

**EFEK ANALGESIK *PATCH* EKSTRAK ETANOL *Piper nigrum* L.
DENGAN PENINGKAT PENETRASI ISOPROPIL MIRISTAT
TERHADAP JUMLAH GELIAT DAN MAKROFAG MENCIT**



ALIF EKACAHYA WAHYUDI

2443015291

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2018

**EFEK ANALGESIK *PATCH* EKSTRAK ETANOL *Piper nigrum* L.
DENGAN PENINGKAT PENETRASI ISOPROPIL MIRISTAT
TERHADAP JUMLAH GELIAT DAN MAKROFAG MENCIT**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata I
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH :

**ALIF EKACAHYA WAHYUDI
2443015291**

Telah disetujui pada tanggal 10 Desember 2018 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,



Dr. Iwan Sahrial Hamid, M.Si., drh
NIK. 1968071313993031009

Pembimbing II,



Lucia Hendriati, S.Si., M.Sc., Apt.
NIK. 241.97.0282

Mengetahui,
Ketua Penguji,



Drs. Teguh Widodo, M.Sc., Apt.
NIK. 241.00.0431

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KAYRA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Efek Analgesik *Patch* Ekstrak Etanol *Piper nigrum* L. dengan Peningkat Penetrasi Isopropil Miristat terhadap Jumlah Geliat dan Makrofag Mencit** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 10 Desember 2018



Alif Ekacahya Wahyudi

2443015291

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 10 Desember 2018



Alif Ekacahya Wahyudi

2443015291

ABSTRAK

EFEK ANALGESIK *PATCH* EKSTRAK ETANOL *Piper nigrum* L. DENGAN PENINGKAT PENETRASI ISOPROPIL MIRISTAT TERHADAP JUMLAH GELIAT DAN MAKROFAG MENCIT

ALIF EKACAHYA WAHYUDI
2443015291

Dalam pengobatan nyeri menggunakan senyawa analgesik seperti parasetamol memiliki efek samping terkait dengan iritasi lambung dan hepatotoksik. Maka pada penelitian ini, digunakan ekstrak etanol lada hitam sebagai senyawa berkhasiat analgesik yang diformulasikan dalam sediaan transdermal *patch* yang mengandung isopropil miristat sebagai peningkat penetrasi (*enhancer*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *enhancer* dan efek analgesik terhadap jumlah geliat dan makrofag mencit yang telah diinduksi asam asetat 1%. Sebanyak 20 ekor mencit dibagi secara acak menjadi 4 kelompok perlakuan, kelompok kontrol positif diberikan parasetamol oral, kontrol negatif (tanpa ekstrak dan *enhancer*), formula 1 *patch* (mengandung ekstrak) dan formula 2 *patch* (mengandung ekstrak dan *enhancer*). Percobaan dilakukan menggunakan metode *writhing test* selama 180 menit, jumlah geliat diamati 10 menit pertama sebelum diberikan pengobatan dan setiap 15 menit setelah diberi pengobatan selama 180 menit, kemudian dilakukan pengambilan sel makrofag dalam cairan peritoneum dan dibuat apusannya lalu diamati. Data dianalisis menggunakan analisa varian *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji duncan. Hasil menunjukkan bahwa kontrol (+) dapat menurunkan nyeri dan geliat dalam waktu 60 menit ($8,40 \pm 5,12$), F1 dalam 165 menit ($4,00 \pm 1,58$), F2 dalam 120 menit ($2,00 \pm 3,46$) dan pada kontrol (-) mencit masih mengalami geliat dalam waktu 180 menit ($15,00 \pm 4,47$). Hasil rata-rata makrofag tidak berbeda bermakna pada kontrol (+) dan formula 2, ada perbedaan bermakna ($P < 0,05$) antara kontrol negatif dan formula 1. Hasil menunjukkan bahwa ekstrak etanol lada hitam memiliki efek sebagai analgesik dan isopropil miristat efektif dalam meningkatkan penetrasi pada sediaan *patch*.

Kata kunci : *Piper nigrum* L. *patch*, makrofag, geliat, analgesik, *enhancer* isopropil miristat.

ABSTRACT

ANALGESIC EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF *Piper nigrum* L. PATCH USING ISOPROPYL MYRISTATE AS A PENETRANT ENHANCER ON THE FREQUENCY OF WRITHING AND NUMBER OF MACROPHAGE IN MICE

ALIF EKACAHYA WAHYUDI
2443015291

In the treatment of pain using analgesic compounds such as paracetamol have side effects associated with gastric irritation and hepatotoxic. So in this study, ethanol extract of black pepper was used as an analgesic efficacious compound formulated in transdermal patches containing isopropyl myristate as a penetration enhancer. This study aims to determine the effect of enhancer and analgesic effects on the amount of writhing and macrophages in mice has been induced 1% acetic acid. A total of 20 mice were randomly divided into 4 treatment groups, positive control groups were given oral paracetamol, negative controls (patches without extract and enhancer), formula 1 patch (containing extract) and formula 2 patches (containing extract and enhancer). The experiment was conducted using the writhing test method for 180 minutes, the amount of writhing was observed in the first 10 minutes before treatment and every 15 minutes after being given treatment for 180 minutes, then macrophage cells are taken in the peritoneal fluid, then observed. Data were analyzed using One Way ANOVA and continued with duncan test. The results showed that control (+) could reduce pain and writhing in 60 minutes (8.40 ± 5.12), F1 in 165 minutes (4.00 ± 1.58), F2 in 120 minutes (2.00 ± 3.46) and in control (-) mice were still writhing in 180 minutes (15.00 ± 4.47). The average results of macrophages were not significantly different from positive controls and formula 2, there were significant differences ($P < 0.05$) between negative controls and formula 1. The results showed that ethanol extract of black pepper had an analgesic effect and isopropyl myristate was effective in increasing penetration in patch preparations.

Keywords : *Piper nigrum* L., patch, macrophage, writhing, analgesic, enhancer isopropyl myristate.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan Judul “Efek Analgesik *Patch* Esktrak Etanol (*Piper nigrum* L.) dengan Peningkat Penetrasi Isopropil Miristat terhadap Jumlah Geliat dan Makrofag Mencit” dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi in:

1. Dr. Iwan Sahrial Hamid, M.Si., drh. selaku dosen pembimbing I dan Ibu Lucia Hendriati, S.Si., M.Sc., Apt. Selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktu dan tenaganya untuk membimbing dan memberikan ilmu sehingga skripsi ini dapat berjalan dengan lancar dan baik.
2. Drs. Teguh Widodo, M.Sc., Apt. Selaku dosen penguji I dan Dr. drh. Rondius Solfanie, MP. AP. Vet. selaku dosen penguji II yang telah bersedia memberikan masukan dari awal hingga akhir sehingga skripsi ini dapat berjalan dengan lancar dan baik.
3. Dr.phil.nat. E. Catherina Widjajakusuma selaku Penasehat Akademik yang telah memberikan banyak motivasi, saran serta bantuan selama perkuliah dari awal hingga skripsi ini diselesaikan oleh penulis.
4. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G.Dip.Sc., Apt. selaku Rektor UKWMS dan Sumi Wijaya Ph.D, Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi yang telah memberikan fasilitas penunjang dalam penelitian dan perkuliahaan penulis.

5. Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku Ketua Program Studi Strata 1 Farmasi yang telah memberikan masukan selama proses penulisan naskah.
6. Seluruh dosen yang telah memberikan ilmu dan memperkaya wawasan penulis mengenai kefarmasian, Mbak Mega, Mas Dwi, Pak Anang selaku Laboran yang telah mengawasi dan mengarahkan penulis selama penelitian berlangsung.
7. Keluarga besar (ibu Yani, papa Irfan, kak Win) yang selalu memberikan doa, motivasi, dorongan serta bantuan secara moral maupun materi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan lancar dan baik.
8. Orang terdekat (kak Adhi, kak Gween, kak Aryya) yang selalu memberikan semangat dan motivasi selama penelitian ini berjalan hingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi.
9. Tim penelitian (Regiskha, Stefanie, Bella, Clara, Patricia) yang sudah saling membantu dan memberikan semangat selama penelitian dan penyusunan skripsi.
10. Jennifer Rachel dan Jesslyn Diva yang memberikan motivasi dan semangat kepada penulis.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, Desember 2018

Penulis

DAFTAR ISI

Isi	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB	
1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	1
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.4 Hipotesa Penelitian.....	7
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Nyeri.....	8
2.2 Analgesik.....	10
2.2.1 Analgesik <i>non</i> -opioid.....	10
2.2.2 Analgesik opioid.....	11
2.3 Parasetamol	11
2.3.1 Uraian kimia	12
2.3.2 Farmakokinetik dan penggunaan klinis	13
2.4 Lada hitam.....	13
2.4.1 Kandungan kimia.....	13

	Halaman
2.4.2 Piperin	14
2.4.3 Klasifikasi lada hitam	14
2.5 Ekstraksi	15
2.5.1 Ekstrak	15
2.5.2 Maserasi	15
2.6 Kulit	15
2.7 Patch	17
2.7.1 Keuntungan dan keterbatasan <i>patch</i>	18
2.7.2 Komponen <i>patch</i>	18
2.8 Hidroksi propil metil selulosa	20
2.9 Isopropil Miristat	21
2.10 Propilen Glikol	22
2.11 Jalur Penetrasi	23
2.12 Makrofag	24
2.13 Asam Asetat	26
2.14 Mencit	26
3. METODE PENELITIAN	29
3.1 Jenis Penelitian	29
3.2 Alat	29
3.2.1 Alat pembuatan <i>patch</i>	29
3.2.2 Alat untuk perlakuan terhadap mencit	29
3.2.3 Alat untuk pengamatan geliat	29
3.2.4 Alat untuk pengamatan makrofag	29
3.3 Bahan	30
3.3.1 Bahan untuk pembuatan <i>patch</i>	30
3.3.2 Bahan untuk perlakuan terhadap mencit	30
3.3.3 Bahan untuk pengamatan makrofag	30

	Halaman
3.4 Hewan coba	30
3.5 Metode Penelitian.....	31
3.5.1 Rancangan penelitian	31
3.5.2 Variabel penelitian	32
3.6 Prosedur Penelitian.....	33
3.6.1 Pembuatan patch ekstrak etanol lada hitam	33
3.6.2 Penentuan dosis parasetamol	34
3.6.3 Persiapan hewan uji	35
3.6.4 Pengambilan cairan peritoneum dan sampel makrofag	35
3.6.5 Penentuan jumlah makrofag	36
3.7 Uji Evaluasi	36
3.7.1 <i>Patch</i>	36
3.8 Analisis Data	37
3.9 Skema penelitian	38
4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	39
4.1 Hasil Percobaan.....	39
4.1.1 Evaluasi penampilan fisik <i>patch</i>	39
4.1.2 Keseragaman berat dan ketebalan <i>patch</i>	40
4.1.3 Kadar air (<i>moisture content</i>)	40
4.1.4 Hasil uji <i>patch</i> ekstrak etanol lada hitam sebagai analgesik ...	41
4.1.5 Hasil perhitungan rata-rata makrofag mencit.....	43
4.2 Pembahasan	44
5. SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....	49
5.1 Simpulan	49
5.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	58

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Komposisi <i>patch</i> ekstrak etanol lada hitam	33
4.1 Evaluasi penampilan fisik <i>patch</i>	39
4.2 Evaluasi keseragaman berat dan ketebalan <i>patch</i>	40
4.3 Evaluasi kadar air <i>patch</i>	40
4.4 Hasil perhitungan rata-rata jumlah geliat mencit	41
4.5 Perhitungan rata-rata makrofag.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Ilustrasi dari empat proses <i>nociception</i>	9
2.2 Struktur parasetamol.....	12
2.3 Tanaman lada hitam.....	13
2.4 Representasi diferensiasi sel epidermis	17
2.5 Perbedaan <i>patch</i> sistem matrik dan reservoir	19
2.6 Struktur kimia dari <i>hydroxypropyl methylcellulose</i>	21
2.7 Representasi jalur penetrasi transdermal.....	24
2.8 Karakteristik morfologi makrofag dari rongga peritoneum	25
2.9 Injeksi intraperitoneal kuadran kiri bawah.....	28
3.1 Desain penelitian	31
3.2 Skema kerja penelitian.....	38
4.1 Grafik hasil penelitian uji analgesik pada mencit	42
4.2 Grafik rata-rata makrofag mencit.....	43
4.3 Karakteristik morfologi makrofag	44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. Hasil uji kadar air (<i>moisture content</i>)	58
B. Hasil uji keseragaman berat dan ketebalan <i>patch</i>	60
C. Hasil uji <i>patch</i> ekstrak etanol lada hitam sebagai analgesik	63
D. Hasil uji pengaruh <i>patch</i> pada jumlah makrofag	75
E. Sertifikat ekstraksi tanaman lada hitam	79
F. Tahap pembuatan <i>patch</i>	80
G. Hasil organoleptis <i>patch</i> ekstrak etanol lada hitam.....	84
H. Tahap pengamatan	85