

**UJI PERBANDINGAN SENSITIVITAS KULIT PUNGGUNG TIKUS  
PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY  
YANG TERPAPAR SINAR *ULTRAVIOLET-B* SETELAH  
DIBERIKAN *SUNSCREEN* EMULGEL EKSTRAK  
ETANOL KULIT BATANG BAKAU (*Rhizophora  
apiculata*) dengan *SUNSCREEN* STANDAR  
SPF-45**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**REGGINA ANNISA FITRI  
2218011057**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

**UJI PERBANDINGAN SENSITIVITAS KULIT PUNGGUNG TIKUS  
PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY  
YANG TERPAPAR SINAR *ULTRAVIOLET-B* SETELAH  
DIBERIKAN *SUNSCREEN* EMULGEL EKSTRAK  
ETANOL KULIT BATANG BAKAU (*Rhizophora  
apiculata*) dengan *SUNSCREEN* STANDAR  
SPF-45**

Oleh  
**REGGINA ANNISA FITRI**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
**SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

**MENGESAHKAN**

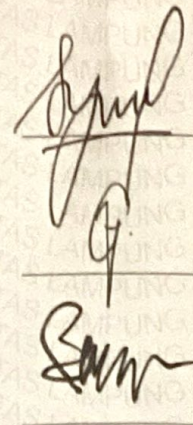
**1. Tim Penguji**

**Ketua : Dr. St. Dr. Syazili Mustofa, S.Ked.,  
M.Biomed**

**Sekretaris : dr. Giska Tri Putri, S.Ked.,  
M.Ling**

**Penguji**

**Bukan Pembimbing : Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed**



Handwritten signatures of the examiners, including the Chairman, Secretary, and Examiners, with horizontal lines below them.

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**

**NIP 19760120 200312 2 001**

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 02 Maret 2026**

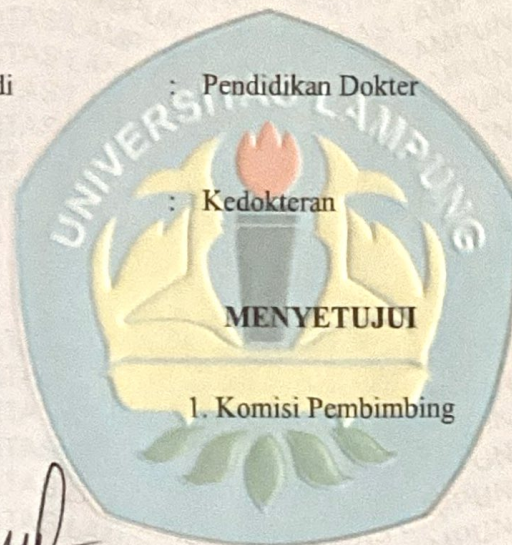
Judul Skripsi : **UJI PERBANDINGAN SENSITIVITAS KULIT PUNGGUNG TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEYYANG TERPAPAR SINAR ULTRAVIOLET-B SETELAH DIBERIKAN SUNSCREEN EMULGEL EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU (*Rhizophora apiculata*) dengan SUNSCREEN STANDAR SPF-45**

Nama Mahasiswa : *Reggina Annisa Fitri*

No. Pokok Mahasiswa : 2218011057

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

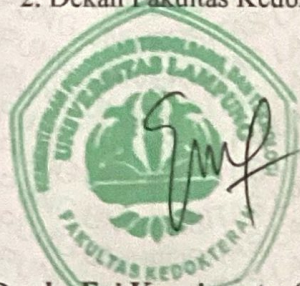


1. Komisi Pembimbing

*[Signature]*  
**Dr. Si. Dr. Syazili Mustofa, S.Ked.,  
M.Biomed**  
NIP 198307132008121003

*[Signature]*  
**dr. Giska Tri Putri, S.Ked.,  
M.Ling**  
NIP 199003072025062004

2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc**  
NIP 19760120 200312 2 001

## SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Reggina Annisa Fitri

NPM : 2218011057

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Uji Perbandingan Sensitivitas Kulit Punggung Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley yang Terpapar Sinar Ultraviolet-B Setelah Diberikan *Sunscreen* Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau (*Rhizophora Apiculata*) Dengan *Sunscreen* Standar Spf-45

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 02 Maret 2026

Mahasiswa,



Reggina Annisa Fitri

## RIWAYAT HIDUP

Penulis merupakan anak kedua dari tiga bersaudara yang dilahirkan di Krui, pada tanggal 04 Desember 2003. Penulis adalah anak dari Bapak Henri Gunawan dan Ibu Teti Hendrawati, Amd. Par, serta memiliki satu kakak dan satu adik bernama Rafi Raihan Gunawan dan Bagaspati Satria Pamungkas.

Pendidikan Anak Usia Dini (PAUD) diselesaikan di PAUD AN-Nayla pada tahun 2009 dan Taman Kanak-kanak (TK) diselesaikan di TK Puspa Mekar pada tahun 2010, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Negeri 1 Krui pada tahun 2010-2016, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 2 Pesisir Tengah pada tahun 2019, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 1 Pesisir Tengah pada tahun 2022.

Pada tahun 2022, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah menjadi Legislator Muda pada tahun 2022-2023 Dewan Perwakilan Mahasiswa (DPM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penulis aktif organisasi DPM menjadi Anggota Komisi C Dewan Perwakilan Mahasiswa (DPM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2024-2025. Penulis juga aktif di kegiatan CIMSA FK Unila sebagai *Fundraising and Merchandise Coordinator* SCORA pada tahun 2023-2024.

SEMUANYA UNTUK AYAH DAN IBUKU  
TERCINTA.....

” Keridaan Allah bergantung pada keridaan orang tua, dan kemurkaan Allah bergantung pada kemurkaan orang tua.”  
(HR. Tirmidzi no. 1899, Ibnu Hibban no. 4364 (Shahih))

وَمَا تَوْفِيقِي إِلَّا بِاللَّهِ

“Dan tidak ada keberhasilanku melainkan dengan pertolongan Allah.”

— QS. Hud: 88 —

## SANWACANA

*Alhamdulillah rabbil 'alamin.* Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Tidak lupa, sholawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, dan para sahabatnya.

Berbagai proses dengan segala kemudahan dan kehendak Allah SWT, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “Uji Perbandingan Sensitivitas Kulit Punggung Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley Yang Terpapar Sinar *Ultraviolet-B* Setelah Diberikan *Sunscreen* Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau (*Rhizophora apiculata*) Dengan *Sunscreen* Standar Spf-45” sebagai syarat untuk meraih gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapat masukan, bantuan, dorongan, saran, bimbingan, dan kritik dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, Tuhan yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan Ridha dan nikmat kemudahan yang telah dilimpahkan oleh-Nya;
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM., ASEAN Eng., selaku Rektor Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Lampung;
5. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed., selaku Pembimbing I yang telah meluangkan waktu dalam membimbing, memberikan kritik dan saran untuk penyelesaian skripsi ini. Tidak hanya dalam penyelesaian skripsi, ilmu agama yang diajarkan oleh dokter telah memberikan kesadaran kepada penulis bahwa ilmu dunia tidak akan ada artinya bila tidak didampingi oleh ilmu Agama. Terima kasih dokter atas seluruhnya, disiplin, dan ketegasan yang telah diajarkan kepada penulis selama proses pre-klinik;
6. dr. Giska Tri Putri, S.Ked., M.Ling., selaku Pembimbing II yang telah membantu penulis dalam memberikan masukan baik kritik ataupun saran sehingga proses penulisan skripsi ini dapat lebih baik. Terima kasih telah sabar membimbing hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

7. Prof. Hendri Busman., M.Biomed., selaku pembahas yang telah memberikan arahan, kritik, serta saran kepada penulis. Terima kasih profesor atas ketegasan, presisi, dan logika berfikir dalam evaluasi yang akan menjadi sebuah pengalaman berharga bagi penulis;
8. Seluruh dosen, staf, dan *civitas* akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu dan bantuan yang telah diberikan selama penulis menjalankan proses pre-klinik;
9. Bu Dhiny Suntya Putri, S.P., M.Si, selaku laboran botani FMIPA Unila yang cukup banyak memberikan arahan dan bantuan selama proses pembuatan ekstrak penelitian;
10. Mas bayu selaku laboran histologi dan HistoPatologi Laboratorium FK UNILA yang telah banyak memberikan ilmu patologi terutama dalam proses pembuatan preparat dan analisis histologi. Terima kasih atas berbagai ilmu patologi dan ilmu lainnya yang telah diberikan selama di laboratorium histologi dan HistoPatologi Laboratorium FK UNILA.
11. Bu Nur dan bu Yani selaku Laboran Biokimia Biomolekuler. Terima kasih ibu atas bantuan, masukan dan ilmunya selama penelitian berlangsung hingga selesai;
12. Teruntuk ayah dan ibuku tercinta dengan penuh rasa syukur, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada Ayah dan Ibu tercinta. Terima kasih atas setiap doa di sepertiga malam, setiap tetes peluh, dan setiap kata penyemangat yang selalu mengiringi langkah ini. Segala keberhasilan ini adalah buah dari cinta dan perjuangan kalian yang tak ternilai. Semoga Allah senantiasa membalas segala kebaikan dan ketulusan kalian dengan kebahagiaan di dunia dan akhirat. Terima kasih telah menyusun masa depanku dengan sebaik-baiknya.
13. Ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada aaku tersayang Rafi Raihan Gunawan, S.T selaku kakak penulis, yang dengan tulus telah berkorban baik tenaga, waktu, maupun materi dan mengesampingkan keinginan-keinginannya demi keberhasilan penulis. Terima kasih telah menjadi sosok kakak serta panutan, yang selalu siap membantu dengan tulus dan tanpa pamrih. Disaat orang lain mungkin sibuk mengejar kebahagiaan sendiri, engkau memilih agar adikmu dapat melangkah lebih jauh. Semoga setiap kebaikan dan ketulusanmu menjadi amal dan berbuah kebahagiaan dan keberkahan sepanjang hidup baik di dunia maupun di akhirat.
14. Untuk adikku tersayang Bagaspati Satria Pamungkas, terima kasih telah menjadi cahaya di setiap masa lelahku. Terima kasih sudah rela mengalah, memahami, dan berkorban demi kebahagiaan serta masa depan kakak. Doaku, semoga hidupmu kelak dipenuhi jalan yang lapang, rezeki yang berkah, dan masa depan yang jauh lebih indah dari apa yang kakak miliki hari ini.

15. Ucapan terima kasih yang tak terhingga saya sampaikan kepada Mimi dan Bunda serta alm mama tercinta atas segala doa, kasih sayang, serta pengorbanan yang tiada henti. Terima kasih telah menjadi sumber kekuatan dan semangat dalam setiap langkah perjuangan saya hingga akhirnya dapat menyelesaikan skripsi ini. Setiap doa dan dukungan yang diberikan menjadi penyemangat terbesar dalam meraih cita-cita. Semoga Allah SWT membalas setiap kebaikan, ketulusan, dan cinta kasih Mimi serta Bunda dengan kesehatan, kebahagiaan, dan keberkahan yang berlimpah.
16. Teruntuk “big family aqil” terima kasih banyak atas doa-doa dan dukungan yang senantiasa diberikan selama penulis menjalani pre-klinik;
17. Teruntuk odangku tersayang Ria Mustika Nata Diraja Kaha terima kasih karena telah mengajari adek untuk seluruhnya, baik hal akademik maupun non akademik. Terima kasih telah menjadi tempat cerita keluh kesah disetiap masalah. Semoga engkau senantiasa diberikan kebahagiaan selalu.
18. Teruntuk grup”dokter-dokter ramah’ gres, bik del, pina, julian, patih, jaki, jalpa sekaligus sahabat penulis dari maba hingga seterusnya. Ucapan terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada sahabat-sahabat terbaik selama masa perkuliahan yang telah menjadi bagian penting dalam perjalanan ini. Terima kasih atas kebersamaan, bantuan, doa, dan semangat yang selalu diberikan, baik dalam suka maupun duka. Kehadiran kalian menjadikan masa perkuliahan lebih bermakna dan berwarna. Semoga persahabatan ini senantiasa terjaga dan kesuksesan selalu menyertai langkah kita masing-masing di masa depan.
19. Teruntuk sahabat penelitianku “dokjil fam” aisyah,rijal,salva,adrina, tansa,awa dan alpin terima kasih telah membersamai penulis untuk menyelesaikan penelitian penulis yang telah banyak berkontribusi sebagai kesatuan tim untuk menyelesaikan skripsi ini. Selain itu, terima kasih atas semangat yang selalu membersamai sang penulis sehingga penulis cepat untuk mengerjakan skripsi ini.
20. Teruntuk sahabat troponinku monik,gita, amel,mari, sae,kyra,ida, yang selalu membantu dan menyemangati penulis dari maba hingga saat ini dimasa preklinik yang sangat banyak huru-hara.
21. Geng “KKN Trimulyo Mataram”,mpin, salsa, rahma, sela, baldes dan albet yang selalu mendukung penulis saat pertama kali berjumpa sebagai teman KKN Trimulyo Mataram hingga saat ini;
22. Semua pihak yang ikut membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu per satu;

## ABSTRACT

**A COMPARATIVE TEST OF THE BACK SKIN SENSITIVITY OF MALE WHITE RATS (RATTUS NORVEGICUS) OF THE SPRAGUE DAWLEY STRAIN EXPOSED TO ULTRAVIOLET-B RAYS AFTER GIVING SUNSCREEN EMULGEL MADE FROM ETHANOL EXTRACT OF MANGROVE BARK (RHIZOPHORA APICULATA) WITH STANDARD SUNSCREEN SPF-45**

By

REGGINA ANNISA FITRI

**Background:** Ultraviolet (UV) radiation induces skin damage via oxidative stress. *Rhizophora apiculata* stem bark contains flavonoids and tannins with photoprotective potential. This study evaluated the sunscreen activity of *R. apiculata* ethanol extract emulgel combined with Zinc Oxide on UV-B exposed rats (*Rattus norvegicus*).

**Methods:** This experimental study employed a *post-test only control group design* with 30 Sprague Dawley rats divided into six groups: Normal Control (KN), Positive Control (K+; SPF 45), Negative Control (K-), and treatment groups (1%, 2.5%, 5% extract). Subjects were exposed to UV-B for 24 hours. Parameters included *in vitro* spf =, erythema, skin pH, sensitivity, and collagen density.

**Results:** *In vitro* tests demonstrated ultra-protection activity (SPF 22.31–50.01). *In vivo* results showed that all treatment concentrations effectively maintained physiological skin pH (4.6–5.0) with no significant difference compared to the Normal group ( $p > 0.05$ ). Conversely, the positive control group exhibited a significant pH increase deviating from the physiological range ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** *R. apiculata* extract emulgel (1%, 2.5%, 5%) exhibits ultra-protection activity and superior capability in maintaining physiological skin pH stability compared to the positive control, demonstrating a safe profile for topical application.

**Keywords:** Emulgel, Collagen Density, Physiological pH, *Rhizophora apiculata*, Sunscreen.

## ABSTRAK

**UJI PERBANDINGAN SENSITIVITAS KULIT PUNGGUNG TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR SPRAGUE DAWLEY YANG TERPAPAR SINAR ULTRAVIOLET-B SETELAH DIBERIKAN SUNSCREEN EMULGEL EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU (*Rhizophora apiculata*) dengan *SUNSCREEN* STANDAR SPF-45**

By

**REGGINA ANNISA FITRI**

**Latar Belakang:** Radiasi ultraviolet (UV) memicu kerusakan kulit melalui stres oksidatif. Kulit batang *Rhizophora apiculata* mengandung flavonoid dan tanin sebagai fotoprotektor potensial. Penelitian ini mengevaluasi aktivitas tabir surya emulgel ekstrak etanol *R. apiculata* yang dikombinasikan dengan Zinc Oxide pada tikus (*Rattus norvegicus*) yang dipapar UV-B.

**Metode:** Studi eksperimental dengan rancangan post-test only control group design ini menggunakan 30 tikus Sprague Dawley yang dibagi menjadi enam kelompok: Kontrol Normal (KN), Positif (K+; SPF 45), Negatif (K-), dan perlakuan ekstrak (1%, 2,5%, 5%). Subjek dipapar UV-B selama 24 jam. Parameter meliputi nilai SPF *in vitro*, eritema, pH kulit, sensitivitas, dan kepadatan kolagen.

**Hasil:** Uji *in vitro* menunjukkan sediaan memiliki aktivitas proteksi ultra (SPF 22,31–50,01). Pada uji *in vivo*, seluruh kelompok perlakuan efektif mempertahankan pH fisiologis kulit (4,6–5,0) dan tidak berbeda signifikan dengan kelompok normal ( $p > 0,05$ ). Sebaliknya, kelompok kontrol positif mengalami peningkatan pH yang signifikan menjauhi rentang fisiologis ( $p < 0,05$ ). Sediaan juga terbukti aman tanpa menimbulkan tanda iritasi atau eritema.

**Kesimpulan:** Emulgel ekstrak *R. apiculata* (1%, 2,5%, 5%) memiliki aktivitas tabir surya kategori proteksi ultra serta lebih unggul dalam menjaga stabilitas pH fisiologis kulit dibandingkan kontrol positif, dengan profil keamanan yang baik.

**Kata Kunci:** Emulgel, Kepadatan Kolagen, pH Fisiologis, *Rhizophora apiculata*, Tabir Surya.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang dan Masalah.....	1
1.2. Perumusan Masalah .....	5
1.3. Tujuan Penelitian .....	6
1.4. Manfaat Penelitian .....	7
1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti .....	7
1.4.2. Manfaat Bagi Institusi.....	7
1.4.3. Manfaat Bagi Masyarakat .....	7
1.4.4. Manfaat Bagi Penelitian Berikutnya.....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>9</b>
2.1. Kulit .....	9
2.1.1. Definisi.....	9
2.1.2. Anatomi dan Histologi Kulit.....	9
2.1.3. Fungsi Kulit .....	13
2.2. Sensitivitas Kulit .....	17
2.2.1. Definisi.....	17
2.2.2. Faktor Yang Mempengaruhi Proses Sensitivitas Kulit.....	19
2.3. Efek Paparan Sinar Matahari Terhadap Kulit .....	22
2.3.1. Kerusakan <i>Deoxyribonucleic Acid</i> (DNA) .....	22
2.3.2. Reaksi Kimia Dan Fisik .....	23
2.3.3. Respons Inflamasi .....	24
2.3.4. Efek Klinis .....	25
2.4. <i>Sunscreen</i> .....	26
2.4.1. Definisi.....	26
2.4.2. Klasifikasi .....	27
2.4.3. Manfaat dan Kandungan .....	28
2.5. Emulgel .....	29
2.5.1. Definisi.....	29
2.5.2. Cara Pembuatan .....	30
2.5.3. Kelebihan dan Kekurangan.....	30
2.6. Uji Sediaan Topikal.....	31
2.6.1. Uji <i>Sun Protection Factor</i> (SPF).....	31
2.6.2. Uji <i>Ultraviolet</i> (UV) Eritema.....	33
2.6.3. Uji pH Kulit .....	35
2.6.4. Uji Sensitivitas Kulit.....	36

2.6.5. Uji Histologi Kulit .....	38
2.7. <i>Rhizophora apiculata</i> .....	40
2.7.1. Taksonomi.....	40
2.7.2. Morfologi .....	41
2.7.3. Kandungan dan Manfaat .....	42
2.8. Mekanisme <i>Rhizophora apiculata</i> sebagai <i>sunscreen</i> .....	46
2.9. Gambaran Hewan Coba Tikus .....	47
2.9.1. Definisi.....	47
2.9.2. Taksonomi.....	48
2.9.3. Penilaian.....	50
2.10. Kerangka Teori.....	52
2.11. Kerangka Konsep .....	54
2.12. Hipotesis.....	55

### **BAB III METODE PENELITIAN .....** 57

3.1. Desain Penelitian.....	57
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	57
3.2.1. Waktu .....	57
3.2.2. Tempat .....	57
3.3. Populasi dan Sampel .....	58
3.3.1. Populasi.....	58
3.3.2. Sampel.....	58
3.4. Kelompok Perlakuan .....	60
3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	60
3.5.1. Kriteria Inklusi .....	60
3.5.2. Kriteria Eksklusi .....	61
3.6. Alat dan Bahan.....	61
3.6.1. Alat Penelitian.....	61
3.6.2. Bahan Penelitian .....	63
3.7. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional.....	64
3.7.1. Variabel <i>Independent</i> .....	64
3.7.2. Variabel <i>Dependent</i> .....	64
3.7.3. Definisi Operasional .....	64
3.8. Prosedur Penelitian.....	67
3.8.1. <i>Ethical Clearance</i> .....	67
3.8.2. Pengadaan Hewan Percobaan .....	67
3.8.3. Aklimatisasi Hewan Percobaan .....	67
3.8.4. Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Batang <i>Rhizophora apiculata</i> ...	68
3.8.5. Uji Fitokimia.....	69
3.8.6. Pembuatan Emulgel Ekstrak <i>Rhizophora apiculata</i> .....	71
3.8.7. Perhitungan Dan Pemberian Dosis Emulgel Kulit Batang <i>Rhizophora apiculata</i> Per Sekali Pemberian Dan Per Hari Secara Topikal .....	75

3.8.8. Perhitungan Dan Pemberian Dosis <i>Sunscreen</i> Per Sekali Pemberian Per Hari .....	76
3.8.9. Cara Pengukuran Variabel .....	77
3.9. Alur Penelitian .....	87
3.10. Analisis Data .....	88
3.11. Etik Penelitian .....	89
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>91</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	91
4.1.1. Karakteristik Ekstrak dan Uji Fitokimia .....	91
4.1.2. Hasil Pengamatan <i>Sun Protector Factor</i> (SPF) .....	94
4.1.3. Hasil Pengamatan Skoring Eritema .....	96
4.1.4. Hasil pH Kulit Hewan Uji Coba .....	100
4.1.5. Hasil Pengamatan Skoring Sensitivitas .....	105
4.1.6. Hasil Gambaran Histopatologi Kulit Hewan Uji Coba.....	108
4.1.7. Hasil Pengamatan Histopatologi Kulit Hewan Uji Coba.....	115
4.2. Pembahasan.....	118
4.2.1. Kandungan dan Kualitas Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau ( <i>Rhizophora apiculata</i> ) .....	118
4.2.2. Pembahasan Hasil Kuantifikasi Nilai SPF.....	119
4.2.3. Uji Diameter Eritema Pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Sprague Dawley .....	120
4.2.4. Pembahasan Uji pH Kulit Hewan Uji Coba .....	121
4.2.5. Uji Sensitivitas Pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Sprague Dawley .....	123
4.2.6. Proteksi Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau ( <i>Rhizophora apiculata</i> ) Terhadap Kepadatan Serat Kolagen .....	124
4.3. Keterbatasan Penelitian.....	125
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>127</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>129</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 2.1 Taksonomi Tikus Putih ( <i>Rattus novergicus</i> ).....	50
Tabel 2.2 Parameter Normal Tikus .....	51
Tabel 3. 1 Kelompok Perlakuan.....	60
Tabel 3.2 Definisi Operasional .....	65
Tabel 3.3. Prosedur Uji Senyawa .....	70
Tabel 3.4. Formulasi Emulgel.....	74
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau ( <i>Rhizophora apiculata</i> ) .....	94
Tabel 4.2 Hasil Pengamatan <i>Sun Protection Factor</i> (SPF).....	95
Tabel 4.3 Hasil Skor Eritema hewan uji coba.....	97
Tabel 4.4 Hasil Uji <i>Shapiro-wilk</i> terhadap diameter eritema hewan uji coba .....	98
Tabel 4.5 Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> terhadap diameter eritema hewan uji coba....	98
Tabel 4.6 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> terhadap skoring eritema 12 dan 24 jam pada hewan uji coba.....	99
Tabel 4.7 Hasil Uji pH Kulit Hewan Uji Coba .....	101
Tabel 4.8 Hasil Uji Normalitas pH Kulit Hewan Uji Coba .....	102
Tabel 4.9 Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> terhadap pH emulgel Etanol Kulit Batang Bakau.....	103
Tabel 4.10 Hasil Uji <i>Man-Whitney</i> terhadap pH sesudah emulgel Etanol Kulit Batang Bakau .....	103
Tabel 4.11 Hasil skoring sensitvitas kulit hewan uji coba .....	106
Tabel 4.12 Hasil Uji <i>Shapiro-wilk</i> terhadap sensitvitas kulit hewan uji coba .....	107
Tabel 4.13 Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> terhadap sensitivitas kulit hewan uji coba.	107
Tabel 4.14 Pengamatan terhadap preparat kulit punggung tikus .....	115
Tabel 4.15 Hasil Uji <i>Shapiro-wilk</i> terhadap histopatologi kulit hewan uji coba .	115

Tabel 4.16 Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> terhadap sensitivitas hewan uji coba .....	116
Tabel 4.17 Hasil Uji <i>Man-Whitney</i> terhadap histopatologi kulit hewan uji coba	116

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1. Anatomi Kulit.....	10
Gambar 2.2 Histologi Kulit.....	13
Gambar 2.3. Karakteristik Kulit Sensitif (Chen, 2024). ....	17
Gambar 2.4 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Keadaan Kulit .....	20
Gambar 2.5 Mekanisme <i>Sunscreen</i> Terhadap Kulit .....	27
Gambar 2.6. Basis Emulgel Konsentrasi Karbopol 940. ....	29
Gambar 2.7. Spektrofotometri .....	32
Gambar 2.8 Empat Langkah Melakukan Pengujian <i>Minimal Erythema Dose</i> (MED). ....	34
Gambar 2.9 Plester Daavlin Pada Lengan Bawah Dengan Satu Stiker Dilepas Untuk Paparan Sinar UV.....	34
Gambar 2.10. Uji pH Kulit.....	35
Gambar 2.11. Alat Uji Sensitivitas Kulit. ....	37
Gambar 2.12. <i>Rhizophora apiculata</i> . ....	41
Gambar 2.13 <i>Rattus novergicus</i> .....	48
Gambar 2.14 Kerangka Teori.....	52
Gambar 2.15. Kerangka Konsep .....	54
Gambar 3.1. Wadah Tikus .....	79
Gambar 3.2. Perlakuan Pemaparan Sinar <i>Ultraviolet-B</i> Kepada Hewan Uji.....	79
Gambar 3.3. Alur Penelitian.....	87
Gambar 4.1 Skrining Fitokimia Ekstrak etanol Kulit batang bakau .....	93
Gambar 4.2 Diameter Eritema pada Hewan Uji Coba.....	96
Gambar 4.3 Gambaran uji pH kulit hewan .....	100
Gambar 4.4 Sensitivitas Kulit pada Hewan Uji Coba.....	105

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1. Latar Belakang dan Masalah

Kerusakan kulit dapat terjadi akibat paparan sinar matahari yang berkepanjangan. Kerusakan ini dibedakan menjadi dua kategori, yaitu kerusakan akut dan kerusakan kronis. Kerusakan kulit akut mencakup kondisi seperti *sunburn* dan *tanning*. *Sunburn* (eritema) adalah kelainan kulit yang ditandai dengan gejala nyeri dan rasa panas pada kulit, sedangkan *tanning* merupakan perubahan warna kulit menjadi lebih gelap akibat paparan sinar *ultraviolet* (UV) (Bower *et al.*, 2021). Kerusakan kulit kronis mencakup fenomena penuaan akibat paparan cahaya (*photo aging*), yang menyebabkan kulit menjadi kering, kasar, dan mengalami perubahan pigmentasi. Radiasi *ultraviolet* juga dapat berkontribusi terhadap perkembangan keganasan pada kulit, yaitu kanker kulit, karena paparan sinar *ultraviolet* yang berkepanjangan dapat merusak struktur DNA, meskipun hal ini tergantung pada respons sistem imun individu. Kanker kulit dibagi menjadi dua kategori, yaitu melanoma dan non-melanoma. Selain itu juga kerusakan lainnya akibat paparan sinar *ultraviolet* yaitu eritema, dermatitis kontak, immunosupresi, hilangnya elastisitas kulit, munculnya kerutan edema nyeri dan fotodermatosis. Kemerahan pada kulit (*eritema* atau *sunburn*) merupakan suatu bentuk inflamasi kulit yang biasanya menyebabkan area merah pada kulit yang terasa gatal dan perih (Minerva, 2019). Kerusakan kulit dapat dicegah dengan rutin memakai *sunscreen*.

*Sunscreen* adalah zat aktif dalam bentuk sediaan topikal seperti krim atau losion yang berfungsi melindungi kulit dari radiasi *ultraviolet* (UV). Mekanisme kerja *sunscreen* adalah dengan menyerap atau memantulkan sinar

*ultraviolet* (UV) sebelum mencapai lapisan kulit dan menghambat penetrasi sinar UV ke dalam kulit, sehingga mengurangi jumlah radiasi *ultraviolet* (UV) berbahaya yang mencapai target seluler (Bahashwan, 2024). *Sunscreen* atau Tabir surya berfungsi dengan cara menyerap dan memantulkan sinar *ultraviolet* (UV) yang mengenai kulit. Tabir surya fisik (*sunblock*), seperti seng oksida atau *titanium dioksida*, bekerja dengan memantulkan radiasi *ultraviolet A* (UV-A) dan *ultraviolet-B* (UV-B), sehingga dapat mencegah terjadinya *sunburn* dan penuaan dini pada kulit. Di sisi lain, tabir surya kimia (*sunscreen*), seperti *oxybenzone*, *sulisobenzene*, dan *octyl methoxy cinnamate*, berfungsi dengan cara menyerap sinar *ultraviolet* dan melepaskan energi dalam bentuk sinar yang memiliki tingkat energi lebih rendah (Oktaviasari dan Zulkarnain, 2017). *Sunscreen* memiliki beberapa jenis. Dua jenis *sunscreen* yang paling umum adalah *physical sunscreen* (alami) dan *chemical sunscreen* (buatan).

*Physical sunscreen* adalah jenis *sunscreen* yang mengandung mineral titanium dioksida dan seng oksida sebagai bahan aktif utama (Yamada *et al.*, 2020). *Physical sunscreen* juga mengandung bahan-bahan alami yang kaya akan senyawa seperti flavonoid dan fenolik yang memiliki potensi sebagai sumber tabir surya karena sifat perlindungan terhadap sinar ultraviolet (UV). Senyawa fenolik, termasuk flavonoid, dapat berperan sebagai tabir surya alami karena struktur molekulnya yang memiliki cincin aromatik mampu menyerap sinar *ultraviolet-A* (UV-A) dan *ultraviolet-B* (UV-B) dalam rentang panjang gelombang 200–400 nm. *Sunscreen* alami sering kali memanfaatkan berbagai bahan alami seperti *zinc oxide*, *titanium dioxide*, minyak biji raspberry merah, minyak biji wortel, daun iler, ekstrak tanaman jagung, dan juga mangrove hitam (*Rhizophora mucronata*) sebagai komponen utamanya (Mansuri *et al.*, 2021).

*Chemical sunscreen* adalah jenis *sunscreen* yang mengandung senyawa organik berbasis karbon seperti *oxybenzone*, *octinoxate*, *octisalate*, dan *avobenzene*. Formulasi tabir surya kimia biasanya berbasis alkohol, lipofilik, atau kombinasi keduanya, yang dapat memfasilitasi penyerapan zat aktif ke

dalam stratum korneum (Yamada *et al.*, 2020). *Sunscreen* jenis ini melindungi kulit dengan cara menyerap sinar ultraviolet (UV) dan mengubahnya menjadi panas yang kemudian dibebaskan dari kulit. Karena teksturnya yang ringan, *chemical sunscreen* mudah diaplikasikan dan cocok untuk digunakan setiap hari (Widhihastuti, 2024).

Salah satu tanaman yang berpotensi untuk dijadikan *sunscreen* alami ialah tanaman bakau, salah satunya yaitu bakau minyak atau *Rhizophora apiculata*. *Rhizophora apiculata* atau yang lebih dikenal sebagai bakau minyak merupakan bahan alami yang mengandung banyak antioksidan yang bermanfaat bagi tubuh (Mustofa dan Kamali, 2022). Tanaman *Rhizophora apiculata* memiliki kandungan senyawa aktif biologis karena kemampuannya beradaptasi pada lingkungan dengan kadar garam tinggi. Berbagai bagian dari tanaman bakau, mulai dari akar, daun, batang, hingga kulit batangnya dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat karena kandungan zat aktifnya. Tumbuhan ini mengandung senyawa-senyawa seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, saponin, dan tanin yang bermanfaat bagi tubuh (Wardina *et al.*, 2023).

Hasil uji fitokimia senyawa pada *Rhizophora apiculata* menunjukkan adanya flavonoid, alkaloid, triterpenoid, steroid, saponin, glikosida, tanin, pigmen karoten, dan asam pyroligneous (Wardina *et al.*, 2023). Kulit batang *Rhizophora apiculata* menghasilkan tanin yang digunakan sebagai sumber antioksidan alami (Khairun dan Desty, 2018). Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa metabolit sekunder pada *Rhizophora apiculata* memiliki efek antiviral, antialergi, dan antimikroba karena adanya kandungan antioksidan yang melimpah (Mustofa *et al.*, 2019). Kandungan antioksidan tersebut banyak ditemukan di berbagai bagian tanaman bakau, termasuk daun, akar, dan batang, dengan kadar antioksidan tertinggi terdapat pada bagian kulit batangnya (Mustofa *et al.*, 2022).

Tanaman *Rhizophora apiculata*, menunjukkan potensi sebagai sumber antioksidan alami. Ekstrak daun *Rhizophora apiculata* memiliki aktivitas

antioksidan yang signifikan, dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar  $96.68 \pm 0.58 \mu\text{g/mL}$  pada konsentrasi DPPH 50  $\mu\text{M}$  dan kandungan total fenol mencapai  $3646.53 \pm 7.00 \text{ mg GAE/g}$ . Aktivitas antioksidan ini disebabkan oleh kemampuannya untuk mendonasikan atom hidrogen atau elektron dalam reaksi dengan radikal DPPH. Ekstrak metanol dari daun *Rhizophora apiculata* menunjukkan kemampuan antioksidan yang lebih kuat dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar  $85.999 \pm 0.1483 \text{ ppm}$ , yang disebabkan oleh kandungan senyawa seperti flavonoid, tanin, dan fenolik yang berfungsi sebagai donor proton untuk menstabilkan radikal bebas. Senyawa fenolik dapat menghentikan reaksi berantai radikal dan mendonorkan atom hidrogennya, menghasilkan radikal bebas yang lebih stabil (Mustofa *et al.*, 2023). Beberapa bahan yang terkandung dalam *Rhizophora apiculata* seperti flavonoid dan tanin dapat dijadikan sebagai bahan *sunscreen*.

Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* mengandung zat antioksidan. Senyawa antioksidan yang berpotensi digunakan sebagai tabir surya adalah flavonoid dan tanin, yang memiliki gugus kromofor yang mampu menyerap sinar *ultraviolet-A* (UV-A) dan *ultraviolet-B* (UV-B). Selain senyawa antioksidan alami, senyawa antibakteri juga diperlukan dalam produk *sunscreen* untuk mengurangi atau membunuh bakteri yang merugikan kulit. Banyak senyawa antibakteri ditemukan dalam tanaman herbal, sehingga dapat meminimalkan efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan obat-obatan sebagai antibakteri maupun anti-jerawat. *Rhizophora apiculata* juga mengandung berbagai macam senyawa aktif yang berpotensi dikembangkan menjadi *sunscreen* alami (Vittaya dan Chalad, 2017).

Berbagai penelitian sudah dilakukan diantaranya yaitu penelitian yang mengevaluasi bahan aktif *sunscreen* alami dari berbagai spesies tanaman bakau berbeda, termasuk bakau hitam (*Rhizophora mucronata*), menunjukkan bahwa kandungan zat seperti tanin, flavonoid, dan senyawa fenolik dapat menghasilkan *sunscreen* alami dengan nilai *Sun Protection Factor* (SPF) tinggi ketika dikombinasikan dengan karagenan. Selain itu uji antioksidan pada

ekstrak daun *Rhizophora mucranata* juga terbukti mengandung alkaloid, flavonoid, terpenoid, saponin, dan tanin (Faiqoh *et al.*, 2020).

Pada penelitian lain yang juga menguji *antiultraviolet sunscreen* alami dari tanaman iler (*Coleus scutellarioides* (L.) Benth) mempunyai potensi sebagai *sunscreen* karena mengandung flavonoid dan fenolik. Ekstrak daun iler dengan konsentrasi 0,3% memiliki nilai SPF 29, yang tergolong dalam kategori perlindungan *ultraviolet* (Widhihastuti *et al.*, 2024). Penelitian lain yang menguji elastisitas dan sensitivitas pada krim ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) untuk mempercepat pertumbuhan kolagen pada kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang dipapar oleh sinar *ultraviolet-b* menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dapat membantu untuk meningkatkan produksi kolagen (Sari *et al.*, 2025).

Penelitian lain yang menguji aktivitas tabir surya fraksi etil asetat daun petai belalang (*Archidendron clyperia*) terdapat mengandung senyawa-senyawa bioaktif yang berkhasiat sebagai radiasi *ultraviolet* seperti fenolik dan flavonoid yang sama terkandung dalam tanaman *Rhizophora apiculata* (Risma *et al.*, 2022). Berdasarkan penjelasan tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai uji aktivitas tabir surya emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap kulit punggung tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

## 1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka dirumuskanlah permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana hasil uji fitokimia ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*)?
2. Berapakah nilai *Sun Protection Factor* (SPF) emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* yang memiliki potensi sebagai *Sun Protection Factor* (SPF)?

3. Apakah pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* memiliki efek penurunan skoring diameter eritema (*sunburn*) pada kulit punggung tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*?
4. Apakah pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* memiliki efek peningkatan nilai pH pada kulit punggung tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*?
5. Apakah pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* memiliki efek perlindungan reaksi sensitivitas pada kulit punggung tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*?
6. Bagaimana efek pemberian emulgel terhadap gambaran histopatologi kepadatan kolagen dari emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* pada kulit punggung tikus jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*?

### 1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah dari penelitian ini, maka tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk Mengetahui hasil uji fitokimia ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*)
2. Untuk mengetahui nilai *Sun Protection Factor* (SPF) dari emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*.
3. Untuk mengetahui efek anti*ultraviolet* pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap penurunan skoring diameter eritema pada kulit punggung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.
4. Untuk mengetahui efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap peningkatan nilai pH kulit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

5. Untuk mengetahui efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap sensitivitas kulit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.
6. Untuk mengetahui efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap gambaran histopatologi kepadatan kolagen pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini dapat dibagi menjadi empat kategori, yaitu:

##### **1.4.1. Manfaat Bagi Peneliti**

Penelitian ini berguna untuk meningkatkan pengetahuan dan pengalaman peneliti serta dapat membuktikan adanya atau tidaknya efek anti*ultraviolet* dari pemberian emulgel ekstrak etanol kulit *Rhizophora apiculata* terhadap kulit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

##### **1.4.2. Manfaat Bagi Institusi**

Penelitian ini merupakan implementasi dari visi dan misi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang berfokus pada bidang *agromedicine*. Hal ini tercermin dari pemanfaatan tanaman *Rhizophora apiculata* sebagai bahan alami untuk tujuan kesehatan dalam penelitian ini.

##### **1.4.3. Manfaat Bagi Masyarakat**

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi dan edukasi kesehatan bagi masyarakat mengenai potensi ekstrak kulit *Rhizophora apiculata* dalam mencegah efek anti *ultraviolet-b* (UV-B).

##### **1.4.4. Manfaat Bagi Penelitian Berikutnya**

Penelitian ini dapat berfungsi sebagai dasar referensi untuk pengembangan penelitian selanjutnya yang memanfaatkan tanaman

*Rhizophora apiculata* sebagai calon terapi alternatif dalam pengobatan sensitivitas dan elastisitas pada kulit. Di samping itu, bagian lain dari tanaman ini, seperti akar, daun, dan buah, juga dapat diteliti lebih lanjut untuk mengeksplorasi kandungan-kandungannya, khususnya senyawa yang memiliki potensi sebagai *antiultraviolet-b*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Kulit**

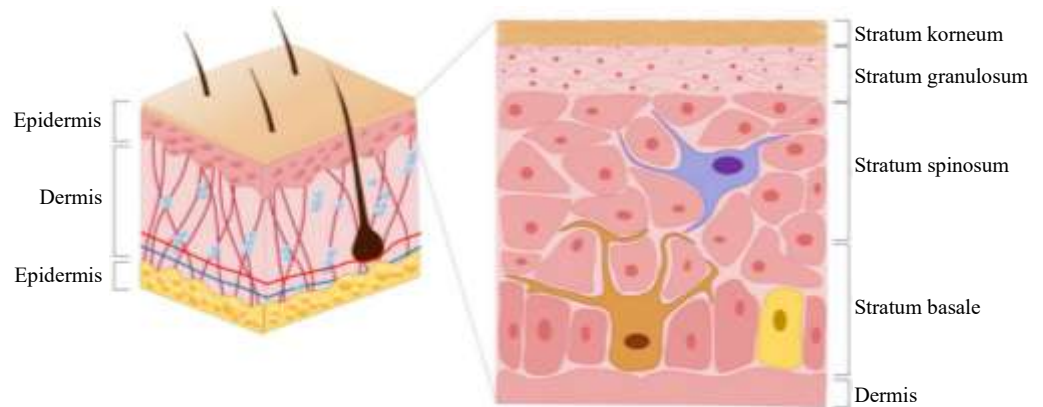
##### **2.1.1. Definisi**

Kulit adalah organ terluar pada manusia, oleh karena itu perubahan pada kulit dapat dengan mudah diamati. Masalah penuaan kulit meningkat seiring dengan meningkatnya populasi geriatri di dunia. Berbagai perubahan pada kulit terjadi pada populasi ini. Penuaan kulit merupakan proses menurunnya fungsi dan kapasitas kulit secara progresif (Kerns *et al.*, 2019). Terdapat dua faktor yang berperan pada terjadinya penuaan kulit, yaitu faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik antara lain genetik, metabolisme sel, dan hormonal sedangkan yang termasuk faktor ekstrinsik antara lain radiasi *ultraviolet*, inframerah, dan karsinogen lingkungan seperti polusi udara. Secara kumulatif faktor tersebut mengubah struktur dan fungsi setiap lapisan kulit secara progresif yang akhirnya mengubah tampilan kulit (Zhang dan Duan, 2018). Penuaan intrinsik merupakan proses yang tidak terelakan dan pada proses ini kulit mengalami perubahan morfologi dan fisiologi seperti kering, keriput, kendur, dan proses penyembuhan luka menjadi lebih lambat (Yusharyahya, 2021).

##### **2.1.2. Anatomi dan Histologi Kulit**

Kulit merupakan organ terbesar dalam tubuh, yang menutupi seluruh permukaan luarnya. Kulit memiliki 3 lapisan—epidermis, dermis, dan hipodermis, yang memiliki struktur dan fungsi anatomi yang berbeda. Struktur kulit terdiri dari jaringan rumit yang berfungsi sebagai

penghalang awal tubuh terhadap patogen, sinar *ultraviolet* (UV), bahan kimia, dan cedera mekanis. Organ ini juga mengatur suhu dan jumlah air yang dilepaskan ke lingkungan (Yousef, 2024).



**Gambar 2.1.** Anatomi Kulit

Sumber : Brito *et al.*, 2024

Gambar 2.1 di atas menunjukkan anatomi kulit. Gambar di atas menggambarkan struktur kulit manusia yang tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Lapisan epidermis merupakan bagian paling luar yang berperan sebagai penghalang utama terhadap paparan sinar *ultraviolet*, mikroorganisme, serta zat kimia (Kerns *et al.*, 2019). Dermis berada di bawah epidermis dan mengandung berbagai komponen penting seperti pembuluh darah, saraf, folikel rambut, serta kelenjar keringat dan minyak, yang mendukung proses regulasi suhu dan persepsi rangsang. Sementara itu, lapisan terdalam yaitu hipodermis, terdiri dari jaringan lemak yang berfungsi sebagai pelindung organ dalam dan cadangan energi. Setiap bagian kulit memiliki peranan tersendiri dalam menjaga kesehatan dan kestabilan fungsi tubuh secara menyeluruh (Yousef, 2024; Yusharyahya, 2021).

a. Epidermis

Epidermis, lapisan terluar kulit, terdiri dari beberapa strata dan berbagai jenis sel yang penting untuk fungsinya. Lapisan epidermis: Dari yang terdalam hingga yang paling superfisial,

lapisan epidermis adalah stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum, dan stratum korneum. Stratum basale, juga dikenal sebagai stratum germinativum, dipisahkan dari dermis oleh membran dasar (lamina basal) dan melekat padanya oleh hemidesmosom. Sel-sel dalam lapisan ini berbentuk kuboid hingga kolumnar, sel induk yang aktif secara mitosis yang terus-menerus menghasilkan keratinosit (Albertin *et al.*, 2018). Lapisan ini juga mengandung melanosit. Stratum spinosum, yang terdiri dari 8 hingga 10 lapisan sel, juga disebut lapisan sel berduri. Lapisan ini mengandung sel-sel polihedral yang tidak teratur dengan proses sitoplasma, kadang-kadang disebut duri, yang memanjang ke luar dan menyentuh sel-sel di sekitarnya oleh desmosom. Sel dendritik dapat ditemukan di lapisan ini (Ravara dan Hofer, 2018).

Sel-sel epidermis meliputi keratinosit, melanosit, dan sel Langerhans dan Merkel. Keratinosit adalah sel-sel epidermis yang dominan, yang berasal dari lapisan basal. Sel-sel ini menghasilkan keratin dan lipid yang penting untuk membentuk penghalang air epidermis. Keratinosit juga berkontribusi terhadap regulasi kalsium dengan memungkinkan penyerapan sinar UV-B di kulit, yang penting untuk aktivasi vitamin D. Melanosit berasal dari sel-sel krista saraf dan terutama menyintesis melanin, komponen pigmen kulit utama (Karim *et al.*, 2019). Sel-sel ini ditemukan di antara sel-sel stratum basal. Sinar UV-B merangsang sekresi melanin, melindungi terhadap paparan radiasi UV lebih lanjut dan bertindak sebagai tabir surya bawaan. Melanin terbentuk selama konversi tirosin menjadi dihidroksifenilalanin oleh enzim tirosinase. Melanin kemudian berpindah dari satu sel ke sel lain, bergantung pada proses panjang yang menghubungkan melanosit dengan sel-sel epidermis di sekitarnya. Granula melanin dari melanosit

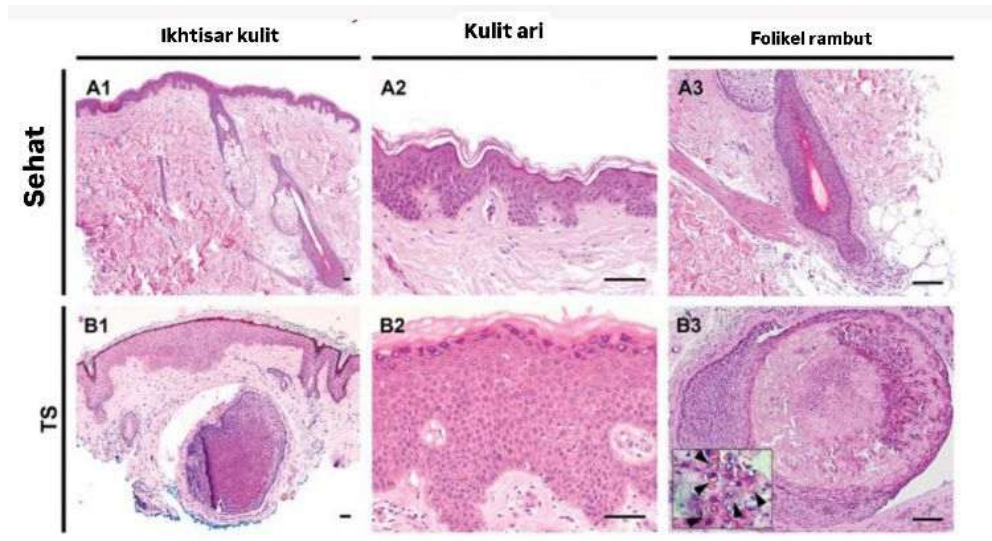
berpindah melalui proses yang panjang ke sitoplasma keratinosit basal. Pemindahan ini terjadi melalui sekresi sitokrin, di mana keratinosit memfagositosis ujung prosesus melanosit (Yousef, 2024).

b. Dermis

Dermis adalah lapisan jaringan ikat yang terletak di antara epidermis dan jaringan subkutan. Dermis merupakan struktur berserat yang terdiri dari kolagen, jaringan elastis, dan komponen ekstraseluler lainnya yang mencakup pembuluh darah, ujung saraf, folikel rambut, dan kelenjar (Ravara dan Hofer, 2018). Peran dermis adalah untuk mendukung dan melindungi kulit serta lapisan yang lebih dalam, membantu dalam pengaturan suhu tubuh (termoregulasi), dan berperan dalam fungsi sensorik (rangsangan). Fibroblas merupakan sel utama dalam dermis, namun histiosit, sel mast, dan adiposit juga memainkan peran penting dalam menjaga struktur dan fungsi normal dermis (Brown, 2022).

c. Hipodermis

Struktur jaringan ikat tampak berbeda pada kedalaman yang berbeda. Pada tingkat pipi, secara superfisial (di permukaan), serat-serat jaringan ikat terorientasi sejajar dengan kulit (Kim *et al.*, 2019) Struktur yang lebih elastis terlihat di antara kompartemen lemak superfisial dan dalam, berfungsi sebagai penghubung antar lapisan. Di bagian yang lebih dalam, serat-serat jaringan ikat memiliki susunan ortogonal (tegak lurus), yang berfungsi untuk menambatkan bantalan lemak ke struktur di bawahnya (Veronese, 2024).



**Gambar 2.2** Histologi Kulit  
Sumber : Yousef, 2024

Gambar 2.2 di atas menunjukkan penampakan histologi kulit yang memperlihatkan struktur lapisan-lapisan kulit secara mikroskopis, termasuk epidermis, dermis, dan bagian dari folikel rambut. Pada citra histologi tersebut, terlihat bahwa epidermis tersusun dari lapisan epitel berlapis yang padat, sementara dermis di bawahnya mengandung jaringan ikat yang berperan dalam memberikan kekuatan dan fleksibilitas pada kulit (Veronese, 2024). Di beberapa bagian juga tampak struktur folikel rambut yang tertanam dalam dermis, serta kelenjar-kelenjar kulit seperti kelenjar sebacea dan kelenjar keringat. Penampakan ini menggambarkan bagaimana tiap komponen kulit saling terintegrasi dalam menjalankan fungsi perlindungan, ekskresi, dan persepsi sensorik terhadap rangsang luar (Yousef, 2024).

### 2.1.3. Fungsi Kulit

Kulit yang meliputi rambut, kuku, kelenjar, dan lainnya struktur menutupi, membantali, dan melindungi jaringan yang lebih dalam serta organ-organ tubuh. Penyakit kulit dapat menyerang siapa saja dan dapat menyerang pada bagian tubuh mana pun. Penyakit kulit merupakan salah satu penyakit yang sering dijumpai pada negara beriklim tropis seperti Indonesia (Siregar, 2024).

Radiasi *ultraviolet*, khususnya sinar UV-B dan UV-A, berperan penting dalam patogenesis kerusakan kulit. Sinar UV-B merupakan penyebab utama terjadinya *sunburn*. Paparan Sinar UV-B secara terus-menerus dapat merusak lapisan kulit yang paling luar dengan merusak DNA secara langsung pada sel epidermis (Tanaka *et al.*, 2018). Sinar UV-A dapat menembus lapisan kulit yang lebih dalam (dermis) dan berkontribusi terhadap *photoaging* melalui pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), yang mendegradasi kolagen dan protein struktural lainnya dalam matriks kulit. Kedua jenis radiasi UV ini berkontribusi terhadap immunosupresi pada kulit, sehingga semakin meningkatkan risiko terjadinya keganasan dan kelainan kulit lainnya (Bernerd *et al.*, 2022).

Perlindungan yang efektif terhadap kerusakan akibat sinar matahari dapat dilakukan dengan menggunakan tabir surya secara teratur, memakai topi dan pakaian pelindung, dan menghindari paparan sinar matahari pada jam tertentu radiasi sinar UV (Calzavara-Pinton dan Tonon, 2023). Mengingat meningkatnya prevalensi kelainan kulit akibat sinar matahari, khususnya kanker kulit dan masalah kosmetik yang terkait dengan *photoaging* seperti kerutan dan hiperpigmentasi, peran pemeriksaan kesehatan wajah menjadi sangat penting untuk deteksi dini dan pengelolaan kondisi kulit yang berhubungan dengan sinar matahari. Pemeriksaan wajah secara rutin dapat mengidentifikasi tanda-tanda awal kerusakan akibat sinar UV. Selain itu, kegiatan skrining dapat menjadi peluang bagi dokter dan penyedia layanan kesehatan lainnya untuk mendidik masyarakat tentang risiko paparan sinar matahari dan pentingnya tindakan pencegahan (Fendy *et al.*, 2023).

Peran kulit yang komprehensif menyoroti kompleksitas dan pentingnya kulit dalam menjaga kesehatan dan kesejahteraan secara keseluruhan:

1. Fungsi pelindung: Kulit memiliki beberapa peran pelindung, bertindak sebagai penghalang terhadap berbagai ancaman eksternal. Kulit melindungi tubuh dari kehilangan atau penyerapan air yang berlebihan, invasi oleh mikroorganisme, trauma mekanis dan kimia, dan kerusakan akibat sinar UV. Selubung sel membentuk penghalang air epidermis, lapisan protein yang tidak larut pada permukaan bagian dalam membran plasma (Chen *et al.*, 2018). Penghalang ini terbentuk melalui ikatan silang protein kecil yang kaya prolin. Protein yang lebih besar seperti *cystatin*, desmoplakin, dan filaggrin berkontribusi pada mekanika penghalang yang kuat. Selubung lipid adalah lapisan hidrofobik yang melekat pada permukaan luar membran plasma. Keratinosit dalam stratum spinosum menghasilkan butiran keratohyalin dan badan lamelar yang mengandung campuran glikosfingolipid, fosfolipid, dan seramida yang disusun dalam badan Golgi. Isi badan lamelar kemudian disekresikan melalui eksositosis ke dalam ruang ekstraseluler antara stratum granulosum dan korneum (Andersson, 2019)
2. Pertahanan imunologis: Kulit memainkan peran penting dalam imunitas adaptif dan bawaan. Dalam imunitas adaptif, sel penyaji antigen memulai respons sel T, yang menyebabkan peningkatan kadar sel T pembantu, seperti TH1, TH2, atau TH17. Dalam imunitas bawaan, kulit menghasilkan berbagai peptida dengan sifat antibakteri dan antifungi (Lunjani *et al.*, 2021) Jaringan limfoid yang berhubungan dengan kulit merupakan komponen penting dari sistem imun, yang membantu mencegah infeksi, karena bahkan luka kecil pada kulit dapat menyebabkan infeksi. Sel Langerhans merupakan bagian dari sistem imun adaptif, yang menyajikan antigen asing yang ditemukan di kulit ke sel T (Oulee *et al.*, 2021).
3. Pengaturan homeostasis: Kulit memainkan peran penting dalam menjaga suhu tubuh dan keseimbangan air. Organ ini mengatur

pertukaran panas dengan lingkungan, terutama melalui pembuluh darah dan kelenjar keringat. Kulit mengatur laju dan jumlah penguapan dan penyerapan air (Andersson, 2019).

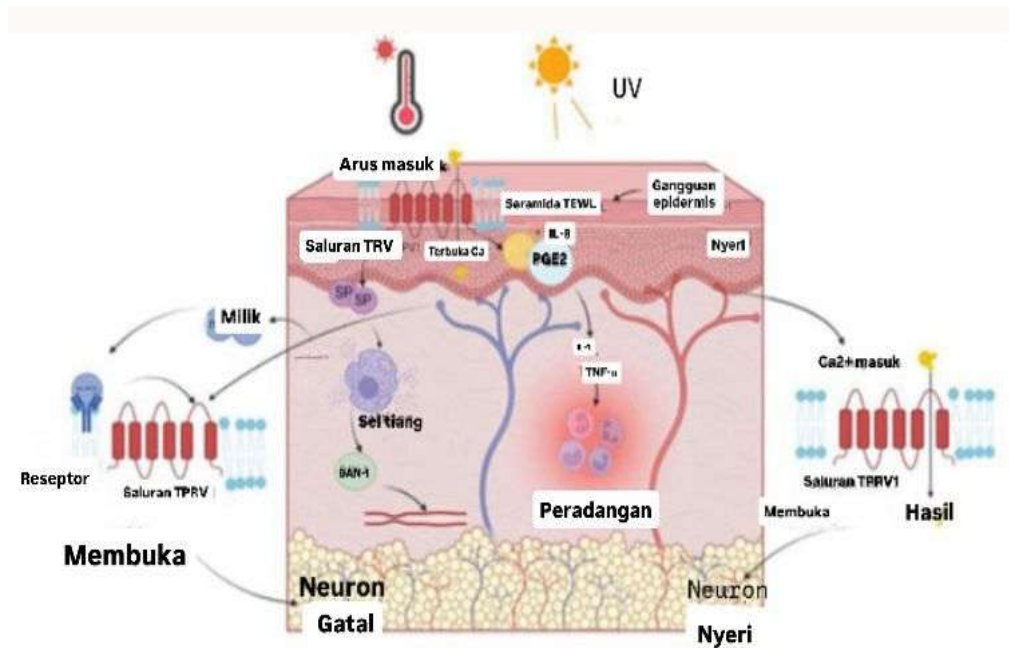
4. Fungsi endokrin dan eksokrin: Keratinosit memproduksi vitamin D dengan mengubah 7-dehidrokolesterol di bawah paparan sinar UV. Sel-sel ini juga mengekspresikan reseptor vitamin D dan mengandung enzim yang mengaktifkan vitamin D, yang penting untuk proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Fungsi eksokrin kulit meliputi pengaturan suhu melalui keringat dan perlindungan kulit melalui produksi sebum. Keringat dan kelenjar sebacea sangat penting untuk fungsi-fungsi ini (Slominski, 2024)
5. Fungsi sensorik: Kulit dilengkapi dengan *nociceptor* yang memungkinkan sensasi sentuhan, panas, dingin, dan nyeri, yang memfasilitasi interaksi dengan lingkungan. Peran sensorik kulit sangat penting untuk pergerakan, perlindungan, dan interaksi individu dengan lingkungan (Xu, 2022).
6. Indikator diagnostik: Karakteristik kulit seperti pigmentasi, kehalusan, elastisitas, dan turgor memberikan wawasan tentang status kesehatan individu secara keseluruhan. Penilaian kulit sering kali menjadi bagian penting dari pemeriksaan fisik seseorang (Huang, 2024).
7. Pembelahan sel, deskuamasi, dan pengelupasan pada kulit: Pembelahan sel terjadi di stratum basale. Sel basal (keratinosit muda) memulai sintesis tonofilamen keratin, yang dikelompokkan menjadi bundel yang disebut tonofibril (Andersson, 2019; Keratinosit yang lebih tua kemudian didorong ke stratum spinosum setelah mitosis. Sel kulit mulai memproduksi butiran keratohyalin dengan protein terkait perantara, filaggrin, dan trikohyalin di bagian atas lapisan spinosus. Proses ini membantu menggabungkan filamen keratin dan mengubah sel granular menjadi sel kornifikasi, yang

dikenal sebagai keratinisasi. Sel juga memproduksi badan lamelar selama tahap ini (Yousef, 2024).

## 2.2. Sensitivitas Kulit

### 2.2.1. Definisi

Sensitivitas kulit, sebagai indikator biomekanik penting untuk menilai kesehatan dan keremajaan kulit, telah menjadi tujuan utama dari banyak perawatan anti-penuaan. Elastisitas, kekencangan, dan kelembutan kulit merupakan indikator biomekanik penting untuk menilai kesehatan dan keremajaan kulit (Chen, 2024).



**Gambar 2.3.** Karakteristik Kulit Sensitif (Chen, 2024).

Gambar 2.3 di atas menunjukkan karakteristik pada kulit sensitif. Mekanisme aktivasi saluran TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*) di kulit, serta keterlibatannya dalam respons gatal, nyeri, dan peradangan, terutama sebagai reaksi terhadap stimulus panas dan sinar *ultraviolet* (UV). TRPV1 merupakan saluran ion kation nonselektif yang diaktifkan oleh suhu tinggi ( $>43^{\circ}\text{C}$ ), asam, kapsaisin (zat aktif dalam cabai), dan sinar UV. Paparan UV dan panas

menyebabkan aktivasi saluran TRPV1 yang berada pada membran neuron sensorik dan sel kulit. Ketika TRPV1 terbuka, ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) masuk ke dalam sel, memicu sinyal saraf yang diterjemahkan sebagai gatal atau nyeri. Sel mast (*mast cells*) mengeluarkan neuropeptida seperti *Substance P (SP)* dan histamin saat terjadi paparan UV atau alergen (Chen, 2024).

SP akan mengikat reseptor TRPV1, yang memperkuat aktivasi saluran tersebut dan meningkatkan sensasi gatal. Selain itu, sel mast juga terlibat dalam reaksi imun lokal dan inflamasi, melalui pelepasan sitokin seperti IL-1 dan TNF- $\alpha$ . Kerusakan lapisan pelindung kulit akibat sinar UV dan inflamasi menyebabkan gangguan penghalang kulit, yang ditandai dengan peningkatan TEWL dan penetrasi alergen/mikroba lebih mudah. Hal ini menyebabkan lebih banyak stimulus ke TRPV1 dan memperburuk peradangan serta nyeri neuropatik. PGE2 dan IL-8 disekresikan sebagai respons terhadap inflamasi dan aktivasi TRPV1. PGE2 merupakan prostanoide yang menstimulasi nyeri dan memperkuat aktivasi TRPV1. Sementara itu, IL-8 berfungsi sebagai kemokin yang menarik neutrofil ke lokasi peradangan. Akibat dari aktivasi TRPV1, masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  ke neuron sensorik menghasilkan depolarisasi membran dan transmisi sinyal ke sistem saraf pusat. Hal ini menimbulkan persepsi gatal (jika stimulus ringan) atau nyeri (jika intens atau persisten) (Imamachi, 2009).

Kulit yang terpapar sinar matahari secara bertahap menyebabkan kulit mengendur. Hal ini menyebabkan hilangnya fibril dan kolagen tipe VII (Col-7) yang memperlemah ikatan antara epidermis dan dermis, sehingga menghasilkan kulit yang menua secara ekstrinsik. Banyak teori penuaan telah dikemukakan, termasuk teori DNA atau genetik, teori radikal bebas, teori neuroendokrin, teori membran, teori batas Hayflick, teori telomerase, dan teori penurunan fungsi mitokondria. Pada kulit yang menua secara intrinsik, perubahan histologis terjadi

pada lapisan sel basal akibat pengaruh internal yang menyebabkan kulit mengendur dan menipis (Chen, 2024).

Sementara pada kulit yang menua secara ekstrinsik akibat paparan sinar matahari, terjadi penumpukan jaringan elastis abnormal di dermis tengah dan dalam yang dikenal sebagai *solar elastosis* atau akibat iradiasi UV. Hal ini meningkatkan aktivitas promotor elastin yang menginduksi aktivitas transkripsi gen elastin dan menurunkan ekspresi *fibrillin-1*, sehingga menyebabkan penumpukan serat elastis yang berlebihan, bersifat distrofik, dan memendek. Jika senyawa silang yang berasal dari lisin meningkat, maka kondisi kulit yang mengalami penuaan akibat sinar matahari (*photoaged skin*) dapat dipastikan (Chaudhary, 2020).

### **2.2.2. Faktor Yang Mempengaruhi Proses Sensitivitas Kulit**

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh, yang berfungsi sebagai penghalang utama antara lingkungan internal dan eksternal, melindungi tubuh dari radiasi, bahan kimia, mikroba, polutan, dan tekanan. Kulit terdiri dari tiga lapisan: epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. Seiring bertambahnya usia, lapisan-lapisan ini mengalami degenerasi, dengan dermis menunjukkan perubahan yang paling terlihat (Hussen, 2025).



**Gambar 2.4** Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Keadaan Kulit (Hussen, 2025).

Gambar 2.4 di atas menunjukkan faktor-faktor yang mempengaruhi keadaan kulit yaitu berbagai faktor yang berkontribusi terhadap perubahan kondisi kulit, baik secara struktural maupun fungsional. Faktor-faktor tersebut meliputi stres oksidatif, peradangan, aktivitas enzim seperti MMP-1, penurunan fungsi kelenjar sebacea, hingga oksidasi permukaan kulit (Hussen, 2025). Seluruh proses ini dapat dipicu oleh sumber internal maupun eksternal, termasuk paparan sinar matahari, polusi, serta stres lingkungan lainnya. Interaksi kompleks antar faktor ini berperan besar dalam proses penuaan dan sensitivitas kulit, terutama pada lapisan dermis yang menunjukkan tanda-tanda perubahan paling nyata seiring bertambahnya usia (Veronese, 2024).

Dua faktor utama yang memengaruhi penuaan kulit adalah faktor intrinsik (genetik, kronologis) dan ekstrinsik (penuaan akibat paparan sinar matahari). Baik penuaan intrinsik maupun ekstrinsik berkaitan dengan perubahan dalam fitur fisik, morfologis, dan fisiologis dari

epidermis dan dermis (Juliana, 2020). Penuaan kulit intrinsik, juga dikenal sebagai penuaan alami, disebabkan oleh perubahan elastisitas kulit seiring waktu. Radiasi *ultraviolet* (UV) adalah faktor ekstrinsik yang sangat penting. Spesies oksigen reaktif (ROS) terbentuk ketika makromolekul biologis seperti lipid, protein, dan asam nukleat berinteraksi dengan cahaya UV. Mekanisme utamanya adalah penyerapan langsung radiasi UV, yang dapat mengeksitasi dan mengionisasi molekul, sehingga membentuk radikal bebas. Hal ini sangat signifikan pada asam nukleat, karena dapat menyebabkan kerusakan struktural. Mekanisme penting lainnya adalah fotosensitisasi, di mana *fotosensitizer* yang diaktifkan bereaksi dengan oksigen molekuler dan menghasilkan oksigen singlet serta ROS lainnya, yang memperparah kerusakan oksidatif dalam sel (Juliana, 2020).

Peroksidasi lipid juga merupakan proses penting yang dipicu oleh radiasi UV, di mana radikal bebas menyerang asam lemak tak jenuh ganda dalam membran sel dan menghasilkan lipid peroksida, yang dapat memicu pembentukan ROS tambahan, seperti radikal hidroksil dan anion superoksida. Selain itu, protein juga dapat mengalami modifikasi oksidatif akibat ROS, yang menyebabkan stres dan disfungsi sel. Akhirnya, kerusakan DNA akibat radiasi UV dapat menyebabkan pemutusan rantai dan perubahan basa nukleat, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara produksi ROS dan mekanisme pertahanan antioksidan sel (Hussen, 2025). Selain itu, tingginya kadar ROS juga mendorong pertumbuhan enzim *matrix metalloproteinase* (MMP), seperti MMP-1, yang memotong dan mengikat kolagen atau rantai elastin secara tidak tepat, sehingga mempercepat proses penuaan kulit (Lee, 2021). Antioksidan merupakan kategori penting dari senyawa farmasi yang melindungi kulit dari radikal bebas berbahaya yang dihasilkan oleh metabolisme sel normal, serta dari radiasi UV dan penuaan kulit (Lim, 2022).

Buku Putih 2020 tentang Keadaan Kulit Sensitif Saat Ini pada Wanita Tiongkok menunjukkan bahwa kulit sensitif paling umum terjadi pada kelompok usia 26–30 tahun. Sebuah studi yang dilakukan di Inggris mengenai faktor penentu persepsi diri terhadap kulit sensitif di masyarakat menunjukkan bahwa prevalensi kulit sensitif menurun seiring bertambahnya usia (Xiao, 2020). Penurunan prevalensi kulit sensitif yang diamati seiring bertambahnya usia dapat dikaitkan dengan penurunan kerentanan terhadap iritasi kulit secara keseluruhan, serta berkurangnya kemampuan untuk menunjukkan tanda-tanda iritasi dermatologis yang terlihat. Gaya hidup yang tidak teratur, sering mengonsumsi makanan pedas, dan stres dalam kehidupan dan pekerjaan merupakan ciri umum individu muda dengan kulit sensitif. Selain itu, kurangnya kebiasaan perawatan kulit dan penyalahgunaan bahan kimia rumah tangga akan semakin memperburuk stres pada kulit dan memicu respons kulit sensitif pada orang muda (Fawkes, 2021).

### **2.3. Efek Paparan Sinar Matahari Terhadap Kulit**

#### **2.3.1. Kerusakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA)**

Paparan *ultraviolet* (UV) dalam jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA), stres oksidatif, peradangan, dan apoptosis sel. *ultraviolet* (UV) dapat berinteraksi dengan gugus kromofor dan fotosensitizer dalam sel untuk menghasilkan ROS (spesies oksigen reaktif), seperti radikal anion superoksida dan radikal hidroksil. ROS dapat berperan sebagai pembawa pesan sekunder yang mengatur fosforilasi berbagai protein dalam jalur transduksi sinyal (Kim, 2022). Meskipun mekanisme pasti dari kerusakan akibat cahaya (*photodamage*) masih terus diteliti, telah dilaporkan bahwa peningkatan produksi ROS, degradasi kolagen, dan kerusakan DNA mitokondria merupakan ciri khas utama. ROS dapat mengatur kerusakan DNA dan jalur persinyalan sel, yang menyebabkan ketidakseimbangan antioksidan di kulit, sehingga mempercepat kerusakan akibat sinar UV (Wei, 2024).

Sinyal ROS juga mengatur faktor transkripsi seperti AP-1 dan NF- $\kappa$ B (*nuclear factor-kappa B*), yang merangsang ekspresi enzim matrix *metalloproteinases* (MMPs) yang dapat mengoksidasi kolagen dan menurunkan ekspresi kolagen tipe I dan III. Selain itu, ROS juga dapat memengaruhi metabolisme kolagen, menyebabkan kulit menjadi kendur, kerutan semakin dalam, dan elastisitas kulit menurun. ROS juga terlibat secara langsung atau tidak langsung dalam apoptosis mitokondria yang diinduksi oleh UV (Kim, 2022).

### 2.3.2. Reaksi Kimia Dan Fisik

Kulit merupakan bagian tubuh yang paling banyak terpapar dan terus-menerus menghadapi tantangan dari radiasi, iritan kimia, dan fluktuasi suhu. Di antara semuanya, radiasi *ultraviolet* (UV) dari matahari merupakan ancaman yang paling umum terhadap integritas sel kulit, karena telah terbukti dapat merusak DNA dan bersifat karsinogenik (menyebabkan kanker). Berbagai bentuk stres seluler termasuk guncangan osmotik, panas, spesies oksigen reaktif (ROS), gangguan mekanis, iradiasi UV, dan rangsangan inflamasi dapat mengaktifkan kinase protein mitogen-teraktivasi (MAPK) terkait stres, yaitu p38 dan JNK (Vind, 2024) Proses ini umumnya melibatkan sinyal dari kinase MAP tingkat atas: MAP2Ks (MAP2 kinases) dan MAP3Ks (MAP3 kinases), dimana MAP3Ks bertindak sebagai komponen paling awal dalam mendeteksi stres atau mengikat ligan. Sinyal p38 memediasi sinyal peradangan melalui produksi sitokin dan pengambilan keputusan sel seperti kematian sel, penghentian siklus sel, dan diferensiasi sel. Di sisi lain, sinyal JNK lebih banyak dikaitkan dengan induksi kematian sel secara apoptosis (Ronkina, 2022).

Di antara 21 jenis MAP3K manusia yang mengarahkan sinyal ke p38 dan JNK, ZAK $\alpha$  (MAP3K20) belakangan ini menjadi pusat perhatian karena perannya sebagai pengatur utama dalam respons stres ribotoksik

(RSR – *Ribotoxic Stress Response*). ZAK $\alpha$  mampu mendeteksi kelainan dalam proses translasi protein melalui dua domain pengikat ribosom di bagian ujung C-terminalnya, dan mengaktifkan sinyal p38 dan JNK. Molekul-molekul yang diketahui dapat mengaktifkan ZAK $\alpha$  meliputi enzim ribotoksin (seperti ricin, toksin Shiga, dan  $\alpha$ -sarcin), metabolit bakteri/jamur (seperti anisomisin dan sikloheksimid), serta radiasi UV, yang semuanya dapat merusak RNA ribosomal (rRNA), menghambat ribosom secara kimiawi, atau merusak cetakan mRNA (*messenger RNA*) (Ronkina, 2022). Aktivasi ZAK $\alpha$  dipicu oleh tumbukan ribosom (*collision*) yang kuat maupun kemacetan ribosom (*stalling*) yang lebih lemah, melalui mekanisme yang masih belum sepenuhnya dipahami. Selain itu, kekurangan asam amino dan keberadaan nitrogen monoksida (NO) dapat mengaktifkan respons stres ribotoksik dengan memicu stalling dan/atau tumbukan ribosom (Vind, 2024).

### 2.3.3. Respons Inflamasi

Pembentukan kerutan juga dikaitkan dengan perubahan yang bergantung pada usia pada jaringan lemak putih subkutan (*subcutaneous white adipose tissues*) di bawah dermis. Zhang *et al.* menunjukkan bahwa peningkatan sinyal TGF- $\beta$  seiring usia mempercepat diferensiasi fibroblas dermal adipogenik (dFB) menjadi sel pro-fibrotik, sehingga mengurangi lemak dermal dan menurunkan kekebalan antimikroba pada kulit (Yin, 2024). Penghambatan sinyal reseptor TGF- $\beta$  (TGFBR) diklaim dapat meningkatkan potensi adipogenik dFB dan meningkatkan resistensi terhadap infeksi kulit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa proses trans-diferensiasi dermal ini dipicu oleh peradangan yang berkaitan dengan usia di jaringan Swat. Peningkatan sinyal TGF- $\beta$  anti-inflamasi juga mungkin berkaitan dengan akumulasi sel imun supresif di dermis seiring usia (Zhang *et al.*, 2019).

Akumulasi sel-sel senesen (menua) dalam jaringan merupakan ciri khas dari proses penuaan. Berbagai jenis sel kulit, seperti keratinosit, fibroblas, melanosit, dan sel punca stromal, dapat mengekspresikan berbagai penanda senesensi seluler, seperti p16<sup>INK4a</sup> dan SA- $\beta$ -galaktosidase. Menariknya, sel-sel senesen menampilkan fenotipe pro-inflamasi karena mereka mengsekresikan berbagai sitokin, kemokin, dan enzim metalloproteinase (MMP). Keadaan ini disebut sebagai fenotipe sekretori terkait senesensi (SASP) (Csekes dan Rackova, 2021).

#### 2.3.4. Efek Klinis

Berbagai gangguan yang terjadi pada kulit akibat penuaan dapat memicu keadaan senesen, seperti kerusakan DNA dan pemendekan telomer, stres oksidatif, stres retikulum endoplasma, serta gangguan mitokondria dan metabolisme energi. Terdapat bukti kuat bahwa sel-sel senesen pro-inflamasi memperkuat kondisi peradangan kronis tingkat rendah yang terjadi seiring penuaan, yang dikenal sebagai “*inflammaging*”. Sel stromal senesen pada kulit tikus meningkatkan jumlah sel senesen di stroma kulit. Mereka juga menunjukkan bahwa sel-sel senesen mendorong perkembangan lingkungan mikro inflamasi lokal pada kulit. Beberapa studi juga melaporkan bahwa proses penuaan berhubungan dengan kondisi “*inflammaging*” tingkat rendah pada kulit manusia dan tikus (Ameli *et al.*, 2021).

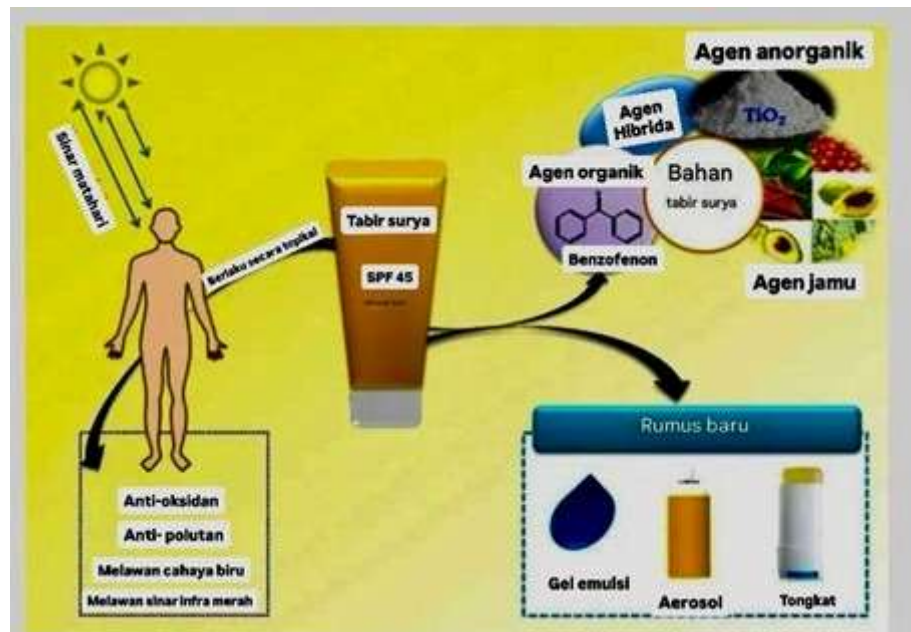
Penuaan kulit juga mencakup penurunan jumlah sel punca dan sel Langerhans, yang merupakan sel penyaji antigen pada kulit. Selain itu, perubahan pro-inflamasi pada makrofag jaringan meningkatkan *inflammaging* pada kulit. Peradangan yang dipicu oleh senesensi berhubungan dengan peningkatan jumlah sel T regulator (Tregs) dan MDSCs (*myeloid-derived suppressor cells*) di kulit tikus dan manusia. Beberapa studi lain juga menunjukkan bahwa Tregs terakumulasi di kulit selama proses penuaan (Dorf, 2024). Kemungkinan besar,

perubahan inflamasi ini memicu respon imun supresif sebagai upaya perlindungan terhadap cedera inflamasi berlebih. Sel imun supresif ini menghasilkan sitokin anti-inflamasi, seperti IL-10 dan TGF- $\beta$ , yang tidak hanya mengurangi jaringan lemak dermal, tetapi juga dapat mempromosikan senesensi seluler dan merusak struktur ECM (Guimaraes, 2021).

## **2.4. Sunscreen**

### **2.4.1. Definisi**

Perlindungan kimiawi yang dapat melindungi kulit dari paparan sinar matahari adalah menggunakan produk *sunscreen*. *Sunscreen* merupakan produk kosmetik yang mengandung filter UV sebagai bahan aktifnya senyawa dan dirancang untuk melindungi terhadap penetrasi radiasi UV ke dalam kulit saat terkena sinar matahari yang menyebabkan *sunburn* (Ngoc, 2019). Memakai *sunscreen* sangat penting untuk mencegah keratosis aktinik dan menurunkan kemungkinan terjadinya kanker kulit. Dikarenakan, organik dan anorganik *sunscreen* menyaring sinar UVR yang dipancarkan matahari dengan serapan spektrum yang berbeda. *Sunscreen* memiliki dibuat dalam bentuk yang nyaman untuk diterapkan agar mendorong kepatuhan penggunaan *sunscreen*, memastikan distribusi filter UV yang konsisten ke seluruh permukaan kulit (Nafiah, 2024).



Gambar 2.5 Mekanisme *Sunscreen* Terhadap Kulit (Ngoc, 2019).

Gambar 2.5 di atas menunjukkan mekanisme *sunscreen* melindungi kulit dari paparan sinar *ultraviolet* (UV). *Sunscreen* membentuk lapisan pelindung pada permukaan kulit yang berfungsi menyerap, memantulkan, atau menghamburkan sinar UV sebelum sinar tersebut menembus lebih dalam dan merusak struktur seluler kulit. Berbagai jenis *sunscreen*, baik yang mengandung bahan organik maupun anorganik, memiliki mekanisme yang berbeda dalam menangkal efek radikal bebas, mencegah stres oksidatif, serta mengurangi risiko peradangan akibat sinar matahari. *Sunscreen* juga sering diperkaya dengan antioksidan dan bahan alami, seperti vitamin dan ekstrak tanaman, untuk memperkuat perlindungan terhadap kulit (Ngoc, 2019; Nafiah, 2024).

#### 2.4.2. Klasifikasi

*Sunscreen* dikategorikan sebagai anorganik atau organik, tergantung pada komponen fotoprotektif dalam formulasinya. Tabir surya organik mengandung filter yang menyerap UVR sebelum kulit menyerapnya dan mengubahnya menjadi energi termal, yang kemudian dilepaskan dari kulit. Filter dianggap organik jika berbasis karbon, dan ini tidak

sama dengan 'alami' dan filter ini tidak terurai secara alami di lingkungan. *Sunscreen* anorganik juga melindungi kulit dengan menyerap UVR, tetapi memantulkan cahaya tampak, yang membuatnya tampak lebih jelas saat diaplikasikan (Salih, 2024).

### 2.4.3. Manfaat dan Kandungan

*Sunscreen* merupakan formulasi yang diaplikasikan ke permukaan kulit untuk melindunginya dari efek berbahaya sinar *ultraviolet* (UV). Paparan berulang pada kulit telah dikaitkan dengan risiko tinggi terkena kanker kulit (Brar, 2025). Menurut penelitian kanker AS, 8 dari 10 kasus melanoma dapat dicegah melalui pemahaman tentang efek berbahaya sinar matahari dan cara melindungi diri dari sinar yang berbahaya. Yang menjadi perhatian badan kesehatan di seluruh dunia adalah peningkatan berjemur saat liburan serta penggunaan sumber UV buatan untuk menginduksi penyamakan kulit di kalangan pemuda kulit putih yang ingin mendapatkan kulit yang lebih gelap (Geoffrey, 2019).

Cahaya UV merupakan bagian dari cahaya tampak dan mencakup panjang gelombang dari 100 hingga 400 nm seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1 di bawah ini. Spektrum UV selanjutnya dibagi menjadi tiga; 290–320 nm (UV-B) dan 320–400 nm (UV-A). UVC menempati 100–290 nm spektrum; namun, tidak penting secara medis karena sepenuhnya disaring oleh lapisan ozon. UV-B memicu produksi pigmen melanin dan merangsang sel-sel kulit untuk menghasilkan epidermis yang lebih tebal, sehingga menghasilkan warna cokelat yang tahan lama (Tanveer, 2023). Ini juga merupakan penyebab utama kulit terbakar. Sinar UV-A mengaktifkan melanin yang sudah ada di epidermis untuk menghasilkan warna cokelat jangka pendek. Ini menembus jauh lebih dalam ke dalam kulit daripada UV-B dan dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang pada kulit serta penuaan kulit yang ditandai dengan hilangnya elastisitas dan kerutan (Im A.-R., 2018). Efeknya terwujud jauh lebih lambat dibandingkan dengan efek

UV-B yang akut. Sinar UV-A juga bereaksi dengan sel-sel kulit untuk menghasilkan radikal bebas yang sangat aktif dan secara tidak langsung dapat menyebabkan mutasi DNA yang jika tidak diperbaiki dapat menyebabkan kanker. Orang dengan pigmentasi kulit terang mengalami kerusakan kulit yang lebih parah akibat sinar UV karena sinar UV relatif mudah menembus epidermis dan merusak keratinosit dan melanosit di lapisan epidermis yang lebih dalam (Umar S.A., 2019).

## 2.5. Emulgel

### 2.5.1. Definisi

Emulgel adalah suatu bentuk sediaan semisolid yang dibuat dengan mencampurkan emulsi dan *gelling agent* dengan rasio perbandingan tertentu. Emulgel dipilih karena stabilitas yang baik dan stabilitas dari emulsi ditingkatkan dengan penambahan *gelling agent* (Milutinov, 2023). Emulgel dapat digunakan sebagai sistem penghantaran zat-zat yang bersifat hidrofobik. Senyawa yang bersifat hidrofobik pembuatan sediaan emulgel lebih mudah dilakukan dibandingkan sediaan gel terkait masalah kelarutannya dalam air (Matulyte dan Jekabsonė, 2020).



**Gambar 2.6.** Basis Emulgel Konsentrasi Karbopol 940 (Rustiani, 2020).

Gambar 2.6 di atas menunjukkan basis emulgel konsentrasi pada karbopol 940, yang digunakan sebagai agen pengental dalam sistem semisolid. Karbopol berperan penting dalam membentuk konsistensi yang stabil dan homogen pada emulgel, sehingga memudahkan pengaplikasian sediaan pada kulit (Matulyte dan Jekabsone, 2020). Variasi konsentrasi Karbopol akan mempengaruhi kekentalan, kejernihan, dan daya sebar emulgel yang dihasilkan. Formulasi seperti ini sangat sesuai untuk penghantaran zat aktif, terutama yang bersifat hidrofobik, karena kombinasi antara fase emulsi dan gel mampu meningkatkan stabilitas dan efektivitas penghantaran zat aktif ke permukaan kulit (Rustiani, 2020).

### **2.5.2. Cara Pembuatan**

Emulgel dibuat dengan cara mendispersikan karbopol 940 ke dalam akuades yang telah dipanaskan pada suhu 80- 90°C. Karbopol 940 dimasukkan ke dalam air untuk membentuk dispersi yang homogen. Fase air terdiri dari metilparaben dan tween 80. Sedangkan fase minyak terdiri dari propilparaben, parafin cair, dan span 80. Setiap fase dihomogenisasi terlebih dahulu. Fase air ditambahkan ke dalam fase minyak, kemudian ditambahkan air suling dan sorbitol dan diaduk hingga homogen. Minyak pala dimasukkan sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen. Emulgel dihomogenisasi hingga membentuk sistem emulgel yang homogen. TEA ditambahkan terakhir hingga pH emulgel 4,5-8 sambil diaduk hingga terbentuk emulgel yang homogen. Emulgel disimpan dalam ruang iklim pada suhu 30°C±2°C selama 21 hari (Abdullah, 2023).

### **2.5.3. Kelebihan dan Kekurangan**

Sediaan emulgel sendiri nyaman digunakan dan mampu menempel dalam waktu yang relatif lama pada kulit juga dapat meningkatkan stabilitas sediaan. Emulgel dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat baru, salah satunya untuk obat yang bersifat hidrofobik seperti

minyak atsiri diberikan melalui rute transdermal (Sreevidya, 2019). Salah satu basis gel yang dapat digunakan adalah karbopol 940 yang dapat menghasilkan bentuk gel bening dan dapat digunakan sebagai bahan pengental yang baik karena mempunyai viskositas yang tinggi (Abdullah, 2023).

## 2.6. Uji Sediaan Topikal

Berikut adalah beberapa uji yang terdapat pada uji sediaan topikal yang terdiri dari uji *Sun Protection Factor* (SPF), Uji *ultraviolet* eritema, uji pH kulit, uji elastisitas kulit.

### 2.6.1. Uji *Sun Protection Factor* (SPF)

*Sun Protection Factor* (SPF) adalah ukuran numerik yang menunjukkan seberapa besar perlindungan suatu produk tabir surya terhadap radiasi *ultraviolet* B (UVB), yang dapat menyebabkan kerusakan kulit seperti *sunburn*, penuaan dini, dan kanker kulit (Abdel Azim *et al.*, 2025). Nilai SPF menunjukkan rasio antara waktu terjadinya eritema pada kulit yang dilindungi dengan tabir surya dibandingkan dengan kulit tanpa perlindungan. Sebagai contoh, SPF 30 berarti kulit dapat terlindungi dari eritema selama 30 kali lebih lama dibandingkan jika tidak memakai pelindung (Pratama *et al.*, 2021).

Tabir surya bekerja dengan mengandung bahan aktif yang bersifat kimia atau fisik (González, 2022). Bahan kimia seperti avobenzon dan octinoxate menyerap radiasi UV dan mengubahnya menjadi energi panas, sedangkan bahan fisik seperti titanium dioksida dan zinc oxide memantulkan atau menyebarkan sinar UV dari permukaan kulit. Kombinasi keduanya memberikan perlindungan spektrum luas terhadap UVB dan UVA (Rahmawati *et al.*, 2023).

Pengujian SPF secara *in vivo* merupakan metode standar internasional, seperti ISO 24444:2019, yang dilakukan dengan mengoleskan sampel

ke kulit sukarelawan, kemudian mengeksposnya pada sinar UV buatan (Bacardit, 2023). Efektivitas pelindung diukur berdasarkan dosis minimal yang menyebabkan eritema (*Minimal Erythematol Dose/MED*). Metode ini akurat dalam menilai perlindungan aktual pada kulit manusia, meskipun memiliki keterbatasan etika dan biaya tinggi (Nugraheni dan Utami, 2022).



**Gambar 2.7.** Spektrofotometri (Permatasari *et al.*, 2021).

Gambar 2.7 di atas menunjukkan alat spektrofotometri. Spektrofotometri adalah metode analisis kuantitatif yang digunakan untuk mengukur konsentrasi suatu zat berdasarkan penyerapan cahaya oleh larutan pada panjang gelombang tertentu. Prinsip kerjanya mengikuti hukum Lambert-Beer, yang menyatakan bahwa absorbansi suatu larutan sebanding dengan konsentrasi dan panjang lintasan cahaya. Spektrofotometri banyak digunakan dalam bidang farmasi, kimia, biologi, dan kosmetik untuk menganalisis senyawa aktif, stabilitas formulasi, kadar zat warna, dan penilaian efektivitas produk seperti tabir surya (Permatasari *et al.*, 2021).

Spektrofotometri memiliki berbagai kelebihan, antara lain: (a) sensitivitas tinggi dalam mendeteksi zat dengan konsentrasi rendah, (b) metode yang relatif cepat dan mudah diaplikasikan, (c) tidak memerlukan persiapan sampel yang rumit, serta (d) dapat digunakan

untuk pengujian berbagai jenis senyawa, baik organik maupun anorganik (Granger, 2024). Alat spektrofotometer juga umum tersedia di laboratorium pendidikan maupun penelitian, sehingga mudah diakses (Santosa *et al.*, 2023).

Meskipun banyak digunakan, spektrofotometri juga memiliki kekurangan. Salah satunya adalah keterbatasan dalam spesifisitas, terutama jika sampel mengandung lebih dari satu komponen yang menyerap cahaya pada panjang gelombang yang sama (Sari, 2020). Selain itu, interferensi dari pelarut, pengotor, atau komponen lain dapat mempengaruhi hasil pengukuran. Kalibrasi alat dan pemilihan panjang gelombang yang tepat menjadi kunci dalam meminimalkan kesalahan (Yuliani dan Suhartono, 2020).

Diukur serapannya dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 290-320 nm dengan interval 5 nm. Dicatat absorbansi yang muncul pada spektrofotometri UV-Vis. Dihitung nilai SPF dengan rumus mansur :

$$SPF_{\text{spectrophotometric}} = CF \times \sum_{\lambda} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times Abs(\lambda)$$

Keterangan :

CF : Faktor koreksi (10)

Abs : Absorbansi sampel

EE : Efektifitas eritema yang disebabkan sinar UV pada panjang gelombang  $\lambda$ nm

I : Intensitas sinar UV pada panjang gelombang  $\lambda$  nm (Sari, 2020).

### 2.6.2. Uji *Ultraviolet* (UV) Eritema

Uji *ultraviolet* (UV) eritema, atau *Minimal Erythema Dose* (MED), adalah metode penting dalam dermatologi untuk menilai sensitivitas kulit terhadap radiasi *ultraviolet* (UV). MED didefinisikan sebagai dosis minimum sinar UV yang menyebabkan eritema (kemerahan) yang terlihat pada kulit dalam waktu 24 jam setelah paparan (Tan *et al.*,

2020). Uji ini digunakan dalam berbagai aplikasi, termasuk penentuan dosis terapi fototerapi, evaluasi efektivitas tabir surya, dan penelitian tentang fotoproteksi (Heckman, 2013).



**Gambar 2.8** Empat Langkah Melakukan Pengujian *Minimal Erythema Dose* (MED) (Jove, 2014).

Gambar di atas menunjukkan prosedur standar dalam pengujian MED, dimulai dari persiapan paparan UV, pemberian sinar UV dengan intensitas berbeda, observasi hasil setelah 24–48 jam, hingga penentuan dosis minimal yang memicu eritema (kemerahan) (Jove, 2014).



**Gambar 2.9** Plester Daavlin Pada Lengan Bawah Dengan Satu Stiker Dilepas Untuk Paparan Sinar UV (Jove, 2014).

Gambar 2.9 di atas menunjukkan penggunaan plester Daavlin di lengan bawah yang memiliki enam jendela (*patch*) kecil. Setiap patch dibuka satu per satu sesuai urutan waktu yang telah ditentukan (misalnya 4, 8, 12, hingga 20 menit), sehingga tiap area kulit menerima durasi paparan sinar UV yang berbeda. Setelah jangka waktu tertentu, nilai eritema

(nilai  $a^*$ ) diukur untuk menentukan MED yakni waktu terpendek yang menimbulkan kemerahan tampak nyata di kulit (Jove, 2014).

### 2.6.3. Uji pH Kulit

pH kulit adalah ukuran tingkat keasaman atau kebasaan permukaan kulit yang dinyatakan dalam skala 0–14, di mana nilai pH netral adalah 7. Kulit sehat manusia umumnya memiliki pH berkisar antara 4,5 hingga 6,5, tergantung lokasi anatomi, jenis kelamin, usia, dan kondisi lingkungan. Uji pH kulit bertujuan untuk mengetahui kondisi fisiologis kulit serta efektivitas suatu produk topikal terhadap keseimbangan asam-basa kulit (Putri dan Yuliasari, 2022).



**Gambar 2.10.** Uji pH Kulit (Kurniawan *et al.*, 2023).

Gambar 2.10 di atas menunjukkan alat uji pH pada kulit. Uji pH kulit dilakukan menggunakan alat yang disebut pH meter kulit (skin pH meter), biasanya berupa elektroda datar yang ditempelkan langsung ke

permukaan kulit. Prosedur dimulai dengan membersihkan area kulit, lalu mengalirkan arus listrik mikro melalui elektroda untuk mengukur ion  $H^+$  yang ada pada lapisan paling luar kulit (stratum korneum). Nilai pH ditampilkan dalam bentuk angka digital pada alat. Pengukuran biasanya dilakukan pada suhu ruangan yang stabil dan kondisi kulit kering (Kurniawan *et al.*, 2023).

Uji pH kulit sangat penting dalam pengembangan dan evaluasi produk kosmetik dan farmasi topikal. Nilai pH yang ideal membantu menjaga fungsi pelindung kulit (*skin barrier*), mencegah pertumbuhan mikroorganisme patogen, dan mengoptimalkan kerja enzim di lapisan epidermis. Produk dengan pH yang tidak sesuai dapat menyebabkan iritasi, gangguan mikrobioma kulit, bahkan dermatitis (Astuti dan Handayani, 2021).

Menjaga keseimbangan pH kulit adalah kunci untuk kesehatan kulit yang optimal. Pengukuran pH kulit dapat dilakukan dengan berbagai metode, mulai dari alat digital hingga sensor *wearable*. Dengan mengetahui pH kulit, kita dapat menyesuaikan perawatan kulit yang tepat untuk menjaga fungsi pelindung kulit dan mencegah masalah dermatologis (Mazzara, 2021). Uji pH kulit adalah metode untuk mengukur tingkat keasaman atau kebasaan permukaan kulit. pH kulit yang sehat biasanya berada dalam kisaran 4,0 hingga 6,0, yang bersifat sedikit asam. Keseimbangan pH ini penting untuk menjaga fungsi pelindung kulit, mempertahankan kelembapan, dan mencegah pertumbuhan mikroorganisme patogen (Choi *et al.*, 2025).

#### **2.6.4. Uji Sensitivitas Kulit**

Uji sensitivitas kulit adalah prosedur penting dalam dermatologi dan alergologi untuk mendeteksi reaksi alergi atau iritasi terhadap zat tertentu. Metode yang umum digunakan meliputi *patch test* dan *skin*

*prick test*, yang membantu mengidentifikasi alergen penyebab dermatitis kontak atau reaksi alergi lainnya (Sethi, 2022).



**Gambar 2.11.** Alat Uji Sensitivitas Kulit (Handayani dan Nurfitriani, 2021).

Gambar 2.11 di atas menunjukkan alat untuk mengukur uji sensitivitas kulit. Uji sensitivitas kulit adalah metode pengujian untuk menilai apakah suatu bahan atau produk menyebabkan reaksi iritasi atau alergi pada kulit. Pengujian ini penting dalam pengembangan produk kosmetik, farmasi topikal, dan bahan kimia rumah tangga guna memastikan keamanannya sebelum digunakan pada manusia. Kulit sensitif biasanya menunjukkan gejala seperti kemerahan, gatal, rasa terbakar, atau iritasi bahkan terhadap bahan yang umumnya dianggap aman (Handayani dan Nurfitriani, 2021).

Uji sensitivitas kulit dapat dilakukan melalui beberapa metode, seperti *patch test*, *skin prick test*, dan *repeat insult patch test* (RIPT). Salah satu metode paling umum adalah patch test, di mana bahan uji diaplikasikan pada kulit (biasanya punggung atau lengan atas) menggunakan kertas atau kain khusus, lalu ditutup selama 24–48 jam (Bialas *et al.*, 2023). Setelah itu, kulit diamati untuk melihat reaksi berupa kemerahan, bengkak, atau gatal. Penilaian dilakukan berdasarkan skala reaksi sesuai pedoman dermatologis (Sari *et al.*, 2023).

Uji sensitivitas kulit sangat penting dalam memastikan keamanan dan tolerabilitas produk sebelum dipasarkan secara luas. Pengujian ini membantu mengidentifikasi risiko iritasi atau reaksi alergi yang mungkin timbul akibat paparan zat aktif, pengawet, parfum, atau pewarna (Natsch dan Gerberick, 2022). Dalam industri kosmetik, hasil uji sensitivitas digunakan untuk mencantumkan label seperti "*hypoallergenic*" atau "*dermatologically tested*" pada kemasan produk (Andriani *et al.*, 2020).

#### **2.6.5. Uji Histologi Kulit**

Uji histologi kulit adalah metode penting dalam bidang dermatologi dan penelitian biomedis untuk menganalisis struktur mikroskopis jaringan kulit. Prosedur ini melibatkan pengambilan sampel jaringan (biopsi), pemrosesan, pewarnaan, dan pemeriksaan di bawah mikroskop untuk mengidentifikasi berbagai komponen kulit serta perubahan patologis yang mungkin terjadi (Agarwal, 2023).

Dalam menilai kulit pada studi toksisitas, berbagai faktor yang dapat menyebabkan artefak harus dipertimbangkan sejak tahap perencanaan studi hingga penyelesaian proses persiapan jaringan. Faktor-faktor yang memengaruhi evaluasi jaringan kulit dibahas di bawah ini (Padalhin *et al.*, 2024). Pemoangan atau pencukuran rambut selama periode

eksperimen dapat memengaruhi siklus pertumbuhan rambut. Pemotongan rambut punggung tikus akan menyinkronkan siklus rambut setelah periode waktu tertentu; oleh karena itu, hasilnya mungkin sulit dibandingkan dengan hewan yang tidak menjalani perlakuan tersebut.

Seperti dijelaskan dalam ulasan ini, siklus rambut sangat memengaruhi struktur kulit. Derajat vasodilatasi kulit bervariasi tergantung pada apakah darah dikeluarkan selama proses eutanasia atau tidak. Oleh karena itu, kondisi eutanasia harus dipahami selama proses evaluasi. Karena stratum korneum dapat terlepas akibat kontak fisik, perhatian khusus harus diberikan selama nekropsis dan pemotongan jaringan.

Saat sampel kulit dikumpulkan, sampel tersebut harus diletakkan di atas lembaran atau permukaan serupa untuk menghindari ketegangan berlebihan, sehingga tidak terjadi perbedaan ketebalan kulit sebelum direndam dalam formalin (Fiedler *et al.*, 2023). Arah pemotongan kulit sebaiknya dilakukan secara longitudinal (memanjang) dan bukan melintang terhadap arah pertumbuhan rambut. Seperti dijelaskan dalam ulasan ini, irisan longitudinal lebih cocok untuk mengevaluasi folikel rambut. Peregangan berlebihan pada preparat selama pemotongan dapat memengaruhi evaluasi terhadap edema dan infiltrasi seluler di lapisan dermis. (Moroki, 2023).

Pewarnaan *trichrome* adalah teknik histologis yang digunakan dalam patologi dan penelitian untuk memvisualisasikan dan membedakan berbagai komponen jaringan berdasarkan afinitas pewarnaannya yang khas. Metode pewarnaan ini menggunakan beberapa pewarna untuk mewarnai berbagai struktur di dalam jaringan secara selektif, memberikan gambaran komprehensif tentang morfologi sel dan komposisi jaringan. Pewarnaan *trichrome* digunakan untuk menilai

kolagen, serat otot, dan jaringan ikat, menjadikannya alat penting dalam studi berbagai penyakit dan kondisi (Ryota, 2023).

Salah satu pewarnaan *trichrome* yang umum digunakan adalah pewarnaan *Masson's trichrome*, yang melibatkan proses tiga langkah menggunakan pewarna yang berbeda untuk menyoroti komponen jaringan tertentu. Langkah pertama menggunakan hematoksilin untuk mewarnai inti sel dengan warna biru. Langkah kedua menggunakan fuchsin asam merah Biebrich untuk mewarnai serat otot dan eritrosit dengan warna merah, sementara kolagen diwarnai dengan warna hijau. Langkah ketiga melibatkan penggunaan anilin biru untuk mengintensifkan pewarnaan kolagen, menghasilkan warna biru tua (Ryota, 2023).

Target utama pewarnaan *Masson's trichrome* adalah kolagen, komponen jaringan ikat yang kaya protein. Kolagen merupakan protein struktural utama dalam tubuh, yang memberikan dukungan dan kekuatan pada berbagai jaringan, termasuk kulit, tendon, dan organ. Dengan pewarnaan kolagen secara selektif, pewarnaan *Masson's trichrome* memungkinkan penilaian fibrosis, jaringan parut, dan perubahan arsitektur jaringan ikat (Ryota, 2023).

## 2.7. *Rhizophora apiculata*

### 2.7.1. Taksonomi

Kingdom : Plantae  
Phylum : Streptophyta  
Class : Equisetopsida  
Subclass : Magnoliidae  
Order : Malpighiales  
Family : Rhizophoraceae  
Genus : *Rhizophora*  
Species : *Rhizophora apiculata* (Nisar, 2019).



**Gambar 2.12.** *Rhizophora apiculata* (Nisar, 2019).

Gambar 2.12 di atas merupakan gambar *Rhizophora apiculata*, salah satu jenis mangrove yang umum dijumpai di ekosistem hutan bakau. Daunnya berbentuk lonjong melebar (elips hingga lanset), dengan ujung meruncing dan permukaan yang tampak mengilap. Warna daun dominan hijau tua di bagian atas dan kehijauan lebih pucat di bagian bawah. Ciri khas lainnya adalah adanya bintik hitam kecil di permukaan bawah daun. Bentuk dan struktur daunnya ini berperan penting dalam menyesuaikan diri terhadap lingkungan payau, sekaligus membantu proses transpirasi dan ketahanan terhadap kadar garam tinggi (Winarno, 2020; Dahlan *et al.*, 2022).

### 2.7.2. Morfologi

Spesies *Mangrove Rhizophora apiculata* merupakan salah satu spesies terpenting di dalam ekosistem hutan Mangrove. *Rhizophora apiculata* memiliki kayu yang sangat keras, cepat tumbuh, mempunyai akar tunjang, jenis daun oposit, dan tinggi mencapai 15- 30 meter. *Rhizophora apiculata* mempunyai jenis bibit vivipar dimana

permukaan bawah daunnya berwarna hijau kekuningan (Lu *et al.*, 2022). Salah satu ciri khas dari *Rhizophora apiculata* yang berbeda dari jenis bakau lainnya ialah daunnya yang cenderung lebih kecil. Spesies Mangrove *Bruguiera cylindrica* juga merupakan salah satu tumbuhan mangrove yang dominan di ekosistem mangrove (Azhari, 2022).

### 2.7.3. Kandungan dan Manfaat

Potensi *Rhizophora apiculata* dalam pemanfaatannya tidak hanya dalam bidang biologis dan ekologis namun juga dalam bidang medis. Tumbuhan ini digunakan sebagai pengobatan tradisional sebagai obat pelangsing, antidiare, dan antimuntah. Beberapa penelitian melaporkan bahwa ekstrak spesies *Rhizophora* memiliki berbagai aktivitas farmakologi seperti antifungi, antibakteri, antiseptik, antiradang, antiulser, dan memiliki khasiat dalam penyembuhan luka (Sormin *et al.*, 2021).

Terdapat penelitian yang menunjukkan manfaat pengobatan dari ekstrak metabolit sekunder spesies *Rhizophora apiculata* karena aktivitas biologisnya. *Rhizophora apiculata* memiliki kandungan senyawa lyoniresinol-3 $\alpha$ -O- $\beta$ -arabinopyranoside, lyoniresinol-3 $\alpha$ -O- $\beta$ rhamnoside, dan afzelechin-3-O-L-rhamnopyranoside yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Pambudi dan Haryoto, 2022)

Kerusakan kulit dapat terjadi akibat paparan sinar matahari yang berkepanjangan. Kerusakan ini dibedakan menjadi dua kategori, yaitu kerusakan akut dan kerusakan kronis. Kerusakan kulit akut mencakup kondisi seperti *sunburn* dan *tanning*. *Sunburn* (eritema) adalah kelainan kulit yang ditandai dengan gejala nyeri dan rasa panas pada kulit, sedangkan *tanning* merupakan perubahan warna kulit menjadi lebih gelap akibat paparan sinar *ultraviolet* (UV) (Bower *et al.*, 2021). Kerusakan kulit kronis mencakup fenomena penuaan akibat paparan cahaya (*photo aging*), yang menyebabkan kulit menjadi kering, kasar,

dan mengalami perubahan pigmentasi. Radiasi *ultraviolet* juga dapat berkontribusi terhadap perkembangan keganasan pada kulit, yaitu kanker kulit, karena paparan sinar *ultraviolet* yang berkepanjangan dapat merusak struktur DNA, meskipun hal ini tergantung pada respons sistem imun individu. Kanker kulit dibagi menjadi dua kategori, yaitu melanoma dan non-melanoma. Selain itu juga kerusakan lainnya akibat paparan sinar *ultraviolet* yaitu eritema, dermatitis kontak, immunosupresi hilangnya elastisitas kulit, munculnya kerutan edema nyeri dan fotodermatosis. Kemerahan pada kulit (eritema atau *sunburn*) merupakan suatu bentuk inflamasi kulit yang biasanya menyebabkan area merah pada kulit yang terasa gatal dan perih (Minerva, 2019). Kerusakan kulit dapat dicegah dengan rutin memakai *sunscreen*.

*Sunscreen*, atau tabir surya, adalah zat aktif dalam bentuk sediaan topikal seperti krim atau losion yang berfungsi melindungi kulit dari radiasi *ultraviolet* (UV). Mekanisme kerja *sunscreen* adalah dengan menyerap atau memantulkan sinar *ultraviolet* (UV) sebelum mencapai lapisan kulit dan menghambat penetrasi sinar UV ke dalam kulit, sehingga mengurangi jumlah radiasi *ultraviolet* (UV) berbahaya yang mencapai target seluler (Bahashwan, 2024). *Sunscreen* atau tabir surya berfungsi dengan cara menyerap dan memantulkan sinar *ultraviolet* (UV) yang mengenai kulit. Tabir surya fisik (*sunblock*), seperti seng oksida atau titanium dioksida, bekerja dengan memantulkan radiasi *ultraviolet-A* (UV-A) dan *ultraviolet-B* (UV-B), sehingga dapat mencegah terjadinya *sunburn* dan penuaan dini pada kulit. Di sisi lain, tabir surya kimia (*sunscreen*), seperti oxybenzone, sulisobenzonate, dan octyl methoxy cinnamate, berfungsi dengan cara menyerap sinar *ultraviolet* dan melepaskan energi dalam bentuk sinar yang memiliki tingkat energi lebih rendah (Otaviasari dan Zulkarnain, 2017). *Sunscreen* memiliki beberapa jenis. Dua jenis *sunscreen* yang paling umum adalah *physical sunscreen* (alami) dan *chemical sunscreen* (buatan).

*Physical sunscreen* adalah jenis *sunscreen* yang mengandung mineral titanium dioksida dan seng oksida sebagai bahan aktif utama (Yamada *et al.*, 2020). *Physical sunscreen* juga mengandung bahan-bahan alami yang kaya akan senyawa seperti flavonoid dan fenolik yang memiliki potensi sebagai sumber tabir surya karena sifat perlindungan terhadap sinar ultraviolet (UV). Senyawa fenolik, termasuk flavonoid, dapat berperan sebagai tabir surya alami karena struktur molekulnya yang memiliki cincin aromatik mampu menyerap sinar *ultraviolet-A* (UV-A) dan *ultraviolet-B* (UV-B) dalam rentang panjang gelombang 200–400 nm. *Sunscreen* alami sering kali memanfaatkan berbagai bahan alami seperti *zinc oxide*, *titanium dioxide*, minyak biji raspberry merah, minyak biji wortel, daun iler, ekstrak tanaman jagung, dan juga mangrove hitam (*Rhizophora mucronata*) sebagai komponen utamanya (Mansuri *et al.*, 2021).

*Chemical sunscreen* adalah jenis *sunscreen* yang mengandung senyawa organik berbasis karbon seperti *oxybenzone*, *octinoxate*, *octisalate*, dan *avobenzene*. Formulasi tabir surya kimia biasanya berbasis alkohol, lipofilik, atau kombinasi keduanya, yang dapat memfasilitasi penyerapan zat aktif ke dalam stratum korneum (Yamada *et al.*, 2020). *Sunscreen* jenis ini melindungi kulit dengan cara menyerap sinar ultraviolet (UV) dan mengubahnya menjadi panas yang kemudian dibebaskan dari kulit. Karena teksturnya yang ringan, *chemical sunscreen* mudah diaplikasikan dan cocok untuk digunakan setiap hari (Widhihastuti, 2024).

Salah satu tanaman yang berpotensi untuk dijadikan *sunscreen* alami ialah *Rhizophora apiculata* yang mengandung banyak antioksidan yang bermanfaat bagi tubuh (Mustofa dan Kamali, 2022). Tanaman *Rhizophora apiculata* memiliki kandungan senyawa aktif biologis karena kemampuannya beradaptasi pada lingkungan dengan kadar

garam tinggi. Berbagai bagian dari tanaman bakau, mulai dari akar, daun, batang, hingga kulit batangnya dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat karena kandungan zat aktifnya. Tumbuhan ini mengandung senyawa-senyawa seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, steroid, saponin, dan tanin yang bermanfaat bagi tubuh (Wardina *et al.*, 2023).

Hasil uji fitokimia senyawa pada *Rhizophora apiculata* menunjukkan adanya flavonoid, alkaloid, triterpenoid, steroid, saponin, glikosida, tanin, pigmen karoten, dan asam pyroligneous (Wardina *et al.*, 2023). Kulit batang *Rhizophora apiculata* menghasilkan tanin yang digunakan sebagai sumber antioksidan alami (Khairun dan Desty, 2018). Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa metabolit sekunder pada *Rhizophora apiculata* memiliki efek antiviral, antialergi, dan antimikroba karena adanya kandungan antioksidan yang melimpah (Mustofa *et al.*, 2019). Kandungan antioksidan tersebut banyak ditemukan di berbagai bagian tanaman bakau, termasuk daun, akar, dan batang, dengan kadar antioksidan tertinggi terdapat pada bagian kulit batangnya (Mustofa *et al.*, 2022).

Tanaman *Rhizophora apiculata* menunjukkan potensi sebagai sumber antioksidan alami. Ekstrak daun *Rhizophora apiculata* memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan, dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar  $96.68 \pm 0.58 \mu\text{g/mL}$  pada konsentrasi DPPH  $50 \mu\text{M}$  dan kandungan total fenol mencapai  $3646.53 \pm 7.00 \text{ mg GAE/g}$ . Aktivitas antioksidan ini disebabkan oleh kemampuannya untuk mendonasikan atom hidrogen atau elektron dalam reaksi dengan radikal DPPH. Ekstrak metanol dari daun *Rhizophora apiculata* menunjukkan kemampuan antioksidan yang lebih kuat dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar  $85.999 \pm 0.1483 \text{ ppm}$ , yang disebabkan oleh kandungan senyawa seperti flavonoid, tanin, dan fenolik yang berfungsi sebagai donor proton untuk menstabilkan radikal bebas. Senyawa fenolik dapat menghentikan reaksi berantai radikal dan mendonorkan atom hidrogennya, menghasilkan radikal

bebas yang lebih stabil (Wardina *et al.*, 2023). Beberapa bahan yang terkandung dalam *Rhizophora apiculata* seperti flavonoid dan tanin dapat dijadikan sebagai bahan *sunscreen*.

Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak daun *Rhizophora apiculata* dapat digunakan sebagai sumber obat antibakteri alami karena mengandung senyawa fenolik yang tinggi, terutama asam fenolat dan turunan flavonoid (Audah *et al.*, 2022) Terdapat juga penelitian yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* mampu melindungi arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipaparkan asap rokok (Mustofa dan Alfa, 2019).

Tanaman *Rhizophora apiculata* berpotensi sebagai antibakteri pada bakteri patogen penyebab penyakit, antifungi, antidiabetes, antikanker, antioksidan yang bermanfaat dalam efek protektif pada hepar, pankreas, ginjal, testikuler, dan jantung. Bagian yang paling berpotensi pada tanaman *Rhizophora apiculata* adalah daun. Selain itu, *Rhizophora apiculata* juga memiliki efek sebagai biolarvasida. Pengembangan tanaman *Rhizophora apiculata* dalam nanoteknologi dibuktikan dengan diformulasikan nanopartikel perak yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi, hepatoprotektif, dan memiliki aktivitas percepatan penyembuhan luka. Pemilihan pelarut pada ekstrak daun *Rhizophora apiculata* juga mempengaruhi efek dari tanaman *Rhizophora apiculata*. Kandungan *Rhizophora apiculata* yang berpotensi sebagai tanaman fitofarmaka yaitu terdapat kandungan flavonoid, glikosida, fenol, saponin, tanin, terpenoid, alkaloid mome inositol, asam pyroligneous (Wardina, 2023).

## **2.8. Mekanisme *Rhizophora apiculata* sebagai *sunscreen***

Mekanisme *Rhizophora apiculata* sebagai *sunscreen* alami diantaranya tanaman ini menghasilkan senyawa fenolik seperti flavonoid dan tanin dalam

jumlah tinggi, terutama di bagian daun dan kulit batang. Flavonoid berfungsi menyerap dan memantulkan sinar UV (terutama UV-B), sehingga mencegah kerusakan sel. Peran tanin adalah senyawa antioksidan kuat yang juga berfungsi sebagai pelindung dari radiasi. Selain menyerap sinar UV, tanin juga mengurangi stres oksidatif akibat paparan sinar matahari (Othman *et al.*, 2020). Lapisan epidermis Daun yang Tebal dan Kutikula Lilin dengan daunnya memiliki kutikula tebal dan lilin (*wax coating*) yang memantulkan sebagian sinar matahari. Struktur ini juga mencegah penguapan berlebih sekaligus menghambat penetrasi sinar UV. Produksi antioksidan sebagai respons terhadap paparan sinar UV, *Rhizophora apiculata* meningkatkan produksi enzim dan molekul antioksidan (seperti superoksida dismutase dan peroksidase). Antioksidan ini membantu mengatasi radikal bebas yang merusak sel akibat sinar UV (Mutik, 2022).

Peran pigmen seperti Antosianin, Beberapa bagian tanaman mungkin menghasilkan pigmen antosianin, yang juga menyerap sinar UV dan memberikan perlindungan tambahan. Karena kandungan bioaktifnya, ekstrak dari daun atau kulit batang *Rhizophora apiculata* berpotensi digunakan dalam formulasi *sunscreen* alami untuk manusia (Kalasuba *et al.*, 2023).

## **2.9. Gambaran Hewan Coba Tikus**

### **2.9.1. Definisi**

Tikus termasuk famili Muridae, subfamili Murinae. Tikus peliharaan berasal dari tikus coklat atau tikus Norwegia (*Rattus norvegicus*). Tikus adalah hewan omnivora, aktif di malam hari, dan bersifat komunal ditempatkan dengan baik dalam kelompok campuran yang terdiri dari beberapa jantan dan betina.



**Gambar 2.13** *Rattus norvegicus* (Qaid Al-Hajj, 2016).

Gambar 2.13 di atas adalah gambar tikus jantan putih *Rattus norvegicus*. Gambar tersebut menunjukkan *Rattus norvegicus* strain Sprague Dawley, yaitu jenis tikus jantan berwarna putih yang umum digunakan sebagai hewan uji dalam penelitian laboratorium. Tikus ini memiliki tubuh berukuran sedang, bulu halus berwarna putih polos, mata merah muda, serta ekor panjang tanpa bulu. Karakteristik tersebut memudahkan peneliti dalam observasi fisiologis dan perlakuan uji. *Rattus norvegicus* strain Sprague Dawley dipilih karena sifatnya yang jinak, mudah dikendalikan, dan memiliki respons biologis yang konsisten, sehingga sering digunakan dalam riset biomedis, toksikologi, maupun uji efektivitas bahan aktif (Sari *et al.*, 2020; Prakoso dan Rahmah, 2022).

### 2.9.2. Taksonomi

*Rattus norvegicus*, atau lebih dikenal sebagai tikus coklat atau Norway rat, merupakan salah satu spesies hewan pengerat yang banyak digunakan dalam penelitian biomedis. Secara taksonomi, hewan ini termasuk dalam Kingdom Animalia, yaitu kelompok makhluk hidup multiseluler yang bersifat heterotrof, bergerak aktif, dan memiliki sistem organ yang kompleks (Smith *et al.*, 2020). Hewan-hewan dalam kerajaan ini mencakup hampir semua jenis hewan yang dikenal dalam

kehidupan sehari-hari.. Pada tingkatan Filum, *Rattus norvegicus* termasuk dalam Chordata, yaitu hewan yang memiliki notokorda (struktur seperti tulang punggung) setidaknya pada fase embrio. Filum ini juga mencakup semua vertebrata seperti ikan, burung, reptil, amfibi, dan mamalia. Keberadaan kolom vertebra merupakan ciri khas penting dari filum ini (Howe *et al.*, 2021).

Selanjutnya, pada tingkat Kelas, spesies ini dikategorikan sebagai Mamalia (Mammalia). Mamalia dicirikan oleh adanya kelenjar susu pada betinanya, yang berfungsi untuk menyusui anak. Mamalia juga memiliki rambut atau bulu dan mempertahankan suhu tubuh secara konstan (homoioterm) (Puckett *et al.*, 2020). Dalam sistem klasifikasi berikutnya, *Rattus norvegicus* tergolong dalam Ordo Rodentia, yaitu kelompok hewan pengerat. Ciri utama ordo ini adalah keberadaan sepasang gigi seri atas dan bawah yang tumbuh terus-menerus dan digunakan untuk mengerat berbagai bahan, baik alami maupun buatan (Li *et al.*, 2024)

Spesies ini termasuk dalam Famili Muridae, yaitu famili tikus-tikusan yang merupakan kelompok terbesar dalam ordo Rodentia. Anggotanya tersebar di seluruh dunia dan hidup di berbagai habitat, termasuk daerah pemukiman manusia. Famili ini memiliki peran penting dalam ekosistem dan juga dalam bidang riset (Modlinska dan Pisula, 2020). Lebih lanjut, *Rattus norvegicus* berada dalam Subfamili Murinae, yang mencakup tikus sejati (*true rats and mice*). Subfamili ini mencakup tikus-tikus yang lebih adaptif terhadap lingkungan manusia dan memiliki relevansi penting dalam ilmu biomedis (Cohen dan Ho, 2023).

Genus dari tikus ini adalah *Rattus*, yakni sekelompok tikus besar dengan ukuran tubuh relatif besar, ekor panjang, serta kemampuan adaptasi tinggi. Tikus-tikus dalam genus ini sering ditemukan di daerah perkotaan dan telah digunakan dalam berbagai uji laboratorium (Shah

*et al.*, 2023). Akhirnya, pada tingkat Spesies, *Rattus norvegicus* adalah tikus coklat yang paling umum digunakan dalam penelitian. Tikus ini dipilih karena sifatnya yang jinak, siklus hidup yang pendek, dan kemiripan fisiologis tertentu dengan manusia, menjadikannya model hewan yang ideal dalam studi farmakologi, toksikologi, dan genetika (Wati, 2024).

Tabel 2.1 Taksonomi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Kingdom	Animalia
Filum	Chordota
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodensia
Famili	Muriade
Sub Famili	Muriane
Genus	Rattus
Spesies	<i>Rattus norvegicus</i>

Sumber: (Wati, 2024).

### 2.9.3. Penilaian

Tikus memiliki berat badan 150–600 gram dengan panjang badan 18–25 cm, dimana badan dan kepala tikus lebih pendek daripada ekor, hidung, dan telinga. Tikus *Rattus norvegicus* salah satu spesies paling populer di dunia karena kemampuan beradaptasinya pada berbagai macam kondisi iklim dengan beragam kebiasaan makan yang sangat dibantu oleh indra penciuman, pendengaran, dan sentuhan. Karakteristik mengenai parameter dan fisiologi *Rattus norvegicus* secara umum dapat dilihat pada **Tabel 2.2** (Wati, 2024).

Tabel 2.2 Parameter Normal Tikus

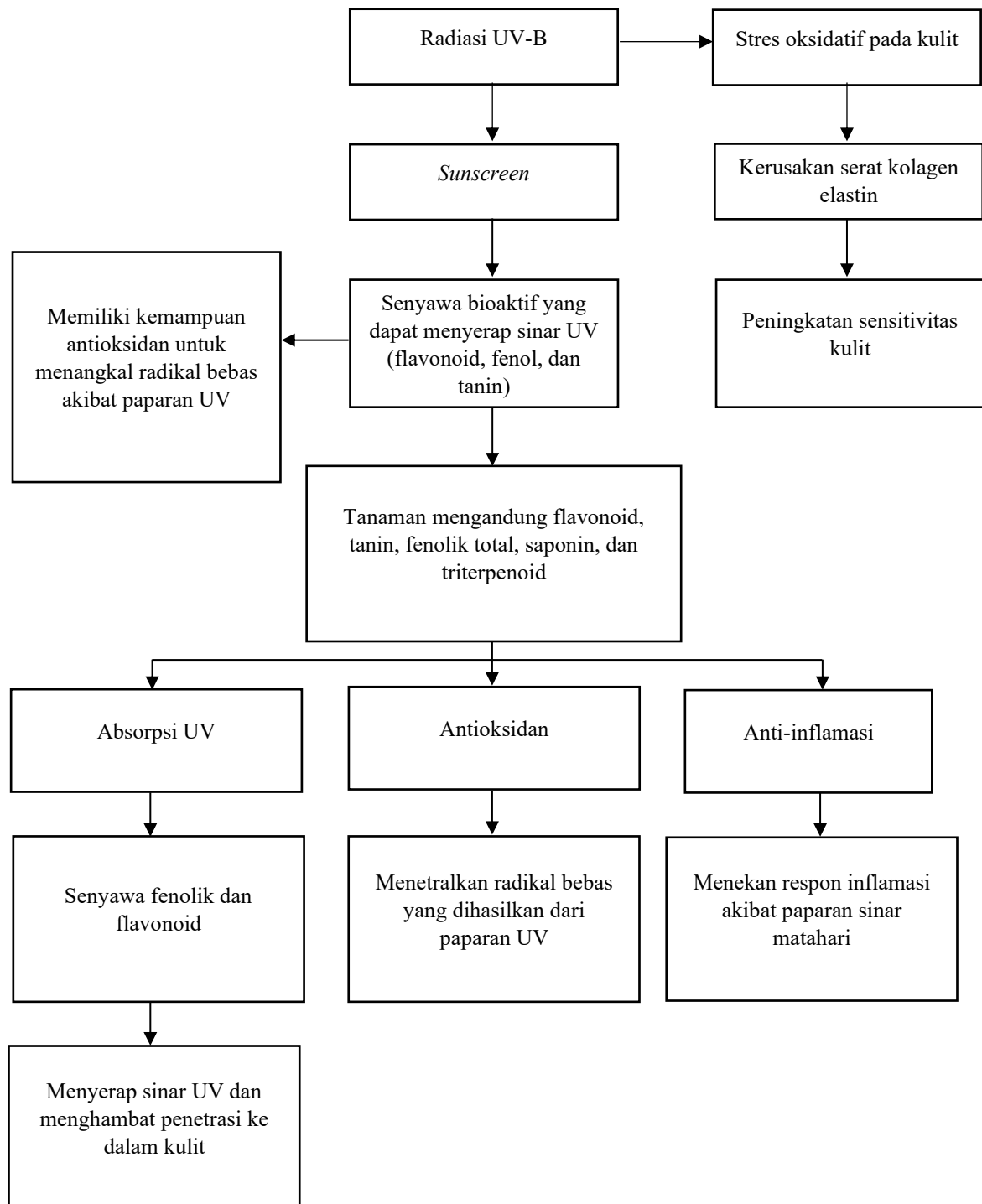
<b>Karakteristik</b>	<b>Parameter Normal</b>
Berat Badan	Jantan 300-500g, Betina 200-300g
Suhu tubuh	37°C
Konsumsi air harian	10-12 ml/100 g BB
Konsumsi makanan harian	10 g/100 g BB
Rentang Hidup	2,5-3,5 tahun
Volume darah	54,3 ml/kg
Tekanan darah	105-114 mmHg
Sistolik	116-145 mmHg
Diastolik	76-97 mmHg
Dentang jantung	250-450/menit
Laju pernafasan	70-115/menit
Volume tidal	0,2-0,3 ml/100g
Volume urine	5,5-6,2 ml/24 jam/100 g
BUN	<20mmol/L

**Sumber:** (Wati, 2024).

Karena ukuran yang kecil, pengambilan darah pada tikus bisa berisiko. Pengambilan darah sering dilakukan ditunda sampai kondisi hewan stabil. Sebelum mengumpulkan sampel, volume sampel yang diperlukan untuk pengujian yang bersangkutan dan volume darah maksimum yang dapat ditampung dengan aman diperoleh dari pasien harus diketahui (Puckett *et al.*, 2020). Pastikan dari laboratorium apa dan jenis sampel (misalnya plasma atau serum) dan volume minimum yang diperlukan untuk pengujian tertentu. Volume darah sebagian besar hewan pengerat kira-kira 6% sampai 7% dari total berat badan 85 gram (Frohlich, 2020).

## 2.10. Kerangka Teori

Penelitian ini bertujuan untuk meneliti potensi *Rhizophora apiculata* sebagai tabir surya. *Rhizophora apiculata* kami duga dapat dikembangkan menjadi tabir surya. Adapun kerangka teorinya sebagai berikut:



Gambar 2.14 Kerangka Teori

Paparan radiasi sinar *ultraviolet* B (UV-B) dapat menimbulkan dampak negatif pada kulit. Secara biologis, radiasi UV-B akan memicu stres oksidatif pada jaringan kulit, yang kemudian dapat menyebabkan kerusakan pada serat kolagen dan elastin (Oktaviasari dan Zulkarnain, 2017). Akibatnya, struktur dermis terganggu sehingga terjadi peningkatan sensitivitas kulit serta penurunan elastisitas kulit, yang merupakan tanda-tanda awal dari penuaan dini dan kerusakan kulit kronis. Sebagai salah satu bentuk proteksi terhadap efek merugikan dari radiasi UV-B, digunakanlah *sunscreen* yang mengandung senyawa bioaktif. (Mansuri *et al.*, 2021). Senyawa ini memiliki kemampuan untuk menyerap sinar UV dan mencegah penetrasi sinar tersebut ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam. Contoh senyawa bioaktif tersebut meliputi flavonoid, fenol, dan tanin, yang umumnya berasal dari bahan alam salah satunya tanaman (Vittaya dan Chalad, 2017).

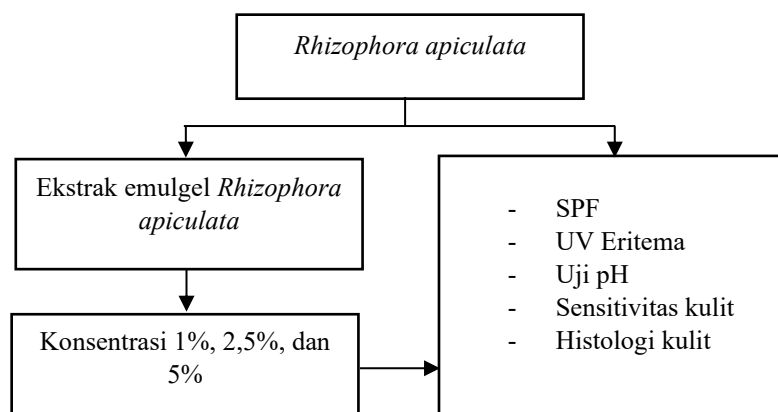
Tanaman ini diketahui mengandung berbagai komponen bioaktif seperti flavonoid, tanin, fenolik total, saponin, dan triterpenoid. Komponen ini berperan dalam tiga mekanisme utama, yaitu:

1. Absorpsi UV: Senyawa fenolik dan flavonoid mampu menyerap sinar UV dan secara efektif menghambat penetrasi sinar ke dalam kulit, sehingga mengurangi risiko kerusakan DNA dan jaringan ikat di bawah epidermis.
2. Antioksidan: Senyawa-senyawa ini memiliki kemampuan antioksidan yang tinggi, yang bekerja dengan cara menetralkan radikal bebas yang dihasilkan akibat paparan sinar UV. Radikal bebas ini jika tidak dikendalikan dapat merusak sel-sel kulit dan mempercepat proses penuaan serta meningkatkan risiko mutasi seluler.
3. Anti-inflamasi: Komponen bioaktif dalam tanaman juga memiliki efek antiinflamasi, yang bekerja dengan cara menekan respons inflamasi akibat paparan sinar matahari. Mekanisme ini penting untuk mencegah munculnya eritema (kemerahan), edema, dan kondisi inflamasi kronis pada kulit.

Secara keseluruhan, senyawa bioaktif dari tanaman ini tidak hanya bekerja sebagai pelindung fisik dari sinar UV, tetapi juga memberikan perlindungan biologis melalui aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, yang secara sinergis mencegah kerusakan kulit akibat radiasi UV-B (Wardina *et al.*, 2023).

### 2.11. Kerangka Konsep

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi *Rhizophora apiculata* sebagai bahan aktif alami dalam sediaan topikal emulgel, khususnya dalam perlindungan kulit terhadap paparan sinar *ultraviolet* (UV). Tanaman *Rhizophora apiculata*, yang dikenal sebagai salah satu spesies mangrove, dipilih karena kandungan senyawa bioaktifnya, seperti flavonoid, tanin, dan senyawa fenolik yang telah diketahui memiliki sifat antioksidan, antiinflamasi, dan kemampuan menyerap sinar UV.



**Gambar 2.15.** Kerangka Konsep

Dalam penelitian ini, *Rhizophora apiculata* diekstraksi dan diformulasikan menjadi emulsi topikal, yang selanjutnya diuji dalam tiga variasi konsentrasi, yaitu 1%, 2,5%, dan 5%. Tujuan dari variasi konsentrasi ini adalah untuk menentukan konsentrasi optimal yang memberikan efek paling signifikan terhadap parameter kesehatan kulit yang diuji. Pengujian terhadap formulasi emulgel dilakukan dengan menggunakan beberapa parameter utama, antara lain:

1. *Sun Protection Factor* (SPF): untuk mengukur kapasitas perlindungan emulsi terhadap radiasi UV-B. Nilai SPF mencerminkan seberapa lama produk dapat melindungi kulit sebelum terjadi eritema.
2. Uji Eritema akibat UV: untuk mengevaluasi kemampuan formulasi dalam mencegah kemerahan pada kulit yang diinduksi oleh sinar UV, sebagai indikator efek proteksi dan antiinflamasi.
3. Uji pH: dilakukan untuk menilai kesesuaian pH emulsi dengan fisiologi kulit normal. Produk topikal ideal memiliki pH yang mendekati pH kulit (4,5–6,5) untuk mencegah iritasi
4. Sensitivitas kulit: untuk menilai ada tidaknya reaksi iritasi atau hipersensitivitas terhadap sediaan, sehingga memastikan keamanan penggunaannya. Histologi kulit: untuk mengamati perubahan struktural kulit secara mikroskopis setelah aplikasi emulsi, termasuk integritas epidermis, susunan serat kolagen, dan tanda-tanda inflamasi.

Melalui pendekatan ini, penelitian diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah mengenai efektivitas dan keamanan *Rhizophora apiculata* sebagai bahan aktif dalam produk *sunscreen* berbasis emulgel. Dengan demikian, *Rhizophora apiculata* berpotensi dikembangkan sebagai agen fotoprotektif alami, yang aman dan ramah lingkungan untuk penggunaan jangka panjang pada kulit.

## 2.12. Hipotesis

1. Ha : Terdapat pengaruh nilai *Sun Protection Factor* (SPF) dari emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*.  
H0 : Tidak terdapat pengaruh nilai *Sun Protection Factor* (SPF) dari emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*.
2. Ha : Terdapat pengaruh efek anti *ultraviolet* pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap penurunan diameter eritema pada kulit punggung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

H0 : Tidak terdapat pengaruh efek anti *ultraviolet* pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap penurunan diameter eritema pada kulit punggung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*

3. Ha : Terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap peningkatan jumlah pH kulit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

H0 : Tidak terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap peningkatan jumlah pH kulit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

4. Ha : Terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap sensitivitas kulit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

H0 : Tidak terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap sensitivitas kulit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

5. Ha : Terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap gambaran histopatologi kepadatan kolagen pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

H0 : Tidak terdapat efek pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap gambaran histopatologi kepadatan kolagen pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b*.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik murni (*true experimental laboratory research*) dengan menggunakan rancangan *Post-Test Only Control Group Design*. Rancangan ini digunakan untuk mengetahui uji aktivitas tabir surya emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipapar sinar *ultraviolet-b* (Masturoh dan Anggita, 2018).

#### **3.2. Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **3.2.1. Waktu**

Penelitian ini dilaksanakan dalam kurun waktu 2 bulan dan dilakukan pada bulan Agustus hingga November 2025.

##### **3.2.2. Tempat**

Lokasi penelitian meliputi tempat tinggal dan perlakuan hewan uji di *Animal House* Fakultas Kedokteran Unila. Pengeringan sampel kulit batang *Rhizophora apiculata* dilakukan di Laboratorium Farmasetika Fakultas Kedokteran Unila dan Pembuatan Simplisia dilakukan di Laboratorium Biokimia Biomolekuler Fakultas Kedokteran Unila. Pembuatan ekstrak etanol 96% kulit batang *Rhizophora apiculata* dilakukan di Laboratorium Botani FMIPA Unila. Terminasi hewan uji, pembuatan preparat, dan pembacaan preparat histologi ginjal dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

### 3.3. Populasi dan Sampel

#### 3.3.1. Populasi

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) Jantan galur Sprague Dawley berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram yang diperoleh dari *Animal Vet* di Bogor yang bekerja sama dengan *IPB University*.

#### 3.3.2. Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley. Besar sampel dihitung dengan metode rancangan acak lengkap (RAL) yang dapat menggunakan rumus Federer yaitu sebagai berikut:

Rumus Federer:

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

Keterangan :

t = Jumlah kelompok perlakuan

n = Jumlah pengulangan atau jumlah sampel tiap kelompok

Berdasarkan rumus di atas, maka diperoleh estimasi besar sampel sebanyak:

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

$$(6-1)(n-1) \geq 15$$

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

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Dengan demikian didapatkan 6 kelompok penelitian dengan sampel tiap kelompok yaitu lebih dari sama dengan 4 ekor tikus ( $n \geq 4$ ). Maka jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 4 ekor tikus di setiap kelompok (Annisah *et al.*, 2018).

Untuk mencegah kekurangan sampel akibat *drop out* atau mati selama perlakuan, maka dilakukan pengoreksian rumus perhitungan yang melibatkan perkiraan jumlah sampel *drop out* yang diasumsikan sebesar 10% . Maka jumlah sampel (n) di setiap kelompok perlakuan setelah dikoreksi sebagai berikut:

$$N = n \times \frac{1}{(1 - f)}$$

$$N = 4 \times \frac{1}{(1 - 0,1)}$$

$$N = 4 \times \frac{1}{0,9}$$

$$N = 4 \times 1,11$$

$$N = 4,44 \approx 5$$

Jumlah sampel di setiap kelompok agar mencegah terjadinya *drop out* selama perlakuan adalah 5 sampel.

### 3.4. Kelompok Perlakuan

Kelompok perlakuan pada penelitian ini dibedakan menjadi enam kelompok seperti pada **Tabel 3** berikut:

Tabel 3. 1 Kelompok Perlakuan

No.	Kelompok	Perlakuan
1.	Kelompok Kontrol Normal (KN)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitium</i> , lalu diberi <i>emulgel based</i> kulit batang <i>Rhizophora apiculata</i> dan dipapar sinar <i>ultraviolet-b</i> 25 watt selama 24 jam dengan pengulangan setiap 4 jam.
2.	Kelompok Kontrol Positif (K+)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitium</i> , lalu diberi <i>sunscreen</i> standar dengan <i>Sun Protection Factor (SPF)</i> 45 dan dipapar sinar <i>ultraviolet-b</i> 25 watt selama 24 jam dengan pengulangan setiap 4 jam.
3.	Kelompok Kontrol Negatif (K-)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitium</i> , lalu dipapar sinar <i>ultraviolet-b</i> 25 watt selama 24 jam dengan pengulangan setiap 4 jam.
4.	Kelompok Perlakuan 1 (P1)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitium</i> , lalu diberikan emulgel ekstrak kulit batang <i>Rhizophora apiculata</i> dengan dosis 1% lalu dipapar sinar <i>ultraviolet-b</i> 25 watt selama 24 jam dengan pengulangan setiap 4 jam.
5.	Kelompok Perlakuan 2 (P2)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitium</i> , lalu diberikan emulgel ekstrak kulit batang <i>Rhizophora apiculata</i> dengan dosis 2,5% lalu dipapar sinar <i>ultraviolet-b</i> 25 watt selama 24 jam dengan pengulangan setiap 4 jam.
6.	Kelompok Perlakuan 3 (P3)	Kelompok tikus diberi pakan standar dan minum secara <i>ad libitium</i> , lalu diberikan emulgel ekstrak kulit batang <i>Rhizophora apiculata</i> dengan dosis 5% lalu dipapar sinar <i>ultraviolet-b</i> 25 watt selama 24 jam dengan pengulangan setiap 4 jam.

### 3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### 3.5.1. Kriteria Inklusi

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley
- b. Sehat (tidak tampak sakit, rambut tidak rontok dan tidak tampak kusam, gerak, dan aktivitas aktif)
- c. Berjenis kelamin jantan
- d. Berusia 2-3 bulan

- e. Berat badan 200-250 gram
- f. Tidak memiliki kelainan anatomis bawaan atau didapat

### 3.5.2. Kriteria Eksklusi

- a. Mati selama perlakuan
- b. Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah 1 minggu masa aklimatisasi (Dewi, 2019).

## 3.6. Alat dan Bahan

### 3.6.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam pembuatan ekstrak :

1. Mesin penggiling
2. Kertas saring
3. Labu erlenmeyer
4. Neraca analitik
5. Pipet ukur
6. *Rotatory evaporator*
7. Gelas Ukur

Alat yang digunakan selama perlakuan terhadap tikus:

1. Kandang tikus
2. Tempat makan dan minum tikus
3. Neraca elektronik dengan kapasitas/daya baca 3000gr/0.01gr
4. Lemari pendingin untuk menyimpan ekstrak
5. Sduit oral 1cc
6. Sduit oral 3cc
7. Alat Cukur Tikus
8. Alat bedah minor
9. *Handscoon* dan masker
10. Gelas ukur dan pengaduk
11. Kamera digital
12. Sinar *ultraviolet-b* (UV-B)
13. Alat sensitivitas (*skin patch test*)

14. Spektrofotometri
15. pH tester
16. Skoring

Alat yang digunakan dalam pembuatan preparat histologi dan pengamatan:

1. *Object glass* dan *cover glass*
2. Mikroskop
3. *Tissue cassette*
4. *Rotary microtome*
5. *Waterbath*
6. *Automatic tissue processor*
7. Kertas saring
8. *Paraffin dispenser*

Bahan yang digunakan dalam pembuatan ekstrak:

1. Kulit batang *Rhizophora apiculata*
2. Etanol 96%
3. Basis emulgel
4. Zink Okside

Bahan yang digunakan selama perlakuan terhadap tikus:

1. Pakan standar (pelet dan gabah)
2. Air minum
3. Sekam
4. *Sunscreen* gel standar SPF 50
5. Emulgel ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 1%, 2,5%, dan 5%

Bahan yang digunakan dalam pembuatan preparat:

1. Larutan *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10% untuk fiksasi
2. Cairan Alkohol kandungan 80%, 95%, dan Absolut untuk dehidrasi
3. Cairan *xylol* untuk *clearing*
4. Cairan parafin histoplast untuk *embedding* atau *impregnasi*
5. Pewarnaan *Masson's trichrome* untuk *staining*
6. Balsam kanada atau entelan

### 3.6.2. Bahan Penelitian

1. Hewan coba berupa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley. Hewan coba dicukur menggunakan alat cukur secara manual, emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* diaplikasi ke kulit yang telah dicukur secara topikal, aplikasikan *sunscreen* standar SPF 45 secara topikal, pakan standar dan minum PO secara *ad libitum*.
2. Bahan perlakuan berupa :
  - a. Pakan standar dan minum tikus
  - b. *Sunscreen* standar SPF 45
  - c. Emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata*
3. Bahan untuk tindakan terminasi berupa :
  - a. *Ketamine*
  - b. *Xylazine*
4. Bahan investigasi hasil penelitian berupa :
  - a. Preparat histologi kulit tikus
  - b. Reagen pemeriksaan histologi kulit tikus

### **3.7. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional**

#### **3.7.1. Variabel *Independent***

Variabel *Independent* : Emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* konsentrasi 1%, 2,5 % , 5%,basis emulgel, *sunscreen* standar SPF 45

#### **3.7.2. Variabel *Dependent***

Nilai SPF, eritema, nilai pH, sensitivitas kulit, histologi kulit.

#### **3.7.3. Definisi Operasional**

Agar memudahkan penjelasan dan memperlihatkan variabel -variabel yang terlibat dalam penelitian ini, maka diberikan definisi operasional seperti pada **Tabel 4**.

Tabel 3.2 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Emulgel ekstrak kulit batang <i>Rhizophora apiculata</i>	Ekstrak kulit batang <i>Rhizophora apiculata</i>	Neraca	Menimbang ekstrak kulit batang <i>Rhizophora apiculata</i> dengan gelas objek dan pipet	Didapatkan emulgel ekstrak kulit batang <i>Rhizophora apiculata</i> dengan dosis 1%, 2,5%, dan 5%	Kategori k
SPF	Tingkat kemampuan suatu produk (biasanya <i>sunscreen</i> ) dalam melindungi kulit dari radiasi UV-B penyebab eritema	Spektrofotometer UV (in vitro) - sinar UV-B lamp	Mengukur dengan cara menghitung hasil spektrofotometer dengan menggunakan rumus	Nilai SPF (misal: SPF 15, SPF 30)	Rasio
				$SPF = CF \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times A(\lambda)$	
Eritema	Reaksi kemerahan pada kulit akibat paparan radiasi <i>ultraviolet</i> , khususnya UV-B	UV lamp (sumber paparan), kamera, skala eritema 0-4, jangka sorong	Mengamati intensitas dan luas area eritema setelah paparan UV-B	Tingkat eritema Skor 0 = Tidak ada eritema pada luas area yang dicukur 40 mm Skor 1 = Sangat sedikit eritema pada luas area yang dicukur 40 mm dan kemerahan hilang pada area terbuka dengan waktu <1 menit Skor 2 = Jelas eritema pada luas area yang dicukur 40 mm dan kemerahan hilang pada area terbuka dengan waktu >2 menit-<5 menit Skor 3 = Sedang sampai eritema berat pada luas area yang dicukur 40 mm dan kemerahan hilang pada area terbuka dengan waktu >5 menit <10 menit Skor 4 = Membentuk plak pada luas area yang dicukur 40 mm dan kemerahan menetap tanpa menghilang di area terbuka	Ordinal

pH	Derajat keasaman permukaan kulit yang memengaruhi fungsi <i>barrier</i> kulit	Skin pH meter	Mengukur nilai pH permukaan kulit pada area yang telah diberi perlakuan	Nilai pH	Interval
Sensitivitas kulit	Respon kulit terhadap bahan tertentu yang menimbulkan iritasi, kemerahan, gatal, atau gejala lainnya	Patch test kit	Melalui uji iritasi kulit seperti <i>Patch Test</i> atau <i>Draize Test</i>	Skor iritasi/sensitivitas 0: Tidak ada ketidaknyamanan atau sangat ringan, tikus normal, bergerak dan aktivitas aktif seperti biasanya, tampak kemerahan <3 menit di ruangan terbuka, tidak tampak edema dan tidak gatal. 1: Ketidaknyamanan ringan: tikus hiperaktif, tampak sedikit kemerahan dan tidak hilang >3menit-<5 menit, kulit bersisik dan kering 2: Ketidaknyamanan sedang: tikus aktif, kemerahan di seluruh area dan tidak hilang terbuka >5menit sampai dengan <10 menit, kulit kering dan gatal terlihat bintil-bintil kecil 3: Ketidaknyamanan berat: tikus berkurang keaktifannya, kemerahan di seluruh area dan tidak hilang di ruang terbuka >10 menit, terdapat edema	Ordinal
Histologi kulit	Gambaran mikroskopis dari struktur dan perubahan jaringan kulit, termasuk epidermis, dermis, dan inflamasi	Mikroskop, image j	Mengambil sampel kulit, dibuat preparat histologi, lalu diamati di bawah mikroskop pada lima lapang pandang dengan perbesaran 400 kali	Jarak antar kolagen diukur secara kuantitatif menggunakan image j diperoleh nilai jarak antar serat kolagen.	Nominal

### **3.8. Prosedur Penelitian**

#### **3.8.1. *Ethical Clearance***

Penelitian ini dimulai dengan mengajukan *Ethical Clearance* ke Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk mendapatkan izin etik penelitian menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague Dawley.

#### **3.8.2. Pengadaan Hewan Percobaan**

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague Dawley yang diperoleh dari *Animal Vet* di Bogor yang bekerja sama dengan IPB *University*.

#### **3.8.3. Aklimatisasi Hewan Percobaan**

Aklimatisasi atau adaptasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur Sprague Dawley dilakukan selama 7 hari di Animal House Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Sebelum diberi perlakuan, tikus dikelompokkan secara acak ke dalam 6 kandang dan sesuai jumlah kelompok perlakuan di dalam penelitian ini. Kandang ditutup dengan penutup yang terbuat dari kawat dan diberi sekam padi yang dicampur dengan sekam kayu di dasar kandang. Makanan tikus berupa pakan standar diletakkan dalam wadah makan tikus yang berupa batok kelapa dan minuman diberikan secara *ad libitum*. Kesehatan tikus diperhatikan setiap hari dari gerakan aktif dan ada tidaknya kerusakan pada tubuh tikus seperti rambut yang botak atau rontok. Kelembapan, suhu, pencahayaan, dan kebersihan lingkungan diperhatikan untuk memastikan kesehatan tikus hingga diterminasi (Agung, 2021).

### 3.8.4. Pembuatan Ekstrak Etanol Kulit Batang *Rhizophora apiculata*

Kulit batang *Rhizophora apiculata* sejumlah 10 kg diambil dari Wilayah KPH Gunung Balak di Kecamatan Pasir Sakti, Kota Lampung Timur, Provinsi Lampung (Mustofa dan Fahmi, 2021).

#### 3.8.4.1. Proses Pembuatan Simplisia

- 1) Kulit batang *Rhizophora apiculata* dicuci bersih dengan air kemudian dipotong-potong dan dikeringkan melalui proses penjemuran tanpa terkena sinar matahari secara langsung hingga kandungan air yang tersisa sedikit.
- 2) Kulit batang *Rhizophora apiculata* yang telah dijemur masuk ke dalam oven untuk dipanaskan dalam suhu 60° C agar kandungan air yang tersisa setelah penjemuran dapat menguap dan tekstur kulit batang *Rhizophora apiculata* semakin kering sehingga mudah untuk dihaluskan dengan mesin *chopper*.
- 3) Setelah kulit batang *Rhizophora apiculata* sudah dioven, kulit batang *Rhizophora apiculata* dihaluskan menggunakan mesin *chopper* sehingga terbentuk simplisia (Mustofa *et al.*, 2024).

#### 3.8.4.2. Proses Maserasi

- 1) Timbang sejumlah 1000 gr simplisia dan masukkan ke dalam gelas erlenmeyer yang berukuran 5 L
- 2) Masukkan etanol 96% sejumlah 4 L untuk melakukan perendaman dengan rasio 1 : 4 (1 kg simplisia dalam 4L etanol)
- 3) Dalam 6 jam pertama perendaman, dilakukan pengadukan sesekali kemudian diamkan selama 18 jam
- 4) Proses perendaman dilakukan selama 3 x 24 jam dengan sesekali pengadukan di setiap harinya

5) Setelah 3 x 24 jam perendaman, hasil campuran simplisia dan etanol 96% disaring dengan kertas saring untuk mendapatkan filtrat ekstrak (Mustofa dan Tarigan, 2023; Mustofa dan Dewi, 2023; Angraini *et al.*, 2023).

#### 3.8.4.3. Proses Evaporasi

- 1) Filtrat ekstrak yang didapat kemudian diuapkan dengan *rotary evaporator* dengan suhu 40°C hingga terbentuknya ekstrak kental
- 2) Untuk mengetahui massa jenis ekstrak, 1 ml ekstrak kental diambil menggunakan pipet kemudian didiamkan di atas gelas objek selama 24 jam dalam keadaan suhu ruang (Mustofa dan Fahmi, 2021; Mustofa dan Dewi, 2023; Angraini *et al.*, 2023).

Bila hasil sudah mengering, filtrat kering ditimbang menggunakan neraca sehingga didapatkan massa jenis sejumlah 0,7 gr/ml. Selain itu, volume ekstrak kental hasil evaporasi didapatkan sejumlah 150 ml. Ekstrak kental juga dihitung hasil rendemennya dengan rumus sebagai berikut (Angraini *et al.*, 2023):

$$\text{Rendemen ekstrak} = \frac{\text{Berat ekstrak yang diperoleh (gr)}}{\text{Berat sampel awal (gr)}} \times 100\%$$

#### 3.8.5. Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan untuk mengetahui secara kualitatif terhadap senyawa yang terkandung di dalam ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*. Senyawa yang diuji adalah alkaloid, flavonoid, saponin, tanin dan Fenol (Sirait dan Enriyani, 2021). Prosedur uji senyawa pada ekstrak dapat dilihat pada **Tabel 5**.

**Tabel 3.3.** Prosedur Uji Senyawa

<b>Jenis Uji</b>	<b>Perlakuan</b>	<b>Hasil bila (+)</b>
Alkaloid	1 ml sampel + 3 tetes kloroform + 3 tetes pereaksi Mayer	Terbentuk endapan putih
Flavonoid	1 ml sampel + 1 g serbuk Mg + 1 ml HCl pekat	Perubahan warna larutan menjadi warna kuning
Saponin	2 ml sampel + 10 ml aquades, kemudian dikocok selama 10 menit lalu biarkan selama 10 menit	Terbentuk buih/busa dan bertahan >10 menit
Tanin	1 ml sampel + 3 tetes larutan FeCl <sub>3</sub> 5%	Terbentuk warna biru tua atau kehitaman
Fenol	1 ml sampel + 3 tetes air panas + 3 tetes FeCl <sub>3</sub> 1%	Perubahan warna larutan menjadi warna hijau, biru, atau ungu

**Sumber:** (Sirait dan Enriyani, 2021).

### 3.8.6. Pembuatan Emulgel Ekstrak *Rhizophora apiculata*

#### 3.8.6.1. Alat Dan Bahan

Peralatan dan bahan yang digunakan yaitu timbangan analitik, obeng, *chopper*, ayakan, gelas ukur, *beaker glass*, corong *buchner*, *rotary evaporatory*, mortar dan samper, cawan porselen, viskometer Brookfield, pH meter, dan alat uji daya sebar dan daya lekat. Lalu untuk bahannya yaitu kulit batang *Rhizophora apiculata* kering, etanol 96% sebagai pelarut, dan komponen formulasi emulgel seperti *Carbopol 940*, propilen glikol, tween 80, span 80, metilparaben, propilparaben, trietanolamin (TEA), parafin cair, serta aquadest (Acnes *et al.*, 2024).

#### 3.8.6.2. Preparasi Ekstrak Etanol Kulit Batang *Rhizophora apiculata*

Kulit batang *Rhizophora apiculata* yang sudah dikeringkan dilakukan proses penggilingan hingga menjadi serbuk lalu diayak menggunakan ayakan mesh. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi, menggunakan pelarut etanol 96% dengan rasio 1:7 selama 3x24 jam. Filtrat dari hasil maserasi disaring, lalu dipekatkan menggunakan *rotary evaporatory* pada suhu 50-60 derajat celcius hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak ini kemudian disimpan dalam wadah tertutup pada suhu dingin 4 derajat celcius hingga siap digunakan dalam formulasi (Bakri *et al.*, 2024; Raharjo *et al.*, 2023).

#### 3.8.6.3 Prosedur Pembuatan Emulgel

Pembuatan emulgel ekstrak *Rhizophora apiculata* dibagi dalam 3 tahap, yaitu pembuatan komponen emulsi, pembuatan komponen gel, dan penggabungan komponen emulsi ke dalam gel. Tahap pertama pembuatan emulsi: fase air yang berisi campuran setostearil alkohol, natrium lauril sulfat, dan

aquadest diletakkan dalam cawan sedangkan fase minyak berisi *virgin coconut oil*, propilenglikol, dan ekstrak *Rhizophora apiculata* ke dalam cawan terpisah. Kemudian kedua fase diletakkan di atas penangas air pada suhu 60-70°C sampai larut. Selanjutnya masing-masing fase diaduk dengan menggunakan *homogenizer* kecepatan 200 rpm selama 10 menit. Kemudian fase minyak dicampur fase air, lalu diaduk dengan kecepatan 500 rpm selama 20 menit sampai kedua fase homogen lalu diberikan Zink Okside. Tahap kedua pembuatan gel, dengan cara mendispersikan karbopol 940 ke dalam air panas pada suhu 80-100°C. Kemudian campuran didiamkan selama 24 jam sampai karbopol 940 hingga terdispersi. Setelah itu campuran diaduk menggunakan homogenizer dengan kecepatan 500 rpm kemudian ditambahkan trietanolamin lalu diaduk selama 1 jam sampai gel transparan, setelah itu dimasukkan metil paraben dan propil paraben yang sebelumnya dilarutkan dalam etanol. Kemudian campuran diaduk dengan homogenizer kecepatan 500 rpm selama 5 menit sampai basis gel homogen. Tahap ketiga penggabungan emulsi ke dalam gel, dengan cara diaduk menggunakan homogenizer dengan kecepatan awal 200 rpm selama 10 menit, lalu kecepatan dinaikkan menjadi 400 rpm selama 5 menit, lalu 500 rpm selama 5 menit hingga terbentuk emulgel (Fuadah, 2019).

#### **3.8.6.4 Optimasi Basis Emulgel**

Optimasi basis dilakukan untuk memperoleh formula dasar gel yang stabil, nyaman digunakan, serta mampu membawa bahan aktif secara optimal ke permukaan kulit. Dalam penelitian ini, Karbopol 940 digunakan sebagai gelling agent karena memiliki viskositas yang baik, kestabilan tinggi, serta

kompatibilitas yang luas dengan bahan aktif alami maupun sintetis.

Proses optimasi diawali dengan pembuatan beberapa variasi konsentrasi karbopol 940, yaitu 0,5%, 1%, 1,5%, dan 2%. Setiap formula diuji karakteristik fisiknya meliputi uji organoleptik (warna, bau, konsistensi), pH, daya sebar, daya lekat, viskositas, dan stabilitas melalui uji *freeze-thaw*. Pembuatan basis emulgel dilakukan dengan mendispersikan Karbopol 940 dalam aquades hingga homogen, kemudian ditambahkan propilen glikol dan pengawet DMDM *hydantoin*. Fase emulsi dibuat dari parafin cair (fase minyak) dan Tween 80 (fase air), kemudian digabung dan dihomogenkan menggunakan ultra turrax dan diberi penambahan Zink Okside.

Berdasarkan hasil evaluasi, basis dengan konsentrasi Karbopol 940 sebesar 1% dipilih sebagai formula dasar karena menunjukkan stabilitas fisik terbaik: pH berada dalam kisaran 4,5–6,5 (pH kulit), daya sebar berada dalam rentang ideal (5–7 cm), daya lekat optimal (>1 detik), serta viskositas dalam kisaran sediaan semisolid (2000–4000 cPs). Basis ini kemudian digunakan sebagai dasar sediaan dalam formulasi emulgel ekstrak *Rhizophora apiculata*.

#### **3.8.6.5 Formulasi Emulgel Ekstrak *Rhizophora apiculata***

Setelah didapatkan basis emulgel optimal dengan menggunakan Karbopol 940 sebesar 1%, dilakukan formulasi sediaan emulgel ekstrak *Rhizophora apiculata* dengan tiga variasi konsentrasi bahan aktif, yaitu 5% (F1), 10% (F2), dan 15% (F3). Ekstrak *Rhizophora apiculata* dipilih karena memiliki kandungan flavonoid, tanin, dan triterpenoid yang berperan dalam proses penyembuhan luka melalui mekanisme

antiinflamasi, antioksidan, dan stimulasi regenerasi jaringan. Tiap formula mengandung bahan tambahan yang sama, terdiri dari Karbopol 940 sebagai gelling agent, propilen glikol sebagai humektan dan pelarut, parafin cair sebagai emolien, Tween 80 dan Span 80 sebagai emulgator, serta DMDM hydantoin sebagai pengawet. TEA (*Triethanolamine*) ditambahkan secukupnya untuk menyesuaikan pH serta memperkuat pembentukan gel. Kemudian, ditambahkan zink oksida sebagai bahan aktif *sunscreen*.

**Tabel 3.4.** Formulasi Emulgel

Komponen Bahan	Formulasi (%b/b)							Fungsi
	F0	F1	F2	F3	F4	F5	F6	
Ekstrak Kulit Batang <i>Rhizophora apiculata</i>	-	2,5	5	7,5	10	12,5	15	Zat aktif
Minyak (g)								
Propilen Glikol (g)	10	10	10	10	10	10	10	Humektan
Tween 80 (g)	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	Emulsifier (air)
Span 80 (g)	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	Emulsifier (minyak)
Parafin Cair (g)	10	10	10	10	10	10	10	Emolien
Karbopol 940 (g)	1	1	1	1	1	1	1	Gelling agent
DMDM Hydantoin (g)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	Pengawet
Trietanolamin (TEA) (g)	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	pH adjustment
Aquadest (g)	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	Pelarut
	100	100	100	100	100	100	100	

**Sumber:** (Istiqomah dan Akuba, 2021).

### 3.8.6.6 Evaluasi Karakteristik Fisikokimia Emulgel

Uji stabilitas fisik bertujuan untuk menilai kestabilan sediaan emulgel ekstrak *Rhizophora apiculata* terhadap berbagai parameter fisik selama periode penyimpanan tertentu. Stabilitas sediaan sangat penting agar bahan aktif tetap efektif dan sediaan tetap aman serta nyaman digunakan. Parameter

yang diamati meliputi organoleptik, pH, daya sebar, daya lekat, viskositas, dan uji *freeze-thaw*.

- Organoleptik : Evaluasi warna, bau, dan konsistensi dilakukan secara visual.
- Homogenitas : Sediaan harus menunjukkan distribusi bahan aktif yang merata tanpa partikel kasar.
- pH: Pengukuran pH dilakukan untuk memastikan kesesuaian dengan kulit, idealnya berada dalam rentang 4,5-6,5.
- Daya Sebar : Daya sebar ideal berada dalam rentang 5-7 cm, untuk memastikan kemudahan aplikasi.
- Daya Lekat : Diukur dalam detik, idealnya lebih dari 4 detik untuk menjamin lama kontak sediaan ke kulit.
- Viskositas : Diuji menggunakan viskometer untuk mengetahui konsistensi dan aliran sediaan. Standar viskositas emulgel berkisar 6.000-50.000 cP.
- Selain itu, evaluasi *freeze-thaw* yang terdiri dari uji pH, daya sebar, daya lekat dan uji viskositas selama 7 siklus. Satu siklus pada uji *freeze-thaw* yaitu 48 jam disimpan pada suhu 4 derajat celcius lalu disimpan pada suhu kamar.

### **3.8.7. Perhitungan Dan Pemberian Dosis Emulgel Kulit Batang *Rhizophora apiculata* Per Sekali Pemberian Dan Per Hari Secara Topikal**

Pemberian emulgel ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* dalam sehari adalah 4 jam sekali mempertimbangkan dengan jumlah pemberian yang sama per harinya seperti *sunscreen* standar.

Pemberian secara topikal mengikuti standar dosis aplikasi kulit sebesar 2 mg/cm<sup>2</sup> (berdasarkan ISO dan FDA dalam uji *sunscreen/topikal*),

atau mengacu pada volume dalam  $\mu\text{L}/\text{cm}^2$  jika bentuknya sediaan semi padat seperti emulgel.

Langkah Perhitungan Dosis

A. Tentukan Luas Area Aplikasi

Area yang umum digunakan pada tikus untuk aplikasi topikal (misalnya punggung yang dicukur):

Luas standar:  $4\text{ cm} \times 5\text{ cm} = 20\text{ cm}^2$

Berdasarkan referensi (OECD dan ISO), dosis topikal semi-padat seperti emulgel diberikan sebesar:

$2\text{ mg}/\text{cm}^2$  permukaan kulit per aplikasi  $\rightarrow$  Untuk  $20\text{ cm}^2$ :

$2\text{mg}/\text{cm}^2 \times 20\text{cm}^2 = 40\text{mg}$  per aplikasi

Pemberian topikal umumnya dilakukan 1–2 kali sehari

Jika  $1 \times$  per hari  $\rightarrow 40\text{ mg}/\text{hari}$

Jika  $2 \times$  per hari  $\rightarrow 80\text{ mg}/\text{hari}$

Emulgel 5% Kandungan bahan aktif = 5% dari 40 mg =  $0.05 \times 40\text{mg} = 2\text{mg}$  ekstrak

Emulgel 10% Kandungan bahan aktif = 10% dari 40 mg =  $0.10 \times 40\text{mg} = 4\text{mg}$  ekstrak

Emulgel 15% Kandungan bahan aktif = 15% dari 40 mg =  $0.15 \times 40\text{mg} = 6\text{mg}$  ekstrak (ISO, 2019; OECD, 2004).

### 3.8.8. Perhitungan Dan Pemberian Dosis *Sunscreen* Per Sekali

#### Pemberian Per Hari

Pemberian dosis *sunscreen* yang tepat adalah sekitar  $2\text{ mg}$  per  $\text{cm}^2$  kulit yang terpapar, dan penggunaannya perlu diulang setiap 3 hingga 4 jam, atau lebih sering jika diperlukan. Penggunaan yang cukup dan teratur dapat membantu memastikan perlindungan maksimal terhadap kulit dari kerusakan akibat sinar UV, yang berkontribusi pada pencegahan penuaan dini, kanker kulit, dan kerusakan lainnya (Marks dan Rennie, 2018)

Berdasarkan aturan umum, jumlah *sunscreen* yang dibutuhkan adalah sekitar 2 mg per cm<sup>2</sup> kulit yang akan dilindungi.

1. Sebagai contoh, untuk wajah dengan luas 600 cm<sup>2</sup>, maka dibutuhkan sekitar 1.2 gram *sunscreen* (600 cm<sup>2</sup> x 2 mg/cm<sup>2</sup> = 1200 mg = 1.2 gram).
2. Untuk tubuh bagian atas (misalnya 1500 cm<sup>2</sup>), dibutuhkan sekitar 3 gram *sunscreen* (1500 cm<sup>2</sup> x 2 mg/cm<sup>2</sup> = 3000 mg = 3 gram).

### 3.8.9. Cara Pengukuran Variabel

Berikut beberapa cara pengukuran variabel penelitian diantaranya yaitu cara mengukur nilai *Sun Protection Factor* (SPF), diameter eritema (*sunburn*), nilai pH, efek sensitivitas dan efek pemberian emulgel terhadap gambaran histopatologi kepadatan kolagen sebagai berikut:

#### 3.8.9.1. Cara Mengukur Nilai *Sun Protection Factor* (SPF)

##### a. Secara *In Vitro*

Penentuan SPF dilakukan secara *in vitro*. Ekstrak yang telah dilarutkan 96% etanol selanjutnya dilakukan pengukuran menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada dua rentang panjang gelombang yang berbeda, yaitu 293–318 nm untuk perhitungan persentase transmisi eritema (%Te) dan 323–373 nm untuk persentase transmisi pigmentasi (%Tp), dengan interval pengukuran setiap 5 nm. Blanko pengujian menggunakan blanko etanol p.a (Risman *et al.* 2022). Data absorbansi yang diperoleh kemudian dimasukkan ke dalam rumus perhitungan sesuai parameter yang digunakan sebagai berikut :

$$\%Te = \frac{\Sigma(TxF_e)}{\Sigma F_e}$$

$$\%Tp = \frac{\Sigma(TxFe)}{\Sigma Fe}$$

Keterangan :

Tp : Transmisi Pigmentasi

p = Transmisi pigmentasi

Fe = Fluks Eritema

Te = Transmisi Eritema

Fp = Fluks Pigmentasi

Untuk pengukuran Nilai SPF, larutan uji dan blanko diukur pada rentang panjang gelombang (290-320 nm) setiap interval (Rizki *et al.*, 2021). Kemudian dimasukkan dalam persamaan Mansur :

Keterangan rumus:

CF = *Correction Factor* (Faktor koreksi)

EE = *Erythremal Effect* (Spektrum efek eritema)

I = *Intensity* (Spektrum intensitas matahari)

Abs = Absorbansi Sampel

### 3.8.9.2 Perlakuan Pemaparan Sinar *Ultraviolet-b* Kepada Hewan Uji

Untuk mengkaji pengaruh paparan sinar *ultraviolet-b* (UVB) terhadap kulit punggung tikus putih galur Sprague Dawley, maka dilakukan perlakuan pemaparan sinar *ultraviolet-b* pada hewan uji. Perlakuan pemaparan sinar UVB menggunakan lampu *fluorescent* (UV-B) dengan jarak 10-20 cm berjumlah 1-2 buah lampu/*box* dengan watt 10-30 watt, satu *box* terdiri dari 5-10 tikus steril yang telah diaklimatisasi di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung (Swan *et al.*, 2024).



**Gambar 3. 1.** Wadah Tikus (Dokumentasi Pribadi)

Gambar 16 di atas menunjukkan wadah untuk tikus saat perlakuan pemaparan sinar *ultraviolet-b* kepada hewan uji. Satu box terdiri dari 5-10 tikus.



**Gambar 3.2.** Perlakuan Pemaparan Sinar *Ultraviolet-B* Kepada Hewan Uji (Swan *et al.*, 2024)

Gambar 17 di atas menunjukkan perlakuan pemaparan sinar *ultraviolet-b* kepada hewan uji yang dipapar selama 24 jam menggunakan lampu *fluorescent* sebesar 25 watt.

### 3.8.9.3. Diameter Eritema (*Sunburn*)

Secara *in vivo*

Tikus putih sebagai hewan uji dibagi kedalam 6 kelompok, dengan perlakuan masing-masing 5 tikus putih, sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol negatif : tidak diberi *sunscreen*, diberi UVB 25 watt dipapar selama 24 jam dan dilakukan pengulangan 4 jam sekali.
2. Kelompok kontrol positif : diberi *sunscreen* standar, UVB 25 watt dipapar selama 24 jam dan dilakukan pengulangan 4 jam sekali.
3. Kelompok kontrol normal : emulgel *base*, diberikan UVB 25 watt dipapar selama 24 jam dan dilakukan pengulangan 4 jam sekali.
4. Kelompok I : *sunscreen* ekstrak emulgel *Rhizophora apiculata* dosis 1% UVB 25 watt dipapar selama 24 jam dan dilakukan pengulangan 4 jam sekali.
5. Kelompok II : *sunscreen* ekstrak emulgel *Rhizophora apiculata* dosis 2,5% UVB 25 watt dipapar selama 24 jam dan dilakukan pengulangan 4 jam sekali.
6. Kelompok III : *sunscreen* ekstrak emulgel *Rhizophora apiculata* dosis 5% UVB 25 watt dipapar selama 24 jam dan dilakukan pengulangan 4 jam sekali.

Tikus uji dicukur rambut punggungnya dengan Panjang 4x4 cm pada hari sebelum melakukan perlakuan. Keesokan harinya, tikus uji diberikan senyawa uji di bagian yang telah dicukur sebanyak 1mL setiap 1,33cm. hewan uji dibiarkan kontak dengan larutan selama 1 jam untuk memastikan tidak terjadinya

iritasi setelah diaplikasikan larutan uji. Selanjutnya, hewan uji disinari dengan lampu fluorescent (UV-B) selama 24 jam dengan jarak 30 cm. selanjutnya amati eritema yang terbentuk dan hitung analisis menggunakan skoring.

Skor eritema :

Skor 0 = Tidak ada eritema pada luas area yang dicukur 40 mm

Skor 1 = Sangat sedikit eritema pada luas area yang dicukur 40 mm dan kemerahan hilang pada area terbuka dengan waktu <1 menit ;

Skor 2 = Jelas eritema pada luas area yang dicukur 40 mm dan kemerahan hilang pada area terbuka dengan waktu >2 menit sampai <5 menit ;

Skor 3 = Sedang sampai eritema berat pada luas area yang dicukur 40 mm dan kemerahan hilang pada area terbuka dengan waktu >5 menit sampai <10 menit ;

Skor 4 = Membentuk plak pada luas area yang dicukur 40 mm dan kemerahan tanpa menghilang di area terbuka

Data analisis menggunakan statistik One Way ANOVA (uji parametrik) kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey* (Risman *et al.*, 2022).

#### **3.8.9.4. Cara Mengukur Nilai pH**

Pengukuran nilai pH dilakukan sebelum dilakukan perlakuan (*pre-test*) dan setelah dilakukan (*post-test*) menggunakan pH meter. Pengukuran nilai pH dilakukan dengan cara menempelkan pH meter kepada bagian yang telah kita paparkan sinar *ultraviolet-b*. sebelumnya pH meter dikalibrasi terlebih dahulu, lalu tempelkan pH meter ke punggung hewan uji, dan terakhir lihat hasilnya. pH kulit tikus galur Sprague Dawley normalnya yaitu 4-5. Selanjutnya dilakukan analisis yang

bertujuan untuk mengetahui perbedaan pH antara enam kelompok data (*pre-post*) (Pertiwi *et al.*, 2021).

#### 3.8.9.5. Analisis Efek Sensitivitas

Pengukuran nilai sensitivitas menggunakan metode diagnostik kulit sensitif dengan cara uji reaktif sensori. Uji diagnostik sensorik menggunakan aplikasi bahan kimia seperti emulgel ekstrak 96% etanol *Rhizophora apiculata*, kemudian menilai intensitas gejala menggunakan skala analog visual (Daurte *et al.*, 2017).

Skala yang digunakan antara lain:

0: Tidak ada ketidaknyamanan atau sangat ringan, tikus normal, bergerak dan aktivitas aktif seperti biasanya, tampak kemerahan <3 menit, tidak tampak edema dan tidak gatal.

1: Ketidaknyamanan ringan: tikus hiperaktif, tampak sedikit kemerahan tampak kemerahan >3menit<5 menit, kulit bersisik dan kering

2: Ketidaknyamanan sedang: tikus aktif, kemerahan di seluruh permukaan kulit dan tidak hilang di area terbuka >5 menit, kulit kering dan gatal terlihat bintil-bintil kecil

3: Ketidaknyamanan berat: tikusberkurang keaktifannya, kemerahan di seluruh permukaan dan tidak hilang di area terbuka >10 menit, terdapat edema (Daurte *et al.*, 2017).

#### 3.8.9.6. Terminasi Hewan Coba

Tikus diterminasi dengan *euthanasia* dan *anesthesia* menggunakan *ketamine-xylazine*. Dosis yang digunakan dalam pemberian anastesi *ketamine-xylazine* adalah 50mg/kgBB dan 5mg/kgBB melalui *intraperitoneal* (IP) sehingga efektif dalam memberikan efek anastesi dengan durasi waktu 28 menit dan *onset* 3 menit. Setelah diberikan anastesi, tikus dilakukan

*euthanasia* dengan metode *cervical dislocation* sehingga tikus dapat dilakukan pembedahan abdomen untuk pengambilan sampel organ ginjal untuk pemeriksaan mikroskopis histologi ginjal. Pada akhirnya, bangkai tikus yang telah dilakukan anestesi *euthanasia* dikumpulkan dan dikuburkan (Struck *et al.*, 2011; Wellington *et al.*, 2013; Krissanti *et al.*, 2023).

### **3.8.9.7. Pembuatan Preparat dan Pengamatan Efek Pemberian Emulgel Terhadap Gambaran Histopatologi Kepadatan Kolagen**

Setelah hewan diuji coba menggunakan sinar *ultraviolet-b* selanjutnya dilakukan pembuatan preparat dan pengamatan histopatologi menggunakan mikroskop cahaya antara lain :

#### **a. Pembuatan Preparat Histopatologi Kulit Punggung Tikus dan Pewarnaan**

Pembuatan histopatologi pada organ kulit punggung tikus dilakukan dengan cara berikut :

##### **(a) Fiksasi**

Jaringan difiksasi dengan larutan *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10% dalam waktu 48 jam hingga konsistensi organ mengeras dan mudah untuk dijadikan sediaan irisan yang tipis. Tujuan fiksasi ini adalah untuk mempertahankan susunan jaringan agar seperti kondisi seperti waktu hidup.

##### **(b) Trimming**

Setelah jaringan terfiksasi, organ kulit selanjutnya dilakukan *trimming* setebal kurang lebih 0,5 cm. Lalu sampel tersebut dimasukkan ke dalam *tissue cassette* untuk dimasukkan ke dalam *automatic processor* untuk dilakukan dehidrasi, *clearing*, dan *embedding*.

##### **(c) Dehidrasi**

Tujuan proses ini yaitu untuk menghilangkan semua cairan yang terkandung dalam jaringan yang terfiksasi, lalu mengisinya dengan parafin atau zat lain untuk membuat sediaan. Dehidrasi dilakukan menggunakan alkohol dengan cara merendamnya.

(d) *Clearing*

*Clearing* atau penjernihan merupakan proses yang bertujuan untuk mengeluarkan alkohol dari jaringan yang telah dilakukan saat proses dehidrasi. Proses *clearing* dilakukan secara 2 tahapan dengan menggunakan reagen xylol.

Dasar dari proses ini adalah dengan dikeluarkannya alkohol dari jaringan, maka parafin yang akan digunakan dalam proses *embedding* dapat dilakukan karena apabila masih ada alkohol yang tertinggal di dalam jaringan, maka parafin tidak dapat masuk ke dalam jaringan sehingga menyebabkan jaringan sulit untuk dipotong dengan mikrotom.

(e) *Embedding* atau *impregnation*

*Embedding* adalah proses pengeluaran cairan pembening (*Clearing agent*) dalam hal ini *clearing agent* adalah xylol. Dasar dari proses ini adalah dengan adanya sisa xylol di dalam jaringan, maka xylol dapat mengkristal sehingga jaringan yang dipotong menggunakan mikrotom mudah untuk robek. Reagen yang digunakan dalam proses *embedding* adalah parafin histoplast.

(f) *Blocking*

Proses untuk memblok preparat agar dapat dipotong dengan mikrotom.

(g) *Mounting* (Pemotongan)

*Mounting* merupakan proses pemotongan preparat menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-5 $\mu$ m. Alat yang digunakan adalah *rotary microtome spencer*. Preparat yang telah dipotong kemudian diletakkan di *object glass* dan disimpan dalam inkubator dengan suhu 37°C selama 24 jam.

(h) *Staining* (Pewarnaan)

Proses pewarnaan jaringan sehingga jaringan dapat dikenali dan diamati dengan menggunakan mikroskop. Pewarnaan jaringan menggunakan sediaan pewarna *Masson's trichrome* sebagai berikut :

- 1) Jaringan diberi larutan *neutral red* 0,5% selama 5 menit kemudian dicuci dengan air mengalir selama 5 menit dan dibilas akuades.
- 2) Ditetaskan larutan *acid fuchsin* selama 5 menit dan dibilas akuades selama 5 menit
- 3) Jaringan diberi larutan *phosphomolybdic acid* selama 5 menit dengan kelebihan larutan dapat dibuang
- 4) Jaringan diberi larutan *methyl blue* selama 2-5 menit dan dicuci menggunakan akuades selama 5 menit.
- 5) Larutan terakhir yang diberikan pada jaringan adalah asam asetik 1% selama 2 menit dilanjutkan dengan dehidrasi alkohol (Frieda *et al.*, 2022).

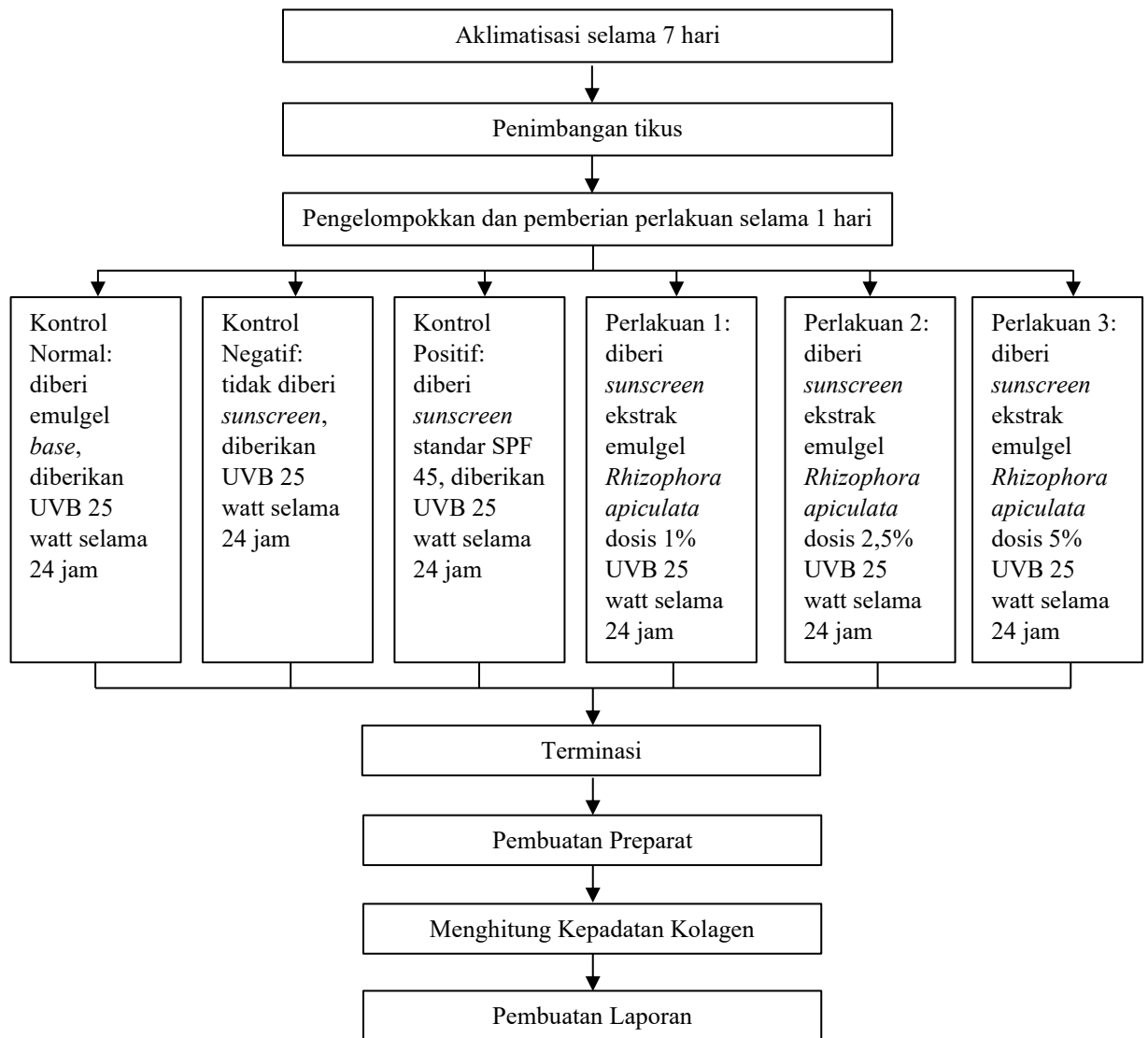
b. Pengamatan Histopatologi

Pengamatan histopatologi kulit menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x dengan lima lapang berbeda dan dipilih secara acak. Bertujuan untuk melihat struktur dan morfologi dari sel-sel terutama sel kolagen yang ada pada

masing-masing spesimen kulit yang dipapar sinar UVB pada kelompok kontrol dan perlakuan (Marpaung, 2021).

Pengukuran kepadatan kolagen pada sediaan histopatologi dilakukan secara kuantitatif menggunakan metode analisis gambar digital (Histomorfometri) dengan perangkat lunak image j ( National Institute of Health,USA). Pengukuran ini dilakukan untuk memperoleh data jarak antar kolagen yang mempresentasikan tiap kelompok perlakuan. Setelah kolagen tersegmentasi, dilakukan analisis menggunakan “analyze practice”. Lalu nilai jarak tersebut di olah kembali menggunakan spss (Nugrahaningsih et al., 2022).

### 3.9. Alur Penelitian



**Gambar 3. 3.** Alur Penelitian

Kontrol normal : menggunakan emulgel base, diberikan UVB 25 watt selama 24 jam

Kontrol negatif - : tidak diberi *sunscreen*, diberikan UVB 25 watt selama 24 jam

Kontrol positif + : diberi *sunscreen* standar SPF 45, diberikan UVB 25 watt selama 24 jam

Perlakuan 1 (P1) : diberi *sunscreen* ekstrak emulgel *Rhizophora apiculata* dosis 1% UVB 25 watt selama 24 jam

Perlakuan 2 (P2) : diberi *sunscreen* ekstrak emulgel *Rhizophora apiculata* dosis 2,5% UVB 25 watt selama 24 jam

Perlakuan 3 (P3) : diberi *sunscreen* ekstrak emulgel *Rhizophora apiculata* dosis 5% UVB 25 watt selama 24 jam

Sesuai dengan Gambar 21, penelitian ini menggunakan 6 kelompok tikus dengan setiap kelompok terdiri atas 5 tikus. Tikus dilakukan aklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari untuk memastikan terhadap kondisi kesehatan dan berat badan tikus agar dapat digunakan sesuai dengan kriteria penelitian. Selain itu, aklimatisasi juga berguna untuk proses adaptasi tikus dengan lingkungan barunya (Agung, 2021).

### 3.10. Analisis Data

Analisis statistik untuk mengolah data yang diperoleh menggunakan program komputer. Data hasil penelitian menggunakan analisis bivariat. Pertama dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* karena sampel berjumlah  $\leq 50$ . Jika nilai  $p \geq 0,05$  maka data terdistribusi normal. Jika nilai  $p < 0,05$  maka data tidak terdistribusi normal (Dahlan, 2020).

Jika data penelitian terdistribusi normal, maka berikutnya dilakukan uji homogenitas varians untuk mengetahui apakah kedua kelompok sampel memiliki kesamaan karakteristik (homogen) atau tidak. Dalam penelitian ini, pengujian homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Pemilihan *Levene's Test* berdasar pada desain penelitian yang memiliki data dengan jumlah kelompok lebih dari dua. Jika nilai  $p \geq 0,05$  maka varians data penelitian adalah sama. Jika nilai  $p < 0,05$  maka varians data penelitian tidak sama (Putra *et al.*, 2019). Apabila uji normalitas menunjukkan data terdistribusi normal dan uji varians adalah sama, maka syarat penggunaan uji parametrik *One Way Anova* terpenuhi.

Jika hasil uji parametrik *One Way Anova* terdapat perbedaan bermakna dengan menunjukkan hasil data signifikan  $p < 0,05$  maka dilanjutkan dengan analisis

*Post-Hoc Tukeys Honestly Significant Difference* (HSD) untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang berbeda secara signifikan. Uji *Post-Hoc Tukeys HSD* menguji ada tidaknya ketidaksamaan antara rata-rata kelompok perbandingan (Mardhotillah *et al.*, 2021).

Jika data tidak terdistribusi normal atau varians data tidak sama, maka dilanjutkan uji non parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis*. Jika hasil uji bermakna menunjukkan data signifikan  $p < 0,05$  maka dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan hasil antar kelompok perlakuan (Dahlan, 2020).

### 3.11. Etik Penelitian

Penelitian ini telah diajukan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 6024 /UN26.18/PP.05.02.00/2025, dengan menerapkan prinsip 3R dalam protokol penelitian, yaitu:

1. *Replacement*, adalah keperluan memanfaatkan hewan percobaan yang sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terdahulu maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan.
2. *Reduction*, adalah pemanfaatan hewan dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap dapat mendapatkan hasil yang optimal. Dalam penelitian ini sampel dihitung berdasarkan rumus Federer yaitu  $(t - 1)(n - 1) \geq 15$  dengan  $n$  adalah banyak jumlah hewan yang diperlukan dan  $t$  adalah jumlah kelompok perlakuan.
3. *Refinement*, adalah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi dengan prinsip dasar membebaskan hewan coba dalam seperti:
  - A. Bebas dari rasa lapar dan haus, pada penelitian ini hewan coba diberikan pakan standar dan minum secara *ad libitum*.
  - B. Bebas dari ketidaknyamanan, pada penelitian hewan coba ditempatkan di *Animal House* dengan suhu 27-30°C, kemudian

hewan coba terbagi menjadi 5 ekor tiap kandang. *Animal House* berada jauh dari gangguan bising dan aktivitas manusia serta kandang dijaga kebersihannya sehingga mengurangi rasa stres pada hewan coba. Terbebas dari rasa nyeri dan penyakit dengan menjalankan program kesehatan, pencegahan, dan pemantauan. serta pengobatan terhadap hewan percobaan jika diperlukan. Prosedur pengambilan sampel pada akhir penelitian telah dijelaskan dengan mempertimbangkan tindakan manusiawi dengan metode yang manusiawi dan didampingi orang yang berkompeten seperti dokter untuk mengurangi atau bahkan tidak menghasilkan penderitaan hewan coba (Agung, 2021).

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa:

1. Emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) terbukti memiliki aktivitas *Sun Protection Factor* (SPF). Hasil pengujian menunjukkan bahwa emulgel dengan penambahan *Zinc Oxide* ini memiliki nilai SPF sebesar 2,46 untuk formulasi KN (Basis); 22,31 untuk P1 (1%); 34,11 untuk P2 (2,5%); dan 50,01 untuk P3 (5%).
2. Emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) memberikan perlindungan mulai dari konsentrasi 1%, 2,5%, dan 5% terhadap pembentukan eritema pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) galur sprague dawley yang dipapar sinar ultraviolet-b.
3. Emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) tidak menimbulkan dan merubah pH pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) galur sprague dawley yang dipapar sinar ultraviolet-b.
4. Pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) tidak menimbulkan reaksi sensitivitas mulai dari konsentrasi 1%, 2,5%, dan 5% pada kulit punggung tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) galur sprague dawley yang dipapar sinar ultraviolet-b.
5. Emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) memberikan perlindungan terhadap kerusakan kolagen pada sediaan histopatologi kulit punggung tikus putih

jantan (*Rattus Norvegicus*) galur sprague dawley mulai dari konsentrasi 1%, 2,5%, dan 5% yang dipapar sinar ultraviolet-b.

## 5.2 Saran

Berikut adalah beberapa saran dari penelitian ini :

1. Disarankan bagi peneliti lain untuk melakukan uji fitokimia ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) secara kuantitatif dan meneliti bagian lain dari tanaman bakau (*Rhizophora apiculata*) yang memiliki potensi sebagai tabir surya alami.
2. Disarankan bagi peneliti lain untuk durasi perlakuan sebaiknya diperpanjang lebih dari dua puluh empat jam agar dapat mengevaluasi efek jangka panjang dari paparan sinar ultraviolet dengan pemberian emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap struktur kepadatan serat kolagen
3. Penelitian selanjutnya diharapkan menambahkan parameter lainnya seperti idensitas (warna) ketebalan pada serat kolagen
4. Penelitian ini hanya melakukan uji SPF secara in vitro , dan belum menyertakan secara in vivo sehingga untuk para peneliti selanjutnya disarankan untuk meneliti SPF secara in vivo

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas DB, Lavin CV, Fahy EJ, Griffin M *et al.* 2022. Standardizing dimensionless cutometer parameters to determine in vivo elasticity of human skin. *Adv Wound Care*, 11(6): 297-310.
- Abdel Azim, S., Bainvoll, L., dan Vecerek, N., DeLeo, V. A., dan Adler, B. L. 2025. *Sunscreens part 1: Mechanisms and efficacy. Journal of the American Academy of Dermatology*, 92(4), 677–686.
- Abdullah S. 2023. Formulasi dan uji stabilitas fisik dari emulgel minyak biji pala. *Pharmacy Medical Journal*, 6(2).
- Albertin, G., dan Hofer, C, Zampieri S, *et al.* 2018. *In complete SCI patients, long-term functional electrical stimulation of permanent denervated muscles increases epidermis thickness. Neurol Res . Feb 15:1-6.*
- Ameli F, Tosca MA, Ciprandi G. 2021. Allergy is not a risk factor for recurrent acute otitis media: a real-life clinical experience. *Asia Pacific Allergy*, 11(2), 1–8.
- Andersson T. 2019. Common skin bacteria protect their host from oxidative stress through secreted antioxidant RoxP. *Sci Rep*, ;9(1): 3596.
- Audah K, Ettin J, Darmadi J. 2022. Indonesian mangrove *Sonneratia caseolaris* leaves ethanol ekstrak is a potential super antioxidant and anti methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* drug. *Molecules*, 27: 1-18.
- Azhari F. 2022. Studi perbandingan morfologi *Rhizophora apiculata* dengan *Bruguiera cylindrica* di Desa Pematang Kuala sebagai bahan pengembangan modul bio marine. *Best Journal*, 5(1).
- Bacardit, A. 2023. *Determining the ability to differentiate results between independent sun protection factor tests using the ISO24444 method. Frontiers in Medicine*, 10, 1042565.
- Bakri A, Sinala S, Ratnah S. 2023. Formulasi emulgel ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas (L.) Poiret*) dengan variasi gelling agent. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 9(1): 1–9.
- Bernerd F, Passeron T, Castiel I, Marionnet C. 2022. The damaging effects of long UVA (UV-A1) rays: a major challenge to preserve skin health and integrity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15): 8243.

- Bialas, I., Zelent-Kraciuk, S., dan Jurowski, K. 2023. *The Skin Sensitisation of Cosmetic Ingredients: Review of Actual Regulatory Status. Toxics*, 11(4), 392.
- Brar, A. 2025. *A Comprehensive Review of the Role of UV Radiation in Photoaging Processes Between Different Types of Skin. Cureus*, 17(3): e81109.
- Brito, S., Baek, M., Bin, B.-H. 2024. Skin Structure, Physiology, and Pathology in Topical and Transdermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 16(11): 1403.
- Cahaya Pertiwi, N., Nym. Arijana, I., & Linawati, N. 2021. Krim Ekstrak Kulit Buah Naga Super Merah Mempertahankan Ph Kulit Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Yang Dipapar Sinar Ultraviolet B. *E-Jurnal Medika Udayana*, 10(2), 48-54.
- Calzavara-Pinton P, Tonon F. 2023. Editorial: Beyond *ultraviolet B* radiation: exploring the impact of UV-A on skin, reappraisal of UV-A phototherapy, and advances in UV-A damage prevention. *Frontiers in Medicine*, 10: 1354131.
- Chaudhary M. 2020. Skin Ageing: Pathophysiology and current market treatment approaches. *Curr Aging Sci*, 13(1).
- Chen D. 2024. Research on the correlation between skin elasticity evaluation parameters and age. *Journals*, 11(6).
- Chen, Y. E., Fischbach, M. A., dan Belkaid, Y. 2018. *Skin microbiota-host interactions. Nature*. 553(7689), 427–36.
- Brown T. 2022. Histology, Dermis. *National Library of Medicine*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535346/>.
- Choi, M.-Y., Lee, M., dan K. 2025. *Design of halochromic cellulosic materials and smart textiles for continuous wearable optical monitoring of epidermal pH. Microchimica Acta*.
- Cohen, S., dan Ho, C. 2023. *Review of Rat (Rattus norvegicus), Mouse (Mus musculus), Guinea pig..., Indicators for Welfare Assessment. Animals*, 13(13), 2167.
- Conceição, M., Gushiken, L. F. S., Aldana-Mejía, J. A., Tanimoto, M. H., Ferreira, M. V. de S. *et al.* 2022. Histological, Immunohistochemical and Antioxidant Analysis of Skin Wound Healing Influenced by the Topical Application of Brazilian Red Propolis. *Antioxidants*, 11(11).
- Csekes E, Rackova L. 2021. Skin aging, cellular senescence, and natural polyphenols. *Int J Mol Sci*.

- Dahlan S. 2020. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Dorf, N. 2024. Skin senescence—from basic research to clinical practice. *Sec. Geriatric Medicine*.
- Baez-Duarte, B. G., Zamora-Gínez, I., González-Duarte, R., Torres-Rasgado, E., Ruiz-Vivanco, G *et al.* 2017. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects. *Gaceta Médica de México*, 153(2): 152–158.
- Fawkes, N. 2021. A Survey to Identify Determinants That Influence Self-Perceived Sensitive Skin in a British Population: Clues to Developing a Reliable Screening Tool for Sensitive Skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*.
- Fawkes, N., Tselenti, E., dan Shah, N. *A Survey to Identify Determinants That Influence Self-Perceived Sensitive Skin in a British Population: Clues to Developing a Reliable Screening Tool for Sensitive Skin. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2021, 1201–1210.
- Fiedler, S., Schrader, H., Theobalt, N., Hofmann, I., Geiger, T. *et al.* 2023. Standardized tissue sampling guidelines for histopathological and molecular analyses of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in ecotoxicological studies. *PLoS ONE*, 18(7 July), 1–10.
- Geoffrey K. 2019. *Sunscreen products: rationale for use, formulation development and regulatory considerations. Saudi Pharm J.*, 27(7): 1009–19.
- González, S. 2022. *Expert recommendations on the evaluation of sunscreen efficacy and the beneficial role of non-filtering ingredients. Frontiers in Medicine*, 9, 790207.
- Granger, C. 2024. *Evaluating the factors influencing sun protection factors (SPF): Pooling data from multiple studies involving two reference ISO 24444:2019 sunscreen products (P2 and P8). Photodermatology, Photoimmunology dan Photomedicine*, 40(1), e12942.
- Guimaraes 2021. Hallmarks of aging in macrophages: Consequences to skin *inflammaging. Cells*.
- Gushiken, L. F., dan Velázquez, J. L., de Souza, P. R., *et al.* 2022. *Histological, immunohistochemical and antioxidant analysis of skin wounds treated with [nama intervensi]. Antioxidants*, 11(11), 2188.
- Haryani, I., Lestari, R. D., dan Astuti, M. S. 2022. Mekanisme Kerja Flavonoid sebagai Anti-Inflamasi dan Antioksidan dalam Perlindungan Kulit dari Radiasi UV. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 19(2): 78–84.

- Hussen N. 2025. Role of antioxidants in skin aging and the molecular mechanism of ROS: A comprehensive review. *Aspects of Molecular Medicine*, 5.
- Howe, K., Dwinell, M., Shimoyama, M., Corton, C., Betteridge, E. *et al.* 2021. The genome sequence of the Norway rat, *Rattus norvegicus* Berkenhout 1769. *Wellcome Open Research*, 6, 1–11.
- Huang, Y. 2024. A comparative study of an advanced skin imaging system in diagnosing facial pigmentary and inflammatory conditions. *Sci Rep.*, 14(1).
- Im A.-R., *et al.* 2018. *Skin moisturizing and antiphotodamage effects of tyndallized Lactobacillus acidophilus IDCC 3302. J. Med. Food.* ;21(10):1016–1023.
- Istiqomah, N., Akuba, J. 2021. Formulasi Emulgel Dari Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam) Serta Evaluasi Aktivitas Antioksidan Dengan Metode DPPH. *Journal Syifa Sciences And Clinical Research*. 3(1): 9–18.
- Juliana E. 2020. Antioxidant and elastase inhibitor from black soybean (*Glycine max* L.) and its compound (daidzein). *J. Biomed. Trans.*
- Frieda, Julianto I., Dharmawan N., Kusumawardani A., Adi N. *et al.* Gambaran Deposisi Kolagen Tipe I Terhadap Usia Tikus Galur Wistar: Penelitian *In Vivo*. *Medika Kartika : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 5(2): 183-194.
- Julistina, Maryam S, Suhaenah A. 2024. Analisis aktivitas perlindungan sinar UV ekstrak etanol daun kakao (*Theobroma cacao* l.) berdasarkan nilai *Sun Protection Factor*. *Makassar Pharmaceutical Science Journal*, 2(30): 317-25,
- Kalasuba, K., Miranti, M., Rahayuningsih, S. R., Safriansyah, W., Riscahya, R. *et al.* 2023. Red Mangrove (*Rhizophora stylosa* Griff.)—A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacological Activities, and Prospects.
- Karim, N., Phinney, B., Salemi, M., dan Wu PW, Naeem M, R. R. 2019. *Human stratum corneum proteomics reveals cross-linking of a broad spectrum of proteins in cornified envelopes. Exp Dermatol. May*;28(5):618-622.
- Kerns, M., Chien, A., dan Kang, S. S. aging. 2019. . *Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editor. Fitzpatrick's dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill; . h.1779-91.*
- Kim D. 2022. UV-B-mediated DNA damage induces matrix metalloproteinases to promote photoaging in an AhR- and SP1-dependent manner. *JCI Insight*, 7(9): e156344.

- Kim, Y., Lee, K., dan Kim JS, Gil YC, Tanvaa T, Shin DH, K. H. 2019. *Regional thickness of facial skin and superficial fat: application to the minimally invasive procedures. Clin Anat ;32:1008-18.*
- Langeveld M, Lande LS, Sullivan EO, Lei B, Dongen JA. 2021. Skin measurement devices to assess skin quality: A systematic review on reliability and validity. *Skin Res Technol.*, 2022(28) :212–24.
- Lee H. 2021. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. *Int. J. Mol. Sci.*, 22.
- Lim H. 2022. Evaluation on the skin anti-aging potential of an aqueous ekstrak from *Oenanthe javanica* (Blume) DC. *Phcog. Mag*, 18: 75–81.
- Lu, W., Zou, Z., Hu, X., dan Yang, S. 2022. Genetic Diversity and Mating System of Two Mangrove Species (*Rhizophora apiculata* and *Avicennia marina*) in a Heavily Disturbed Area of China. *Diversity*, 14(2).
- Lunjani, N., Ahearn-Ford, S., dan Dube, F. S., Hlela, C., dan O’Mahony, L. 2021. *Mechanisms of microbe–immune system dialogue within the skin. Genes dan Immunity*, 22, 276–288.
- Mabela V, Santoso J, Ardy H. 2024. Pengaruh formulasi sediaan gel ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* Linn.) terhadap penyembuhan luka sayat pada mencit (*Mus musculus*).
- Mardhotillah B, Rozi S, Rodhiyah Z. 2021. Tukey HSD Post Hoc Test untuk Perbandingan Karakteristik Lingkungan dan Sumber Daya Provinsi-Provinsi di Indonesia. *Jurnal Engineering*, 3(2): 80-91.
- Maryam, S., Daningsih, E., & Mardiyyaningsih, A. N. 2024. Identifikasi Tumbuhan Mangrove di Hutan Lindung Padu Empat-Lebak Kerawang Desa Batu Ampar, Kabupaten Kubu Raya. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*, 12(1), 1382–1396.
- Matulyte I, Jekabsone A. 2020. The essential oil and hydrolats from *Myristica fragrans* seeds with magnesium aluminometasilicate as excipient: Antioxidant, antibacterial, and anti-inflammatory activity. *Foods*, 9(1), 37–49.
- Maulana, R. Y., Mustofa, S., Busman, H., & Kurniawaty, E. (2026). Uji toksisitas subkronik ekstrak kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap kerusakan ginjal tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley. *Medula*, Vol. 16 No. 1, 110–118. DOI:10.53089/medula.v16i1.1652.

- Mazzara, F. 2021. *PANI-Based Wearable Electrochemical Sensor for pH Sweat Monitoring*. *Chemosensors*, 9(7), 169.
- Milutinov, J. 2023. Emulgels: Promising Carrier Systems for Food Ingredients and Drugs. *Polymers*.
- Modlinska, K., dan Pisula, W. 2020. The natural history of model organisms the norway rat, from an obnoxious pest to a laboratory pet. *eLife*, 9, 1–13.
- Moroki, T. 2023. Morphological characteristics and notes of the skin in preclinical toxicity assessment. *Journal of Toxicologic Pathology*, 36(2), 85–94.
- Mustofa, S. (2025). *Indonesian Medicinal Plants for Anticancer*. *Journal of Pharmaceutical and Natural Resources*, 1(2), 1–10. DOI:10.23960/jpnar.v1i2.pp1-10. Ulasan ilmiah tentang pemanfaatan tanaman obat Indonesia sebagai agen anticancer (ditulis oleh Syazili Mustofa).
- Mustofa S, Alfa N. 2019. Pengaruh pemberian ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* etanol 95% terhadap arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang dipaparkan asap rokok. *Jurnal Kedokteran Unila*. 3(1): 28-33.
- Mustofa, S., Adli, F. K., Wardani, D. W. S. R., dan Busman, H. 2022. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Rhizophora apiculata* Terhadap Kolesterol Total dan Trigliserida *Rattus norvegicus* Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kesehatan*. 13(3): 472-478.
- Mustofa, S., Adjeng, A. N. T., Kurniawaty, E., Ramadhita, L., Tamara, T. 2024. *Influence of Rhizophora apiculata Barks Ekstrak On Cholesterol, Triglyceride, LDL, and HDL Levels of Rattus norvegicus (Sprague Dawley) Fed High-Cholesterol Diet*. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 17(1): 396-400.
- Mustofa, S., dan Akbar, M. Y. 2024. *Comparison of Histology of The Kidneys of Rats Exposed To Cigarette Smoke After Administration of Ethanol Ekstrak Methanol and N-Hexane Rhizophora apiculata Bark*. In *International Conference on Medical Science and Health (ICOMESH)*. Atlantis Press.
- Mustofa, S., Alfa, N., Wulan, A. J., dan Rakhmanisa, S. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang *Rhizophora apiculata* Etanol 95% terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan Galur Sprague Dawley yang Dipaparkan Asap Rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 3(1), 28-33.
- Mustofa, S., dan Anisya, V. 2020. Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol *Rhizophora apiculata* Pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 4(1): 12-17.

- Mustofa S, Bahagia W, Kurniawaty E, Rahmanisa S, Audah KA. 2018. *The Effect of Mangrove (Rhizophora apiculata) Bark Ekstrak Ethanol on Histopathology Pancreas of Male White Rats Sprague dawley Strain Exposed To Cigarette Smoke*. Acta Biochimica Indonesiana. 1(1):7-13.
- Mustofa, S., Caesario, B., dan Oktaria, D. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang *Rhizophora apiculata* Terhadap Kadar MDA Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang dipaparkan asap rokok. Medula. 9(1): 43-47.
- Mustofa, S, Ciptaningrum I, Zuya CS. 2020. *Subacute toxicity test of Rhizophora apiculata bark ekstrak on liver and pancreas histopathology of rats*. Acta Biochimica Indonesiana. 3(2): 89-97.
- Mustofa S and Dewi SN. 2023. *Rhizophora apiculata Bark Ethanolic Ekstraks Prebentt Kidney Damage Caused by Cigarrete Smoke in Male Rats*. Sriwijaya Journal Medicine. 6(1): 17-23.
- Mustofa, S., dan Fahmi, Z. Y. 2021. Efek Protektif Kardiovaskular Ekstrak *Rhizophora apiculata* Berbagai Pelarut Pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok. Jurnal Kedokteran Universitas Lampung. 5(1): 7-15.
- Mustofa, S., dan Hanif, F. 2019. *The Protective Effect of Rhizophora apiculata Bark Ekstrak Against Testicular Damage Induced by Cigarette Smoke in Male Rats*. Acta Biochimica Indonesiana. 2(1): 23-31.
- Mustofa, S., Hutami, I. P., & Sarwindah, D. 2024. Acute toxicity test of *Rhizophora apiculata* bark extract on rat liver and kidney histology using fixed dose method. Acta Biochimica Indonesiana, 6(2): 144.
- Mustofa, S., dan Namdes, F. C. 2024. Pengembangan Riset Terkini Pemanfaatan Tanaman Obat dalam Penemuan Obat Baru dan Mekanismenya dalam Pengobatan Penyakit: Pengembangan Riset Terkini Pemanfaatan Tanaman Obat dalam Penemuan Obat Baru dan Mekanismenya dalam Pengobatan Penyakit. Medical Profession Journal of Lampung. 14(1): 106-112.
- Mustofa, S., dan Paleva, R. 2023. *A Subacute Toxicity Test of Rhizophora apiculata Stem Bark Ethanol Ekstrak on the Number, Motility, and Morphology of Male Rattus Norvegicus Spermatozoa*. Sriwijaya Journal of Medicine. 6(2): 72-78.
- Mustofa, S., dan Tarigan, C. Y. 2023. Efek Protektif Ekstrak Kulit Batang *Rhizophora apiculata* Terhadap Kerusakan Histologi Paru *Rattus norvegicus* Yang Diinduksi Asap Rokok. Jurnal Kesehatan. 14(2): 241-250.
- Mustofa, S., Yuniyanto, A. E., Kurniawaty, E., dan Kurniaji, I. 2024. *The Effect of Giving Mangrove Leaf Ekstrak (Rhizophora apiculata) on the Healing of*

*Burn Wounds in Male White Rats (Rattus norvegicus) of the Sprague Dawley Strain. International Journal of Chemical and Biochemical Sciences.* 25(19): 571-581.

- Mutik M. 2022. Kandungan senyawa bioaktif dan aktivitas biologis ekstrak daun *Rhizophora apiculata* asal perairan Teluk Awur, Jepara. *Jurnal Kelautan Tropis*, 25(3).
- Nafiah S. 2024. Pengaruh paparan sinar *ultraviolet* terhadap kesehatan kulit dan upaya pencegahannya: tinjauan literatur. *Scientific Journal*, 3(3).
- National Institutes of Health. (2024). ImageJ (Versi terbaru) [Perangkat Lunak Komputer]. Diakses dari <https://imagej.nih.gov/ij/>
- Natsch, A., dan Gerberick, G. F. 2022. *Integrated skin sensitization assessment based on OECD methods (I): Deriving a point of departure for risk assessment. ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation*, 39(4), 636–646.
- Ngoc L. 2019. Recent trends of *sunscreem* cosmetic : an update review. *MDPI*, 6(4).
- Nisar A. 2019. Identification of flavonoids from the leaves ekstrak of mangrove (*Rhizophora apiculata*).
- Nugrahaningsih, L., Purnomo, H., & Sulistyowati, I. (2022). Pengaruh Ekstrak Daun Katuk Terhadap Kepadatan Serat Kolagen Pada Model Tikus Diabetes. (Tesis Magister, Universitas Gadjah Mada).
- Othman, R., Ramya, R., Hassan, N. M., dan Kamoona, S. 2020. Functional groups and individual phenolic compounds in different fractional polarities ekstrak of *Rhizophora apiculata*. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 10(1), 13–18.
- Oulee, A., Ma, F., dan Teles, R. M. 2021. . *Identification of genes encoding antimicrobial proteins in Langerhans cells. Frontiers in Immunology*.
- Padalhin, A., Abueva, C., dan Ryu, H. S., Yoo, S. 2024. *Impact of thermo-responsive N-acetylcysteine hydrogel on dermal wound healing and oral ulcer regeneration. International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4835.
- Pambudi D, Haryoto. 2022. Efektivitas farmakologi senyawa aktif tumbuhan mangrove. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 15(1): 39–57.
- Pertiwi NIC, Arijana KN, Linawati NM. 2021. Krim ekstrak kulit buah naga super merah mempertahankan pH kulit tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipapar sinar *ultraviolet* b. *Jurnal Medika Udayana*, 10(2): 48-54.

- Puckett, E. E., Sherratt, E., Combs, M., Carlen, E. J., Harcourt-Smith, W. *et al.* 2020. Variation in brown rat cranial shape shows directional selection over 120 years in New York City. *Ecology and Evolution*, 10(11), 4739–4748.
- Putra AL, Kasdi A, Subroto WT. 2019. Pengaruh Media Google Earth Terhadap Hasil Belajar Berdasarkan Keaktifan Siswa Kelas Iv Tema Indahnya Negeriku Di Sekolah Dasar. *Jurnal Kajian Pendidikan dan Hasil Penelitian*, 5(4).
- Ravara, B., dan Hofer, C. 2018. *Dermal papillae flattening of thigh skin in Conus Cauda Syndrome. Eur J Transl Myol. Nov 02;28(4):7914.*
- Risman M, Furi M, Agustini TT, Muharni S, Djohari M, 2022. Uji aktivitas tabir surya fraksi etil asetat daun petai belalang (*Archidendron clypearia* (Jack) Nielson) secara in vitro dan in vivo. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 11(1): 32-8.
- Rizki MI, Hadi S, Chabib L. 2021. Potensi dari ekstrak dan fraksi kulit buah mundar (*Garcinia forbesii*) sebagai tabir surya berdasarkan nilai *Sun Protection Factor* (SPF). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 6(2): 252-61.
- Ronkina N. 2022. MAPK-activated protein kinases: servant or partner? *Annu. Rev. Biochem.*
- Roşca, O.-J., Coneac, G.-H., Racoviceanu, R., Nistor, A., Olariu, I.-V., Cotan, A.-M., Negrea-Ghiulai, R., Dehelean, C. A., Vlaia, L. L., & Şoica, C. M. 2025. Optimizing Burn Wound Healing: The Critical Role of pH and Rheological Behavior in Plant-Derived Topical Formulations. *Pharmaceutics*, 17(7), 853.
- Rusli, N., & Francisca, P. 2017. Formulasi Sediaan Losion Tabir Surya Ekstrak Daun Stevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni M). *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 6(1): 32–36. (Digunakan sebagai referensi umum untuk hasil iritasi = 0 pada ekstrak herbal)
- Rustiani E. 2020. Formulasi sediaan emulgel ekstrak etanol 70% *Rhizophora apiculata* (*Colocasia esculenta* (L.) Schott) dengan variasi konsentrasi karbopol 940. *Program Studi Farmasi*.
- Ryota M. 2023. Techniques of trichrome stains in histopathology and decoding fibrosis in liver, heart, and lungs. *Journal of Interdisciplinary Histopathology*, 11(11): 1-2.
- Salih H. 2024. *Sunscreens: a narrative review. Skin Health Dis.*, 4(6).
- Sari N, Watri D, Anggraeni W. 2025. Efektivitas krim ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kepadatan kolagen tikus putih jantan galur wistar yang dipapar sinar UV-B. *Prepotif*, 9(1): 263-77.

- Shah, T., Hou, Y., Jiang, J., Shah, Z., Wang *et al.* 2023. Comparative analysis of the intestinal microbiome in *Rattus norvegicus* from different geographies. *Frontiers in Microbiology*, 14(November), 1–10.
- Slominski, A. T. 2024. Biological Effects of CYP11A1-Derived Vitamin D and Lumisterol Metabolites in the Skin. *Journal of Investigative Dermatology*.
- Sidik, F. Z., Mustofa, S., Kurniawaty, E., & Rohman, M. (2025). *Indonesian Marine Natural Product for Anticancer*. *Jurnal Kesehatan dan Agromedicine*, 12(2), 107–115. DOI:10.23960/jka.v12i2.pp107-115. Sebuah studi tentang potensi produk alam laut Indonesia sebagai agen antikanker berdasarkan sifat bioaktifnya dari ekstrak laut.
- Siregar I. 2024. Karakteristik penyakit kulit di poliklinik kulit dan kelamin pada pasien rawat jalan di RSUD Drs. H. Amri Tambunan (Januari 2020–Desember 2023). *Jurnal Implementa Husada*, 5(2).
- Smith, J. R., Hayman, G. T., Wang, S. J., Laulederkind, S. J. F., Hoffman, M. J. *et al.* 2020. The Year of the Rat: The Rat Genome Database at 20: A multi-species knowledgebase and analysis platform. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D731–D742.
- Sormin R, Nendissa D, Mailoa M, Rieuwpassa F, Wenno MR. 2021. Antibacterial activity of *Rhizophora apiculata* ekstrak originated from Inner Ambon Bay against selected pathogen bacteria. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*.
- Sreevidya VS. 2019. An overview on emulgel. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 9(1): 92–7.
- Suhud, F., Fikri, A. A., dan Mulyani, T. D. 2018. Korelasi Nilai *Sun Protection Factor* (SPF) dengan Aktivitas Antioksidan dari Senyawa Fotoprotektif. *Jurnal Farmasetika*, 3(2): 37–44.
- Swan M, Horvath A, Pritchett RK, Barabas AJ, Hickman D, Gaskill BN. 2024. The Future Is Not Bright: Evaluation of Rat Preferences for Color and Intensity of Light. *Animals*, 14.
- Tan, Y., Wang, F., dan Fan, G. 2020. *Identification of factors associated with minimal erythema dose variations in a large-scale population study of 22,146 subjects*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(7), 1595–1600.
- Tanaka, H., Yamashita, Y., Umezawa K., Hirobe T., Ito S *et al.* 2018. *The Pro-Oxidant Activity of Pheomelanin is Significantly Enhanced by UVA*

*Irradiation: Benzothiazole Moieties Are More Reactive than Benzothiazine Moieties. Int. J. Mol. Sci. ;19:2889.*

- Tanveer, M. 2023. *Molecular basis of skin photoaging and therapeutic interventions by plant-derived natural product ingredients: A comprehensive review.*
- Taufiqurrahman, M., Iju, S. K., Leswana, N. F., Rahim, A., dan Pijaryani, I. 2020. Pengaruh Konsentrasi *Zinc Oxide* terhadap Aktivitas dan Mutu Fisik Losion Tabir Surya Berbasis Fraksi n-Heksana Daun Pacar Air (*Impatiens balsamina* L.). *Majalah Farmasetika*, 5(3): 146–153.
- Umar S.A., et al. 2019. *Glycyrrhizic acid prevents oxidative stress mediated DNA damage response through modulation of autophagy in ultraviolet-B-irradiated human primary dermal fibroblasts. Cell. Physiol. Biochem. ;53(1):242–257.*
- Veronese S. 2024. Histological analysis of the dermal and hypodermal layers of the face and correlation with high-frequency 24 MHz ultrasonography and elastosonography. *Eur J Histochem.*
- Vinda. 2024. The ribotoxic stress response drives acute inflammation, cell death, and epidermal thickening in UV-irradiated skin in vivo. *Science.*
- Wahyuni, A., Hafy, Z., Harahap, D. H., & Mustofa, S. (2025). *Gene Polymorphism Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Literature Review. Jurnal Ners, 10(1), 296–304. DOI:10.31004/jn.v10i1.51923.* Artikel tinjauan pustaka mengenai peran polimorfisme gen dalam kerentanan dan prognosis ARDS. Wardina M. 2023. Review article: potensi *Rhizophora apiculata* sebagai fitofarmaka. *Medula*, 13(2).
- Wei M. 2024. Role of reactive oxygen species in *ultraviolet*-induced photodamage of the skin. *Cell Div.*
- Wellen F, Tan ST, Firmansyah Y, Hendsun H. 2023. Correlation between facial skin damage due to UV exposure and facial skin porphyrin level: study on students of SMA Kalam Kudus II Jakarta, Indonesia. *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research*, 6(18): 2948–52.
- Wijayanti, N. P. A. D., Ratnayanti, I. A., Wardhana, M. A., Aini, Z., & Putri, C. M. A. (2016). Efektivitas Perlindungan Masker Gel Peel Off Ekstrak Etanol 96% Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) dalam Mempertahankan PH Kulit Tikus Wistar Jantan yang diberi paparan sinar UV-B. *Jurnal Farmasi Udayana*, 5(1), 279882.
- Xiao, X. 2020. Nationwide Survey and Identification of Potential Stress Factor in Sensitive Skin of Chinese Women. *Clin Cosmet Investig Dermatol* .

- Xu, X. 2022. Emerging roles of keratinocytes in nociceptive transduction and regulation. *Front. Mol. Neurosci.*
- Yamada M, Mohammed Y, Prow TW. 2020. Advances and controversies in studying sunscreen delivery and toxicity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 153: 72-86.
- Yin, M. 2024. TGF $\beta$ -mediated inhibition of hypodermal adipocyte progenitor differentiation promotes wound-induced skin fibrosis. *Cell prolifer.*
- Yousef H. 2024. Anatomy, skin (integument), epidermis. *National Library of Medicine.*
- Yusharyahya SN. 2021. Mekanisme penuaan kulit sebagai dasar pencegahan dan pengobatan kulit menua. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 9(2), 150.
- Zhang L. 2019. Age-related loss of innate immune antimicrobial function of dermal fat is mediated by TGF- $\beta$ . *Immunity*. 50: 121–36.
- Zhang, S., dan Duan, E. 2018. *Fighting against skin aging: the way from bench to bedside. Cell Transplant.* 27:729-38.