

**Potensi Ekstrak Kering Belut (*Monopterus albus*)
pada Pengobatan Tukak Lambung**

**The Potential Effects of Eel (*Monopterus albus*) Dry Extract
on Peptic Ulcer Treatment**

Havizur Rahman*, Putri Maya Sari, Indri Maharini, Bilia Ayu Septiana

Pharmacy Study program, Faculty of Sains and technology, Jambi University,
Jl. Jambi-Muaro Bulian Km 15, Jambi 36122, Indonesia

*Corresponding author email: havizurrahman27@unja.ac.id

Received 16-10-2019

Accepted 03-04-2020

Available online 15-03-2020

ABSTRAK

Peningkatan konsumsi alkohol, obat-obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS), dan diet yang keliru menjadi penyebab meningkatnya penyakit tukak lambung (ulkus peptikum) di seluruh dunia. Penggunaan obat sintesis jangka panjang sering menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Belut diketahui memiliki kadar protein yang tinggi, mirip dengan ikan gabus. Penelitian tentang aktifitas ikan gabus dalam pengobatan luka bakar, luka dalam bekas operasi, serta tukak lambung telah banyak dilakukan. Diperkirakan aktifitas tersebut dipromotori oleh kandungan protein dan asam amino dari ikan. Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan acak kelompok dengan 5 kelompok perlakuan masing-masing 5 ekor tikus. Diperoleh hasil rata-rata titik pendarahan pada kontrol negatif 7,6; kontrol positif 2,6; dosis ekstrak kering belut 100 mg/kgBB sejumlah 4,2; dosis ekstrak kering belut 200 mg/kgBB sejumlah 1; dan dosis ekstrak kering belut 400 mg/kgBB sejumlah 1. Sedangkan rata-rata pH cairan lambung pada kontrol negatif 4,948; kontrol positif 5,182; dosis ekstrak kering belut 100 mg/kgBB 4,224; dosis ekstrak kering belut 200 mg/kgBB 2,888; dan dosis ekstrak kering belut 400 mg/kgBB 4,89. Secara statistik terdapat perbedaan titik pendarahan yang signifikan antara dosis kontrol positif, 100, 200, dan 400 mg/kgBB dengan kontrol negatif. Tidak ditemukan adanya korelasi antara pH dengan timbulnya titik pendarahan, sehingga pH tidak dapat dijadikan parameter terjadinya tukak lambung. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak kering belut memiliki aktifitas sebagai pengobatan tukak lambung dengan dosis terbaik pada 200 mg/kgBB.

Kata kunci: belut, ekstrak kering, tukak lambung.

ABSTRACT

*Consumption of alcohol, the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and improper diets are the cause of the increase of peptic ulcer cases worldwide. Since the long-term use of synthetic drugs often causes undesirable effects, the treatment with the nature-origin ones with, which is believed to be safer, is desirable. Eel (*Monopterus albus*) is known to have high protein content, which is similar to the snakehead murrels. The therapeutic use of snakehead murrel for the treatment of burns, wounds in post-operative scars, and ulcers have been widely evaluated. The proteins and amino acids are considered as the bioactive compounds responsible for the biological activities of the snakehead murrel. The study design was the randomized block, employed five treatment groups of five rats each. The mean bleeding point of rats in the negative control, positive control, and the eel dry extracts in the doses of 100, 200, and 400 mg/kg groups were 7.6, 2.6, 4.2, 1, and 1, while the average pH of gastric fluid were 4.948, 5.182, 4.224, 2.888, and 4.890, respectively. The bleeding point of rats in the positive control and the eel dry extracts in the doses of 100, 200, and 400 mg/kg groups were statistically different from the negative control. There was no correlation between pH and the onset of bleeding point, and hence pH could not be used as a parameter for gastric ulceration. It can be concluded that the dry extract of eel at an optimum dose of 200 mg/kg showed a potential efficacy for the treatment of peptic ulcers.*

Key words: dry extract, *Monopterus albus*, peptic ulcer.

Pendahuluan

Tukak lambung atau *Peptic Ulcer Disease* (PUD) merupakan suatu penyakit pada saluran pencernaan yang ditunjukkan dengan terjadinya kerusakan mukosa lambung yang dapat disebabkan oleh sekresi asam lambung berlebih, infeksi *Helicobacteria pylori* maupun produksi prostaglandin berkurang (Misnadiarly, 2009). Tukak lambung dapat diakibatkan oleh adanya ketidakseimbangan faktor pengiritasi epitel gaster dengan mekanisme pertahanan mukosa lambung. Epitel gaster mengalami infeksi yang dapat diakibatkan oleh dua faktor yaitu faktor perusak endogen dan eksogen. Perusak endogen meliputi asam (HCl), pepsinogen/pepsin, dan garam empedu. Sedangkan faktor perusak eksogen

adalah faktor yang berasal dari konsumsi obat-obatan, alkohol, dan bakteri (Setiati *et al.*, 2014).

Peningkatan konsumsi alkohol, obat-obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) dan diet yang keliru menjadi penyebab meningkatnya penyakit tukak/ulkus di seluruh dunia. Kejadian ulkus peptikum sebesar 15-20% pertahun terjadi pada pasien yang menggunakan OAINS dengan riwayat penyakit *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis*. Terdapat lebih dari setengah pasien yang datang dengan keluhan perdarahan ulkus peptikum atau perforasi dilaporkan adanya penggunaan OAINS secara berulang, salah satunya adalah aspirin. Sehingga ulkus peptikum dianggap sebagai penyakit zaman modern yang timbul seiring dengan

bertambahnya frekuensi penggunaan obat AINS dan gaya hidup *stress* (Sofidiya *et al.*, 2012).

Terlepas dari peran asam merusak, spesies oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Species/ROS*) terutama radikal hidrosil (*S-OH*) memainkan peran utama dalam menyebabkan kerusakan oksidatif mukosa di hampir semua jenis tukak lambung (Phull *et al.*, 1995). Cara pencegahan terbentuknya tukak lambung salah satunya dengan cara pemberian obat yang dapat berfungsi sebagai sitoprotektif pada mukosa lambung (Neal, 2006). Obat sitoprotektif (pelindung mukosa) merupakan obat yang berfungsi sebagai lapisan pelindung mukosa lambung.

Salah satu obat sitoprotektif mukosa lambung yang sering digunakan adalah sukralfat. Penggunaan sukralfat sebagai obat kimia yang digunakan jangka panjang bukan berarti tanpa risiko. Ada efek samping yang ditimbulkan dan perlu mendapat perhatian di antaranya konstipasi, insomnia, gatal-gatal, sakit perut, dan muntah (Santoso, 2017). Oleh sebab itu, perlu dilakukan adanya penelitian mengenai terapi alternatif berbasis bahan alami untuk tukak lambung yang memiliki efek terapeutik tinggi, aman dikonsumsi jangka panjang, dan sedikit efek samping atau bahkan tidak menimbulkan efek samping. Obat bahan alam memiliki nilai terapeutik dengan toksisitas rendah, sehingga aman digunakan sebagai terapi pengobatan (Bandyopadhyay *et al.*, 1998).

Indonesia merupakan suatu negara kepulauan yang banyak menghasilkan ikan. Sehingga tidak mengherankan apabila ikan merupakan sumber protein hewani yang utama bagi masyarakat terutama di daerah jambi yang memiliki sungai batang hari dan banyak anak sungai. Provinsi Jambi dengan luas lahannya sekitar 50 juta km terdiri atas 60% dataran rendah, 20% dataran tinggi, dan 20% daerah pegunungan. Luas lahan perairan umum sekitar 115.000 ha yang terdiri atas sungai, anak sungai, danau, rawa, dan genangan-genangan.

Beberapa jenis ikan telah diketahui aktifitasnya dalam pengobatan, salah satunya ikan gabus. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dilaporkan bahwa ekstrak ikan gabus terbukti dapat mempercepat penyembuhan luka, antinyeri, antifungi, dan antibakteri, antioksidan, anti-inflamasi, dan antipiretik, meningkatkan kemampuan kognitif, dan dapat memberikan efek positif pada kelainan jantung dan kanker (Zakaria *et al.*, 2008; Mat Jais *et al.*, 2008; Saleem *et al.*, 2011; Mat Jais *et al.*, 1997).

Ikan gabus dan belut memiliki kandungan albumin, yang diprediksi beraktifitas sebagai antitukak. Albumin merupakan jenis protein terbanyak di dalam plasma yang mencapai kadar 60% yang bermanfaat untuk pembentukan jaringan sel baru. Di dalam ilmu kedokteran, albumin ini dimanfaatkan untuk mempercepat pemulihan jaringan sel tubuh yang rusak misalnya karena

operasi atau pembedahan (Manan dan Haruan, 2006).

Metode Penelitian

Lokasi Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Agroindustri dan Lingkungan, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi peralatan gelas seperti gelas ukur, spatula, erlenmeyer, *beaker glass*, pipet *filler*, pipet volume, dan penyaring. Peralatan pendukung lain yaitu pisau, corong, nampan, panci *stainless steel*, *waterbath*, sonde oral, lensa pembesar, pH meter digital, pengukus, sentrifus, pengepres, vakum evaporator, ayakan 60, cawan petri, *freeze drying*, kandang hewan percobaan, dan jangka sorong. Sementara itu, bahan-bahan yang digunakan meliputi daging belut, etanol, buah nenas, aspirin, Na CMC, tikus, NaCl, dan eter.

Jalannya Penelitian

1. Aklimatisasi hewan percobaan

Tiga puluh ekor tikus jantan yang sehat, umur 2-3 bulan, dengan berat 200-300 g diletakkan dalam kandang. Masing-masing kandang berisi satu ekor tikus. Kandang terbuat dari wadah plastik dengan alas sekam padi dan tutup dari anyaman kawat yang kuat, tahan gigitan, tidak mudah rusak sehingga hewan tidak mudah lepas. Kandang diberi lampu, ditempatkan pada ruangan dengan ventilasi baik, cukup cahaya, tenang,

tidak bising. Kandang dibersihkan setiap hari. Tikus diadaptasikan selama tujuh hari dan diberi diet standar dengan menggunakan pemberian makanan dan minuman secara *ad libitum*. Berat badan ditimbang tiap hari. Setelah aklimasi dipilih persentase perbedaan berat badan hewan tiap hari tidak lebih dari 10%.

2. Rancangan penelitian

Rancangan penelitian yang akan dilakukan untuk uji aktivitas antitukak lambung adalah rancangan acak lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan (K-, K+, P1, P2, P3) dan terdiri dari 25 ekor tikus secara keseluruhan. Langkah pengacakan dilakukan dengan menggunakan pengambilan undian bilangan acak, ditentukan terlebih dahulu nomor urut dari 1 hingga 25 pada satuan-satuan percobaan yang sesuai, kemudian diambil secara acak untuk dikelompokkan menjadi kelompok perlakuan.

3. Preparasi ekstrak belut

Sebanyak 5 kg belut (berukuran sedang), dicuci dan dibersihkan. Daging belut dipisahkan dari bagian tubuh yang lain (kepala, tulang, dan kulit) dengan cara *difillet*. Sampel belut yang sudah diolah dipotong kecil-kecil sekitar 1,5 cm² dan dimasukkan ke dalam dandang atau kukusan berisi satu liter air dan di dalamnya sudah disediakan mangkuk tahan panas. Setelah itu dikukus selama 30 menit dan diatur suhunya pada 40 °C. Kemudian daging belut dibungkus dengan kain dan

dimasukkan ke dalam alat *press* hidrolik, dan dilakukan pengepresan. Ekstrak belut disentrifugasi dengan kecepatan 6000 rpm selama 60 menit. Kemudian fase air dan minyak (lapisan bawah) diambil dan dibuang pengotornya dengan cara disaring.

Ekstrak belut yang diperoleh diuapkan sampai kering dengan menggunakan evaporator vakum suhu 49 °C selama 10 jam (Yuniarti *et al.*, 2013). Serbuk kering yang diperoleh ditimbang. Selanjutnya dilakukan penggilingan menggunakan blender dan pengayakan 60 mesh.

4. Pembuatan larutan suspensi aspirin

Tablet aspirin ditimbang satu per satu, kemudian dihitung bobot rata-ratanya. Semua tablet dimasukkan ke dalam lumpang dan digerus hingga halus dan homogen, kemudian disuspensikan dalam Na CMC 1% dan diaduk hingga homogen. Dosis yang digunakan untuk penginduksi adalah 1000 mg/kgBB.

Perlakuan yang akan diberikan adalah pemberian secara oral. Sebelum diberi perlakuan, terlebih dahulu semua kelompok hewan diadaptasikan dengan lingkungan barunya selama seminggu dan diberi makan dan minum secukupnya. Sebelum pengujian, hewan uji terlebih dahulu dipuaskan selama kurang lebih 12 jam dengan tetap diberi air minum. Pada hari pertama seluruh hewan coba diinduksi dengan aspirin dosis 1000 mg/kgBB dan 12 jam kemudian masing-masing

kelompok diberi perlakuan sebagai berikut:

a. Kelompok I (kontrol negatif)

Tikus jantan hanya diberi diberikan Na CMC 0,5%

b. Kelompok II (kontrol positif)

Tikus jantan diberi sukralfat dengan dosis 500 mg/kgBB secara oral.

c. Kelompok III (P1)

Tikus jantan diberi ekstrak kering belut dengan dosis 0,1 g/kgBB secara oral.

d. Kelompok IV (P2)

Tikus jantan diberi ekstrak kering belut dengan dosis 0,2 g/kgBB secara oral.

e. Kelompok V (P3)

Tikus jantan diberi ekstrak kering belut dengan dosis 0,4 g/kgBB secara oral.

Perlakuan tersebut dilakukan satu kali sehari selama tiga hari. Pada hari selanjutnya hewan uji disiapkan untuk dilakukan penentuan jumlah tukak dan titik pendarahan. Hewan uji dipuaskan terlebih dahulu selama 12 jam, selanjutnya semua hewan percobaan dibedah. Pertama-tama hewan dibius menggunakan eter dan dilanjutkan dengan dislokasi leher. Perut tikus dibedah secara hati-hati diambil organ lambungnya, dan disuntikkan 2 mL NaCl fisiologis. Organ lambung dibuka di sepanjang kurvatura mayor, dan ditampung cairan ke dalam tabung reaksi. Lambung dicuci dengan natrium klorida 0,9% lalu direntangkan untuk mempermudah melihat tukak dan

menghitung jumlah titik pendarahan. Penentuan pH lambung dilakukan dengan cara isi lambung dikumpulkan dan disentrifugasi pada 1000 rpm selama 10 menit. Cairan supernatan diambil 1 mL dan didilusi dengan 10 mL air suling. pH larutan diukur menggunakan pH meter. Pengukuran dilakukan dengan pemeriksaan adanya tukak dan jumlah pendarahan yang terbentuk serta pH lambung setelah perlakuan.

5. Penentuan tukak dan titik pendarahan

Adanya aktifitas antitukak lambung dapat dilihat dari perbandingan terbentuknya pendarahan. Satu tukak dinilai dengan 5 titik pendarahan.

6. Analisis data

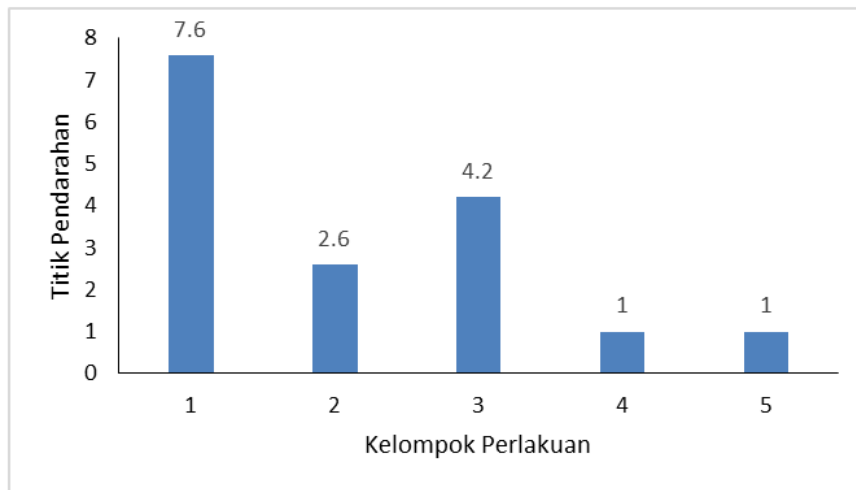
Parameter yang diukur pada penelitian ini adalah jumlah titik tukak dan titik pendarahan. Satu tukak dikonversi menjadi 5 titik pendarahan. Jika sebaran data pada sebuah kelompok data terdistribusi normal/uji normalitas (uji Kolmogorov Smirnov) maka digunakan uji statistik parametrik. Sesuai dengan variabel yang diukur maka dapat menggunakan uji Anova satu arah, dan dilanjutkan dengan uji homogenitas (uji Levene). Jika terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok, maka dilanjutkan uji lanjut/*post hoc* (uji Bonferroni jika data homogen dan uji Dunnett c jika data tidak homogeny, dan jika jumlah

setiap kelompok tidak sama menggunakan uji Scheffe). Jika data belum normal maka data mengikuti uji nonparametrik. Uji yang dapat digunakan untuk melihat perbedaan antar kelompok yaitu uji Kruskal Wallis dan jika berbeda signifikan dilanjutkan dengan uji Wilcoxon. Uji korelasi pH dengan titik pendarahan menggunakan uji korelasi Pearson.

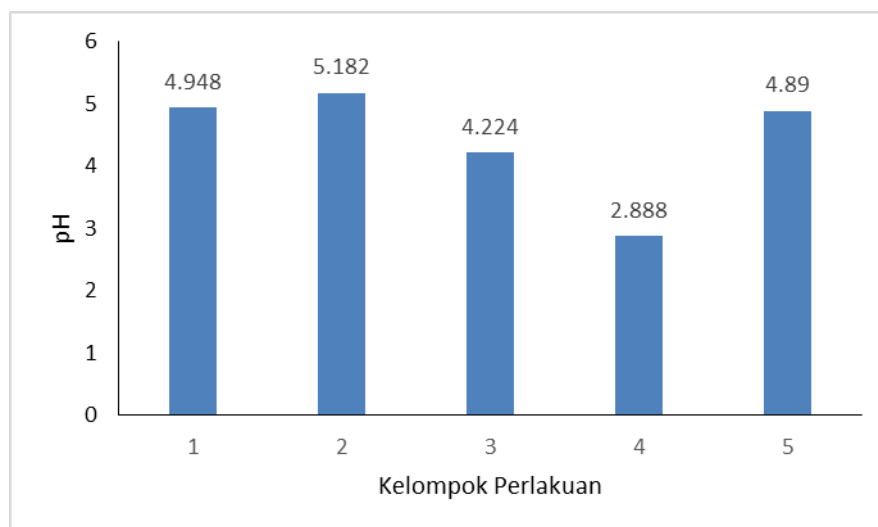
Hasil dan Pembahasan

Daging belut 5000 g diekstraksi dan diperoleh 7,73 g ekstrak kering belut. Dari hasil penelitian diperoleh data jumlah titik pendarahan dan pH lambung pada tiap kelompok perlakuan, lalu data jumlah tukak dikonversi menjadi titik pendarahan, dengan nilai konversi satu tukak sama dengan 5 titik pendarahan. Hasil rata-rata titik pendarahan dan pH dapat dilihat pada Gambar 1-2.

Gambar 1 dan 2 menunjukkan rata-rata jumlah titik pendarahan yang terbentuk dan pH lambung setelah perlakuan. Grafik 1 terlihat bahwa rata-rata titik pendarahan kelompok kontrol negatif jauh lebih banyak dari pada kontrol positif, P1, P2, dan P3. Juga dapat dilihat bahwa jumlah titik pendarahan P2 dan P3 lebih rendah dari pada kontrol positif yang dalam hal ini menggunakan obat sintesis sukralfat. Artinya aktifitas P2 dan P3 mampu menyaingi obat antitukak lambung yang beredar di pasaran.



Gambar 1. Rata-rata titik pendarahan tiap kelompok .



Gambar 2. Rata-rata pH tiap kelompok.



Gambar 3. titik pendarahan.

Gambar 3 menunjukkan titik pendarahan yang terbentuk setelah pemberian penginduksi dan pemberian obat. Dari gambar tersebut terlihat bahwa tukak yang terbentuk lebih lebar dan jelas ada luka yang agak dalam serta titik pendarahan yang tidak hilang meski telah dibersihkan menggunakan NaCl fisiologis.

Dari uji statistik menggunakan uji Anova satu arah terlihat bahwa pada jumlah titik pendarahan nilai sig $0,00 < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan pada antar kelompok perlakuan. Untuk melihat perbedaannya pada masing-masing kelompok digunakan uji lanjut, yaitu uji Benferoni. Dari uji Benferoni, terlihat bahwa pada jumlah titik pendarahan terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan semua perlakuan yang ditandai dengan sig $< 0,05$. Artinya ekstrak kering belut memiliki aktifitas dalam penyembuhan tukak lambung. Jika dibandingkan dengan sediaan yang di pasaran (sukralfat), secara statistik tidak terdapat perbedaan jumlah titik pendarahan secara nyata antara kelompok kontrol positif dengan pemberian ekstrak kering belut, yang artinya pengobatan dengan ekstrak kering belut dengan dosis rendah telah menyaingi sediaan tukak lambung yang beredar di pasaran. Pada dosis pemberian ekstrak kering belut dosis 100 mg/kgBB memiliki aktifitas pengobatan tukak lambung berbeda secara signifikan dengan dosis pemberian 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB sedangkan pada dosis 200 mg/kgBB dengan 400 mg/kgBB tidak

memiliki aktifitas pengobatan tukak lambung yang berbeda secara signifikan. Artinya dosis 200 mg/kgBB ekstrak belut kering merupakan dosis terbaik memberikan aktifitas antitukak lambung, karena dosis yang lebih rendah akan memiliki efek samping yang lebih rendah jika dibandingkan dengan dosis 400 mg/kgBB yang lebih tinggi.

Uji yang sama juga dilakukan oleh Khan *et al.* (2014) pada ekstrak air ikan gabus, dimana peneliti menggunakan penginduksi aspirin. Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa semua dosis uji ekstrak air ikan gabus menurunkan indeks ulkus dibandingkan dengan obat standar. Pengujian Pearson antara pH dengan jumlah pendarahan terlihat bahwa tidak ada korelasi pH dengan terjadinya pendarahan ($0,125 > 0,05$). Artinya, pH lambung tidak dapat dijadikan parameter terjadinya tukak lambung. Ini disebabkan oleh banyak faktor yang menyebabkan perubahan pH lambung, seperti asupan protein yang mengeksresikan asam lambung lebih banyak sehingga pH lambung menjadi menurun, tetapi ini bertujuan untuk memecah makanan/protein sehingga lebih mudah untuk diserap.

Simpulan

Dosis 200 mg/kgBB ekstrak kering belut merupakan dosis terbaik yang memberikan aktifitas antitukak lambung pada tikus yang diinduksi aspirin.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada LPPM Universitas Jambi yang telah memberikan dana penelitian, serta semua pihak yang telah membantu sehingga terselesaikannya penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Bandyopadhyay, U., Chattopadhyay, I., Biswas, K., Maity, P., Banerje, R.K. 1998. Indomethacin inactivates gastric peroxidase to induce reactive-oxygenmediated gastric mucosal injury and curcumin protects it by preventing peroxidase inactivation and scavenging reactive oxygen. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(8):1397-1408.
- Khan, M.S.A., Jais, A.M.M., Hussain, J., Siddiqua, F., Reddy, A.G., Shivakumar, P., Madhuri, D. 2014. Gastroprotective effect of freeze dried stripped snakehead fish (*Channa striata* Bloch.) aqueous extract against aspirin induced ulcerogenesis in pylorus ligated rats. *ISRN pharmacology*, 2014:327606.
- Manan A, Haruan A. 2006. *Fresh Water Wound Healer*. Malaysia: University of Putra Malaysia.
- Mat Jais, A.M., Dambisya, Y.M., Lee, T.L. 1997. Antinociceptive activity of *Channa striatus* (haruan) Extracts in Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 57(2):125-130.
- Mat Jais, A.M., Zakaria, Z.A., Luo, A., Song, Y.X. 2008. Antifungal activity of *Channa striatus* (haruan) crude extracts. *International Journal of Tropical Medicine*, 3(3):43-48.
- Misnadiarly. 2009. *Mengenal Penyakit Organ Cerna: Gastritis (Dyspepsia atau Maag)*. Jakarta: Pustaka Populer OBDA.
- Neal, M.J. 2006. Obat yang bekerja pada saluran gastrointestinal. Di dalam *Glance Farmakologi Medis*. Edisi ke-5. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Phull, P.S., Green, C.J., Jacyna, M.R. 1995. A radical view of stomach: the role of oxygen-derived free radicals in gastroduodenal disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 7:265-274.
- Saleem, A.M., Hidayat, M.T., Jais, M., Fakurazi, S., Moklas, M., Sulaiman, M.R., Amom, Z. 2011. Antidepressant-like effect of aqueous extract of *Channa striatus* fillet in mice models of depression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 15:795-802.
- Santoso, J. 2017. Efektivitas infusa rimpang kunyit (*Curcuma Domestica* Val.) sebagai gastroprotektor pada tikus dengan model tukak lambung. *Jurnal Permata Indonesia*, 8(1):34-44.
- Setiati, S., Sudoyo, A.W., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiyohadi, B., Syam, F.A. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 6. Jakarta: Interna

- Sofidiya, M.O., Agufobi, L., Akindede, A. J., Olowe, J.A., Familoni, O.B. 2012. Effect of *Flabellaria paniculata* Cav. extracts on gastric ulcer in rats. *Complementary & Alternative Medicine*, 12:168.
- Yuniarti, D.W., Sulistiyati, T.D. Suprayitno, E. 2013. Pengaruh suhu pengeringan vakum terhadap kualitas serbuk albumin gabus (*Ophiocephalus Striatus*). *Thpi Student Journal*, 1(1):1-9.
- Zakaria, Z.A., Kumar, G.H., Mat Jais, A.M., Sulaiman, M.R., Somchit, M.N. 2008. Antinociceptive, antiinflammatory, and antipyretic properties of *Channa striatus* fillet aqueous and lipid-based extracts in rats. *Methods and Finding in Experimental and Clinical Pharmacology*, 30(5):355-362.