

**DOSIS EFEKTIF NANO PROPOLIS SEBAGAI ANTI
NYERI PADA MODEL HEWAN COBA *Mus musculus*
DENGAN METODE *WRITHING TEST***

SKRIPSI



Oleh :

ANNISA SALSABILA WITJAKSANA

NIM : 021911133092

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

**DOSIS EFEKTIF NANO PROPOLIS SEBAGAI ANTI
NYERI PADA MODEL HEWAN COBA *Mus musculus*
DENGAN METODE *WRITHING TEST***

SKRIPSI



Oleh :

ANNISA SALSABILA WITJAKSANA

NIM : 021911133092

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**DOSIS EFEKTIF NANO PROPOLIS SEBAGAI ANTI
NYERI PADA MODEL HEWAN COBA *Mus musculus*
DENGAN METODE *WRITHING TEST***

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran
Gigi Universitas Airlangga Surabaya**

Oleh :

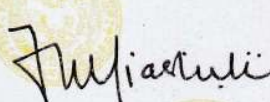
ANNISA SALSABILA WITJAKSANA

NIM : 021911133092

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta


Prof. Dr. Ira Widjiastuti, drg.,

M.Kes., Sp.KG(K)

NIP : 196305141988032002


Dr. Devi Eka Juniarti, drg.,

M.Kes., Sp.KG(K)

NIP : 197906302005012001

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 23 Desember 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Prof. Dr. Kun Ismiyatin, drg., M.Kes., Sp.KG(K)**
(Ketua Penguji)
- 2. Prof. Dr. Ira Widjiastuti, drg., M.Kes., Sp.KG(K)**
(Anggota Penguji/Pembimbing Utama)
- 3. Dr. Devi Eka Juniarti, drg., M.Kes., Sp.KG(K)**
(Anggota Penguji/Pembimbing Serta)
- 4. Dr. Nirawati Pribadi, drg., M.Kes., Sp.KG(K)**
(Anggota Penguji)
- 5. Dr. Eric Priyo P, drg., M.Kes., Sp.KG(K)**
(Anggota Penguji)

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : Annisa Salsabila Witjaksana

NIM : 021911133092

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan saya yang berjudul:

DOSIS EFEKTIF NANO PROPOLIS SEBAGAI ANTI NYERI PADA MODEL HEWAN COBA *Mus musculus* DENGAN METODE *WRITHING TEST*

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 18 Desember 2022



Annisa Salsabila Witjaksana

NIM. 021911133092

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji bagi Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Dosis Efektif Nano Propolis sebagai Anti Nyeri pada Model Hewan Coba *Mus musculus* dengan Metode *Writhing Test*”. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melaksanakan studi di Universitas Airlangga.
2. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes., SH., MH. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga serta selaku dosen wali yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga dan telah memberikan bimbingan selama proses pendidikan.
3. Dr. Widya Saraswati, drg., M.Kes, Sp.KG(K) selaku Ketua Departemen Konservasi Gigi yang telah memberikan izin dalam pembuatan skripsi.
4. Prof. Dr. Ira Widjiastuti, drg., M.Kes., Sp.KG(K) selaku dosen pembimbing utama yang selalu memberikan bimbingan, masukan, arahan, evaluasi, koreksi dan meluangkan waktu selama penyusunan skripsi.
5. Dr. Devi Eka Juniarti, drg., M.Kes., Sp.KG(K) selaku dosen pembimbing serta yang turut memberikan bimbingan, masukan, arahan dan meluangkan waktunya selama penyusunan skripsi.
6. Prof. Dr. Kun Ismiyatin, drg., M.Kes., Sp.KG(K), Dr. Nirawati Pribadi, drg., M.Kes., Sp.KG(K), dan Dr. Eric Priyo P, drg., M.Kes., Sp.KG(K)

selaku dosen penguji yang telah membantu melalui kritik dan saran juga berbagi ilmu yang berguna dalam penyusunan skripsi ini.

7. Seluruh dosen dan staf Departemen Konservasi Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
8. Dini Setyowati, drg., MPH., PhD selaku dosen Departemen Ilmu Kesehatan Gigi Masyarakat yang telah memberikan bimbingan, masukan dan arahan terkait pengerjaan skripsi.
9. Segenap staf dan karyawan BPKI Ketintang, Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, serta Laboratorium Farmasi Universitas Airlangga atas bantuannya dalam pelaksanaan penelitian.
10. Keluarga tercinta Ayah Setiawan Witjaksana, drg., Sp.Ort., Ibu Herdianty, S.H., dan kakak M. Fadhil Witjaksana S.Kg., serta keluarga besar yang telah memberikan semangat juga dukungan yang tiada henti.
11. Semua teman dekat saya Adinda, Al Khansa, Najmi, Niken, Safa, Zetta, dan Wulan, dan seluruh teman angkatan Desmodentium 2019 yang telah melalui hari-hari pembuatan skripsi bersama dan memberikan dukungan.
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang terkait dalam pembuatan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih membutuhkan penyempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Surabaya, 18 Desember 2022

Penulis

***Effective Dose of Nano Propolis as Anti-Pain in Animal Models of Mus
musculus Using Writhing Test Method***

ABSTRACT

Background: Odontogenic pain has a high prevalence where this pain is the result of noxious physical stimuli or calming inflammatory mediators that stimulate receptors located at the terminal ends of nociceptive C and A δ afferent nerve fibers. Nano propolis is an alternative material that is used as a medicine in dentistry. Nano propolis is a mixture of natural resins containing flavonoids and phenolic acids which play a role in suppressing pain response through COX and NF-kB inhibition mechanisms. Nanoparticle technology is capable of preparing active drug ingredients in nano-sized particles and can affect drug effectiveness, because particle size affects the process of solubility, absorption and distribution of drugs. Research on the potential of nano propolis as an anti-pain is still minimal, so further research is needed on the function of nano propolis as an alternative anti-pain agent. **Purpose:** To determine the effective dose of nano propolis on pain response in *Mus musculus*. **Methods:** This research was conducted using the writhing test method to see the analgesic effect of nano propolis. The research sample consisted of 28 *Mus musculus* which were divided into four treatment groups, namely the piroxicam control group, and the nano propolis treatment group of 17.5 mg/kg, 35 mg/kg, and 70 mg/kg. **Results:** The results showed that the four treatment groups did not have a significant difference, in other words, they had the same anti-pain effect. **Conclusion:** Nano propolis 35 mg/kgBB is an effective dose in suppressing pain response in *Mus musculus*.

Keywords: nano propolis, effective dose, pain response, writhing test

Dosis Efektif Nano Propolis sebagai Anti Nyeri pada Model Hewan Coba***Mus musculus* dengan Metode *Writhing Test*****ABSTRAK**

Latar belakang: Nyeri odontogenik memiliki prevalensi yang tinggi dimana nyeri ini merupakan hasil dari stimulus fisik berbahaya atau pelepasan mediator inflamasi yang merangsang reseptor yang terletak di ujung terminal serabut saraf aferen C dan A δ nosiseptif. Nano propolis merupakan salah satu bahan alternatif yang digunakan sebagai medikamentosa dalam dunia kedokteran gigi. Nano propolis merupakan campuran resin alami yang mengandung senyawa flavonoid dan asam fenolik yang berperan dalam menekan respon nyeri melalui mekanisme penghambatan COX dan NF- κ B. Teknologi nanopartikel mampu menyiapkan bahan aktif obat dalam partikel dengan ukuran nano dan dapat mempengaruhi efektifitas obat, karena ukuran partikel berpengaruh dalam proses kelarutan, absorpsi dan distribusi obat. Penelitian mengenai potensi nano propolis sebagai anti nyeri masih minimal, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai fungsi nano propolis sebagai bahan alternatif anti nyeri. **Tujuan:** Untuk mengetahui dosis efektif nano propolis terhadap respons nyeri pada *Mus musculus*. **Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan metode *writhing test* untuk melihat efek analgesik dari nano propolis. Sampel penelitian terdiri dari 28 *Mus musculus* yang terbagi dalam empat kelompok perlakuan, yakni kelompok kontrol piroxicam, serta kelompok perlakuan nano propolis 17,5 mg/kgBB, 35 mg/kgBB, dan 70 mg/kgBB. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa keempat kelompok perlakuan tidak memiliki perbedaan signifikan atau dengan kata lain memberikan efek anti nyeri yang sama. **Simpulan:** Nano propolis 35 mg/kgBB adalah dosis efektif dalam menekan respons nyeri pada *Mus musculus*.

Kata kunci: nano propolis, dosis efektif, respon nyeri, *writhing test*

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI	iv
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
<i>ABSTRACT</i>	viii
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Nyeri.....	6
2.1.1 Definisi Nyeri.....	6
2.1.2 Klasifikasi Nyeri	6
2.1.3 Mekanisme Nyeri	7
2.1.4 Mediator	9

2.2 Analgesik	12
2.2.1 Pengertian Analgesik	12
2.2.2 Klasifikasi Analgesik	12
2.2.3 Piroxicam	13
2.2.4 Eugenol	13
2.3 Propolis	15
2.3.1 Pengertian Propolis	15
2.3.2 Komposisi Propolis	15
2.3.3 Mekanisme Kerja Propolis sebagai Anti Nyeri.....	15
2.3.4 Efek Samping Propolis.....	16
2.4 Nano Propolis.....	17
2.4.1 Pengertian Nano Propolis.....	17
2.4.2 Flavonoid	18
2.4.3 Asam Fenolik	19
2.4.4 <i>Caffeic Acid Phenethyl Ester</i> (CAPE).....	19
2.5 <i>Apis mellifera</i>	19
2.6 Metode Uji Efek Analgesik.....	20
2.6.1 Uji Analgesik Stimulus Mekanik	20
2.6.1.1 Metode Randal-Selitto	20
2.6.1.2 Metode Haffner	21
2.6.1.3 Metode <i>Homemade Calibrated Forceps</i>	21
2.6.1.4 Metode <i>Von Frey Filament</i>	21
2.6.2 Uji Analgesik Stimulus Elektrik	22
2.6.2.1 Metode <i>Shock-Induced Vocalization</i>	22
2.6.2.2 Metode <i>Tooth-Pulp Stimulation</i>	22
2.6.2.3 Metode <i>Tail Shock/Nelson Test</i>	22
2.6.3 Uji Analgesik Stimulus Termal.....	23
2.6.3.1 Metode <i>Tail Flick</i>	23
2.6.3.2 Metode <i>Hot Plate</i>	23
2.6.3.3 Metode <i>Paw Withdrawal</i>	23
2.6.4 Uji Analgesik Stimulus Kimia	24
2.6.4.1 Metode <i>Writhing Test</i>	24
2.6.4.2 Metode <i>Formalin Test</i>	25

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	26
3.1 Kerangka Konseptual	26
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual.....	27
3.3 Hipotesis.....	29
BAB 4 METODE PENELITIAN	30
4.1 Jenis Penelitian.....	30
4.2 Rancangan Penelitian	30
4.3 Sampel Penelitian.....	31
4.3.1 Sampel Penelitian.....	31
4.3.2 Kriteria Sampel	31
4.3.3 Besar Sampel.....	31
4.4 Variabel Penelitian	33
4.4.1 Variabel Bebas	33
4.4.2 Variabel Terikat	33
4.4.3 Variabel Terkendali.....	33
4.5 Definisi Operasional	33
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	34
4.6.1 Lokasi Penelitian.....	34
4.6.2 Waktu Penelitian	35
4.7 Bahan dan Alat.....	35
4.7.1 Bahan	35
4.7.2 Alat.....	35
4.8 Prosedur Penelitian	36
4.8.1 Pembuatan Ekstrak Propolis	36
4.8.2 Pembuatan Nano propolis	37
4.8.3 Pemeliharaan Hewan Coba	37
4.8.4 Menghitung Dosis	38
4.8.5 Pengujian Hewan Coba	39
4.8.6 Euthanasia	39
4.9 Analisa Data	40
4.10 Alur Penelitian	41
BAB 5 HASIL PENELITIAN	42
5.1 Hasil Penelitian	42

5.2 Analisis Data	43
BAB 6 PEMBAHASAN	46
BAB 7 KESIMPULAN.....	50
7.1 Kesimpulan	50
7.2 Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN.....	56

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Rerata dan Standar Deviasi Frekuensi Geliat Tiap Kelompok Penelitian	42
Tabel 5.2 Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i> Perbedaan Efek Anti Nyeri Pada Model Hewan Coba <i>Mus musculus</i> Dengan Metode <i>Writhing Test</i>	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Nyeri Perifer.....	8
Gambar 2.2 Fisiologi Nyeri.....	8
Gambar 2.3 Struktur Kimia dari Eugenol (C ₁₀ H ₁₂ O ₂).....	14
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	26
Gambar 5.1 Diagram Batang Rerata Geliat <i>Mus musculus</i>	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Laik Etik	56
Lampiran 2. Tabel Hasil Penelitian Uji <i>Writhing Test</i>	57
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	58
Lampiran 4. Hasil Uji Fitokimia Nano Propolis	60
Lampiran 5. Sertifikat <i>Mus musculus</i>	61
Lampiran 6. Surat Izin Pemakaian Laboratorium	62
Lampiran 7. Hasil Pengukuran Besar Partikel Nano Propolis	63
Lampiran 8. Hasil Pengukuran Besar Partikel Propolis	65
Lampiran 9. Hasil Uji Statistik.....	67

DAFTAR SINGKATAN

AA	: Asam arakhidonat
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
CAPE	: <i>Caffeic Acid Phenethyl Ester</i>
CCI	: <i>Chronic Constriction Injury</i>
CCL2	: <i>Chemokine Ligand 2</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
cPLA	: <i>Cytosol Phospholipase A2</i>
CXCL1	: <i>Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ERK	: <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
GPCR	: <i>G-Protein Coupled Receptors</i>
HEM	: <i>High Energy Milling</i>
IASP	: <i>International Association for the Study of Pain</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1 α	: <i>Interleukin 1 Alpha</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 Beta</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
LOX	: <i>Lipoxygenase</i>
LTA	: <i>Lipoteichoic Acid</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MyD88	: <i>Myeloid Differentiation Factor 88</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor-Kappa B</i>
NK1	: <i>Neurokinin 1</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
PAMP	: <i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PGI2	: <i>Prostacyclin/Prostaglandin I2</i>
PKA	: <i>Protein Kinase A</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear Leukocytes</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
TLR2	: <i>Toll-Like Receptor 2</i>
TLRs	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TNF- β	: <i>Tumor Necrosis Factor Beta</i>
TRPA1	: <i>Transient Receptor Potential Ankyrin 1</i>
TRPV1	: <i>Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1</i>