



EFEK GEL EKSTRAK KULIT PISANG KEPOK (*Musa balbisiana*)

SEBAGAI PREEMPTIVE ANALGESIA TERHADAP MENCIT

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh: Saka Ardhayudicva

NIM: 205070100111075

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

EFEK GEL EKSTRAK KULIT PISANG KEPOK (*Musa balbisiana*) SEBAGAI
PREEMPTIVE ANALGESIA TERHADAP MENCIT

Oleh:

Saka Ardhayudicva
NIM 205070100111075

Telah diuji pada:

Hari : Rabu

Tanggal: 27 Desember 2023

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

dr. ISNGADI, M.Kes, Sp. An, KAO
NIP. 196506111996011001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Prof. Dr. dr. NURDIANA, M.Kes
NIP. 195510151986032001

Pembimbing-II/ Penguji-III,

dr. TAKHTA KHALASHA, M.Biomed
NIP. 199305242022032008

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran,



dr. Iri Wahyu Astuti, M.Kes, Sp.P(K)
NIP. 196310221996012001



PERNYATAAN KEASLIAN PENULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Saka Ardhayudicva

NIM : 205070100111075

Program Studi : Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan jiplakan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 1 Januari 2024

Yang membuat pernyataan,

(Saka Ardhayudicva)

NIM: 205070100111075



KATA PENGANTAR

Tiada puja dan pujian di dunia ini yang pantas disematkan kecuali kepada Allah SWT, yang telah menunjukkan kasih-Nya yang tak terhingga kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini dengan baik. Sholawat serta salam patut pula ditujukan kepada junjungan kita Rasulullah Muhammad SAW yang sirahnya membawa motivasi mendalam bagi penulis untuk menjadi manusia sebaik-baiknya manusia. Pembuatan Tugas Akhir ini disusun sebagai syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran dengan judul “Efek Gel Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa balbisiana*) sebagai *Preemptive Analgesia* terhadap Mencit.”

Dalam proses penulisan Tugas Akhir ini, Penulis menghaturkan banyak terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si.Med., SpA(K), selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Dr. dr. Nur Samsu, S.Ked, Sp.PD, K-GH, selaku ketua Departemen Kedokteran Universitas Brawijaya
3. dr. Tri Wahyu Astuti, M.Kes., Sp.P(K), selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Brawijaya.
4. Prof. Dr. dr. Nurdiana, M.Kes., selaku dosen pembimbing pertama yang telah membantu dan memberi masukan kepada Tugas Akhir saya sehingga menjadi baik.



5. dr. Takhta Khalasha, M.Biomed, selaku dosen pembimbing kedua yang dengan kritik membangun serta masukan konstruktif dalam tiap bimbingan membuat penulis untuk semangat dalam menyelesaikan Tugas Akhir.

6. dr. Isngadi, M.Kes, Sp.An, KAO, selaku penguji tugas akhir penulis yang telah memberikan masukan dan saran dalam penyempurnaan Tugas Akhir ini.

7. dr. Elly Mayangsari, M.Biomed, yang telah membantu saya dalam melaksanakan penelitian dan membantu saya untuk menyelesaikan Tugas Akhir dengan baik.

8. Seluruh dosen Program Studi Pendidikan Dokter FKUB yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat sehingga penulis bisa sampai di titik ini.

9. Segenap anggota tim Pengelola Tugas Akhir Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, yang telah membantu urusan administrasi urusan Tugas Akhir.

10. Pak Memet dari Lab Farmakologi yang telah membantu saya dalam pelaksanaan pengujian di dalam laboratorium, tanpa bantuan beliau tentu saya terlampaui kesulitan dalam melakukan pengujian.

11. Ibu Tarina dari Lab Farmakologi yang telah membantu dalam ekstraksi dari pembuatan bahan yang digunakan dalam penelitian

12. Kepada kedua orang tua penulis, ayahanda Imam Wahyudi dan ibunda Eva Nurita, serta adik penulis Kireina Padma Garini yang telah banyak memberikan dukungan, semangat, dan do'a yang membantu penulis menyelesaikan Tugas Akhir.

13. Kepada seluruh teman-teman Pendidikan Dokter Angkatan 2020, sahabat saya di Kelompok PBL 17+, rekan pengurus tugas akhir yang sangat mendukung



saya (Cimed), sahabat saya yang terlibat dalam penelitian ini (Royyan), sahabat-sahabat saya di Surabaya (Randra, Dhaly, Rio, Rafi, Aga, Figo, Hazel, Ofie), rekan-rekan OG, dan juga sahabat-sahabat saya yang lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

14. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan tugas akhir ini yang tidak penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penulisan tugas akhir ini masih jauh dari sempurna dan banyak kekurangan, oleh karena itu penulis siap menerima segala kritik dan saran yang membangun.

Malang, Januari 2024

Penulis

**ABSTRAK**

Ardhayudicva, Saka. 2024. Efek Gel Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa balbisiana*) sebagai *Preemptive Analgesia* terhadap Mencit. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Prof. Dr. dr. Nurdiana, M.Kes., (2) dr. Takhta Khalasha, M.Biomed.

Pisang kepok (*Musa balbisiana*) lazim dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia hanya sebagai bahan makanan, padahal potensi sebagai analgesik dapat ditemukan pada kulit pisang kepok. Nyeri sendiri merupakan permasalahan Kesehatan yang besar, dengan penderita sebanyak 1 dari 5 orang dewasa dan diagnosis nyeri kronis pada 1 dari 10 orang dewasa pada tiap tahunnya. Senyawa flavonoid, alkaloid, triterpenoid, tannin, serta saponin yang terkandung di dalam kulit pisang kepok dapat mengurangi inflamasi serta nyeri. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui efek pemberian gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) terhadap total waktu respons nyeri pada mencit. Studi eksperimental laboratorium ini menggunakan post-test only controlled group design dengan jumlah mencit sebanyak 25 lalu dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok dengan pemberian natrium diclofenac, tanpa perlakuan, pemberian gel ekstrak kulit pisang kepok 2%, 4%, dan 8%. Seluruh mencit diukur waktu respons nyerinya dengan metode formalin test. Dari hasil penelitian didapatkan $p=0,003$ pada fase I dan $p=0,000$ pada fase II (nilai signifikan $p<0,05$) pada uji One Way ANOVA sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) dapat memberikan efek *preemptive analgesia* pada mencit.

Kata kunci: Kulit pisang kepok, gel, analgesik, nyeri

ABSTRACT

Ardhayudicva, Saka. 2024. The Effects of Kepok Banana Peel Extract (*Musa balbisiana*) Gel as an Preemptive Analgesia on Mice. Final assignment, Bachelor Study Program of Medicine, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Prof. Dr. dr. Nurdiana, M.Kes., (2) dr. Takhta Khalasha, M.Biomed.

Kepok banana (*Musa balbisiana*) is commonly used by the people of Indonesia only as a food ingredient, even though kepok banana peel has the potential to be utilised as an analgesic. Pain itself is a major problem in health around the world, with pain being suffered by 1 in 5 adults and the diagnosis of chronic pain counts 1 in 10 adults each year. Flavonoids, alkaloids, triterpenoids, tannins, and saponins contained in kepok banana peels can reduce inflammation and pain. The aim of this study is to analyse the effect of administering gel of kepok banana peel extract (*Musa balbisiana*) on pain response in mice. This laboratory experimental study was designed in true experimental post-test only controlled group design with 25 mice, divided into 5 treatment groups, namely the group with diclofenac sodium administration, without treatment, 2%, 4%, and 8% kepok banana peel extract gel. All mice had their pain response time measured by the formalin test method. From the results of the study, the significance found in One Way ANOVA test was $p = 0.003$ in phase I and $p = 0.000$ in phase II (significant value $p < 0.05$). In conclusion, the administration of gel of kepok banana peel (*Musa balbisiana*) has an preemptive analgesia effect on mice.

Keywords: Kepok banana peel, gel, analgesic, pain



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	Repository Universitas Brawijaya	1
PERNYATAAN KEASLIAN PENULISAN.....	Repository Universitas Brawijaya	ii
KATA PENGANTAR.....	Repository Universitas Brawijaya	iii
ABSTRAK.....	Repository Universitas Brawijaya	vi
ABSTRACT.....	Repository Universitas Brawijaya	vii
DAFTAR ISI.....	Repository Universitas Brawijaya	viii
DAFTAR GAMBAR.....	Repository Universitas Brawijaya	xii
DAFTAR TABEL.....	Repository Universitas Brawijaya	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	Repository Universitas Brawijaya	xiv
BAB 1.....	Repository Universitas Brawijaya	1
PENDAHULUAN.....	Repository Universitas Brawijaya	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	Repository Universitas Brawijaya	1
1.2 Rumusan Masalah.....	Repository Universitas Brawijaya	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	Repository Universitas Brawijaya	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	Repository Universitas Brawijaya	5
1.4.1 Manfaat Akademik.....	Repository Universitas Brawijaya	5
1.4.2 Manfaat Praktis.....	Repository Universitas Brawijaya	6
BAB 2.....	Repository Universitas Brawijaya	7
TINJAUAN PUSTAKA.....	Repository Universitas Brawijaya	7
2.1 Nyeri.....	Repository Universitas Brawijaya	7



DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1 Reaksi tikus saat pengujian formalin test. 33

Gambar 5.1 Hasil pengukuran formalin test pada Kelompok Perlakuan 1.....36

Gambar 5.2 Hasil pengukuran formalin test pada Kelompok Perlakuan 2..... 37

Gambar 5.3 Hasil pengukuran formalin test pada Kelompok Perlakuan 3..... 38

Gambar 5.4 Hasil pengukuran formalin test pada Kelompok Perlakuan 4..... 39

Gambar 5.5 Hasil pengukuran formalin test pada Kelompok Perlakuan 5..... 40

Gambar 5.6 Rata-rata hasil pengukuran formalin test pada tiap kelompok 41

Gambar 5.7 Rata-rata hasil pengukuran formalin test pada fase I dan fase II tiap kelompok 42

Grafik 5.8 Daya Anti Nyeri masing-masing kelompok perlakuan dalam tiap fase 47



DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Tabel hasil uji post-hoc LSD pada fase I 50

Tabel 5.2 Tabel hasil uji post-hoc Games-Howell pada fase II 50



DAFTAR SINGKATAN

COX : Cyclooxygenase

NSAID : Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug

DAN : Daya Anti Nyeri

gr : Gram

ml : Mililiter

H0 : Hipotesis nol

H1 : Hipotesis kerja



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Indonesia adalah negara dengan keanekaragaman hayati yang sangat tinggi, bahkan menduduki peringkat kedua indeks keanekaragaman hayati dunia, sehingga Indonesia disebut sebagai negara megadiversitas. Salah satu keanekaragaman hayati Indonesia yang tersohor adalah pisang kepok (*Musa balbisiana*). Pisang kepok lazim dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia sebagai bahan makanan maupun dimakan secara langsung. Namun, pemanfaatan pisang kepok dewasa ini hanya terbatas pada daging dari buah pisang kepok itu sendiri.

Padahal, kulit pisang kepok memiliki potensi untuk dimanfaatkan lebih lanjut. Salah satu potensi pemanfaatan limbah kulit pisang kepok ini adalah sebagai pereda nyeri.

Nyeri adalah suatu pengalaman sensorik dan emosional yang terkait dengan atau menyerupai kerusakan pada jaringan, baik kerusakan yang nyata maupun potensial (Raja et al., 2020). Terdapat empat proses di antara stimulus yang menyebabkan cedera jaringan dengan stimulus yang menghasilkan perasaan subyektif nyeri, di antara lain adalah transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi.

Nyeri adalah proses individu yang unik yang dipersepsikan dengan kesadaran dan pengalaman nyeri akibat interaksi proses-proses neural serta aspek-aspek seperti aspek psikologis dan aspek individu (Bahrudin, 2017; Osterweis et al., 1987).

Nyeri adalah permasalahan kesehatan yang sangat besar. Epidemiologi dari nyeri menunjukkan bahwa 1 dari 5 orang dewasa menderita nyeri dan 1 dari 10



orang dewasa didiagnosis dengan nyeri kronis setiap tahunnya. Selain itu, nyeri juga menyerang tanpa memandang usia, jenis kelamin, ras, atau faktor seperti tingkat penghasilan atau tempat tinggal. Data epidemiologi menunjukkan bahwa nyeri paling umum disebabkan oleh kanker, artritis, baik osteoarthritis maupun *rheumatoid arthritis*, operasi serta cedera, dan juga nyeri yang berasal dari tulang belakang. Nyeri dapat terjadi akut, kronis, maupun intermiten, atau bahkan ketiganya (Goldberg & McGee, 2011). Nyeri akut adalah nyeri yang diakibatkan oleh penyakit atau cedera tertentu sebagai mekanisme pertahanan biologis. Nyeri akut bertahan selama beberapa hari hingga minggu. Nyeri kronis adalah nyeri yang mekanismenya bukan sebagai pertahanan biologis, melainkan suatu penyakit. Nyeri kronis adalah nyeri yang bertahan lebih lama dari waktu penyembuhan normal. Pada umumnya, nyeri kronis adalah nyeri yang bertahan lebih dari 12 minggu (Grichnik & Ferrante, 1991).

Secara umum, terdapat dua jenis obat untuk meredakan nyeri, yaitu analgesik opioid dan non-opioid. Analgesik non-opioid digunakan untuk mengatasi nyeri ringan hingga sedang. Obat yang termasuk dalam jenis analgesik non-opioid adalah paracetamol dan non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID). Obat golongan non-opioid umumnya tidak memerlukan resep. Jenis kedua obat pereda nyeri adalah golongan opioid, yang kemudian dibagi lagi menjadi opioid lemah dan opioid kuat. Pada opioid lemah, seperti tramadol dan codeine, memiliki suatu *trap effect*, yang menyebabkan peningkatan efek samping pada dosis yang lebih tinggi, namun dengan efek analgesik yang tidak meningkat. Berbalik dengan opioid kuat, seperti morfin, buprenorfin, fentanyl, serta methadone, yang tidak menunjukkan adanya *trap effect* (Swieboda et al., 2013).



Obat analgesik yang beredar, baik jenis opioid maupun non-opioid, memiliki berbagai efek samping. Efek samping umum obat analgesik secara oral dapat ditemukan dalam berbagai sistem, yaitu sistem dermatologi, saraf pusat, endokrin, metabolik, hepatic, psikiatrik, renal, dan gastrointestinal (Carter et al., 2014). Oleh sebab itu, diperlukan suatu alternatif yang minim efek samping sebagai analgesik. Kulit pisang kepok dengan berbagai senyawa pro-analgesik seperti quercetin, alkaloid, dan triterpenoid, menjadi suatu pilihan yang tepat sebagai alternatif analgesik yang umum beredar.

Kulit pisang kepok mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, triterpenoid, tanin, serta saponin yang dapat mengurangi inflamasi serta nyeri (Lumowa & Bardin, 2018). Komponen utama yang bekerja utama sebagai efek analgesik dalam pisang kepok adalah flavonoid, utamanya adalah quercetin. Senyawa quercetin yang terdapat pada pisang kepok berperan dalam inhibisi jalur sinyal pro-inflamasi, seperti reduksi rekrutmen neutrofil, reduksi stres oksidatif, dan reduksi COX-2 pada model arthritis (Ferraz et al., 2020). Inhibisi sitokin pro-inflamasi yang dibuktikan oleh flavonoid berperan dalam efek analgesik, sehingga menjadikan pisang kepok dengan kandungan senyawa anti-inflamasi dan analgesik alami sebagai kandidat yang tepat untuk dijadikan alternatif analgesik konvensional (Daimari & Swargiary, 2020; Panche et al., 2016).

Rute administrasi obat adalah cara suatu obat diserap oleh tubuh. Berbagai rute administrasi obat memiliki efek yang berbeda terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik suatu obat terhadap tubuh, termasuk bioavailabilitas dan onset obat. Terdapat dua kategori besar untuk rute administrasi obat, yaitu rute sistemik dan rute lokal. Rute sistemik adalah rute di mana obat akan mencapai sirkulasi sistemik. Rute sistemik dibagi menjadi dua, yaitu enteral dan parenteral. Rute



enteral adalah rute obat yang melewati sistem enterik terlebih dahulu kemudian diserap oleh sistemik. Salah satu rute enteral yang sering digunakan adalah rute oral, yang mengalami *first-pass metabolism* di hepar. *First-pass metabolism* adalah metabolisme obat di hepar melalui sirkulasi portal. Semakin banyak metabolisme yang dilakukan maka semakin sedikit obat yang mencapai sistemik. Contoh lain dari rute enteral adalah rute sublingual, buccal, rectal, vaginal, dan uretral, yang tidak mengalami *first-pass metabolism*. Rute sistemik yang selanjutnya adalah rute parenteral, yaitu rute penyerapan obat yang langsung mencapai sirkulasi sistemik tanpa melalui sistem gastrointestinal terlebih dahulu. Rute parenterik sendiri dibagi menjadi dua, yaitu rute injeksi dan noninjeksi. Rute injeksi adalah rute obat yang diadministrasikan dengan bantuan injeksi melalui suntikan. Rute injeksi dibagi menjadi tiga yaitu intravascular, intramuscular, dan subkutan. Rute injeksi memiliki keunggulan yaitu penyerapan yang cepat serta *onset* obat yang segera. Rute parenterik tanpa injeksi disebut juga sebagai rute inhalasi, yang memiliki keunggulan berupa *onset* yang segera serta tidak nyeri. Kategori administrasi obat yang kedua adalah rute lokal, yang diaplikasikan pada kulit atau membran mukosa untuk efek di daerah yang diaplikasikan (Verma et al., 2010). Pemberian obat secara topikal bertujuan untuk memberikan konsentrasi obat pada lokal yang lebih tinggi relatif terhadap konsentrasi plasma pada pasien.

Penggunaan NSAID secara topikal dikaitkan dengan kadar plasma yang relatif rendah serta konsentrasi obat yang lebih besar di situs aplikasi. Sehingga, penggunaan NSAID topikal memiliki risiko efek samping di gastrointestinal dan gagal ginjal akut pada pasien yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan risiko yang terkait dengan penggunaan terapi NSAID oral (Barkin, 2013). Oleh sebab itu,



aplikasi secara topikal dipilih untuk ekstrak kulit pisang kepok karena efek samping yang relatif lebih sedikit dibandingkan rute administrasi obat yang lain.

Ekstraksi adalah proses pengambilan bahan yang mengandung zat kimia aktif yang dapat larut dari suatu simplisia, baik simplisia nabati atau hewani, yang diolah menjadi simplisia kering sehingga menyerupai suatu serbuk menggunakan zat pelarut yang sesuai sehingga didapatkan bahan aktif yang digunakan berupa ekstrak dalam sediaan cair, kental, ataupun padat. Tahapan yang terdapat pada proses ekstraksi antara lain yaitu separasi, pemurnian, penguapan/pemekatan, serta pengeringan (Ditjen POM, 2000).

Berdasarkan latar belakang tersebut, untuk membuktikan lebih lanjut mengenai efek gel ekstrak kulit pisang kepok sebagai analgesik, maka perlu dilakukan penelitian "Efek Gel Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa balbisiana*) Sebagai *Preemptive Analgesia* Terhadap Mencit" yang diberikan secara topikal. Pembuktian aktivitas analgesik akan diujikan dengan *formalin test*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah gel ekstrak kulit pisang kepok yang diberikan secara topikal mempunyai efek *preemptive analgesia* pada mencit?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan gel ekstrak kulit pisang kepok yang diberikan secara topikal dapat memberikan efek *preemptive analgesia* pada mencit.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Menambah ilmu mengenai efek terapeutik dari ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*)



2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai profil ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) dengan pengaplikasiannya secara topikal

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar penggunaan gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) sebagai analgesik.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadikan gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) sebagai potensi baru dalam alternatif analgesik



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

2.1.1 Pengertian Nyeri

Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP) pada tahun 2020, nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensori dan emosional yang tidak menyenangkan, yang terkait dengan atau menyerupai dengan kerusakan jaringan secara aktual/sebenarnya atau potensial. Nyeri dan nosisepsi adalah dua fenomena berbeda. Nyeri tidak bisa diambil secara sempit dari aktivitas di neuron sensori semata. Walaupun nyeri pada umumnya berperan sebagai respons adaptif, nyeri dapat menimbulkan efek samping pada fungsi dan kesejahteraan sosial dan psikologi. Walaupun nyeri sering diekspresikan salah satunya dalam bentuk verbal, namun ketidakmampuan untuk mengekspresikannya secara verbal tidak berarti bahwa individu, baik manusia maupun hewan, tidak mengalami nyeri (Raja et al., 2020).

Nyeri adalah proses individu yang unik yang dipersepsikan dengan kesadaran dan pengalaman nyeri akibat interaksi proses-proses neural serta aspek-aspek seperti aspek psikologis dan aspek individu. Nyeri sendiri sejatinya merupakan pengalaman pribadi yang dipengaruhi oleh faktor biologis, psikologis, dan juga sosial dalam beberapa tingkat. Melalui pengalaman hidup, seorang individu mengenal konsep nyeri dan setiap pelaporan atas suatu pengalaman sebagai nyeri dari masing-masing individu perlu dihargai (Osterweis et al., 1987).



2.1.2 Fisiologi Nyeri

Secara fisiologis, nyeri terjadi ketika ujung saraf sensorik atau nosiseptor mengalami interaksi dengan stimulus. Dalam pengolahan informasi terkait nyeri itu terdapat empat proses utama yang terjadi di sistem otak (Bahrudin, 2017). Empat proses utama tersebut yaitu:

1. Transduksi

Transduksi terjadi ketika stimulus, seperti tusukan, tekanan, atau energi panas, diubah menjadi sinyal saraf atau potensial aksi. Kerusakan pada jaringan akan mengurai dan melepaskan berbagai mediator inflamasi (misalnya, prostaglandin, *P-substance*, bradikinin, histamin, serotonin, dan sitokin). Beberapa zat ini mengaktifkan nosiseptor dengan menghasilkan impuls saraf dan sebagian besar akan mengsensitisasi nosiseptor. Transduksi terjadi di ujung sel saraf sensorik yang dikenal sebagai nosiseptor. Dalam penerjemahan stimulus ke dalam impuls nosiseptif, proses transduksi melibatkan tiga serabut saraf, yaitu serabut A-beta, A-delta, dan serabut C.

2. Transmisi

Transmisi adalah proses penjalaran informasi nyeri dari sistem saraf perifer ke sistem saraf pusat. Sebagian besar impuls saraf sensorik bergerak melalui akson dari neuron aferen primer menuju kornu dorsalis dari korda spinalis. Kemudian, neuron aferen primer menyebarkan impuls saraf ke neuron kornu dorsalis melalui pelepasan asam amino yang bersifat eksitatorik, seperti glutamate dan aspartat, serta pelepasan neuropeptida seperti *P-substance* yang terjadi di sinaps antar sel. Selanjutnya, neuron pada kornu dorsalis yang teraktivasi akan meneruskan impuls nosiseptif ke



arah otak. Jalur impuls oleh neuron dari kornu dorsalis menuju otak disebut jalur asenden. Neuron dari kornu dorsalis mengirimkan sinyal nosiseptif utamanya ke talamus melalui traktus spinotalamikus. Selain itu, informasi nyeri nosiseptif juga dikirimkan ke formatio reticularis, mesencephalon, dan hipotalamus melalui traktus spinoreticularis, traktus spinomesencephalic, dan traktus spinohypothalamic

3. Modulasi

Modulasi adalah proses amplifikasi sinyal neural terkait dengan nyeri. Modulasi nyeri nosiseptif terjadi pada beberapa tingkat yaitu pada perifer, spinal, dan supraspinal. Pada modulasi nyeri melibatkan jalur desenden, baik inhibitorik maupun fasilitatorik. Beberapa bagian otak berperan penting dalam jalur desenden ini. Serabut saraf dari jalur desenden ini melepaskan zat inhibitorik, seperti, opioid endogen, serotonin, norepinefrin, dan GABA pada sinaps inter-neuron lain di kornu dorsalis. Zat inhibitorik ini mengikat reseptor pada aferen primer dan/atau neuron kornu dorsalis yang selanjutnya menghambat transmisi nociceptive. Hasil dari proses inhibisi desendens ini yaitu penguatan atau pelemahan sinyal nosiseptif di kornu dorsalis, yang mengakibatkan variasi luas mengenai persepsi nyeri pada individu dengan cedera serupa.

4. Persepsi

Persepsi adalah kesadaran subjektif yang dihasilkan oleh sinyal sensorik yang melibatkan integrasi banyak sinyal sensorik ke dalam suatu kesatuan yang bermakna. Persepsi adalah fungsi kompleks dari beberapa proses, termasuk atensi, ekspektasi, dan interpretasi. Pada proses persepsi melibatkan struktur sistem kortikal dan sistem limbik. Pada proses ini,



informasi nosiseptif dari neuron proyeksi kornu dorsalis akan berjalan talamus ke korteks somatosensori kontralateral, di mana input dipetakan secara somatotopis untuk menyimpan informasi sebelumnya mengenai lokasi, intensitas, dan kualitas dari nyeri. Selanjutnya, talamus akan menyampaikan input nosiseptif ke sistem limbik. Input ini bergabung dengan input dari traktus spinoreticularis dan spinomesencephalic untuk memediasi aspek afektif dari nyeri (Berry et al., 2001; Osterweis et al., 1987).

2.1.3 Klasifikasi Nyeri

Terdapat beberapa pengklasifikasian nyeri, yaitu berdasarkan mekanisme neurofisiologis, aspek temporal, etiologi, atau daerah yang terdampak nyeri.

1. Berdasarkan mekanisme neurofisiologis, nyeri dibagi menjadi nyeri nosiseptif dan nyeri non-nosiseptif. Nyeri nosiseptif adalah nyeri yang diduga diakibatkan oleh cedera jaringan terus-menerus. Nyeri nosiseptif merupakan produk dari aktivasi atau sensitisasi nosiseptor di perifer, yang mentransduksi stimulus nyeri menjadi impuls elektrokimia. Selanjutnya, nyeri nosiseptif dibagi lagi menjadi nyeri somatis dan nyeri visceral. Nyeri somatis adalah nyeri yang dideskripsikan sebagai nyeri yang memiliki sifat "ngilu, menusuk, perih, atau berdenyut." Nyeri visceral adalah nyeri yang tidak berasal dari organ visera, tidak selalu terkait dengan cedera di organ visera, difus dan tidak terlokalisir dengan baik, menjalar ke lokasi lain di tubuh, dan bersamaan munculnya dengan refleks motorik dan otonom. Tipe nyeri berdasarkan neurofisiologis yang kedua adalah nyeri non-nosiseptif, yang dibagi lagi menjadi nyeri neuropatik dan nyeri idiopatik. Nyeri neuropatik adalah nyeri akibat kerusakan pada saraf pada sistem



organ persarafan, baik sistem saraf tepi maupun sistem saraf pusat.

Sedangkan, nyeri idiopatik adalah nyeri yang kurang jelas penyebab organiknya dan pada umumnya merupakan nyeri yang bersifat psikogenik (Nagda & Bajwa, 2004).

2. Berdasarkan aspek temporal, nyeri dibagi menjadi akut dan kronis. Nyeri akut adalah nyeri yang diakibatkan oleh penyakit atau cedera tertentu sebagai mekanisme pertahanan biologis. Secara durasi, nyeri akut adalah nyeri yang bertahan selama beberapa hari hingga minggu. Nyeri akut dikaitkan dengan adanya spasme pada otot rangka dan aktivasi sistem saraf simpatik dan bersifat *self-limiting*. Sebaliknya, nyeri kronis bukanlah suatu mekanisme pertahanan biologis, melainkan suatu penyakit. Nyeri kronis adalah nyeri yang bertahan lebih lama dari waktu penyembuhan normal. Pada umumnya, nyeri kronis adalah nyeri yang bertahan lebih dari 12 minggu. Nyeri kronis dapat timbul dari keadaan psikologis, tidak memiliki tujuan biologis, dan tidak memiliki titik akhir yang dapat diidentifikasi dengan pasti (Grichnik & Ferrante, 1991; National Institute of Neurological Disorders, 2020).
3. Berdasarkan etiologi dapat dibagi menjadi nyeri malignan dan nyeri non-malignan. Nyeri malignan adalah nyeri yang terkait dengan kanker, baik dari kanker itu sendiri maupun dari tatalaksana dari kanker, seperti nyeri akibat radioterapi dan pembedahan kanker. Nyeri non-malignan adalah nyeri yang tidak terkait dengan kanker (Abd-Elseyed & Deer, 2019).
4. Klasifikasi oleh daerah yang terdampak nyeri didasarkan secara topografis atau letaknya nyeri dan tidak menyimpulkan patofisiologi atau etiologi. Klasifikasi nyeri ini didefinisikan oleh bagian tubuh yang terkena,



contohnya adalah nyeri kepala, punggung, leher, dan lain sebagainya (Nagda & Bajwa, 2004).

2.2 Analgesik

Analgesik adalah obat-obatan yang digunakan untuk meredakan atau meringankan rasa nyeri. Terdapat dua jenis analgesik, yaitu non-opioid dan opioid.

Analgesik non-opioid, atau *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAID) memiliki mekanisme utama yaitu penghambatan enzim siklooksigenase (COX) yang menghalangi sintesis prostaglandin. Analgesik nonopioid memiliki efek antiinflamasi, antipiretik, dan analgesic. Efek analgesic yang ditimbulkan oleh NSAID akan muncul dengan cepat, yaitu dalam hitungan menit hingga jam, sedangkan efek antiinflamasi oleh NSAID dapat muncul dalam waktu yang lebih lama (Berry et al., 2001). Analgesik non-opioid digunakan untuk mengatasi nyeri ringan hingga sedang. Obat yang termasuk dalam jenis analgesik non-opioid adalah parasetamol dan aspirin. Obat golongan non-opioid umumnya tidak memerlukan resep (Swieboda et al., 2013).

Jenis kedua analgesik adalah golongan opioid. Analgesik opioid bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor opioid dalam sistem saraf pusat untuk menghambat transmisi input nosiseptif dari perifer ke pusat di korda spinalis, mengaktifkan jalur desenden inhibitorik yang memodulasi transmisi di korda spinalis, dan mengubah aktivitas sistem limbik. Dengan demikian, analgesik golongan opioid memodifikasi aspek sensorik dan afektif dari nyeri (Berry et al., 2001). Analgesik opioid dibagi menjadi dua jenis, yaitu opioid lemah dan opioid kuat. Pada opioid lemah, seperti tramadol dan codeine, memiliki suatu *trap effect*, yang menyebabkan peningkatan efek samping pada dosis yang lebih tinggi, namun dengan efek analgesik yang tidak meningkat. Sedangkan pada opioid kuat,



seperti morfin, burprenorfin, fentanyl, serta methadone, tidak menunjukkan adanya *trap effect* (Swieboda et al., 2013).

Efektivitas analgesik yang diberikan bergantung pada rute administrasi obat.

Rute administrasi obat adalah cara suatu obat diserap oleh tubuh. Berbagai rute administrasi obat memiliki efek yang berbeda terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik suatu obat terhadap tubuh, termasuk bioavailabilitas dan *onset* obat. Terdapat dua kategori besar untuk rute administrasi obat, yaitu rute sistemik dan rute lokal. Rute sistemik adalah rute di mana obat akan mencapai sirkulasi sistemik. Rute sistemik dibagi menjadi dua, yaitu enteral dan parenteral. Rute

enteral adalah rute obat yang melewati sistem enterik terlebih dahulu kemudian diserap oleh sistemik. Salah satu rute enteral yang sering digunakan adalah rute oral, yang mengalami *first-pass metabolism* di hepar. *First-pass metabolism* adalah metabolisme obat di hepar melalui sirkulasi portal. Semakin banyak metabolisme yang dilakukan maka semakin sedikit obat yang mencapai sistemik.

Contoh lain dari rute enteral adalah rute sublingual, buccal, rectal, vaginal, dan uretral, yang tidak mengalami *first-pass metabolism*. Rute sistemik yang selanjutnya adalah rute parenteral, yaitu rute penyerapan obat yang langsung mencapai sirkulasi sistemik tanpa melalui sistem gastrointestinal terlebih dahulu.

Rute parenterik sendiri dibagi menjadi dua, yaitu rute injeksi dan noninjeksi. Rute injeksi adalah rute obat yang diadministrasikan dengan bantuan injeksi melalui suntik. Rute injeksi dibagi menjadi tiga yaitu intravascular, intramuscular, dan subkutan. Rute injeksi memiliki keunggulan yaitu penyerapan yang cepat serta *onset* obat yang segera. Rute parenterik tanpa injeksi disebut juga sebagai rute inhalasi, yang memiliki keunggulan berupa *onset* yang segera serta tidak nyeri.

Kategori administrasi obat yang kedua adalah rute lokal, yang diaplikasikan pada



kulit atau membran mukosa untuk efek di daerah yang diaplikasikan (Verma et al., 2010). Pemberian obat secara topikal bertujuan untuk memberikan konsentrasi obat pada lokal yang lebih tinggi relatif terhadap konsentrasi plasma pada pasien. Penggunaan NSAID secara topikal dikaitkan dengan kadar plasma yang relatif rendah serta konsentrasi obat yang lebih besar di situs aplikasi. Sehingga, penggunaan NSAID topikal memiliki risiko efek samping di gastrointestinal dan gagal ginjal akut pada pasien yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan risiko yang terkait dengan penggunaan terapi NSAID oral (Barkin, 2013).

2.2.1 Preemptive Analgesia

Preemptive Analgesia adalah jenis manajemen nyeri yang melibatkan pemberian analgesik sebelum timbulnya nyeri. Tujuan pemberian *preemptive analgesia* adalah untuk mencegah sensitisasi sistem saraf terhadap rangsangan rasa sakit, yang dapat membuat rasa sakit lebih parah atau bertahan lebih lama.

Preemptive analgesia bekerja dengan cara menghalangi persepsi nyeri oleh nosiseptor, yang merupakan ujung saraf yang mendeteksi rangsangan berbahaya (Gottschalk & Smith, 2001).

2.3 Pisang Kepok (*Musa balbisiana*)

2.3.1 Taksonomi

Taksonomi tumbuhan *Musa balbisiana* dapat diklasifikasikan sebagai berikut (ITIS, 2022)

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Viridiplantae

Infrakingdom: Streptophyta



Superdivisi: Embryophyta

Divisi: Tracheophyta

Subdivisi: Spermatophytina

Kelas: Magnoliopsida

Superordo: Liliales

Ordo: Zingiberales

Famili: Musaceae – banana

Genus: Musa L.

Spesies: Musa balbisiana Colla

2.3.2 Morfologi

Pseudostem pada *Musa balbisiana* memiliki tinggi sekitar 6 meter dan tersusun menggumpal dengan warna kuning-hijau dan sering dijumpai dengan tanda hitam besar. Petiole atau tangkai daun memiliki panjang 60-75 cm dengan lebar sekitar 2 cm, sering tertutup ketika tumbuhan masih muda. Bilah daun berwarna hijau, berbentuk bulat dan lonjong seperti telur dengan dasar berbentuk *auriculate* asimetris, dan memiliki ukuran sekitar 2,9 m x 90 cm. Memiliki bunga yang menggantung sekitar 2,5 m. Memiliki braktea berupa bunga biseksual dan jantan, yang pada bagian adaksial (atas daun) berwarna ungu-merah dan pada bagian abaksial (bawah daun) berwarna ungu-kecoklatan hingga kuning-hijau dan berbentuk bulat telur hingga lanset, persisten dengan puncak tumpul, refleks setelah berbunga. Dalam satu braktea terdiri atas 20 bunga jantan dalam susunan 2 baris. Tepal atau tenda bunga majemuk memiliki warna ungu pucat pada bagian adaksial dan ungu-putih pucat abaksial, dengan ukuran 4-5 cm, memiliki tekstur



striata/lurik. Perbuahan *Musa balbisiana* berupa tandan menggantung dan memiliki 8 kluster buah dengan masing-masing 15 atau 16 buah beri dalam 2 baris.

Buah beri berwarna abu-abu-hijau, berbentuk obovoid, dengan ukuran sekitar 13 x 4 cm. Pada saat buah sudah matang, buah akan membentuk kemiringan, pangkal menyempit menjadi tangkai sekitar 2,5 cm, apex buah akan berbentuk kolom pendek bersudut sekitar 2 cm. Dalam buah pisang kepok akan ditemukan biji dengan jumlah banyak berwarna coklat dan berbentuk bulat pipih berukuran 5-10 mm (eFloras, 2011).

2.3.3 Kandungan senyawa alami dalam kulit pisang kepok

2.2.3.1 Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa polifenol yang banyak terdapat dalam tumbuhan. Secara kimia, struktur flavonoid terdiri atas dua cincin benzena yang dihubungkan oleh cincin heterosiklik yang mengandung oksigen. Flavonoid dapat ditemukan dalam makanan sehari-hari manusia, seperti dalam buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, teh, dan lain sebagainya. Makanan tersebut memiliki bagian yang lebih kaya akan flavonoid dibandingkan bagian yang lain, contohnya seperti kulit buah-buahan tertentu. Flavonoid sebagian besar mengalami metabolisme di usus dan metabolit dari flavonoid akan ditransportasi ke hepar untuk metabolisme lebih lanjut. Metabolit yang terbentuk di hepar kemudian diangkut ke sel-sel target, atau dapat memasuki kembali sirkulasi enterohepatik dengan cara ekskresi empedu dalam bentuk *aglycone*, suatu produk hidrolisis oleh mikrobiota, atau juga dapat diekskresikan langsung melalui urin atau feses (Maleki et al., 2019).

Flavonoid memiliki fungsi anti-inflamasi. Flavonoid dapat menghambat protein kinase dan phosphodiesterase, yang mengakibatkan penurunan transduksi sinyal dan penurunan aktivasi sel inflamasi. Selain itu, flavonoid dapat mengurangi stres



oksidatif dengan berperan sebagai scavenger dan menghambat produksi radikal bebas. Kemampuan flavonoid untuk menghambat phospholipase A₂, cyclooxygenase, dan lipoxygenase menimbulkan efek penurunan rilis mediator pro-inflamasi, seperti prostaglandin, tromboksan, leukotriene, dan lain sebagainya.

Selain itu, flavonoid juga mampu untuk melakukan modulasi terhadap faktor transkripsi seperti NF- κ B, GATA-3, STAT-6 yang menurunkan transkripsi gen pro-inflamasi. Flavonoid mampu menurunkan proliferasi sel dan menurunkan sitokin pro-inflamasi melalui inhibisi aktivasi, maturasi, transduksi sinyal, serta proses sekresi sel (Maleki et al., 2019).

Flavonoid utama dalam pisang kepok adalah quercetin, yang memiliki peran utama yaitu inhibisi jalur sinyal pro-inflamasi. Peran quercetin ini terkait dengan kemampuan quercetin dalam mengurangi perekrutan neutrofil, stres oksidatif, COX-2, aktivasi inflammasome NLRP3 dalam makrofag, aktivasi p65 NF- κ B dan pensinyalan kinase MAP dalam makrofag, aktivasi p50 NF- κ B pada keratinosit, dan produksi TNF- α , IL-1 β dan IL-6 dalam sel RAW 264,7 yang dirangsang oleh lipopolisakarida (Ferraz et al., 2020).

2.2.3.2 Alkaloid

Alkaloid adalah suatu jenis senyawa organik alami yang mengandung atom nitrogen dalam strukturnya. Atom nitrogen di dalam alkaloid menyebabkan alkalinitas senyawa. Atom nitrogen dalam alkaloid terletak di beberapa sistem siklik. Dalam tumbuhan, alkaloid adalah metabolit sekunder yang tersebar luas di daun, batang, akar, dan buah-buahan tanaman yang mensintesisnya (Kurek, 2019).



Alkaloid memiliki efek analgesik. Peran analgesik dari alkaloid diduga disebabkan oleh inhibisi jalur cyclooxygenase (COX) atau 5-lipooxygenase karena terbukti melakukan inhibisi terhadap sitokin inflamasi serta interleukin. Selain itu, senyawa alkaloid juga diduga memiliki keterlibatan dengan reseptor opioid tingkat korda spinalis karena kerjanya direversi oleh Naloxone, suatu senyawa yang merupakan antagonis pada reseptor opioid (Shoab et al., 2016).

2.2.3.3 Saponin

Saponin adalah senyawa amfifilik, termostabil, glikosidik yang secara alami ada dalam berbagai makanan nabati. Saponin terdiri dari satu atau lebih moitas oligosakarida yang terkait dengan triterpenoid atau aglycone steroid (sapogenin). Aglycone adalah senyawa yang sangat hidrofobik, dan rantai gula dalam oligosakarida sangat hidrofilik. Keduanya jika digabungkan akan menjadi emulsi yang sangat baik (Shi et al., 2004).

Saponin adalah metabolit sekunder yang disintesis oleh berbagai spesies tumbuhan. Saponin berasal dari kata Latin "sapo" yang berarti sabun, karena sifat surfaktannya yang memungkinkan pembentukan busa seperti sabun yang stabil setelah dikocok dalam larutan berair (Moghimpour & Handali, 2015).

Saponin memiliki efek anti-inflamasi. Pada uji paw edema yang diinduksi oleh carragenan, saponin menunjukkan kemampuan anti-inflamasi. Kemampuan anti-inflamasi ini menandakan bahwa saponin bekerja dengan cara menghambat sikloksigenase yang menyebabkan penghambatan sintesis prostaglandin (Sarkhel, 2016).



2.4 Ekstraksi

2.3.1 Pengertian Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pengambilan zat kimia aktif yang dapat larut dari suatu simplisia, baik simplisia nabati atau hewani, yang diolah menjadi simplisia kering sehingga menyerupai suatu serbuk menggunakan zat pelarut yang sesuai sehingga didapatkan bahan aktif yang digunakan berupa ekstrak dalam sediaan cair, kental, ataupun padat. Tahapan yang terdapat pada proses ekstraksi antara lain yaitu separasi, pemurnian, penguapan/pemekatan, serta pengeringan. Metode ekstraksi sendiri memiliki beberapa cara, yaitu cara dingin dengan maserasi dan perkolasi, atau cara panas dengan refluks, infus, soxhlet, digesti, dan dekok (Ditjen POM, 2000).

2.3.2 Metode Ekstraksi

Metode ekstraksi dengan menggunakan pelarut bisa melalui beberapa cara, yaitu:

1. Ekstraksi cara dingin

a. Maserasi

Maserasi adalah proses ekstraksi bahan dengan menambahkan pelarut ke simplisia yang kemudian direndam dan dilakukan pengadukan pada suhu ruangan. Setelahnya, dilakukan remaserasi, atau pengulangan penambahan pelarut. Remaserasi dilakukan selama 24 jam setelah dilakukannya penyaringan maserat pertama.

b. Perkolasi

Perkolasi adalah proses ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna yang umumnya dilakukan pada suhu ruangan. Proses ini melalui



tahapan pengaliran (tetesan) yang secara terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat).

2. Ekstraksi cara panas

a. Refluks

Refluks adalah proses ekstraksi dengan pelarut terbatas pada temperatur titik didih selama waktu tertentu dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama 3-5 kali sehingga didapatkan proses ekstraksi yang sempurna.

b. Infus

Infus adalah proses ekstraksi dengan pelarut air dengan menggunakan temperatur penangas air / *waterbath* (bejana infus tercelup dalam *waterbath* mendidih, temperatur terukur 96-98°C selama 15 hingga 20 menit.

c. Soxhlet

Soxhlet adalah proses ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sehingga akan terjadi suatu ekstraksi yang bersifat kontinu atau terus-menerus. Proses ekstraksi menggunakan cara Soxhlet pada umumnya menggunakan alat khusus berupa ekstraktor Soxhlet, yang terdapat jumlah pelarut konstan akibat adanya pendingin balik.

d. Digesti

Digesti adalah suatu proses maserasi secara kinetik pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan. Pada proses digesti, terjadi pengadukan secara kontinu pada temperatur 40-50°C.

e. Dekok



Dekok adalah suatu proses ekstraksi yang menyerupai cara infus. Perbedaannya, pada dekok memakan waktu yang lebih lama, yaitu 30 menit hingga suhunya mencapai 90 -100 °C (Ditjen POM, 2000).

2.5. Gel

2.5.1 Pengertian Gel

Gel adalah suatu sistem koloid bifasik elastik yang fase terdispersinya berupa cairan, sedangkan medium pendispersinya berupa zat padat. Pada umumnya gel terdiri dari sol liofil (hidrofil) yang fase terdispersinya mempunyai kemampuan sangat kuat untuk menarik medium pendispersinya (air), sehingga dihasilkan koagulan yang bentuknya antara padat dan cair (kental, beku atau semipadat). (Fiorillo & Romano, 2020)

2.5.2 Metode Pembuatan Gel

Gel diformulasikan menggunakan bahan utama yaitu Carbopol 940, disodium edetate, triethanolamine, dan propilen glikol. Langkah pertama yaitu melarutkan carbopol 940 perlahan dengan mengaduk 60 mL aquadest selama 1 jam untuk menghindari aglomerasi. Langkah selanjutnya adalah melarutkan disodium edetate dan triethanolamine dalam 10 mL aquadest secara terpisah dan diaduk selama 10 menit. Kemudian, mencampurkan 4,83 mL propilen glikol dalam 12 mL aquadest dengan pengadukan selama 10 menit. Selanjutnya, menambahkan larutan disodium edetate dan triethanolamine ke larutan carbopol dan menyesuaikan pH hingga 7,4 dengan mengaduk larutan selama 10 menit.

Kemudian larutan propilen glikol ditambahkan dengan pengadukan selama 10 menit sampai diperoleh dasar gel yang jelas dan konsisten. Untuk mempermudah dan mempercepat proses formulasi gel, dapat menggunakan alat berupa homogeniser. (Aiyalu et al., 2016; Misal et al., 2012)



2.6 Formalin Test

Formalin test adalah model pengukuran nyeri akibat inflamasi tonik yang terkait dengan kerusakan jaringan. *Formalin test* memiliki mekanisme yang dapat mengeksplorasi dua jenis tipologi nyeri yaitu nyeri perifer akut yang dimediasi oleh aktivasi langsung nosiseptor melalui saluran TRPA1, dan sensitisasi nosiseptif inflamasi dan sentral (López-Cano et al., 2017).

Pada *formalin test*, bagian *hindpaw* mencit akan diinjeksikan dengan 20µl formalin 5% menggunakan spuit ukuran 30G secara subkutan. Injeksi formalin akan menyebabkan inflamasi dan membuat mencit bereaksi dengan menjilati dan menggigit *hindpaw* yang diinjeksikan. (Kolesnikov et al., 2004).

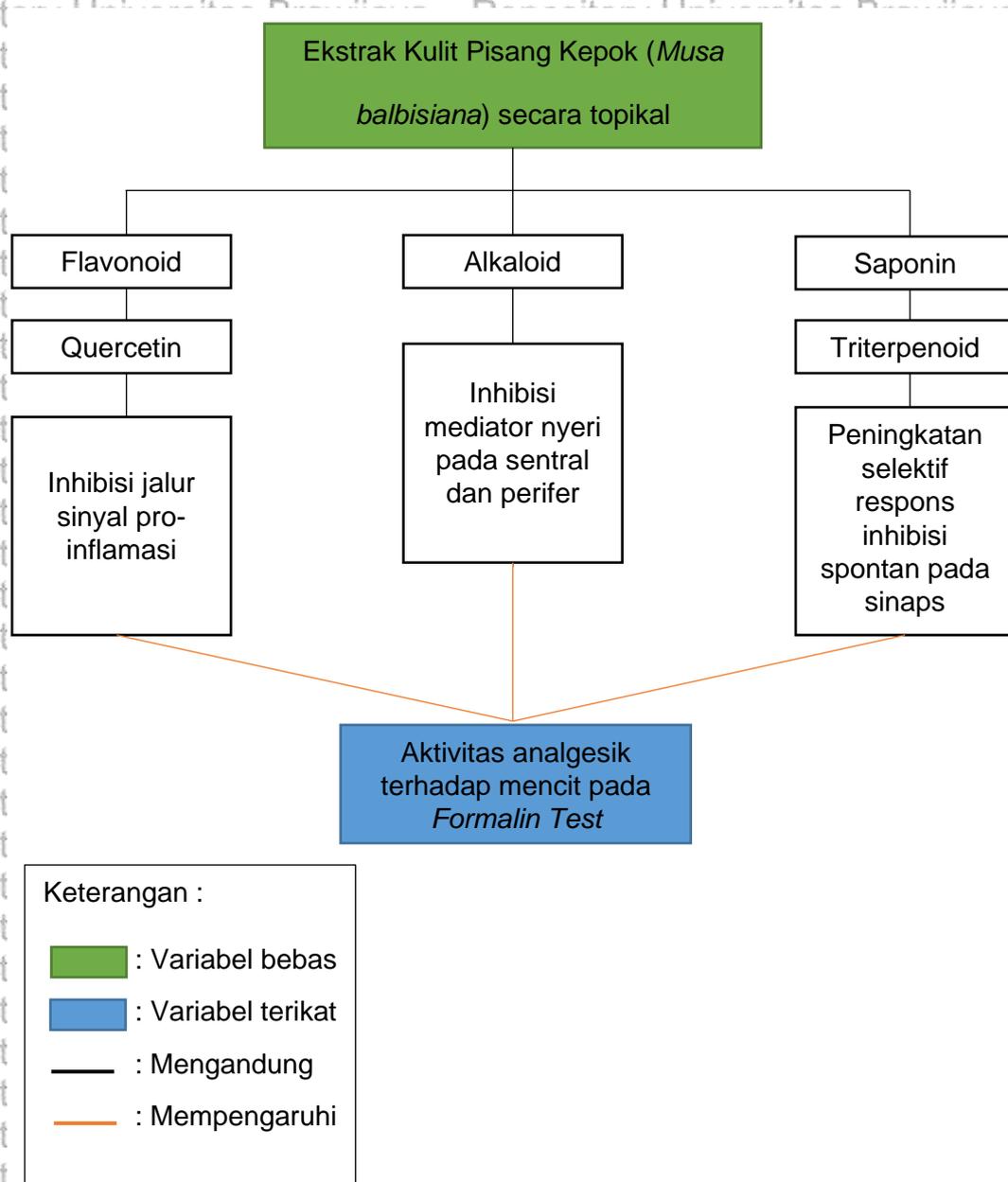
Perilaku nyeri diukur dengan menentukan jumlah waktu yang dihabiskan mencit untuk menjilati kaki yang disuntikkan formalin selama 30 menit dengan perhitungan per 5 menit. Terdapat dua fase perilaku mencit menjilat spontan, yaitu Fase I dan Fase II. Interval dari 0 hingga 5 menit didefinisikan sebagai Fase I. Interval dari 10 hingga 30 menit didefinisikan sebagai Fase II. Di tengah kedua fase tersebut terdapat fase diam, yaitu pada menit 5 hingga 10, di mana mencit tidak banyak bereaksi dan tidak dihitung reaksinya.



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep





3.2 Penjelasan

Ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) mengandung beberapa komponen utama yang berguna sebagai efek analgesik, yaitu flavonoid, alkaloid, serta saponin (triterpenoid). Flavonoid utama dalam pisang kepok adalah quercetin, yang memiliki peran utama yaitu menghambat jalur sinyal pro-inflamasi. Quercetin mampu mengurangi perekrutan neutrofil (utamanya dalam menurunkan aktivitas myeloperoksidase [MPO]), menurunkan stres oksidatif, menghambat COX-2 pada sendi lutut model artritis, mengaktifasi inflammasome NLRP3 (penghambatan pembentukan speck ASC dan oligomerisasi ASC) dalam makrofag, mengaktifasi p65 NF- κ B, mengaktifasi kinase MAP dalam makrofag, mengaktifasi p50 NF- κ B pada keratinosit, dan meningkatkan produksi TNF- α , IL-1 β dan IL-6 dalam sel RAW 264,7 yang dirangsang oleh lipopolisakarida (Ferraz et al., 2020). Alkaloid dalam pisang kepok juga memiliki peran dalam memberikan efek analgesik. Peran analgesik dari alkaloid diduga disebabkan oleh inhibisi jalur cyclooxygenase (COX) atau 5-lipooxygenase karena terbukti menghambat sitokin inflamasi serta interleukin. Selain itu, pada uji *tail immersion* mengindikasikan bahwa senyawa alkaloid telah terjadi reversi oleh naloxone, yang menandakan bahwa terdapat keterlibatan reseptor opioid pada tingkat korda spinalis (Shoab et al., 2016). Saponin jenis triterpenoid yang terkandung dalam ekstrak kulit pisang kepok memiliki efek analgesik. Saponin jenis triterpenoid yang diekstraksi dari *Stauntonia chinensis* menunjukkan bahwa terjadi peningkatan waktu reaksi pada tikus dalam *Hot Plate Test* yang menandakan bahwa saponin jenis triterpenoid dapat meningkatkan *threshold* dari nyeri akut akibat suhu. Selain itu, saponin jenis triterpenoid menunjukkan penurunan penggeliatan tikus pada



uji menggeliat, yang menandakan bahwa nyeri akut viseral yang diinduksi oleh asam asetat dapat diinhibisi oleh saponin jenis triterpenoid. Terdapat pengujian lain yang menunjukkan bahwa saponin jenis triterpenoid memiliki aktivitas analgesik, seperti peningkatan selektif pada respons sinaptik inhibitorik spontan dan peningkatan aktivitas reseptor GABA (Chen et al., 2018). *Formalin test* memiliki mekanisme yang dapat mengeksplorasi dua jenis tipologi nyeri yaitu nyeri perifer akut yang dimediasi oleh aktivasi langsung nosiseptor melalui saluran TRPA1, dan sensitisasi nosiseptif inflamasi dan sentral. (López-Cano et al., 2017) Ketiga komponen dalam ekstrak kulit pisang kepok ini dapat bersinergi sebagai analgesik yang potensial, sehingga perlu untuk diuji aktivitas analgesiknya terhadap mencit melalui *formalin test*.

3.3 Hipotesis Penelitian

Gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) yang diberikan secara topikal dapat memberikan efek *preemptive analgesia* terhadap mencit.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *true experimental post-test only controlled group design* yang bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) secara topikal sebagai analgesik terhadap mencit secara *in vivo*.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Penelitian ini menggunakan mencit yang disediakan oleh Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur.

4.2.2 Sampel

Pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling* yaitu dengan mengambil mencit yang sehat dan aktif dengan ukuran relatif sama. Kualitas mencit yang digunakan pada penelitian meliputi kriteria-kriteria berikut.

Kriteria Inklusi :

1. Mencit dengan berat badan normal (20 – 25 gram)
2. Mencit berusia rentang 6 – 8 minggu sebelum dilakukan adaptasi
3. Mencit yang pada pengamatan visual tampak sehat, aktif bergerak, dan tidak terdapat kelainan anatomis

Kriteria Eksklusi :

1. Mencit yang mengalami diare selama masa penelitian



2. Mencit yang mengalami perubahan perilaku tidak normal (tidak mau makan, lemas)

3. Mencit yang mati saat penelitian

Kemudian, sampel akan dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu:

1. Kelompok Perlakuan 1 (P1): merupakan kelompok kontrol dengan perlakuan Natrium Diklofenak dan pengujian *formalin test*

2. Kelompok Perlakuan 2 (P2): merupakan kelompok kontrol tanpa perlakuan dan pengujian *formalin test*

3. Kelompok Perlakuan 3 (P3): merupakan kelompok yang diaplikasikan gel ekstrak kulit pisang kepok 2% dan pengujian *formalin test*

4. Kelompok Perlakuan 4 (P4): merupakan kelompok yang diaplikasikan gel ekstrak kulit pisang kepok 4% dan pengujian *formalin test*

5. Kelompok Perlakuan 5 (P5): merupakan kelompok yang diaplikasikan gel ekstrak kulit pisang kepok 8% dan pengujian *formalin test*

Penentuan jumlah *quota sampling* ditetapkan menggunakan rumus Federer, yaitu:

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

Keterangan:

n = jumlah besar sampel

t = jumlah kelompok perlakuan

Berdasarkan rumus tersebut, penghitungan sampel tiap perlakuan adalah sebagai berikut:

$$(n - 1)(5 - 1) \geq 15$$

$$4n \geq 19$$



$$n \geq 4,75$$

$$n = 5$$

Sehingga besar sampel minimal tiap perlakuan adalah sebanyak 5 sampel

4.3 Variabel

4.3.1 Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) dengan berbagai konsentrasi, yaitu 2%, 4%, dan 8%.

4.3.2 Variabel terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah total waktu respons nyeri dari mencit, yaitu respons berupa menggigit atau menjilat *hindpaw* yang diuji dengan metode *formalin test*.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang direncanakan untuk dilakukan pada bulan Mei – Juli 2023.

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1 Alat

Alat untuk ekstraksi :

1. Vacuum rotary evaporator
2. Labu Erlenmeyer
3. Labu takar
4. Gelas beaker
5. Gelas takar



6. Sendok pengaduk kaca

7. Blender

Alat untuk pengujian hewan :

1. Spuit 30G

2. Stopwatch atau timer

Alat untuk pemeliharaan hewan :

1. Neraca analitik

2. Kandang Mencit

4.5.2 Bahan

Bahan untuk ekstraksi :

1. Etanol 96%

2. Kulit Pisang Kepok

3. Aquadest

Bahan untuk formulasi gel :

1. Carbopol 940

2. Aquadest

3. Disodium edetate

4. Triethanolamine

5. Propylene glycol

Bahan untuk pengujian :

1. Formalin

2. Normal saline

Bahan untuk pemeliharaan :

Repository Universitas Brawijaya

Repository



1. Mencit

2. Air

3. Sekam

4. Pakan mencit

4.6 Definisi Operasional

1. Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial (Raja et al., 2020).

2. Analgesik adalah istilah medis yang digunakan untuk suatu bahan yang dapat mengurangi nyeri tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran (Carter et al., 2014).

3. *Preemptive analgesia* adalah jenis manajemen nyeri yang melibatkan pemberian analgesik sebelum timbulnya nyeri (Gottschalk & Smith, 2001).

4. Kulit pisang kepok adalah penutup luar dari buah *Musa balbisiana*.

5. Mencit adalah hewan pengerat dari spesies *Mus musculus* dengan beberapa garis keturunan termasuk tiga subspecies utama, *M. m. domesticus*, *M. m. musculus* dan *M. m. Castaneus* (Yang et al., 2011).

6. Ekstrak adalah sediaan cair, kental, ataupun padat yang mengandung bahan aktif. Ekstrak didapatkan dari suatu simplisia, baik simplisia nabati atau hewani, yang diolah menjadi simplisia kering sehingga menyerupai suatu serbuk menggunakan zat pelarut (Ditjen POM, 2000).

7. Gel adalah suatu sistem koloid yang fase terdispersinya berupa cairan, sedangkan medium pendispersinya berupa zat padat. (Fiorillo & Romano, 2020)



8. Nyeri mencit adalah respons mencit terhadap nyeri berupa menjilat dan menggigit *hindpaw* setelah injeksi formalin di *hindpaw* mencit (López-Cano et al., 2017).

9. Daya Anti Nyeri adalah daya suatu zat dalam mengurangi respons nyeri mencit dibandingkan dengan kelompok kontrol, yang dihitung dengan banyak waktu mencit menjilat/menggigit *hindpaw* kontrol dikurangi dengan kelompok perlakuan dibagi kelompok perlakuan yang dinyatakan dalam persen.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1. Persiapan Hewan Uji

Hewan uji berupa Mencit disiapkan untuk diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium selama 1 minggu dan diletakkan pada kandang yang sudah diberi label sesuai dengan kelompok perlakuan. Mencit diberikan pakan dan diberikan minuman secara *ad libitum*.

4.7.2. Ekstraksi Kulit Pisang Kepok

Kulit pisang kepok terlebih dahulu dicuci dengan air, dirajang, dikeringkan, dan kemudian dihaluskan hingga menjadi serbuk menggunakan blender. Kulit pisang kepok selanjutnya diekstraksi menggunakan ekstraksi cara dingin, yaitu dengan maserasi dengan pelarut berupa etanol 96%. Kulit pisang kepok akan direndam dalam pelarut etanol 96% selama 5 hari dan dilakukan pengadukan pada suhu ruangan setiap hari selama 15 menit hingga homogen. Setelahnya, dilakukan remaserasi, atau pengulangan penambahan pelarut. Remaserasi dilakukan selama 24 jam setelah dilakukannya penyaringan maserat pertama. Kemudian akan dilakukan evaporasi hingga ekstrak kental dari kulit pisang kepok diperoleh (Mardiana & Yuniati, 2021).



4.7.3. Formulasi Gel Ekstrak Kulit Pisang Kepok

Gel diformulasikan menggunakan bahan utama yaitu Carbopol 940, disodium edetate, triethanolamine, dan propilen glikol. Langkah pertama yaitu melarutkan carbopol 940 perlahan dengan mengaduk 60 mL aquadest selama 1 jam untuk menghindari aglomerasi. Langkah selanjutnya adalah melarutkan disodium edetate dan triethanolamine dalam 10 mL aquadest secara terpisah dan diaduk selama 10 menit. Kemudian, mencampurkan 4,83 mL propilen glikol dalam 12 mL aquadest dengan pengadukan selama 10 menit. Selanjutnya, menambahkan larutan disodium edetate dan triethanolamine ke larutan carbopol dan menyesuaikan pH hingga 7,4 dengan mengaduk larutan selama 10 menit.

Kemudian larutan propilen glikol ditambahkan dengan pengadukan selama 10 menit sampai diperoleh dasar gel yang jelas dan konsisten. Untuk mempermudah dan mempercepat proses formulasi gel, dapat menggunakan alat berupa homogeniser. (Aiyalu et al., 2016; Misal et al., 2012) Selanjutnya, ekstrak kulit pisang kepok dicampurkan dengan gel hingga dihasilkan gel ekstrak kulit pisang kepok dengan konsentrasi 2%, 4%, dan 8%.

4.7.4. Perlakuan pada Hewan Uji

Mencit yang digunakan berjumlah 25 ekor akan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu :

1. Kelompok Perlakuan 1 (P1): merupakan kelompok kontrol dengan perlakuan Natrium Diklofenak dan pengujian *formalin test*
2. Kelompok Perlakuan 2 (P2): merupakan kelompok kontrol tanpa perlakuan dan pengujian *formalin test*
3. Kelompok Perlakuan 3 (P3): merupakan kelompok yang diaplikasikan gel ekstrak kulit pisang kepok 2% dan pengujian *formalin test*



4. Kelompok Perlakuan 4 (P4): merupakan kelompok yang diaplikasikan gel ekstrak kulit pisang kepok 4% dan pengujian *formalin test*

5. Kelompok Perlakuan 5 (P5): merupakan kelompok yang diaplikasikan gel ekstrak kulit pisang kepok 8% dan pengujian *formalin test*

4.7.5. Pengujian Nyeri dengan *formalin test* pada Hewan Uji



Gambar 4.1 Reaksi mencit saat pengujian *formalin test* : membungkukkan badan dan/atau menjilat atau menggigit *hindpaw*.

Formalin test adalah model pengukuran nyeri akibat inflamasi tonik yang terkait dengan kerusakan jaringan. *Formalin test* memiliki mekanisme yang dapat mengeksplorasi dua jenis tipologi nyeri yaitu nyeri perifer akut yang dimediasi oleh aktivasi langsung nosiseptor melalui saluran TRPA1, dan sensitisasi nosiseptif inflamasi dan sentral. (López-Cano et al., 2017) Setelah mencit diadaptasikan selama 1 minggu, mencit akan diuji. Sebelum *formalin test*, bagian *hindpaw* atau kaki belakang mencit akan diberikan perlakuan sesuai dengan kelompoknya (Langford & Mogil, 2008). Kelompok kontrol positif akan diberikan gel natrium diklofenak 1% sebanyak 0,5 gram dan kelompok perlakuan akan diberikan gel



ekstrak kulit pisang kepok sebanyak 1 gram dengan konsentrasi yang sesuai dengan konsentrasi kelompok perlakuannya. Kemudian, mencit akan didiamkan selama 45 menit di kandang pengujian. Pada *formalin test*, bagian *hindpaw* mencit akan diinjeksikan dengan 20µl formalin 5% menggunakan spuit ukuran 30G secara subkutan. Injeksi formalin akan menyebabkan inflamasi dan membuat mencit bereaksi dengan menjilat dan menggigit *hindpaw* yang diinjeksikan. (Kolesnikov et al., 2004). Perilaku nyeri diukur dengan menentukan jumlah waktu yang dihabiskan mencit untuk menjilat kaki yang disuntikkan formalin selama 30 menit dengan perhitungan per 5 menit. Terdapat dua fase perilaku mencit menjilat spontan, yaitu Fase I dan Fase II. Interval dari 0 hingga 5 menit didefinisikan sebagai Fase I. Interval dari 10 hingga 30 menit didefinisikan sebagai Fase II. Di tengah kedua fase tersebut terdapat fase diam, yaitu pada menit 5 hingga 10, di mana mencit tidak banyak bereaksi dan tidak dihitung reaksinya. Selanjutnya, secara terpisah berdasarkan fasenya, data dari pengujian akan dihitung dengan rumus berikut (López-Cano et al., 2017)

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

Keterangan :

DAN = daya anti nyeri (dalam persen)

t_d = Banyak waktu mencit menjilat/menggigit *hindpaw* dengan perlakuan (dalam detik)

t_v = Banyak waktu mencit menjilat/menggigit *hindpaw* tanpa perlakuan (dalam detik)



4.8 Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan akan dievaluasi secara statistik untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit pisang kepok sebagai analgesik terhadap Mencit. Data disajikan dalam bentuk $\text{mean} \pm \text{SEM}$ dan dianalisis dengan uji parametrik One-way ANOVA (López-Cano et al., 2017). Apabila nilai uji parametrik One-way ANOVA signifikan yaitu $p \text{ value} < 0,05$ maka dilanjutkan dengan post-hoc test. Pilihan post-hoc test yang digunakan adalah LSD Post-hoc test untuk data yang berdistribusi homogen dan Games-Howell Post-hoc test untuk data yang berdistribusi tidak homogen. Uji normalitas data menggunakan *Shapiro Wilk* dengan level signifikansi 0,05 ($p \text{ value} > 0,05$ berarti normal) dan homogenitas data menggunakan *Levene* dengan level signifikansi 0,05 ($p \text{ value} > 0,05$ berarti normal). Apabila data yang diperoleh tidak memenuhi syarat uji One-way ANOVA, maka akan dilakukan uji Kruskal Wallis.

Uji One-way ANOVA atau Kruskal Wallis akan menghasilkan $p \text{ value}$. Apabila $p \text{ value} < 0,05$ maka hasil penelitian signifikan, sehingga hipotesis penelitian gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) secara topikal memberikan efek analgesik terhadap mencit disimpulkan benar. Jika nilainya $> 0,05$ maka hasil penelitian tidak ada perbedaan signifikan yang artinya hipotesis penelitian gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) yang diaplikasikan secara topikal memberikan efek analgesik terhadap mencit disimpulkan tidak benar. Apabila $p \text{ value} > 0,05$ atau hasil penelitian tidak signifikan, akan dilanjutkan dengan Tukey HSD Post Hoc Test.

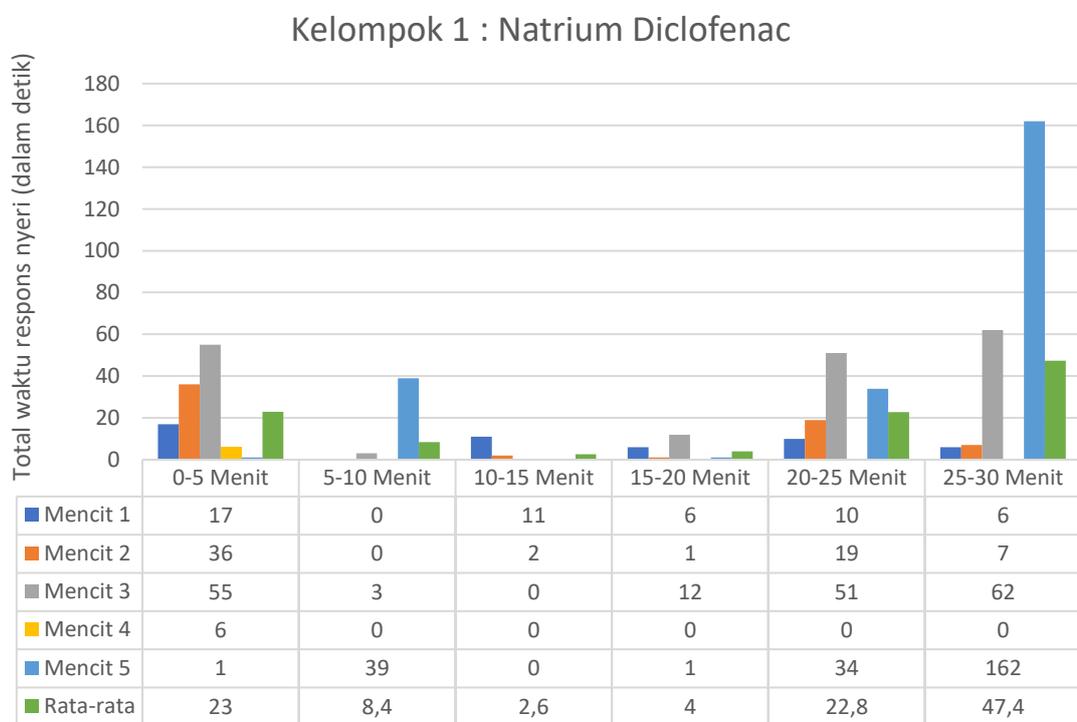
BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Data hasil penelitian merupakan data primer yang diperoleh langsung dari pengujian gel ekstrak kulit pisang kepok pada mencit. Data yang berhasil diperoleh berasal dari 25 subjek penelitian dan telah disesuaikan dengan kriteria inklusi-eksklusi.

Data hasil penelitian terdiri dari data variabel bebas dan terikat, dengan variabel bebas yaitu ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) dengan berbagai konsentrasi, yaitu 2%, 4%, dan 8%, dan variabel terikat berupa tingkat nyeri dari mencit, yang diuji dengan metode *formalin test*.

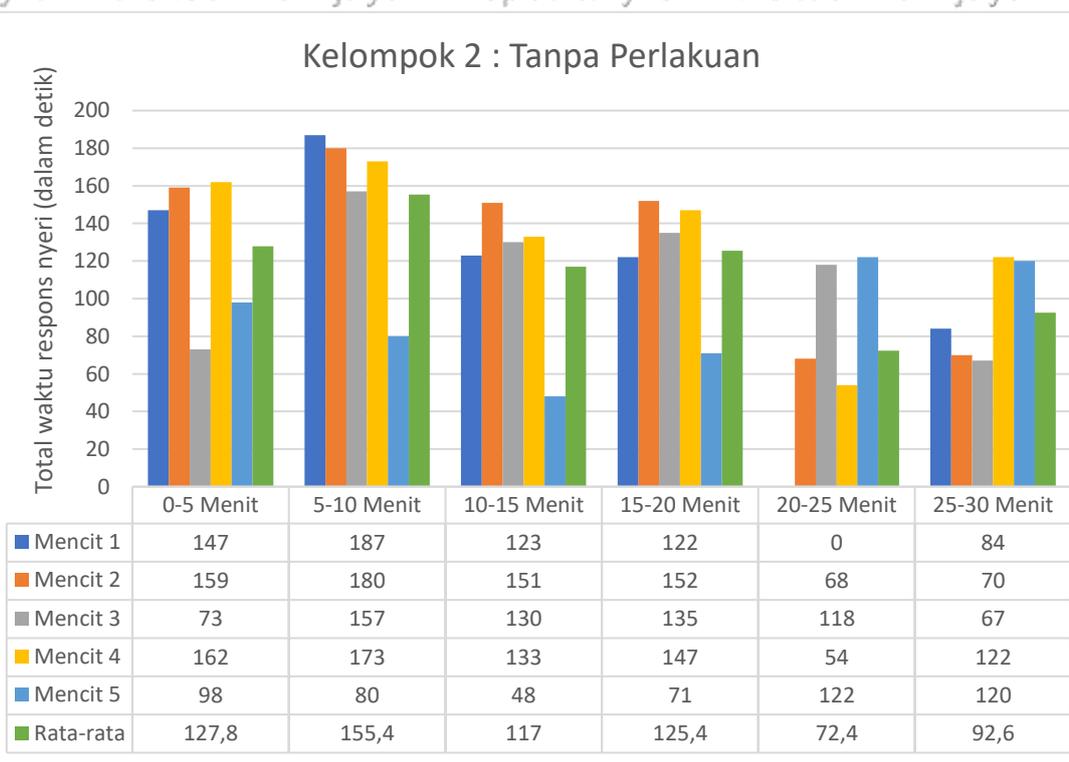


Gambar 5.1 Hasil pengukuran *formalin test* pada Kelompok Perlakuan 1



Keterangan : Dalam gambar ini, hasil yang diukur adalah total waktu respons nyeri mencit yaitu reaksi mencit berupa menggigit atau menjilat *hindpaw* selama jendela waktu per 5 menit dalam satuan detik (s) setelah diinjeksikan formalin di awal/menit 0.

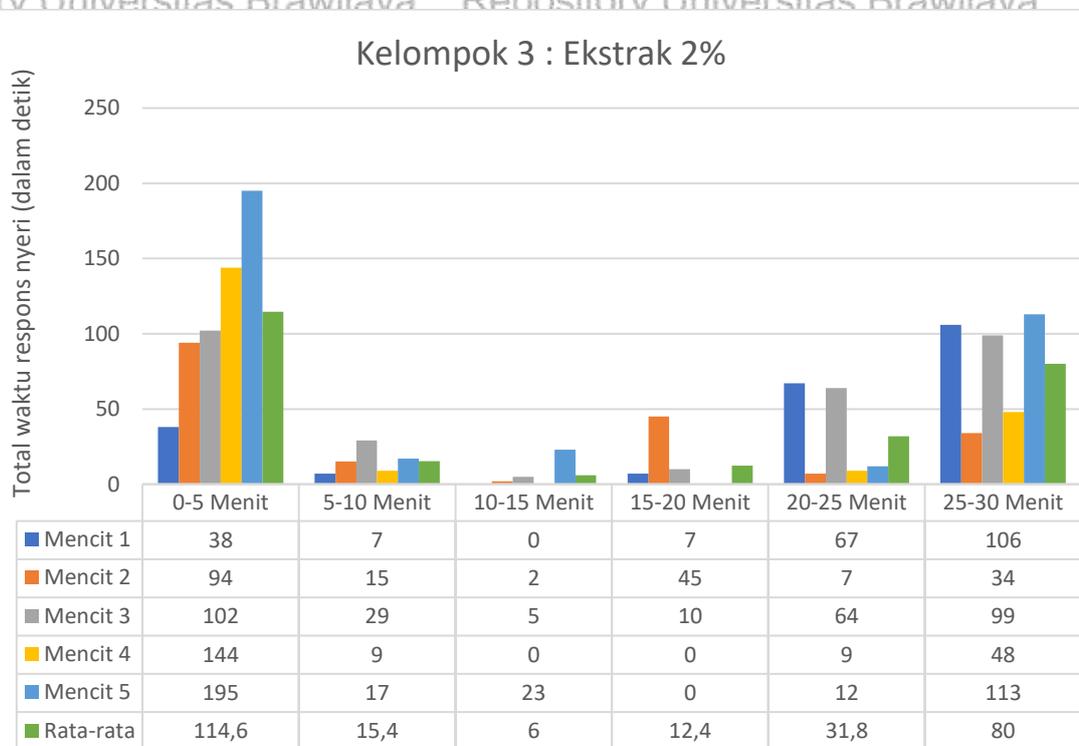
Rata-rata total waktu respons nyeri mencit kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan natrium diclofenac pada jendela waktu 0-5 menit adalah $23 \pm 10,00499875$ detik, pada jendela waktu 5-10 menit adalah $8,4 \pm 7,67203$ detik, pada jendela waktu 10-15 menit adalah $2,6 \pm 2,13542$, pada jendela waktu 15-20 menit adalah $4 \pm 2,25832$ detik, pada jendela waktu 20-25 menit adalah $22,8 \pm 8,99667$ detik, dan pada jendela waktu 25-30 menit adalah $47,4 \pm 30,77272$ detik.



Gambar 5.2 Hasil pengukuran formalin test pada Kelompok Perlakuan 2
Keterangan : Dalam gambar ini, hasil yang diukur adalah total waktu respons nyeri mencit yaitu reaksi mencit berupa menggigit atau menjilat *hindpaw* selama jendela waktu per 5 menit dalam satuan detik (s) setelah diinjeksikan formalin di awal/menit 0.



Rata-rata total waktu respons nyeri mencit kelompok perlakuan 2 tanpa perlakuan pada jendela waktu 0-5 menit adalah $127,8 \pm 17,89246$ detik, pada jendela waktu 5-10 menit adalah $155,4 \pm 19,49513$ detik, pada jendela waktu 10-15 menit adalah $117 \pm 17,85777$, pada jendela waktu 15-20 menit adalah $125,4 \pm 14,55541$ detik, pada jendela waktu 20-25 menit adalah $72,4 \pm 22,51577$ detik, dan pada jendela waktu 25-30 menit adalah $92,6 \pm 11,94822$ detik.

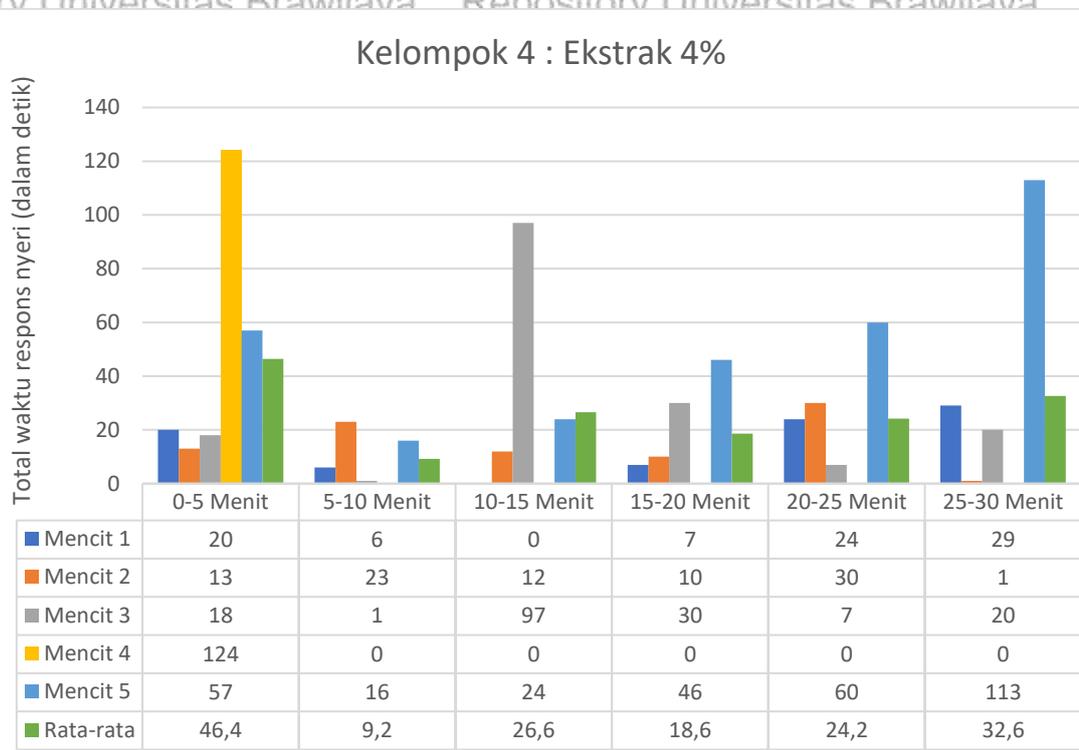


Gambar 5.3. Hasil pengukuran formalin test pada Kelompok Perlakuan 3
 Keterangan : Dalam gambar ini, hasil yang diukur adalah total waktu respons nyeri mencit yaitu reaksi mencit berupa menggigit atau menjilat *hindpaw* selama jendela waktu per 5 menit dalam satuan detik (s) setelah diinjeksikan formalin di awal/menit 0.

Rata-rata total waktu respons nyeri mencit kelompok perlakuan 3 dengan perlakuan gel ekstrak kulit pisang kepok 2% pada jendela waktu 0-5 menit adalah



114,6 ± 26,24805 detik, pada jendela waktu 5-10 menit adalah 15,4 ± 3,86782 detik, pada jendela waktu 10-15 menit adalah 6 ± 4,34741, pada jendela waktu 15-20 menit adalah 12,4 ± 8,38212 detik, pada jendela waktu 20-25 menit adalah 31,8 ± 13,78913 detik, dan pada jendela waktu 25-30 menit adalah 80 ± 16,22652 detik.

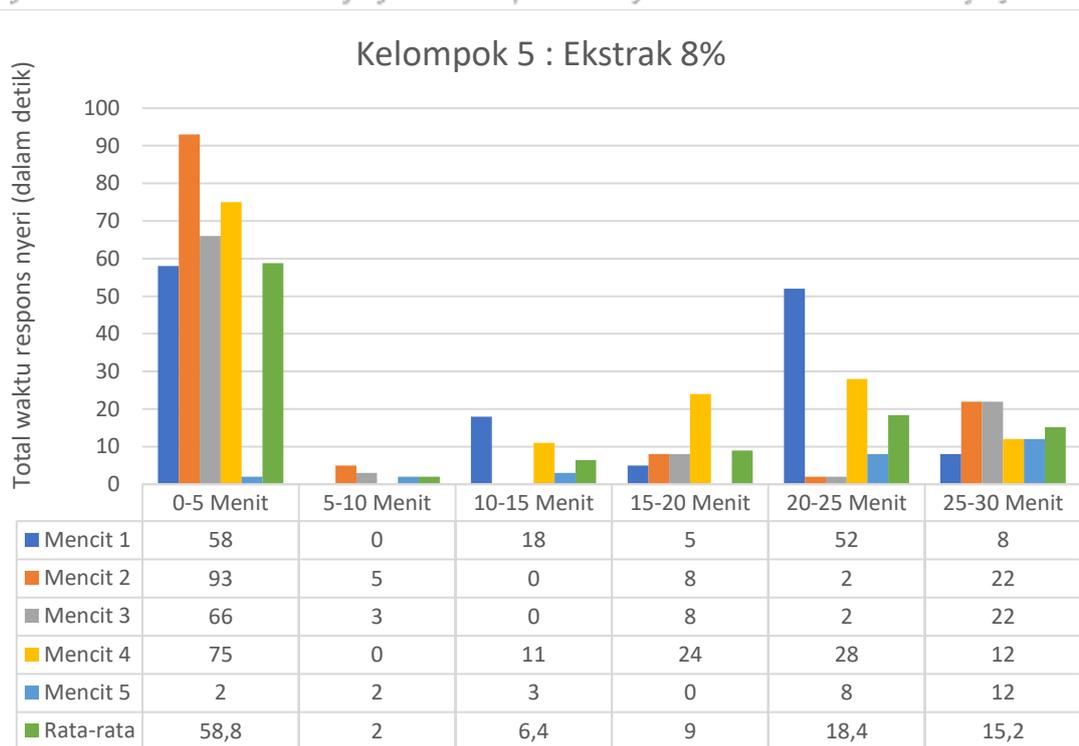


Gambar 5.4 Hasil pengukuran formalin test pada Kelompok Perlakuan 4
 Keterangan : Dalam gambar ini, hasil yang diukur adalah total waktu respons nyeri mencit yaitu reaksi mencit berupa menggigit atau menjilat *hindpaw* selama jendela waktu per 5 menit dalam satuan detik (s) setelah diinjeksikan formalin di awal/menit 0.

Rata-rata total waktu respons nyeri mencit kelompok perlakuan 4 dengan perlakuan gel ekstrak kulit pisang kepok 4% pada jendela waktu 0-5 menit adalah 46,4 ± 26,24805 detik, pada jendela waktu 5-10 menit adalah 9,2 ± 4,46542 detik, pada jendela waktu 10-15 menit adalah 26,6 ± 18,15379; pada jendela waktu 15-



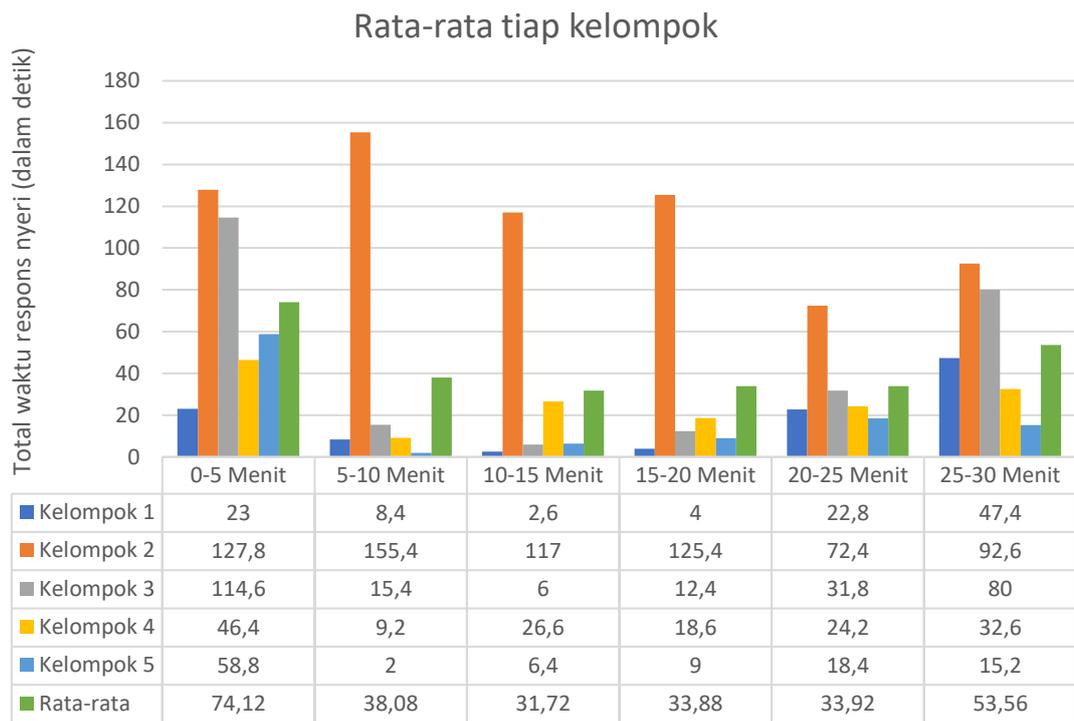
20 menit adalah $18,6 \pm 8,47113$ detik, pada jendela waktu 20-25 menit adalah $24,2 \pm 10,48046$ detik, dan pada jendela waktu 25-30 menit adalah $32,6 \pm 20,85330$ detik.



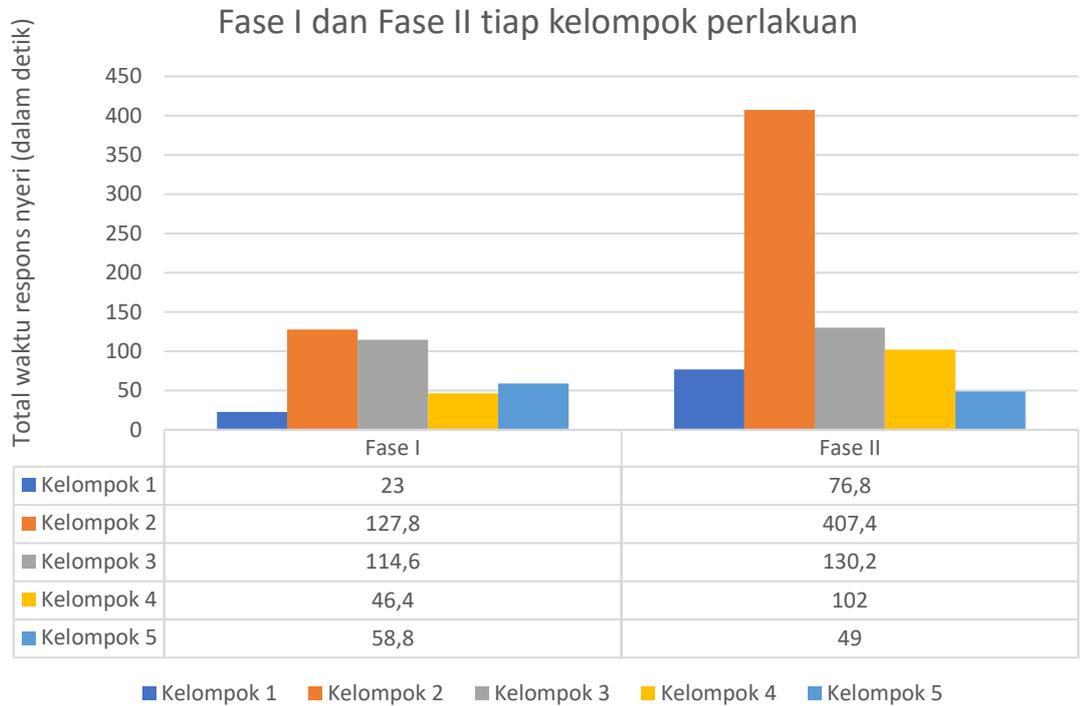
Gambar 5.5 Hasil pengukuran formalin test pada Kelompok Perlakuan 5
 Keterangan : Dalam gambar ini, hasil yang diukur adalah total waktu respons nyeri mencit yaitu reaksi mencit berupa menggigit atau menjilat *hindpaw* selama jendela waktu per 5 menit dalam satuan detik (s) setelah diinjeksikan formalin di awal/menit 0.

Rata-rata total waktu respons nyeri mencit kelompok perlakuan 5 dengan perlakuan gel ekstrak kulit pisang kepok 8% pada jendela waktu 0-5 menit adalah $58,8 \pm 15,34731$ detik, pada jendela waktu 5-10 menit adalah $2 \pm 0,94868$ detik, pada jendela waktu 10-15 menit adalah $6,4 \pm 3,52987$ detik, pada jendela waktu

15-20 menit adalah $9 \pm 4,02492$ detik, pada jendela waktu 20-25 menit adalah $18,4 \pm 9,66230$ detik, dan pada jendela waktu 25-30 menit adalah $15,2 \pm 2,87054$ detik.



Gambar 5.6 Rata-rata hasil pengukuran formalin test pada tiap kelompok
 Keterangan : Dalam gambar ini, hasil yang diukur adalah rata-rata total waktu respons nyeri tiap mencit dalam suatu kelompok, yaitu reaksi mencit berupa menggigit atau menjilat *hindpaw* selama jendela waktu per 5 menit dalam satuan detik (s) setelah diinjeksikan formalin di awal/menit 0.



Gambar 5.7 Rata-rata hasil pengukuran formalin test pada fase I dan fase II tiap kelompok

Keterangan : Dalam gambar ini, hasil yang diukur adalah total waktu respons nyeri mencit yaitu reaksi mencit berupa menggigit atau menjilat *hindpaw* dalam tiap fase, yaitu Fase I pada jendela waktu menit ke-0 hingga 5, dan Fase II pada jendela waktu menit ke-10 hingga 30.

Rata-rata total waktu respons nyeri mencit dari hasil pengukuran *formalin test* pada fase I dan fase II didapatkan pada Kelompok Perlakuan 1 (P1) dengan rata-rata Fase I sebesar $23 \pm 10,00499875$ detik dan fase II sebesar $76,8 \pm 36,656$ detik, pada Kelompok Perlakuan 2 (P2) dengan rata-rata Fase I sebesar $127,80 \pm 17,892$ detik dan fase II sebesar $407,40 \pm 26,082$ detik, pada Kelompok Perlakuan 3 (P3) dengan rata-rata Fase I sebesar $114,60 \pm 26,248$ detik dan fase II sebesar $130,20 \pm 24,719$ detik, pada Kelompok Perlakuan 4 (P4) dengan rata-rata Fase I sebesar $46,40 \pm 20,920$ detik dan fase II sebesar $102,00 \pm 43,101$ detik, dan pada



Kelompok Perlakuan 1 (P5) dengan rata-rata Fase I sebesar $58,80 \pm 15,347$ detik dan fase II sebesar $49,00 \pm 12,422$ detik.

5.2 Daya Anti Nyeri

Daya Anti Nyeri adalah daya suatu zat dalam mengurangi respons nyeri mencit dibandingkan dengan kelompok kontrol, yang dihitung dengan banyak waktu mencit menjilat/menggigit *hindpaw* kontrol dikurangi dengan kelompok perlakuan dibagi kelompok perlakuan yang dinyatakan dalam persen. Rumus dari

Daya Anti Nyeri dinyatakan sebagai berikut :

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

Keterangan :

DAN = daya anti nyeri (dalam persen)

t_d = Banyak waktu mencit menjilat/menggigit *hindpaw* dengan perlakuan (dalam detik)

t_v = Banyak waktu mencit menjilat/menggigit *hindpaw* tanpa perlakuan (dalam detik)

Daya Anti Nyeri dari Kelompok 1 yaitu kelompok mencit dengan perlakuan gel Natrium Diclofenac 1% pada Fase I didapatkan penghitungan sebagai berikut :

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(127,8 - 114,6)}{127,8}$$



$$\text{DAN (\%)} = 82\%$$

Daya Anti Nyeri dari Kelompok 1 yaitu kelompok mencit dengan perlakuan gel Natrium Diclofenac 1% pada Fase II didapatkan penghitungan sebagai berikut :

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(407,4 - 76,8)}{407,4}$$

$$\text{DAN (\%)} = 81\%$$

Daya Anti Nyeri dari Kelompok 2 yaitu kelompok mencit tanpa pemberian perlakuan pada Fase I didapatkan penghitungan sebagai berikut :

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(127,8 - 127,8)}{127,8}$$

$$\text{DAN (\%)} = 0\%$$

Daya Anti Nyeri dari Kelompok 2 yaitu kelompok mencit tanpa pemberian perlakuan pada Fase II didapatkan penghitungan sebagai berikut :

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(407,4 - 407,4)}{407,4}$$

$$\text{DAN (\%)} = 0\%$$



Daya Anti Nyeri dari Kelompok 3 yaitu kelompok mencit dengan perlakuan gel ekstrak kulit pisang kepok 2% pada Fase I didapatkan penghitungan sebagai berikut :

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(127,8 - 114,6)}{127,8}$$

$$\text{DAN (\%)} = 10\%$$

Daya Anti Nyeri dari Kelompok 3 yaitu kelompok mencit dengan perlakuan gel ekstrak kulit pisang kepok 2% pada Fase II didapatkan penghitungan sebagai berikut :

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(407,4 - 130,2)}{407,4}$$

$$\text{DAN (\%)} = 68\%$$

Daya Anti Nyeri dari Kelompok 4 yaitu kelompok mencit dengan perlakuan gel ekstrak kulit pisang kepok 4% pada Fase I didapatkan penghitungan sebagai berikut :

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(127,8 - 46,4)}{127,8}$$

$$\text{DAN (\%)} = 64\%$$



Daya Anti Nyeri dari Kelompok 4 yaitu kelompok mencit dengan perlakuan gel ekstrak kulit pisang kepok 4% pada Fase II didapatkan penghitungan sebagai berikut :

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(407,4 - 102)}{407,4}$$

$$\text{DAN (\%)} = 75\%$$

Daya Anti Nyeri dari Kelompok 5 yaitu kelompok mencit dengan perlakuan gel ekstrak kulit pisang kepok 8% pada Fase I didapatkan penghitungan sebagai berikut :

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(127,8 - 58,8)}{127,8}$$

$$\text{DAN (\%)} = 54\%$$

Daya Anti Nyeri dari Kelompok 5 yaitu kelompok mencit dengan perlakuan gel ekstrak kulit pisang kepok 8% pada Fase II didapatkan penghitungan sebagai berikut :

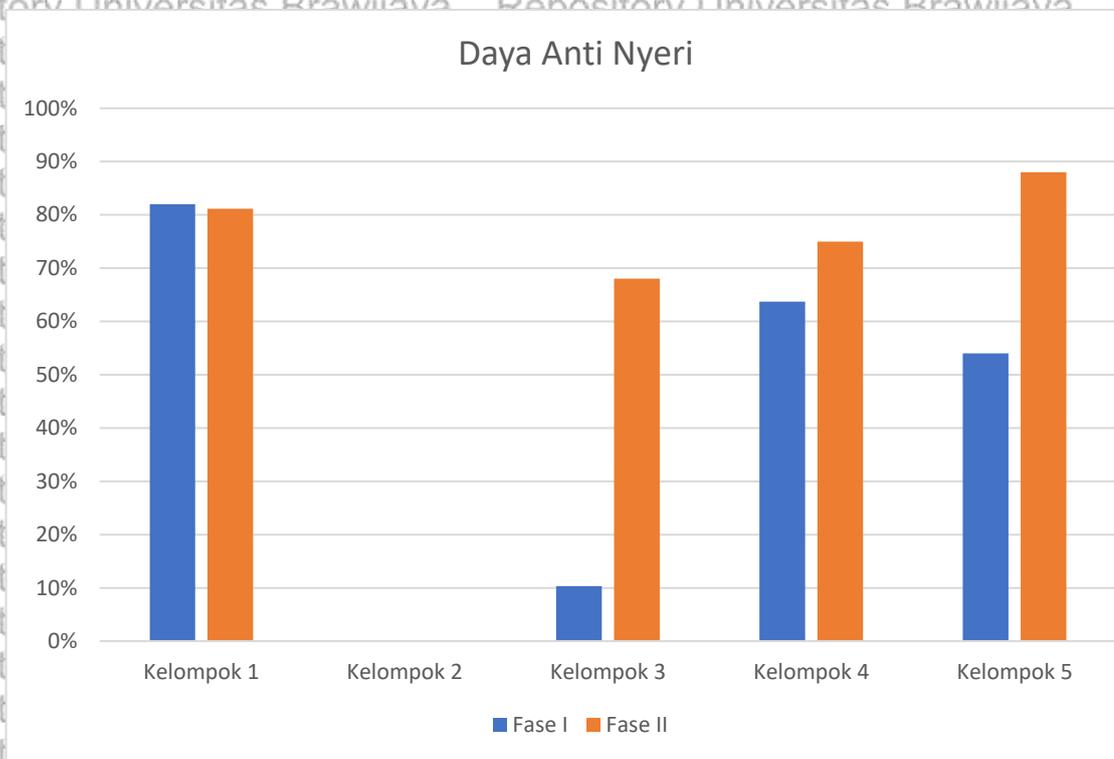
$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(t_v - t_d)}{t_v}$$

$$\text{DAN (\%)} = 100 \times \frac{(407,4 - 49)}{407,4}$$

$$\text{DAN (\%)} = 88\%$$



Dari hasil penghitungan Daya Anti Nyeri dari masing-masing kelompok mencit, didapatkan grafik Daya Anti Nyeri sebagai berikut :



Gambar 5.8 Daya Anti Nyeri masing-masing kelompok perlakuan dalam tiap fase

Keterangan : Daya Anti Nyeri dengan persentase yang tinggi, seperti yang dilihat pada Kelompok 1 menandakan bahwa terjadi penurunan respons nyeri pada tiap fase sebesar 82% dan 81% dibandingkan Kelompok 2 (sebagai kelompok tanpa pemberian obat). Daya Anti Nyeri pada Kelompok 2 sebesar 0% pada tiap fase karena Kelompok 2 digunakan sebagai kelompok kontrol untuk dibandingkan dan untuk menghitung daya anti nyeri kelompok lain.

Daya Anti Nyeri masing-masing kelompok perlakuan dalam tiap fase didapatkan pada kelompok 1 pada fase I sebesar 82% dan pada fase II sebesar 81%, pada kelompok 2 pada fase I sebesar 0% dan pada fase II sebesar 0%, pada kelompok 3 pada fase I sebesar 10% dan pada fase II sebesar 68%, pada kelompok 4 pada fase I sebesar 64% dan pada fase II sebesar 75%, dan pada kelompok 5 pada fase I sebesar 54% dan pada fase II sebesar 88%.

Berdasarkan gambar 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, dan 5.8, terdapat data dan hasil pengukuran respons nyeri pada mencit yang kemudian akan dilakukan



analisis data untuk mengetahui efektivitas analgesik dari gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*).

5.3 Analisis Data

5.3.1.1 Uji Normalitas

Uji statistik yang pertama adalah menentukan normalitas data efek ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) sebagai analgesik terhadap mencit dengan menggunakan metode uji normalitas Shapiro Wilk. Data dikatakan berdistribusi normal apabila nilai signifikan (p-value) besar dari nilai alpha ($> 0,05$).

Hasil dari uji normalitas untuk waktu respons nyeri mencit memiliki distribusi data yang normal ($p > 0,05$) dari tiap fase karena seluruh kelompok mencit menunjukkan nilai signifikansi yang lebih besar dari 0,05. Dari uji normalitas data tersebut disimpulkan bahwa hasilnya signifikan dan data berdistribusi normal.

Sehingga, yang selanjutnya dilakukan adalah uji homogenitas dengan *Levene's test*.

5.3.2 Uji Homogenitas

Pengujian statistik yang selanjutnya dilakukan adalah pengujian homogenitas data menggunakan metode *Levene's test*. Dasar pengambilan keputusan uji homogenitas dikatakan homogen apabila nilai signifikan (p-value) besar dari nilai *alpha* ($> 0,05$).

Hasil dari uji homogenitas *Levene's test* pada tiap kelompok perlakuan dalam fase I memiliki signifikansi 0,389 yang berarti data berdistribusi normal dan homogen. Sedangkan, dalam fase II memiliki nilai signifikansi 0,047 yang berarti data berdistribusi normal dan tidak homogen. Sehingga, untuk mengetahui



perbedaan Fase I dan II antar kelompok perlakuan, dilanjutkan dengan menggunakan uji parametrik dengan *One Way ANOVA*.

5.2.3 Uji Parametrik

Pengujian statistik yang selanjutnya adalah uji parametrik dengan *One Way ANOVA*. Syarat untuk *One Way ANOVA*, yaitu masing-masing data memiliki distribusi normal dan homogen terpenuhi. Uji *One Way ANOVA* dilakukan untuk mengetahui adakah perbedaan pengaruh yang signifikan antara kelompok variabel independen (konsentrasi ekstrak kulit pisang kepok) terhadap variabel dependen (waktu respons mencit dalam tiap fase). Didapatkan hasil yang signifikan atau terdapat perbedaan bermakna apabila nilai (p-value) kurang dari nilai alpha ($<0,05$).

Hasil dari uji *One Way ANOVA* pada efek ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) sebagai analgesik terhadap mencit antara kelompok perlakuan dengan respons waktu nyeri dari tiap fase didapatkan nilai p masing-masing untuk fase I yaitu 0,003 dan fase II yaitu 0,000 yang berarti didapatkan adanya perbedaan signifikan pemberian gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) terhadap waktu respons nyeri dari mencit. Sehingga, disimpulkan bahwa pemberian gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) efektif dalam menurunkan waktu respons nyeri mencit.

5.2.4 Uji Post-hoc

Pada uji parametrik dengan *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa terdapat adanya perbedaan signifikan pemberian ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) terhadap waktu respons nyeri dari mencit dan disimpulkan bahwa pemberian gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) efektif dalam



menurunkan waktu respons nyeri mencit. Namun, belum didapatkan konsentrasi terendah yang paling efektif untuk menurunkan waktu respons nyeri mencit.

Sehingga, dilakukan pengujian post-hoc menggunakan LSD untuk fase I dan Games-Howell untuk fase II dengan membandingkan antara 2 kelompok perlakuan. Didapatkan hasil yang signifikan atau terdapat perbedaan bermakna apabila nilai (p-value) kurang dari nilai α ($<0,05$).

Tabel 5.1 Tabel hasil uji post-hoc LSD pada fase I

Kelompok		p
I	II	
P1	P2	0,001*
	P3	0,003*
	P4	0,381
	P5	0,195
P2	P3	0,626
	P4	0,006*
	P5	0,018*
P3	P4	0,019*
	P5	0,050*
P4	P5	0,647

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 5.2 Tabel hasil uji post-hoc Games-Howell pada fase II

Kelompok		p
I	II	
P1	P2	0,001*
	P3	0,748
	P4	0,990
	P5	0,943
P2	P3	$<0,001^*$
	P4	0,004*
	P5	$<0,001^*$
P3	P4	0,976
	P5	0,128
P4	P5	0,763

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan tabel 5.1 dari hasil pengujian dengan post-hoc LSD diketahui bahwa pada fase I, terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan P1



terhadap kelompok perlakuan P2 dan P3, pada kelompok perlakuan P2 terhadap kelompok perlakuan P4 dan P5 terdapat perbedaan bermakna, dan pada kelompok perlakuan P3 terhadap kelompok perlakuan P4 dan P5 terdapat perbedaan bermakna. Sehingga dapat diketahui bahwa pada fase I, konsentrasi gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) efektif mulai dari konsentrasi 4% dalam mengurangi waktu respons mencit, dengan nilai signifikansi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif/tanpa perlakuan (P2) yaitu 0,006.

Berdasarkan tabel 5.2 dari hasil pengujian dengan post-hoc *Games-Howell* diketahui pada fase II, terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan P1 terhadap kelompok perlakuan P2, dan pada kelompok perlakuan P2 terhadap kelompok perlakuan P3, P4 dan P5 terdapat perbedaan bermakna. Sehingga dapat diketahui bahwa pada fase II, konsentrasi gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) efektif mulai dari konsentrasi 2% dalam mengurangi waktu respons mencit, dengan nilai signifikansi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif/tanpa perlakuan (P2) yaitu $<0,001$.



BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) sebagai analgesik terhadap mencit. Penggunaan ekstrak kulit pisang kepok dipilih karena mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, triterpenoid, tannin, serta saponin yang dapat mengurangi inflamasi serta nyeri (Lumowa & Bardin, 2018). Komponen utama yang bekerja utama sebagai efek analgesik dalam pisang kepok adalah flavonoid, utamanya adalah quercetin. Senyawa quercetin yang terdapat pada pisang kepok berperan dalam inhibisi jalur sinyal pro-inflamasi, seperti reduksi rekrutmen neutrofil, reduksi stres oksidatif, dan reduksi COX-2 pada model arthritis (Ferraz et al., 2020).

Penelitian ini menggunakan sampel hewan uji berupa mencit (*Mus musculus*) yang tersedia di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur. Pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling* yaitu dengan mengambil mencit yang sehat dan aktif dengan ukuran relatif sama. Hewan uji berupa Mencit disiapkan untuk diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium selama 1 minggu dan diletakkan pada kandang yang sudah diberi label sesuai dengan kelompok perlakuan. Mencit diberikan pakan dan diberikan minuman secara *ad libitum*.

Kulit pisang kepok diolah dengan cara ekstraksi yang kemudian akan diformulasikan menjadi gel. Kulit pisang kepok terlebih dahulu dicuci dengan air, dirajang, dikeringkan, dan kemudian dihaluskan hingga menjadi serbuk menggunakan blender. Kulit pisang kepok selanjutnya diekstraksi menggunakan ekstraksi cara dingin, yaitu dengan maserasi dengan pelarut berupa etanol 96%



selama 5 hari dan dilakukan pengadukan pada suhu ruangan setiap hari selama 15 menit hingga homogen. Setelahnya, dilakukan remaserasi selama 24 jam setelah dilakukannya penyaringan maserat pertama. Kemudian akan dilakukan evaporasi hingga ekstrak kental dari kulit pisang kepek diperoleh (Mardiana & Yuniati, 2021). Setelah memperoleh ekstrak kental, dilakukan formulasi gel menggunakan Carbopol 940, disodium edetate, triethanolamine, dan propilen glikol. (Aiyalu et al., 2016; Misal et al., 2012) Selanjutnya, ekstrak kulit pisang kepek dicampurkan dengan gel hingga dihasilkan gel ekstrak kulit pisang kepek dengan konsentrasi 2%, 4%, dan 8%.

Formalin test dilakukan untuk mengukur waktu respons mencit. Sebelum *formalin test*, bagian *hindpaw* atau kaki belakang mencit akan diberikan perlakuan sesuai dengan kelompoknya (Langford & Mogil, 2008). Kelompok kontrol positif (P1) akan diberikan gel natrium diklofenak 1% sebanyak 0,5 gram dan kelompok perlakuan akan diberikan gel sebanyak 1 gram dengan konsentrasi yang sesuai dengan konsentrasi kelompok perlakuannya. Kemudian, mencit akan dидiamkan selama 45 menit di kandang pengujian. Pada *formalin test*, mencit akan diinjeksikan dengan 20ul formalin 5% menggunakan spuit ukuran 30G secara subkutan. Injeksi formalin akan menyebabkan inflamasi dan membuat mencit bereaksi dengan menjilati dan menggigit *hindpaw* yang diinjeksikan. (Kolesnikov et al., 2004). Perilaku nyeri diukur dengan menentukan jumlah waktu yang dihabiskan mencit untuk menjilati kaki yang disuntikkan formalin selama 30 menit dengan perhitungan per 5 menit. Terdapat dua fase perilaku mencit menjilat spontan, yaitu Fase I dan Fase II. Interval dari 0 hingga 5 menit didefinisikan sebagai Fase I. Interval dari 10 hingga 30 menit didefinisikan sebagai Fase II. Di



tengah kedua fase tersebut terdapat fase diam, yaitu pada menit 5 hingga 10, di mana mencit tidak banyak bereaksi dan tidak dihitung reaksinya.

Setiap kelompok perlakuan mencit menunjukkan waktu respons mencit yang tampak berbeda-beda pada uji *formalin test* dalam penelitian ini. Pada kelompok Perlakuan 1 (P1) yaitu dengan pemberian Natrium Diklofenak sebagai kontrol positif, terdapat penurunan yang signifikan dengan daya anti nyeri sebesar 82% untuk fase I dan 81% untuk fase II. Pada kelompok Perlakuan 3 (P3) yaitu dengan pemberian gel ekstrak kulit pisang kepok 2% didapatkan daya anti nyeri sebesar 10% untuk fase I dan 68% untuk fase II. Pada kelompok Perlakuan 4 (P4) yaitu dengan pemberian gel ekstrak kulit pisang kepok 4% didapatkan daya anti nyeri sebesar 64% untuk fase I dan 75% untuk fase II. Pada kelompok Perlakuan 5 (P5) yaitu dengan pemberian gel ekstrak kulit pisang kepok 8% didapatkan daya anti nyeri sebesar 54% untuk fase I dan 88% untuk fase II. Efek ekstrak kulit pisang kepok mulai berpengaruh secara bermakna dengan konsentrasi 4% pada fase I dan dengan konsentrasi 2% pada fase II. Dalam pengujian *formalin test*, fase II lebih bermakna sebagai model klinis karena lebih terkait dengan sensitisasi sentral dan inflamasi di perifer, dibandingkan fase I yang lebih terkait dengan rasa nyeri akibat injeksi. (Langford & Mogil, 2008) Adanya penurunan waktu respons nyeri yang signifikan yang dinyatakan dalam daya anti nyeri pada fase II dalam ekstrak kulit pisang kepok 2%, 4%, dan 8% menandakan bahwa terdapat peranan senyawa yang terkandung di dalam kulit pisang kepok, yaitu flavonoid, alkaloid, dan saponin. Flavonoid dalam peran menurunkan waktu respons nyeri pada fase II terkait dengan kemampuan flavonoid dalam inhibisi protein kinase dan phosphodiesterase yang berperan dalam penurunan sensitisasi sentral. (Latremoliere & Woolf, 2009; Maleki et al., 2019) Selain itu, kemampuan flavonoid



dalam menurunkan proliferasi sel dan menurunkan sitokin pro-inflamasi juga berperan dalam penurunan waktu respons nyeri pada fase II terkait dengan inflamasi perifer. (Huang et al., 2021; Maleki et al., 2019) Alkaloid turut berperan dalam penurunan waktu respons nyeri pada fase II terkait dengan dugaan kemampuan alkaloid menghambat jalur cyclooxygenase (COX) atau 5-lipooxygenase, yang berperan dalam sensitisasi sentral. (Latremoliere & Woolf, 2009; Shoaib et al., 2016) Senyawa saponin yang terdapat di dalam kulit pisang kepok memiliki kemampuan untuk menghambat sikloksigenase, yang berperan dalam menurunkan waktu respons nyeri pada fase II terkait dengan sensitisasi sentral. (Latremoliere & Woolf, 2009; Sarkhel, 2016)

Hasil analisis data dengan *One Way ANOVA* pada gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) sebagai analgesik didapatkan nilai p masing-masing untuk fase I yaitu 0,003 dan fase II yaitu 0,000. Pada pembuatan hipotesis, terdapat hipotesis awal (H_0) yaitu tidak ada perbedaan atau pengaruh yang signifikan (hipotesis ditolak) dan hipotesis kerja (H_1) yaitu ada perbedaan atau pengaruh yang signifikan (hipotesis diterima) dengan nilai p pada uji parametrik *One Way ANOVA* $<0,05$. Karena pada hasil analisis data yang menunjukkan nilai pada fase I sebesar 0,003 dan fase II yaitu 0,000 yang berarti nilai p $<0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa hipotesis kerja (H_1), yaitu terdapat perbedaan atau pengaruh signifikan, diterima.

Keterbatasan dan kelemahan dari penelitian ini adalah sampel tikus mencit yang dilakukan pengujian tidak dibedakan jenis kelamin antara jantan dan betina. Beberapa variasi waktu respons mencit di dalam kelompok perlakuan dapat disebabkan oleh perbedaan jenis kelamin dalam satu kelompok. Mencit betina memiliki sensitivitas nyeri yang lebih tinggi dibandingkan mencit jantan, yang



mengakibatkan waktu respons mencit betina lebih tinggi dibandingkan mencit jantan dalam satu kelompok. (Wiesenfeld-Hallin, 2005) Keterbatasan berikutnya dalam penelitian ini adalah senyawa yang paling berpengaruh sebagai analgesik dalam penurunan respons mencit masih belum dapat diketahui. Keterbatasan ini disebabkan karena penelitian ini tidak melakukan uji kuantitatif, yang berfungsi untuk mengukur kadar tiap zat aktif yang ada di gel ekstrak kulit pisang kepok.

Berdasarkan uraian di atas, dapat diketahui bahwa gel ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) efektif sebagai analgesik terhadap mencit, namun perlu dilakukan penelitian lebih mendalam mengenai farmakokinetika, farmakodinamika, uji kuantitatif, dan uji toksisitas agar dapat berdampak secara langsung ke masyarakat luas terkait kebermanfaatannya sebagai analgesik.



BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian efek ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) sebagai analgesik terhadap mencit, dapat disimpulkan bahwa:

1. Gel ekstrak kulit pisang kepok yang diberikan secara topikal dapat memberikan efek *preemptive analgesia* pada mencit

7.2 Saran

Berdasarkan penelitian ini, peneliti mempertimbangkan beberapa saran untuk penelitian selanjutnya, antara lain :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas ekstrak pisang kepok (*Musa balbisiana*) sebagai analgesik dengan dilakukan uji farmakodinamika, uji farmakokinetika, dan uji toksisitas.
2. Perlu dilakukan uji kuantitatif terhadap ekstrak kulit pisang kepok (*Musa balbisiana*) untuk mengetahui peranan zat aktif yang paling memengaruhi efek analgesic.



DAFTAR PUSTAKA

Abd-Elseyed, A., & Deer, T. R. (2019). Different Types of Pain. In *Pain* (pp. 15–16). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_3

Aiyalu, R., Govindarjan, A., & Ramasamy, A. (2016). Formulation and evaluation of topical herbal gel for the treatment of arthritis in animal model. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(3), 493–507. <https://doi.org/10.1590/s1984-82502016000300015>

Bahrudin, M. (2017). Patofisiologi Nyeri (Pain). *Saintika Medika*, 13(1), 7–13.

Barkin, R. L. (2013). The Pharmacology of Topical Analgesics. *Postgraduate Medicine*, 125(sup1), 7–18. <https://doi.org/10.1080/00325481.2013.1110566911>

Berry, P. H., Chapman, C. R., Covington, E. C., Dahl, J. L., Katz, J. A., Miaskowski, C., & McLean, M. J. (2001). Pain: current understanding of assessment, management, and treatments. *National Pharmaceutical Council and the Joint Commission for the Accreditation of Healthcare Organizations, VA, USA*, b44.

Carter, G. T., Duong, V., Ho, S., Ngo, K. C., Greer, C. L., & Weeks, D. L. (2014). Side Effects of Commonly Prescribed Analgesic Medications. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 25(2), 457–470. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.01.007>

Chen, S., Rong, Y., Liu, M., Cheng, S., Liu, X., Li, X., Yu, Y., Yang, G., & Yang, X. (2018). Analgesic Effects of Triterpenoid Saponins From *Stauntonia chinensis* via Selective Increase in Inhibitory Synaptic Response in Mouse Cortical



Neurons. *Frontiers in Pharmacology*, 9.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01302>

Daimari, M., & Swargiary, A. (2020). Study of Phytochemical Content and Antioxidant Properties of Musa Balbisiana Corm Extract. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82(4). <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.698>

Ditjen POM. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Departemen Kesehatan RI.

eFloras. (2011). Musa balbisiana Colla. In *Flora of China* (Vol. 24, p. 317). Missouri Botanical Garden, St. Louis, MO & Harvard University Herbaria, Cambridge, MA.

Ferraz, C. R., Carvalho, T. T., Manchope, M. F., Artero, N. A., Rasquel-Oliveira, F. S., Fattori, V., Casagrande, R., & Verri, W. A. (2020). Therapeutic Potential of Flavonoids in Pain and Inflammation: Mechanisms of Action, Pre-Clinical and Clinical Data, and Pharmaceutical Development. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(3). <https://doi.org/10.3390/molecules25030762>

Fiorillo, L., & Romano, G. L. (2020). Gels in Medicine and Surgery: Current Trends and Future Perspectives. *Gels (Basel, Switzerland)*, 6(4). <https://doi.org/10.3390/gels6040048>

Goldberg, D. S., & McGee, S. J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*, 11, 770. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-770>

Gottschalk, A., & Smith, D. S. (2001). New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *American Family Physician*, 63(10), 1979–1984.



Grichnik, K. P., & Ferrante, F. M. (1991). The difference between acute and chronic pain. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, 58(3), 217–220.

Huang, X., Hussain, B., & Chang, J. (2021). Peripheral inflammation and blood–brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 27(1), 36–47. <https://doi.org/10.1111/cns.13569>

ITIS. (2022, December 24). *Musa balbisiana Colla*. Integrated Taxonomic Information System (ITIS) on-Line Database.

Kolesnikov, Y., Cristea, M., Oksman, G., Torosjan, A., & Wilson, R. (2004). Evaluation of the tail formalin test in mice as a new model to assess local analgesic effects. *Brain Research*, 1029(2), 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.09.058>

Kurek, J. (2019). Introductory Chapter: Alkaloids - Their Importance in Nature and for Human Life. In *Alkaloids - Their Importance in Nature and Human Life*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85400>

Langford, D. J., & Mogil, J. S. (2008). Pain Testing in the Laboratory Mouse. In *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals* (pp. 549–560). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012373898-1.50027-9>

Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*, 10(9), 895–926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>

López-Cano, M., Fernández-Dueñas, V., Llebaria, A., & Ciruela, F. (2017). Formalin Murine Model of Pain. *BIO-PROTOCOL*, 7(23). <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2628>



Lumowa, S. V. T., & Bardin, S. (2018). Uji Fitokimia Kulit Pisang Kepok (Musa paradisiaca L.) Bahan Alam Sebagai Pestisida Nabati Berpotensi Menekan Serangan Serangga Hama Tanaman Umur Pendek. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 1(9).
<https://doi.org/10.25026/jsk.v1i9.87>

Maleki, S. J., Crespo, J. F., & Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*, 299, 125124.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124>

Mardiana, R., & Yuniati, Y. (2021). Formulasi Sediaan Sabun Padat Dari Ekstrak Kulit Pisang Awak (Musa Balbisiana) Secara Maserasi. *Journal of Pharmaceutical and Health Research*, 2(1), 4–7.
<https://doi.org/10.47065/jharma.v2i1.779>

Misal, G., Dixit, G., & Gulkari, V. (2012). Formulation and evaluation of herbal gel. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 3(4), 501–505.

Moghimpour, E., & Handali, S. (2015). Saponin: Properties, Methods of Evaluation and Applications. *Annual Research & Review in Biology*, 5(3), 207–220.
<https://doi.org/10.9734/ARRB/2015/11674>

Nagda, J., & Bajwa, Z. H. (2004). Chapter 4. Definitions and Classification of Pain. In C. A. Warfield & Z. H. Bajwa (Eds.), *Principles & Practice of Pain Medicine*, 2e. The McGraw-Hill Companies.
accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?aid=3414530

National Institute of Neurological Disorders. (2020). *Low Back Pain*.



Osterweis, M., Kleinman, A., & Mechanic, D. (1987). The anatomy and physiology of pain. In *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives*. National Academies Press (US).

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

Sarkhel, S. (2016). Evaluation of the anti-inflammatory activities of Quillaja saponaria Mol. saponin extract in mice. *Toxicology Reports*, 3, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.11.006>

Shi, J., Arunasalam, K., Yeung, D., Kakuda, Y., Mittal, G., & Jiang, Y. (2004). Saponins from Edible Legumes: Chemistry, Processing, and Health Benefits. *Journal of Medicinal Food*, 7(1), 67–78. <https://doi.org/10.1089/109662004322984734>

Shoaib, M., Shah, S. W. A., Ali, N., Shah, I., Ullah, S., Ghias, M., Tahir, M. N., Gul, F., Akhtar, S., Ullah, A., Akbar, W., & Ullah, A. (2016). Scientific investigation of crude alkaloids from medicinal plants for the management of pain. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 178. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1157-2>



Swieboda, P., Filip, R., Prystupa, A., & Drozd, M. (2013). Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine : AAEM, Spec no. 1*, 2–7.

Verma, P., Thakur, A. S., Deshmukh, K., Jha, A. K., & Verma, S. (2010). Routes of drug administration. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research E-ISSN*, 1(1), 54–59.

Wiesenfeld-Hallin, Z. (2005). Sex differences in pain perception. *Gender Medicine*, 2(3), 137–145. [https://doi.org/10.1016/S1550-8579\(05\)80042-7](https://doi.org/10.1016/S1550-8579(05)80042-7)

Yang, H., Wang, J. R., Didion, J. P., Buus, R. J., Bell, T. A., Welsh, C. E., Bonhomme, F., Yu, A. H.-T., Nachman, M. W., Pialek, J., Tucker, P., Boursot, P., McMillan, L., Churchill, G. A., & de Villena, F. P.-M. (2011). Subspecific origin and haplotype diversity in the laboratory mouse. *Nature Genetics*, 43(7), 648–655. <https://doi.org/10.1038/ng.847>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Bebas Kaji Etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN TEKNOLOGI UNIVERSITAS BRAWIJAYA FAKULTAS KEDOKTERAN Jalan Veteran Malang – 65145, Jawa Timur - Indonesia Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214; 569117, 567192 – Fax. (62) (0341) 564755

Keterangan Bebas Kaji Etik "Exemption Letter"

No. 279 / EC / KEPK – S1 – PD / 09 / 2023

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya menyatakan bahwa protokol penelitian berikut ini: Health Research Ethics Committee Faculty of Medicine Universitas Brawijaya declares that the following research protocol:

- JUDUL title : Efek Ekstrak Kulit Pisang Kepok (Musa balbisiana) sebagai Analgesik terhadap Mencit.
PENELITI UTAMA Principle Investigator : Saka Ardhayudicva
PEMBIMBING Supervisor : Prof. Dr. dr. Nurdiana, M.Kes dr. Takhta Khalasha, M.Biomed
INSTITUSI Institution : S1 Pendidikan Dokter - Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya Malang.
TEMPAT PENELITIAN Place of research : Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Dengan ini dinyatakan dapat dibebaskan dari Kaji Etik sesuai pedoman yang berlaku. Keterangan ini berlaku sejak 21 September 2023 hingga 21 September 2024. Has been determined quality for exemption from review. This exempted letter is valid from 21 September 2023 until 21 September 2024.

Stamp and signature of the Secretary, Dwi Ujadjeno Setya Wardani, S.Si.T, M.Kes, NIP. 198308202015042003, dated 21 SEP 2023.

Keterangan/ notes: Laporan perkembangan dan hasil penelitian harus diserahkan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan The progress and final report of the study should be submitted to the Health Research Ethics Committee. Jika ada perubahan atau penyimpangan protokol dan/ atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian. If there be any protocol modification or deviation and/or extension of the study, the Principal Investigator is required to resubmit the protocol for approval.



Lampiran 2. Reaksi mencit setelah diberi perlakuan formalin test



Lampiran 6. Hasil Uji Normalitas kelompok Fase I dengan Shapiro Wilk

Tests of Normality

Kelompok Mencit	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Fase I P1	.929	5	.591
P2	.852	5	.202
P3	.984	5	.953
P4	.791	5	.068
P5	.885	5	.335

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 7. Hasil Uji Normalitas kelompok Fase II dengan Shapiro Wilk



Tests of Normality

Kelompok Mencit	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Fase II P1	.884	5	.327
P2	.824	5	.126
P3	.876	5	.292
P4	.930	5	.596
P5	.818	5	.114

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 8. Hasil Uji Homogenitas kelompok Fase I dengan Levene's test

Test of Homogeneity of Variances

Fase I

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.088	4	20	.389

Lampiran 9. Hasil Uji Homogenitas kelompok Fase II dengan Levene's test

Test of Homogeneity of Variances

Fase II

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.920	4	20	.047

Lampiran 10. Hasil Uji Parametrik kelompok Fase I dengan One Way ANOVA



Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya

Repository
Repository
Repository
Repository

Reposit

ANOVA

Reposit

Reposit

Reposit

Reposit

Reposit

Reposit

Reposit

Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya

Repository
Repository
Repository

Lampiran 11. Hasil Uji Parametrik kelompok Fase II dengan One Way Anova

Reposit

ANOVA

Reposit

Reposit

Reposit

Reposit

Reposit

Reposit

Reposit

Reposit

Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya
Repository Universitas Brawijaya

Repository
Repository
Repository

Lampiran 12. Hasil Uji Post-Hoc kelompok Fase I dengan LSD

Reposit

Fase I					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	40682.640	4	10170.660	5.706	.003
Within Groups	35648.000	20	1782.400		
Total	76330.640	24			

Fase II					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	422313.0	4	105578.260	22.720	.000
Within Groups	92938.800	20	4646.940		
Total	515251.8	24			



Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository
 Repository
 Repository
 Repository

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Fase I
 LSD

(I) Kelompok Mencit	(J) Kelompok Mencit	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
P1	P2	-104.800*	26.701	.001	-160.50	-49.10
	P3	-91.600*	26.701	.003	-147.30	-35.90
	P4	-23.400	26.701	.391	-79.10	32.30
	P5	-35.800	26.701	.195	-91.50	19.90
P2	P1	104.800*	26.701	.001	49.10	160.50
	P3	13.200	26.701	.626	-42.50	68.90
	P4	81.400*	26.701	.006	25.70	137.10
	P5	69.000*	26.701	.018	13.30	124.70
P3	P1	91.600*	26.701	.003	35.90	147.30
	P2	-13.200	26.701	.626	-68.90	42.50
	P4	68.200*	26.701	.019	12.50	123.90
	P5	55.800*	26.701	.050	.10	111.50
P4	P1	23.400	26.701	.391	-32.30	79.10
	P2	-81.400*	26.701	.006	-137.10	-25.70
	P3	-68.200*	26.701	.019	-123.90	-12.50
	P5	-12.400	26.701	.647	-68.10	43.30
P5	P1	35.800	26.701	.195	-19.90	91.50
	P2	-69.000*	26.701	.018	-124.70	-13.30
	P3	-55.800*	26.701	.050	-111.50	-.10
	P4	12.400	26.701	.647	-43.30	68.10

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 13. Hasil Uji Post-Hoc kelompok Fase II dengan Games-Howell

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository
 Repository
 Repository
 Repository

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository
 Repository
 Repository
 Repository

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository
 Repository
 Repository
 Repository

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository
 Repository
 Repository
 Repository

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository
 Repository
 Repository
 Repository

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository
 Repository
 Repository
 Repository

