

Perbandingan Efek Antipiretik antara Ibuprofen dengan Campuran Ibuprofen dan Kafein

Dian Ayu Juwita, Deni Noviza, dan Erizal

ABSTRACT: *Ibuprofen is a group of non-steroid anti-inflammatory drugs which have anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect. In pharmaceutical product, antipyretic drugs often combined with caffeine. This research is done to find out the comparison of antipyretic effect between ibuprofen and combination of ibuprofen with caffeine. This research used 15 male white rats which aged between 2-3 months and divided into three groups. Group I received Na-CMC 1 % and peptone solution 5 %. Group II received Ibuprofen with dose 5.4 mg/200 g BW and peptone solution 5 %. Group III received combination of Ibuprofen : Caffeine ; 0.4 : 0.6 with dose 5.4 mg/ 200 g BW and peptone solution 5 %. Body temperature measurement was conducted before and 3 hours after giving peptone solution, and every 30 minutes post treatment until 150 minutes using a digital thermometer. The data was analyzed by ANOVA and further Duncan test. The results showed significant differences ($p < 0.05$) in the temperature drop between ibuprofen and combination of ibuprofen with caffeine, it means that the antipyretic effect on the combination of ibuprofen and caffeine is stronger than ibuprofen alone.*

Keywords: *Antipyretic, ibuprofen, caffeine*

ABSTRAK: Ibuprofen merupakan kelompok obat anti inflamasi non steroid yang mempunyai efek antiinflamasi, analgetik dan antipiretik. Penggunaannya sebagai antipiretik semakin meningkat di masyarakat. Pada sediaan farmasi, obat-obat antipiretik sering dikombinasikan penggunaannya bersama kafein. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efek antipiretik dari ibuprofen murni dengan campuran ibuprofen dan kafein. Penelitian ini menggunakan 15 ekor tikus putih jantan berumur 2-3 bulan yang dibagi menjadi 3 kelompok uji. Kelompok I diberi Na-CMC 1% dan larutan pepton 5%. Kelompok II diberi Ibuprofen murni dosis 5,4 mg/200 gram BB dan larutan pepton 5%. Kelompok III diberi campuran Ibuprofen : Kafein ; 0,4 : 0,6 dosis 5,4 mg/200 gram BB dan larutan pepton 5%. Pengukuran suhu dilakukan sebelum pemberian larutan pepton, 3 jam setelah pemberian larutan pepton, dan tiap 30 menit setelah perlakuan hingga menit ke 150 menggunakan termometer digital. Data penurunan suhu dianalisa secara statistik menggunakan ANOVA dan uji lanjut Duncan. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan secara bermakna ($p < 0,05$) pada penurunan suhu antara ibuprofen murni dengan campuran ibuprofen dan kafein, ini artinya efek antipiretik campuran ibuprofen dan kafein lebih tinggi dibandingkan dengan ibuprofen murni.

Kata kunci: Antipiretik, ibuprofen, kafein

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas,
Limau Manis Padang

Korespondensi:

Dian Ayu Juwita

Email: dianayujuwita@yahoo.com

PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan turunan asam fenil asetat dan telah digunakan secara luas sebagai antipiretik. Aktivitas antipiretiknya bekerja di hipotalamus dengan meningkatkan vasodilatasi (pelebaran pembuluh darah) dan 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 (1,2).

Kafein sering dikombinasikan penggunaannya dengan obat analgetik antipiretik seperti parasetamol, ibuprofen dan aspirin dalam beberapa sediaan farmasi. Kombinasi ini telah luas penggunaannya baik berupa obat yang diperoleh dengan resep maupun tanpa resep (3).

Kafein merupakan alkaloid yang tergolong dalam keluarga *methylxanthine* yang berperan dalam stimulasi sistem saraf pusat (SSP), diuresis, stimulasi otot jantung dan relaksasi otot polos (4). Kafein banyak digunakan antara lain dalam mengurangi kelelahan fisik, meningkatkan tingkat kewaspadaan sehingga rasa ngantuk dapat ditekan dan koordinasi badan menjadi lebih baik (5). Efek stimulant kafein biasanya timbul pada pemberian 85-250 mg (6).

Beberapa penelitian farmakologi menunjukkan adanya hubungan yang sinergis antara ibuprofen dan kafein. Li Wan Po dan Zhang pada tahun 1997 menyatakan bahwa kafein 60 mg dapat meningkatkan efek ibuprofen 400 mg (7). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa campuran ibuprofen-kafein mempunyai efek antiinflamasi yang lebih baik dibandingkan dengan ibuprofen murni (8).

Penggunaan Ibuprofen sebagai antipiretik baik ibuprofen tunggal maupun dalam kombinasi semakin meningkat, sehingga dilakukan penelitian untuk mengetahui perbandingan efek antipiretik campuran ibuprofen-kafein dengan ibuprofen murni dengan menggunakan larutan pepton 5% sebagai penginduksi demam.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat eksperimental murni. Peralatan yang digunakan terdiri dari thermometer digital, alat-alat gelas, timbangan analitik, timbangan hewan, jarum suntik, stopwatch. Bahan-bahan yang digunakan ibuprofen murni, kafein, aquadest, Na-CMC, larutan pepton, tikus putih jantan sebanyak 15 ekor.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan berumur 2-3 bulan sebanyak 15 ekor yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan dimana setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Masing – masing hewan uji akan diberikan larutan pepton 5% sebagai penginduksi demam. Kelompok I (kelompok kontrol) diberi Na-CMC 1% dan larutan pepton 5%, Kelompok II diberi ibuprofen murni dosis 5,4 mg/200 gram BB dan larutan pepton 5%. Kelompok III diberi campuran ibuprofen : kafein 0,4 : 0,6 dosis 5,4 mg/200 gram BB dan larutan pepton 5%.

Pengujian Aktivitas Antipiretik

Semua tikus diaklimatisasi selama 2 minggu, kemudian ditimbang dan dibagi menjadi 3 kelompok secara acak. Semua tikus diukur suhu rektalnya sebelum diberi perlakuan. Masing-masing tikus pada kelompok I, II dan III diberi larutan pepton 5% secara intramuskular sebagai penginduksi demam. Setelah 3 jam suhu rektal masing-masing tikus diukur kembali. Kemudian Kelompok I (kontrol) diberi Na-CMC 1%, Kelompok II diberi sediaan uji ibuprofen secara oral dengan dosis 5,4 mg, dan kelompok III diberi hasil lebur campuran fisik ibuprofen : kafein 0,4 : 0,6 dengan dosis yang diberikan setara dengan dosis ibuprofen 5,4 mg. Dilakukan pengukuran suhu rektal semua tikus tiap 30 menit hingga menit ke 150 setelah perlakuan menggunakan termometer digital.

Analisis Hasil

Data dianalisis secara statistik menggunakan Anova 2 arah untuk mengetahui pengaruh obat

terhadap penurunan suhu tubuh hewan uji yang diinduksi dengan larutan pepton.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada pengujian aktivitas antipiretik ini digunakan sampel ibuprofen murni dan hasil leburan campuran ibuprofen-kafein 4 : 6. Dosis lazim ibuprofen untuk manusia adalah 300 mg, maka dosis ibuprofen untuk tikus putih jantan adalah 300 mg dikalikan dengan faktor konfersi dosis manusia ke tikus yaitu 0,018, sehingga didapatkan dosis 5,4 mg/200 gramBB. Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan dengan usia 3-4 bulan. Jenis kelamin jantan dipilih agar respon antipiretik pada tikus tidak dipengaruhi oleh hormon estrogen dan testosterone.

Pengujian antipiretik dilakukan pada hewan yang kondisinya dalam keadaan demam, untuk itu dilakukan demam buatan menggunakan metoda induksi larutan pepton 5%. Semua tikus yang mengalami peningkatan suhu tubuh $> 0,6^{\circ}\text{C}$ dapat dikategorikan demam. Efek antipiretik dikatakan meningkat jika setelah perlakuan terjadi penurunan suhu rektal tikus.

Pada pengukuran suhu tikus yang dilakukan pada rektal didapatkan data perubahan suhu per satuan waktu (Tabel 1 dan Gambar 1) dan selisih penurunan suhu (Tabel 2).

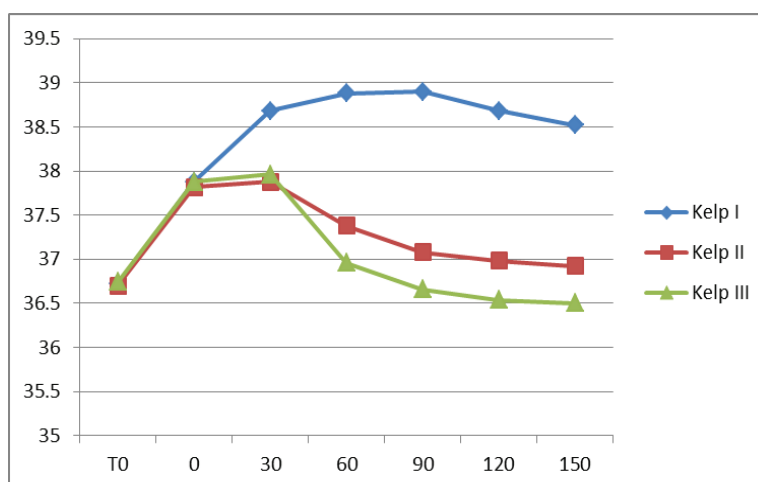
Pada Tabel 1 dapat dilihat adanya variasi suhu rata-rata tiap kelompok setelah diberikan perlakuan. Penurunan suhu yang bervariasi ini disebabkan oleh faktor lingkungan dan faktor endogen masing-masing tikus putih jantan yang bersifat individual, dimana terdapat keragaman ke-

Tabel 1. Data Rata-rata Suhu Rektal Tikus ($^{\circ}\text{C}$)

KELOMPOK	Suhu ($^{\circ}\text{C}$)						
	T0	0	30	60	90	120	150
I	36.72	37.88	38.68	38.88	38.9	38.68	38.52
II	36.7	37.82	37.88	37.38	37.08	36.98	36.92
III	36.74	37.88	37.96	36.96	36.66	36.54	36.5

Keterangan :

T0 merupakan suhu awal yaitu suhu rektal sebelum tikus disuntik penginduksi larutan pepton 5%, sedangkan hasil pengukuran suhu rektal tikus 3 jam setelah penyuntikan larutan pepton 5% ditetapkan sebagai menit pemberian perlakuan dan sebagai menit ke-0 pengamatan. Dengan begitu pengukuran suhu 210 menit setelah pemberian pepton, ditetapkan sebagai suhu pada menit ke-30, dan seterusnya sehingga didapatkan menit ke-0, 30, 60, 90, 120, dan 150.



Gambar 1. Rata-rata suhu rektal tikus pada tiap kelompok perlakuan pada tiap waktu

Tabel 2. Selisih Penurunan Suhu Rektal Tikus (°C)

KELOMPOK	Rata-rata Selisih Penurunan Suhu (°C)				
	30	60	90	120	150
I	-0.8	-1	-1.02	0.8	-0.64
II	-0.06	0.44	0.74	0.84	0.9
III	-0.08	0.92	1.22	1.34	1.38

Keterangan : nilai (-) : menunjukkan peningkatan suhu

pekaan setiap hewan akibat perbedaan biologik yaitu ketersediaan hayati dan perubahan hayati suatu obat. Pengukuran suhu rektal pada tikus yang berulang-ulang juga dapat menyebabkan stres pada tikus sehingga terjadi kenaikan suhu.

Tabel 1 menunjukkan perubahan suhu rata-rata ketiga kelompok uji. Pada kelompok I (kelompok kontrol) terjadi peningkatan suhu hingga menit ke 90 akibat induksi oleh larutan pepton 5%. Pada 30 menit pertama pengukuran, kelompok II dan III juga masih menunjukkan peningkatan suhu rektal (Tabel 1, Gambar 1). Penurunan suhu tubuh tikus baru terlihat pada pengukuran menit ke 60. Hal ini bisa terjadi karena suatu obat memerlukan waktu tertentu agar sampai ke reseptornya terlebih dahulu untuk bisa memberikan efek, disamping itu efek pirogen dari pepton masih bekerja lebih dominan. Penurunan suhu terbesar juga terjadi pada menit ke 60. Hal ini terjadi karena kadar ibuprofen dalam plasma mencapai kadar puncak dalam waktu 1-2 jam (9). 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 hipotalamus (1).

Untuk mengetahui besarnya penurunan suhu pada masing-masing kelompok uji dilakukan per-

hitungan selisih suhu yang dihitung dari suhu setelah penyuntikan larutan pepton dikurangi suhu setelah pemberian perlakuan pada titik waktu tertentu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa campuran ibuprofen kafein memberikan selisih penurunan suhu yang lebih besar dibandingkan dengan ibuprofen murni (Tabel 2), ini artinya aktivitas antipiretiknya lebih bagus dibandingkan ibuprofen tunggal.

Data selisih suhu kemudian dianalisa secara statistik dengan ANOVA 2 arah dan diperoleh nilai signifikan = 0,00 (sig<0,05), artinya faktor kelompok, waktu pengukuran serta interaksi kelompok dan waktu pengukuran memberikan pengaruh yang signifikan terhadap selisih penurunan suhu. Untuk melihat pengaruh dari masing-masing kelompok dan waktu terhadap selisih penurunan suhu maka dilanjutkan uji lanjut Duncan. Berdasarkan faktor kelompok terdapat perbedaan signifikan dari semua kelompok, baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Uji lanjut Duncan berdasarkan faktor waktu, tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada menit ke 120 dan menit ke 150, artinya efek antipiretik menit 150 tidak lebih baik (sama) dari menit ke 120.

KESIMPULAN

Efek antipiretik campuran ibuprofen dan kafein lebih tinggi dibandingkan dengan ibuprofen murni.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rainsford KD. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 135: 3-8.
2. Bushra R and Aslam N. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J* 2010; 25(3): 155-161.

3. Straube A, Aicher B, Fiebich BL, Haag G. Combined analgesics in (headache) pain therapy: shotgun approach or precise multi-target therapeutics?. *BMC Neurol* 2011; 11: 43-58.
4. Winston, 2005. Neuropsychiatric effects of caffeine. *Advances in Psychiatric Treatment*, 11 : 432-439.
5. Fredholm BB, 1995. Astra Award Lecture. Adenosine, adenosine receptors and the action of caffeine. *Pharmacol Toxicol* 76 : 93 – 101.
6. Tariq, M., Parmar, N. S., Ageel, A. M. 1985. Effect of nicotine and caffeine pretreatment on the gastric mucosal damage induced by aspirin, phenylbutazone, and reserpine in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 79: 268-273.
7. Li Wan Po dan Zhang, 1998, Analgesic Efficacy of Ibuprofen Alone and in Combination with Codeine or Caffeine in Post-surgical Pain: a Meta-Analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 53: 300-311.
8. Noviza, D., Erizal dan D. A. Juwita, 2013. Uji Antiinflamasi Campuran Interaksi Padat-padat Antara Ibuprofen dan Kafein, Laporan Penelitian Dosen Fakultas Farmasi, Universitas Andalas.
9. Kale P. Pharmacokinetics and bioavailability of single dose ibuprofen and pseudoephedrine alone or in combination: a randomized three-period, cross-over trial in healthy Indian volunteers. *Front Pharmacol* 2014; 5: 1-5.