Inilah yang menyebabkan parasetamol hanya menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang.

Parasetamol tidak mempengaruhi nyeri yang ditimbulkan efek langsung prostaglandin, ini menunjukkan bahwa parasetamol menghambat sintesa prostaglandin dan bukan blokade langsung prostaglandin. Obat ini menekan efek zat pirogen endogen dengan menghambat sintesa prostaglandin, tetapi demam yang ditimbulkan akibat pemberian prostaglandin tidak dipengaruhi, demikian pula peningkatan suhu oleh sebab lain, seperti latihan fisik (Wilmana, 1995).

Kafein adalah derivat xantin yang mengandung gugus metil, merupakan perangsang susunan saraf pusat yang paling kuat. Kafein terdapat dalam kopi yang didapat dari biji *Coffea arabica*, teh dari daun *Thea sinensis*. Orang minum kafein merasakan tidak begitu mengantuk, tidak begitu lelah dan daya pikirnya lebih cepat dan lebih jernih. Tetapi kemampuannya berkurang dalam pekerjaan yang memerlukan koordinasi otot halus, ketepatan waktu, atau ketepatan hitung. Efek di atas timbul

pada pemberian kafein 85-250 miligram atau 1-3 cangkir kopi (Sunaryo, 1995). Xantin lebih banyak digunakan dalam bidang non medik dari pada dalam bidang medik (Craig, 1982). Efek kafein terutama pada susunan saraf pusat dan sistem kardiovaskuler. Kafein merupakan perangsang saraf pusat yang paling aktif (Pradhan, 1986). Dosis terapi kafein akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah perifer yang bersamaan dengan peningkatan curah jantung yang mengakibatkan bertambahnya aliran darah. Kadar rendah kafein dalam plasma akan menurunkan denyut jantung dan sebaliknya, kadar kafein yang lebih tinggi menyebabkan takikardi bahkan pada individu yang sensitif menyebabkan aritmia, misalnya kontraksi ventrikel yang prematur. Efek kafein terhadap sekresi lambung tergantung pada spesies dan dosisnya. Manusia relatif sensitif, pada dosis sedang baik pemberian oral maupun parenteral menyebabkan sekresi asam lambung dan pepsin (Sunaryo, 1995).

Kafein tersedia dalam kombinasi dengan obat-obat analgetik antipiretik seperti parasetamol dan aspirin dalam beberapa dekade. Tidak jelas mengapa obat ini dikombinasikan, tetapi kombinasi ini telah luas penggunaannya baik berupa obat yang diperoleh dengan resep maupun tanpa resep. Kafein bila digunakan dalam dosis tunggal tidak mempunyai efek analgesik (Reidenberg, 1994). Kafein dapat digunakan pada pengobatan beberapa macam sakit kepala meskipun tidak termasuk golongan obat penghilang rasa sakit. Kafein digunakan dalam campuran obat penghilang rasa sakit, khususnya sakit kepala vaskuler di mana kafein mempunyai efek kerja kontraksi (Sartono, 1993).

Parasetamol semakin meningkat penggunaannya baik dalam sediaan tunggal maupun kombinasi, terutama kombinasi dengan kafein, maka akan diteliti apakah ada peningkatan efek analgesik yang ditimbulkan oleh kombinasi parasetamol dengan kafein dibanding dengan parasetamol saja.

Metode Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental murni, yaitu dengan membandingkan antara kelompok yang mendapatkan intervensi 1 dengan kelompok yang mendapat intervensi 2. Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah rancangan eksperimental ulang (*pretest-posttest control group design*).

Subyek yang digunakan adalah mencit jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan 25-30 gram sebanyak 30 ekor yang dibagi dalam dua

kelompok secara random.

Sebelum penelitian dilakukan perlakuan awal pada sampel, dengan cara masing-masing mencit diletakkan di atas *hot plate* dan diamati pada suhu berapa masing-masing mencit menjingkat untuk pertama kalinya, kemudian dibuat rerata. Setelah itu dilakukan homogenitas dengan cara subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok yang masing-masing terdiri dari 15 ekor mencit. Pembagian dilakukan secara acak dengan cara masing-masing mencit diberi nomor dan diundi, kemudian dilakukan penimbangan.

Saat penelitian kelompok I dengan intervensi 1, mencit diberi parasetamol intraperitoneal dengan dosis 1,30 mg/20g BB, tunggu 30 menit, setelah itu diletakkan di atas *hot plate*. Kelompok II dengan intervensi 2, mencit diberi parasetamol intraperitoneal dengan dosis 1,30 mg/20g BB ditambah kafein intraperitoneal dengan dosis 0,52 mg/20g BB, tunggu 30 menit, setelah itu diletakkan di atas *hot plate*. Pada saat diletakkan di atas *hot plate*, semua mencit dihitung frekuensi menjingkatnya selama 5 menit.

Data yang diperoleh akan dianalisa secara statistik dengan menggunakan uji T.

Hasil Penelitian

Setelah dilakukan homogenitas sampel untuk menentukan nilai ambang nyeri, ternyata didapatkan suhu 43,5°C sebagai batas ambang nyeri. Artinya pada suhu tersebut mencit mencit menjingkat untuk pertama kalinya, karena merasakan nyeri akibat panas yang ditimbulkan oleh *hot plate*.

Setelah dilakukan penelitian diperoleh hasil jumlah menjingkat masing-masing mencit selama lima menit pada kelompok I yang tertinggi 83 kali dan yang terendah 55 kali dengan rata-rata 68,867 kali. Sedangkan jumlah menjingkat masing-masing mencit selama lima menit pada kelompok II yang tertinggi 75 kali dan yang terendah 26 kali dengan rata-rata 51,933 kali. kemudian dengan menggunakan uji T didapat hasil t empiris atau t hitung ($t_o = 3,787$), ini lebih besar daripada t teoritis atau t tabel dengan batas signifikansi 1% ($t_t = 2,756$) apalagi dengan batas signifikansi 5% ($t_t = 2,048$). Dari perhitungan statistik ini didapat rata-rata jumlah menjingkat mencit kelompok 2 lebih sedikit dari pada jumlah menjingkat mencit kelompok 1 dan berbeda secara bermakna.

Berdasar hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa efek analgesic kombinasi parasetamol dan kafein lebih besar dibanding dengan efek analgesic parasetamol.

Pembahasan

Dari hasil penelitian diperoleh jumlah menjingkat masing-masing mencit selama lima menit pada kelompok I yang tertinggi 83 kali dan yang terendah 55 kali dengan rata-rata 68,867 kali. Sedangkan jumlah menjingkat masing-masing mencit selama lima menit pada kelompok II yang tertinggi 75 kali dan yang terendah 26 kali dengan

rata-rata 51,933 kali dengan suhu yang sama (43,5°C).

Terdapatnya variasi jumlah jingkatan ini disebabkan karena nyeri merupakan suatu fenomena yang subyektif, reaksi terhadap nyeri sangat bervariasi dan dipengaruhi oleh banyak faktor, baik faktor individu maupun keadaan setempat (Krupp,1984)

Tabel 1 : Jumlah jingkatan masing masing mencit selama lima menit pada kelompok perlakuan 1

No	X1	X1	$(\Sigma X1)^2$	$\Sigma X1^2$
1	78			6086
2	83			6889
3	55			3025
4	55			3025
5	70			4900
6	65			4225
7	81			6561
8	56	68,867	1.067.089	3136
9	76			5776
10	64			4096
11	59			3481
12	77			5929
13	74			5474
14	62			3844
15	78			6084
	$\Sigma X1 = 1033$ $n=15$	$X1 = 68,867$	$(\Sigma X1)^2 = 1.067.089$	$\Sigma X1^2 = 72.531$

(Sumber : data primer, 1998)

$$X_1 = \frac{\Sigma X_1}{n_1} = \frac{1033}{15} = 68,867$$

Catatan : X_1 terbesar adalah 83
 X_1 terkecil adalah 55
rerata X_1 adalah 68,867

Tabel 2 : Jumlah menjingkat masing masing mencit selama lima menit pada kelompok perlakuan II

No	X2	X2	(ΣX_2) ²	ΣX_2^2
1	75			5625
2	65			4225
3	48			2304
4	40			1600
5	62			3844
6	46			2116
7	52			2704
8	26	51,933	606,841	676
9	50			2500
10	55			3025
11	35			1225
12	70			5900
13	68			4624
14	36			1296
15	51			2601
	$\Sigma X_2 = 779$ n=15	X2= 51,933	(ΣX_2) ² =606,841	$\Sigma X_2^2 = 43,256$

(Sumber : data primer, 1998)

Dimana :

$$\begin{aligned}
 X_2 &= \frac{\Sigma X_2}{n_2} \\
 &= \frac{779}{15} \\
 &= 51,933
 \end{aligned}$$

Catatan : X terbesar adalah 75
X terkecil adalah 26
rerata X adalah 51,933

Keterangan:

- X₁/X₂ : Banyaknya jingkatan mencit pada kelompok perlakuan I/II
- X₁/X₂ : Rerata banyaknya jingkatan mencit pada kelompok perlakuan I/II
- $\Sigma X_1 / \Sigma X_2$: Jumlah banyaknya jingkatan mencit pada kelompok perlakuan I/II
- $\Sigma X_1^2 / \Sigma X_2^2$: Jumlah kuadrat banyaknya jingkatan mencit pada kelompok perlakuan I/II
- $(\Sigma X_1)^2 / (\Sigma X_2)^2$: Kuadrat jumlah banyaknya jingkatan mencit pada kelompok perlakuan I/II
- n₁/n₂ : Banyaknya sampel pada kelompok perlakuan I/II
- Perlakuan I : Parasetamol 1,30mg/20g BB
- Perlakuan II : Parasetamol 1,30mg/20g BB dan kafein 0,52mg/20g BB

Kemudian dari data yang diperoleh tersebut diatas, dianalisa secara statistik dengan menggunakan uji T.

Tabel 3 : Hasil perhitungan statistik dari tabel 1

n ₁	X ₁	ΣX ₁	ΣX ₁ ²	(ΣX ₁) ²	SS ₁
15	68,867	1.033	72.531	1.067.089	1.391,733

Dimana :

$$SS_1 = \Sigma X_1^2 - \frac{(\Sigma X_1)^2}{n_1}$$

$$\begin{aligned} SS_1 &= 72.531 - \frac{1.067089}{15} \\ &= 72.531 - 71.139,267 \\ &= 1.391,733 \end{aligned}$$

Keterangan : SS₁ = sumsquare dari sampel 1

Tabel 4 : Hasil perhitungan statistik dari tabel 2

n ₂	X ₂	ΣX ₂	ΣX ₂ ²	(ΣX ₂) ²	SS ₂
15	51933	779	43265	606841	2.808,933

Dimana :

$$SS_2 = \Sigma X_2^2 - \frac{(\Sigma X_2)^2}{n_2}$$

$$\begin{aligned} SS_2 &= 43265 - \frac{606.841}{15} \\ &= 43.265 - 40.456,067 \\ &= 2.808,933 \end{aligned}$$

Keterangan : SS₂ = sumsquare dari sampel II

Tabel 5 : Hasil perhitungan uji statistik dengan uji T

SX ₁ -X ₂	t _o	Tt (1%)
4,472	3,787	2,763

Dimana :

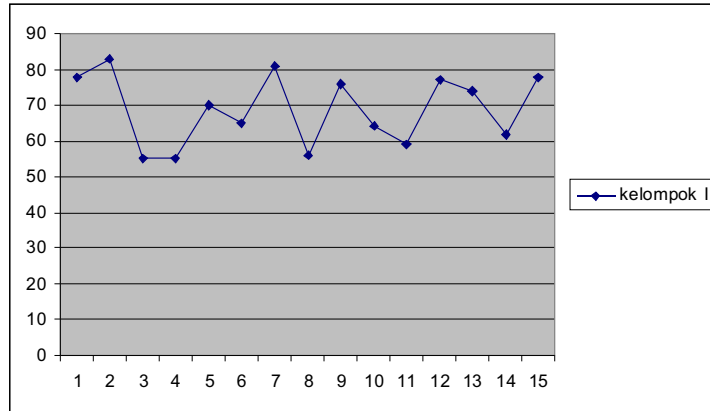
$$\begin{aligned} SX_1-X_2 &= \sqrt{\frac{SS_1+SS_2}{n_1+n_2-2} \times \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)} \\ &= \sqrt{\frac{1.391,733+2.808,933}{15+15-2} \times \left(\frac{1}{15} + \frac{1}{15}\right)} \\ &= 4,472 \end{aligned}$$

Keterangan:

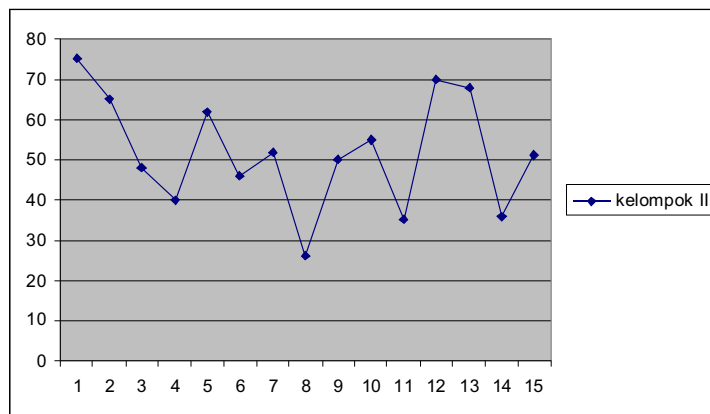
- SX₁-X₂ : Standar eror dari beda
- t_o : t empiris atau t hitung
- t_t : t teoritis atau t tabel

Dengan menggunakan uji t didapat hasil t empiris atau t hitung (t_o = 3,787), ini lebih besar daripada t teoritis atau t tabel dengan batas signifikansi 1% (t_t = 2,756) apalagi dengan batas signifikansi 5% (t_t = 2,048). Dari perhitungan statistik ini didapat rata-rata jumlah menjingkat mencit kelompok 2 lebih sedikit daripada jumlah menjingkat mencit kelompok 1 dan berbeda secara bermakna.

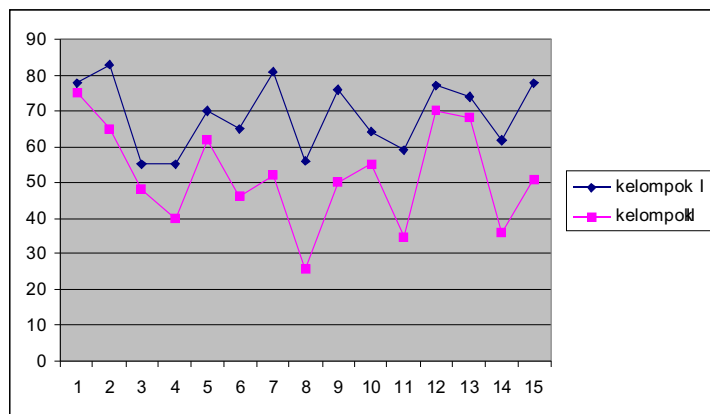
Grafik 1 : Jumlah jingkatan masing-masing mencit pada kelompok I



Grafik 2 : Jumlah jingkatan masing-masing mencit pada kelompok II



Grafik 3 : Perbandingan jumlah jingkatan masing-masing mencit pada kelompok I dengan kelompok II



Simpulan dan Saran

Simpulan

Pada penelitian ini terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah menjingkat kelompok mencit yang diberi parasetamol dengan kelompok mencit yang diberi kombinasi parasetamol dan kafein. Sehingga dapat disimpulkan bahwa efek analgesik kombinasi parasetamol dan kafein lebih besar dibanding efek analgesik parasetamol.

Saran

Perlu diteliti pengaruh kafein dalam meningkatkan efek analgesik parasetamol pada manusia, karena efek pada binatang tidak selalu identik dengan efek pada manusia.

Daftar Pustaka

- Brune, K., Santoso, B. 1990. *Antipyretic analgesic: New Insight*. Jogjakarta: Bierkhauser Verlag: 33-8
- Craig, C. R., Stitzel, T. E. 1982. *Modern Pharmacology*. Boston: Little, Brown and Company: 467-72
- Diphalma, J. R., Digregorio, G. J. 1986. *Basic Pharmacology in Medicine*. 3th ed. New York: Mcgraw-hill Publishing Company: 319-20
- Katzung, B. G. 1992. *Basic and Clinical Pharmacology*. 3th ed. Appleton & Lange A Publishing Division of Prentice-Hill: 268-70, 448-9
- Krupp, M. A., Chatton, M. J., 1984. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. California: Lange: 1-2
- Pradhan, S. N. Maickel, R.P. dan Dutta, S. N. 1986. *Pharmacology in Medicine: Principles and Practice*. SP Press International Inc: 230-2, 295-6
- Reidenberg, M. M. 1994. Caffein is an analgetic adjuvant in tension headache. *Clin Pharm & Term* 56(5): 576-7
- Reidenberg, M. M. 1997. Influence of polymorphic n-acetyltransferase phenotype the inhibition and induction of acetaminophen bioactivation with long term isoniazid. *Clin Pharm & Term* 61(1): 24-6
- Sartono, 1993. Pengaruh pemberian dosis tunggal parasetamol terhadap komposisi metabolit parasetamol dalam urin tikus jantan malnutrisi. *Majalah Kedokteran Diponegoro* 30 (3,4): 227-32
- Sunaryo, Wilmana. 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Jakarta: Penerbit FK UI: 224-33