

KARYA TULIS ILMIAH

**UJI AKTIVITAS ANTAGONISME ALKALOID LADA (*Piper nigrum* L.)
PADA RESEPTOR HISTAMIN H₁ OTOT POLOS ILEUM MARMUT
TERISOLASI : STUDI *IN VITRO* DAN *IN SILICO***

Disusun untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Derajat
Sarjana Farmasi pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



Disusun Oleh
RATIH DWI AMALIAH
20120350023

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
2016**

PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ratih Dwi Amaliah
NIM : 2012 035 0023
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau kutipan dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan tercantumkan dalam Daftar Pustaka dibagian akhir Karya Tulis Ilmiah ini.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dibuktikan Karya Tulis Ilmiah ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Yogyakarta, Agustus 2016

Yang membuat pernyataan

Ratih Dwi Amaliah
NIM: 2012 035 0023

MOTTO

“I go to seek the great perhaps”
(Francois Rabelais)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”
(QS. Al-Insyirah: 5-6)

“Cukuplah Allah sebagai penolong kami, dan Allah sebaik-baiknya pelindung”
(QS. Al-Imran :173)

“**Man jadda wa jada**, barang siapa yang bersungguh-sungguh maka dia akan berhasil”
(Pepatah Arab)

“Its better to fail in the first try than regret for never try”
(Ratih Dwi A.)

*Untuk kedua Orang tuaku, Keluarga besarku, Sahabat-sahabatku,
Almamaterku, dan Bangsaaku.
("Aku sudah berusaha keras melakukan hal yang benar" –Grover Cleveland)*

KATA PENGANTAR

Assalmu'alaikum Wr. Wb.

Segala puji bagi Allah SWT, Tuhan semesta alam yang telah meridhoi dan memberikan kemudahan kepada hamba-Nya dalam menyelesaikan pembuatan karya tulis ilmiah yang berjudul “UJI AKTIVITAS ANTAGONISME ALKALOID LADA (*Piper nigrum* L.) PADA RESEPTOR HISTAMIN H₁ OTOT POLOS ILEUM MARMUT TERISOLASI : STUDI *IN VITRO* DAN *IN SILICO* “. Sholawat serta salam untuk Nabi Besar Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat dan pengikutnya yang senantiasa istiqamah di jalan-Nya. Karya tulis ini dibuat sebagai salah satu persyaratan kelulusan mahasiswa Program Sarjana S1 Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Namun, sebaik apapun karya tulis ini. Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini dibuat atas bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu sudah sepantasnya penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. dr. Ardi Pramono Sp.An., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
2. Ibu Sabtanti Harimurti, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
3. Ibu Sri Tasminatun, M.Si., Apt. Selaku Dosen Pembimbing Akademik.
Terimakasih untuk bimbingan selama penulis menempuh pendidikan.

4. Bapak Puguh Novi Arsito, M.Sc., Apt selaku dosen pembimbing penulis. Terimakasih untuk kesabaran dalam memberikan bimbingan, ilmu, saran serta kepercayaan selama penelitian dan penulisan karya tulis ini.
5. Bapak Andy Eko Wibowo, M.Sc., Apt dan Bapak Rifki Febriansah., M.Sc., Apt selaku dosen penguji yang telah bersedia memberikan saran dan bimbingan sehingga Karya Tulis ilmiah ini dapat menjadi lebih baik lagi.
6. Bapak/Ibu dosen pengajar yang telah mendidik penulis selama masa perkuliahan.
7. Mas Satria dan Mbak Zelmi yang selalu bersedia membantu selama proses penelitian.
8. Teman seperjuangan penelitian Indah dan Tamam, yang saling membantu serta bahu membahu dalam berjuang menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini, serta Nazila, Waralita dan teman-teman sepembimbingan lain yang sudah bersedia membantu dan berdiskusi.
9. Mita, Jihan, Anggi, Seftina, Nopril, dan Hida yang selalu memberikan semangat, dukungan dan bantuan kepada penulis.
10. Rekan-rekan "ASPARTIC" Farmasi 2012 yang selama 4 tahun ini telah bersama dalam menempuh pendidikan.
11. Lembaga Penelitian, Pengembangan dan Pengabdian Masyarakat Fakultas Universitas Muhammadiyah Yogyakarta atas dana penelitian unggulan Prodi Farmasi yang mendanai penelitian ini.

12. Semua pihak yang terkait dalam penelitian ini. Terimakasih atas dukungan yang diberikan baik yang bersifat material maupun non material, alunan doa, dukungan serta bimbingan selama penulisan Karya Tulis Ilmiah.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penyusunan KTI ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran yang bersifat membangun dan mendukung kemanfaatan hasil penelitian ini.

Wassalamu"alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, 29 Agustus 2016

Penulis

Ratih Dwi Amaliah

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
MOTTO	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Keaslian Penelitian	3
D. Tujuan penelitian	4
E. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tanaman Lada	5
B. Piperin.....	7
C. Ekstraksi dan Isolasi Senyawa Murni Piperin	7
D. Identifikasi Alkaloid Dengan KLT.....	8
E. <i>Fourier Transform Infrared Spectrometer (FTIR)</i>	8
F. Spektrofotometer UV-Vis.....	9
G. Titik Lebur	10
H. Reseptor Histamin	10
I. Interaksi Obat dengan Reseptor.....	12
J. Percobaan dengan Organ Terisolasi	13
K. Metode <i>In Silico</i> Menggunakan <i>Molecular Docking</i>	15
L. Landasan Teori	17
M. Kerangka Konsep.....	18
N. Hipotesis	18

BAB III METODE PENELITIAN.....	21
A. Desain Penelitian	21
B. Tempat dan Waktu.....	21
C. Populasi dan Sampel.....	21
D. Identifikasi Variabel	21
E. Alat dan Bahan	21
F. Prosedur Kerja dan Alur Penelitian	22
G. Skema Langkah Kerja.....	31
H. Data dan Analisis Data	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
A. Ekstraksi Kristal Alkaloid Lada.....	35
B. Uji <i>In Vitro</i> Aktivitas Alkaloid Lada	42
C. Uji <i>In Silico</i> Senyawa Piperin Pada Reseptor H ₁	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	57
A. Kesimpulan.....	57
B. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN.....	62

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Komposisi buffer tyrode.....	23
Tabel 2.	Cara pemberian dosis agonis histamin.....	26
Tabel 3.	Kode dan struktur protein Histamin H1.....	27
Tabel 4.	Visualisasi ligan.....	28
Tabel 5.	Hasil identifikasi senyawa pada plat KLT.....	38
Tabel 6.	Nilai rata-rata pD2 histamin karena pengaruh DMSO 100µL.....	44
Tabel 7.	Pergeseran nilai pD2 histamin karena pengaruh difenhidramin 0,01 dan 0,05 µM.....	48
Tabel 8.	Pergeseran nilai pD2 histamin karena pengaruh alkaloid lada 1000 dan 5000 µM.....	50
Tabel 9.	Pergeseran nilai pD2 histamin pada uji reversibilitas alkaloid lada 1000 dan 5000 µM terhadap reseptor H ₁	52
Tabel 10.	Nilai energi ikatan dan interaksi ligan dengan residu protein target.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Tanaman Lada (<i>Piper nigrum</i> L.).....	5
Gambar 2.	Struktur kimia piperin.....	7
Gambar 3.	Struktur kimia histamin.....	11
Gambar 4.	Prinsip Dasar <i>Molecular Docking</i>	16
Gambar 5.	Kerangka konsep.....	18
Gambar 6.	Skema langkah kerja.....	31
Gambar 7.	Kristal alkaloid lada.....	35
Gambar 8.	Uji identifikasi KLT senyawa alkaloid lada sebelum disemprot <i>dragendorff</i>	37
Gambar 9.	Uji identifikasi KLT senyawa alkaloid lada setelah disemprot pereaksi <i>dragendorff</i>	37
Gambar 10.	Reaksi antara piperin dan <i>dragendorff</i>	38
Gambar 11.	<i>FTIR</i> kristal alkaloid lada.....	39
Gambar 12.	Hasil uji spektrofotometer UV.....	40
Gambar 13.	Gugus kromofor piperin.....	41
Gambar 14.	Pengaruh DMSO terhadap respon kontraksi otot polos ileum yang diinduksi histamin.....	44
Gambar 15.	Kurva hubungan logaritma konsentrasi histamin terhadap % respon kontraksi otot polos ileum marmut terisolasi, baik tanpa atau dengan pemberian difenhidramin 0,01 dan 0,05 μM	46
Gambar 16.	Kurva <i>Schild-Plot</i> perhitungan parameter antagonis (pA_2) difenhidramin terhadap reseptor H_1	47
Gambar 17.	Kurva hubungan logaritma konsentrasi histamin (M) terhadap % respon kontraksi otot polos ileum terisolasi, baik tanpa atau dengan pemberian alkaloid lada 1000 dan 5000 μM	49
Gambar 18.	Kurva hubungan logaritma konsentrasi histamin (M) terhadap % respon kontraksi otot polos ileum terisolasi pada uji reversibilitas alkaloid lada 1000 dan 5000 μM terhadap reseptor H_1	51
Gambar 19.	Visualisasi sisi aktif protein reseptor H_1	53
Gambar 20.	Interaksi doksepin (ligan asli) dan reseptor H_1	53
Gambar 21.	Interaksi piperin dan reseptor H_1	55
Gambar 22.	Interaksi difenhidramin dengan reseptor H_1	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Determinasi Tanaman.....	63
Lampiran 2.	Hasil <i>FTIR</i> Kristal Alkaloid Lada.....	64
Lampiran 3.	Hasil <i>ji</i> titik lebur kristal alkaloid lada.....	65
Lampiran 4.	Perhitungan konsentrasi larutan piperin dalam metanol dan perhitungan absorptivitas molar (ϵ).....	66
Lampiran 5.	Perhitungan Panjang Gelombang Gugus Enon berdasarkan <i>Woodward's Rule</i>	67
Lampiran 6.	Data Pengaruh Pelarut DMSO terhadap Kontraksi Otot Polos ileum.....	68
Lampiran 7.	Data Pengaruh Alkaloid lada Terhadap Reseptor H1 Otot Polos Ileum.....	70
Lampiran 8.	Data Uji Reversibilitas Alkaloid lada 1000 μM dan 5000 μM Terhadap Reseptor H1 Otot Polos ileum.....	73
Lampiran 9.	Data Pengaruh Difenhidramin Terhadap Reseptor H1 Otot Polos Ileum.....	76
Lampiran 10.	Perhitungan Parameter Antagonis (pA_2) difenhidramin Terhadap Reseptor H ₁	79
Lampiran 11.	Hasil Uji Statistik Pada Uji Pengaruh Pelarut DMSO Terhadap Kontraksi Otot Polos Ileum.....	80
Lampiran 12.	Hasil Uji Statistik Pada Uji Pengaruh alkaloid lada dan difenhidramin terhadap Kontraksi Otot Polos ileum yang diinduksi histamin.....	81
Lampiran 13.	Hasil Uji Statistik Reversibilitas Kontraksi Otot Polos Ileum.....	86
Lampiran 14.	Hasil Konformasi <i>Molecular Docking</i>	88
Lampiran 15.	Hasil Validasi <i>Autodock</i> Ligan Asli dengan reseptor H ₁ ..	89