

**UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG
BAKAU MINYAK (*Rhizopora apiculata*) TERHADAP
MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN
DENGAN METODE *WRITHING TEST***

(Skripsi)

Oleh

LIZA ANGGRAENI

2118011038



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

2024

**UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG
BAKAU MINYAK (*Rhizopora apiculata*) TERHADAP
MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN
DENGAN METODE *WRITHING TEST***

Oleh

LIZA ANGGRAENI

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**

2024

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS ANALGESIK ESKTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN DENGAN METODE *WRITHING TEST*

Oleh

LIZA ANGGRAENI

Latar Belakang : Nyeri merupakan gejala tersering dikeluhkan seseorang yang bersifat tidak menyenangkan hingga mengganggu aktivitas. *Rhizophora apiculata* memiliki zat aktif yang diduga bersifat sebagai analgesik untuk menurunkan tingkat rasa nyeri.

Metode : Penelitian ini merupakan eksperimental dengan hewan coba *Mus musculus* sebanyak 25 ekor dengan *Posttest only design*. Terdapat 5 kelompok perlakuan, yaitu K+ diberikan parasetamol, K- diberikan aquades, P1, P2, P3 diberikan ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan dosis 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, dan 56 mg/kgBB. Kemudian setelah 30 menit mencit diinduksi asam asetat 1% secara intraperitoneal dilakukan pengamatan jumlah geliat tiap 5 menit selama 60 menit. Data total geliat mencit digunakan untuk menilai persentase daya analgesik menggunakan persamaan Henderson-Forsaitth. Analisis data menggunakan *One-Way* ANOVA dan dilanjutkan uji *post-hoc* LSD.

Hasil : Hasil menunjukkan bahwa ekstrakdosis 14, 28, dan 56 mg/kg BB secara signifikan menurunkan total geliat mencit dibandingkan terhadap kontrol negatif ($p=0,000$), dengan nilai daya analgesik sebesar 22,71%; 47,77% dan 71,33%. Semakin tinggi dosis ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* diberikan, maka semakin tinggi aktivitas analgesik yang dihasilkan.

Kesimpulan : Ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) menunjukkan aktivitas analgesik terhadap mencit putih (*Mus musculus*) jantan dengan metode *writhing test*.

Kata Kunci : Analgesik, *Rhizophora apiculata*, *Writhing test*.

ABSTRACT

ANALGESIC ACTIVITY TEST OF ETHANOL EXTRACT OF MANGROVE OIL (*Rhizophora apiculata*) BARK ON WHITE MICE (*Mus musculus*) BY WRITHING TEST METHOD

BY

LIZA ANGGRAENI

Background : Pain is the most common symptom complained of by someone who is unpleasant to interfere with one's activities. *Rhizophora apiculata* has active substances that are thought to be analgesic to reduce pain levels.

Method : This study is an experimental with 25 *Mus musculus* animals with Posttest only design. There are 5 treatment groups, namely K + given paracetamol, K- given aquadest, P1, P2, P3 given oil mangrove bark extract (*Rhizophora apiculata*) at a dose of 14 mg / kgBB, 28 mg / kgBB, and 56 mg / kgBB. Then after 30 minute the mice were induced with 1% acetic acid intraperitoneally, number of writhing was observed every 5 minutes for 60 minutes. Total mice writhing data was used to assess the percentage of analgesic power using Handerson-Forsaith equation. Data were analyzed using One-Way ANOVA and followed by LSD post-hoc test.

Results : The results showed that the extract at doses of 14, 28, and 56 mg/kg BW significantly reduced the total writhing of mice compared to the negative control ($p=0.000$), with analgesic power values of 22.71%; 47.77% and 71.33%. The higher the dose of *Rhizophora apiculata* bark extract given, the higher the analgesic activity produced.

Conclusion : Ethanol extract of oil mangrove bark (*Rhizophora apiculata*) showed analgesic activity against male white mice (*Mus musculus*) by writhing test method.

Keyword: Analgesic, *Rhizophora apiculata*, Writhing test

Judul Skripsi : **UJI AKTIVITAS ANALGESIK EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizopora apiculata*) TERHADAP MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN DENGAN METODE WRITHING TEST**

Nama Mahasiswa : **Liza Anggraeni**

No. Pokok Mahasiswa : 2118011038

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

Pembimbing I

MENYETUJUI

Pembimbing



Pembimbing II


Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed.
NIP. 198307132008121003


dr. Giska Tri Putri, S.Ked., M.Ling.
NIK. 231612900307201

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran,

Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

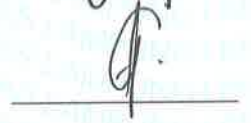
Ketua

: **Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed.**



Sekretaris

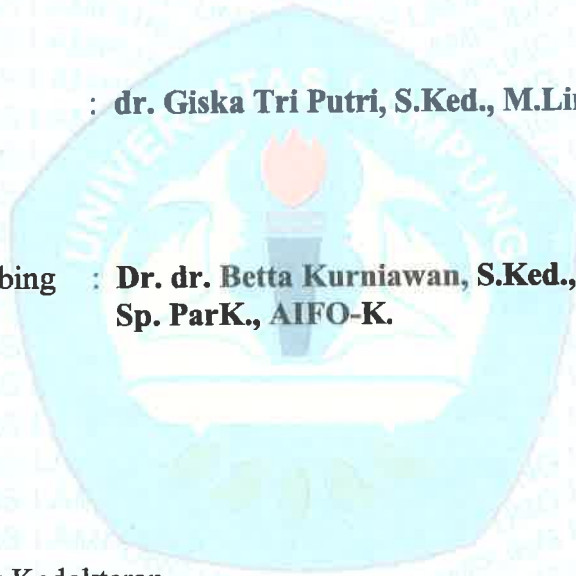
: **dr. Giska Tri Putri, S.Ked., M.Ling.**



Penguji

Bukan pembimbing

: **Dr. dr. Betta Kurniawan, S.Ked., M.Kes.,
Sp. ParK., AIFO-K.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 3 Desember 2024

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa :

1. Skripsi dengan judul **“UJI AKTIVITAS ANALGESIK ESKTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizopora apiculata*) TERHADAP MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN DENGAN METODE *WRITHING TEST*”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulisan lain dengan cara tidak sesuai etik ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 20 Desember 2024

Pembuat pernyataan



Liza Anggraeni

NPM. 2118011038

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bencah, 24 April 2003, sebagai anak sulung dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Saparudin dan Ibu Nurlili.

Penulis menempuh pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK Pembina Toboali pada tahun 2007, Sekolah Dasar (SD) di SD Negeri 17 Toboali pada tahun 2009, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP Negeri 1 Toboali pada tahun 2015, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di Madrasah Aliyah Negeri Insan Cendekia (MAN IC) Bangka Tengah pada tahun 2018. Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2021 melalui jalur SNMPTN.

Selama menjalani kehidupan sebagai mahasiswa, penulis mengikuti organisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina divisi Kajian dan Syiar (KAISAR) tahun 2023, *Standing Committee On Public Health (SCOPH) Center for Indonesian Medical Students' Activities (CIMSA) FK UNILA* tahun 2022, dan sebagai *Research Supporting Division (RSD) team SCOPH CIMSA Indonesia* tahun 2023. Penulis juga tergabung menjadi asisten dosen fisiologi periode 2023-2024.

Saya persembahkan karya ini kepada Allah SWT karena atas rahmat dan kasih-Nya saya bisa sampai pada titik ini.

Juga kepada Rasulullah SAW, yang ajarannya senantiasa menjadi inspirasi dalam setiap langkah. Serta ayah dan emak tercinta, semoga karya ini menjadi sebuah kebanggaan kecil untuk kalian dan bukti bakti dari putri sulungmu.

*"Sesungguhnya jika kamu bersyukur,
niscaya Aku akan menambah (nikmat) kepadamu.
Tetapi jika kamu mengingkari (nikmat-Ku),
maka pasti azab-Ku sangat pedih "*
(QS. Ibrahim: 7)

*"Ridha Allah terletak pada ridha orang tua, dan
murka Allah terletak pada murka orang tua"*
(H.R Tirmidzi)

إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

"Sesungguhnya beserta kesulitan ada kemudahan"
-Al-Insyirah ayat 6-

SANWACANA

Alhamdulillah rabbil 'alamin, Puji dan syukur penulis ucapkan atas kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya skripsi ini dapat diselesaikan. Tak lupa, Sholawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, serta para sahabatnya.

Setelah melalui banyak proses serta dengan segala kemudahan dan kehendak Allah SWT, penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul “Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora Apiculata*) Terhadap Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan Dengan Metode *Writhing Test*” sebagai syarat meraih gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Pada proses penyelesaian skripsi ini, penulis banyak mendapatkan dukungan, masukan, saran, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. IR. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M. selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Lampung;
4. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed. selaku pembimbing 1 yang selalu bersedia meluangkan waktu dan membantu penulis menyelesaikan skripsi dengan memberikan motivasi, pengetahuan, kritik, saran, serta bimbingan;

5. dr. Giska Tri Putri, S.Ked., M.Ling. selaku pembimbing 2 yang telah bersedia membantu, memberikan kritik dan saran, serta bimbingan dan arahan selama proses penyusunan skripsi;
6. Dr. dr. Betta Kurniawan, S.Ked., M.Kes., SpParK., AIFO-K. selaku pembahas atas masukan dan saran yang diberikan agar penulisan skripsi ini dapat menjadi lebih baik;
7. Dr. dr. Anggi Setiorini, M.Sc., AIFO-K. selaku pembimbing akademik. Terima kasih telah membimbing penulis dengan sebaik-baiknya.
8. Seluruh dosen, staf, dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan selama proses perkuliahan sampai penyusunan skripsi.
9. Kedua orang tua tercinta, ayah dan emak selaku orang terpenting bagi penulis, dengan kesabaran dan kasih sayangnya tiada batas selalu mendukung dan mendoakan dalam setiap prosesnya putrinya. Terima kasih atas segala pengorbanan, tetes keringat dan air mata yang tiada terukur serta doa yang selalu dipanjatkan dalam setiap sujud dan harapnya;
10. Guru-guru sejak TK hingga MAN IC selaku orang-orang yang berperan menghantarkan penulis hingga ke titik ini melalui ilmu, nasehat dan doanya dalam setiap langkah penulis;
11. Liza Anggraeni, kamu hebat bisa bertahan dan membuktikan kamu mampu;
12. Adik-adik penulis tercinta, Faren dan Afifah selaku penyemangat penulis untuk berusaha menjadi contoh terbaik dalam segala hal dan menggapai cita-cita;
13. Keluarga besar “Bok Yan Fams” nenek, abok, busu, wo yang selalu memberikan doa, *support system* baik emosional maupun finansial selama menjalani perkuliahan;
14. Mas Anggi selaku penjaga *animal house*, yang telah membantu dan menjaga hewan penelitian selama melakukan penelitian sejak aklimatisasi hingga perlakuan;
15. Bu Dini selaku laboran botani FMIPA Unila, yang telah membantu dalam membuat ekstrak;

16. Bu Nuriyah selaku laboran Biologi, Biokimia, dan Fisiologi FK Unila yang telah membantu dalam pengenceran ekstrak;
17. Sahabat FK “Tura-turu bonam” Adzrok dan Rini sebagai teman seperjuangan yang selalu ada dalam suka maupun duka selama menjalani hari-hari perkuliahan. Setiap langkah perjalanan ini menjadi berwarna karena kalian;
18. Sahabat “Rhizopora apiculata Club” Iqbal, Salwa, Fania, Alip, Yoga yang saling membantu dan support satu sama lain baik dalam penelitian maupun proses bimbingan selama skripsi ini;
19. Sahabat “BBQ” bimbingan Kak Asiah, Aqila, Firda, Istiqomatul, Rani, Irma yang selalu memberi support dan menjadi tempat “recharger” iman setiap minggunya;
20. Sahabat “Emtiyaz” Rana, Juwita, Zahy yang selalu menjadi tempat keluh kesah dan meningkatkan produktivitas sejak zaman di asrama MAN IC sampai sekarang dan nanti;
21. Teman-teman angkatan 2021 “Purin Pirimidin”, terima kasih atas kebersamaan dan kerja sama dalam menuntut ilmu;
22. Semua pihak yang turut membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penyusunan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu per satu;

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan berharap semoga skripsi ini dapat berguna dan memberi manfaat bagi semua yang membacanya. Aaamiin.

Bandar Lampung, Desember 2024

Liza Anggraeni

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Bagi Peneliti.....	6
1.4.2 Bagi Peneliti Lain	6
1.4.3 Bagi Institusi	6
1.4.4 Bagi Masyarakat	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Nyeri	7
2.1.1 Definisi Nyeri.....	7
2.1.2 Mekanisme Fisiologi Nyeri.....	7
2.1.3 Tipe Nyeri	10
2.1.4 Faktor Memengaruhi Respon Nyeri.....	13
2.1.5 Penanganan Nyeri	14
2.2 Tanaman Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>).....	15
2.2.1 Klasifikasi dan Morfologi	15
2.2.2 Penelitian Terdahulu Kandungan <i>Rhizophora apiculata</i>	17
2.2.3 Potensi Analgesik dalam Zat Aktif <i>Rhizophora apiculata</i>	19
2.3 Analgesik.....	22
2.3.1 Definisi Analgesik.....	22

2.3.2	Klasifikasi Analgesik	22
2.3.3	Parasetamol	24
2.4	Mencit Putih (<i>Mus musculus</i>)	26
2.4.1	Klasifikasi dan Morfologi	26
2.4.2	Biologi Mencit	27
2.5	Metode Pengujian Aktivitas Analgesik	28
2.5.1	Metode <i>Tail Flick Test</i> (Jentik Ekor).....	28
2.5.2	Metode <i>Hot Plate</i>	28
2.5.3	Metode <i>Rendall Selitto</i> (<i>Paw Pressure Test</i>).....	29
2.5.4	Metode <i>Writhing Test</i> (Geliat).....	29
2.6	Kerangka Teori.....	32
2.7	Kerangka Konsep	34
2.8	Hipotesis	35

BAB III METODE PENELITIAN..... 36

3.1	Desain Penelitian	36
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
3.2.1	Tempat Penelitian.....	36
3.2.2	Waktu Penelitian	36
3.3	Populasi dan Sampel	36
3.3.1	Populasi.....	36
3.3.2	Sampel.....	37
3.4	Kelompok Perlakuan.....	38
3.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
3.5.1	Kriteria Inklusi	38
3.5.2	Kriteria Eksklusi	39
3.6	Alat dan Bahan	39
3.6.1	Alat.....	39
3.6.2	Bahan	39
3.7	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	39
3.7.1	Identifikasi Variabel	39
3.7.2	Definisi Operasional	40
3.8	Prosedur Penelitian	42
3.8.1	Pengadaan Hewan Coba	42
3.8.2	Adaptasi Hewan Coba.....	42
3.8.3	Determinasi Tumbuhan.....	42
3.8.4	Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak	42
3.8.5	Uji Fitokimia.....	43
3.8.6	Perhitungan Dosis Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak.....	43
3.8.7	Perhitungan Dosis Parasetamol.....	44
3.8.8	Pembuatan Larutan Asam Asetat	45
3.8.9	Perlakuan Hewan Coba.....	45
3.8.10	Penilaian Aktivitas Analgesik	45
3.9	Alur Penelitian	47
3.10	Analisis Data	48
3.11	Etika Penelitian	49

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	50
4.1 Hasil Penelitian	50
4.1.1 Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	50
4.1.2 Hasil Uji Aktivitas Analgesik	51
4.1.3 Hasil Statistik	55
4.2 Pembahasan.....	57
4.2.1 Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) Terhadap Mencit Dengan Metode <i>Writhing Test</i>	57
4.2.2 Dosis Efektif Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) Yang Menunjukkan Aktivitas Analgesik Terhadap Mencit	61
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	63
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	64
5.1 Simpulan	64
5.1 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA.....	66
LAMPIRAN.....	75

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi Tumbuhan <i>Rhizopora apiculata</i>	16
Tabel 2. Klasifikasi Mencit	27
Tabel 3. Kelompok Perlakuan	38
Tabel 4. Definisi Operasional.....	40
Tabel 5. Prosedur Uji Fitokimia	43
Tabel 6. Konversi Dosis antar Jenis Subjek Uji.....	44
Tabel 7. Hasil Uji Fitokimia.....	50
Tabel 8. Hasil Pengamatan Geliat Mencit.....	52
Tabel 9. Rerata Jumlah Geliat Mencit.....	53
Tabel 10. Persentase Daya Analgesik.....	54
Tabel 11. Uji <i>Shapiro-Wilk</i> dan Uji <i>Levene</i>	56
Tabel 12. Uji <i>One-Way ANOVA</i>	56
Tabel 13. Uji <i>Post-Hoc</i> LSD Geliat Mencit.....	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Mekanisme Nyeri	10
Gambar 2. Tumbuhan <i>Rhizopora apiculata</i>	16
Gambar 3. Morfologi Dan Penampang Melintang Batang <i>Rhizopora apiculata</i>	17
Gambar 4. Struktur Kimia Flavonoid.	20
Gambar 5. Struktur Kimia Alkaloid	20
Gambar 6. Struktur Kimia Tanin.....	21
Gambar 7. Struktur Kimia Saponin.....	22
Gambar 8. Struktur Molekul Parasetamol.....	25
Gambar 9. Injeksi Intraperitoneal.	30
Gambar 10. Mekanisme Asam Asetat Menimbulkan Nyeri.....	31
Gambar 11. Kerangka Teori.	32
Gambar 12. Kerangka Konsep	34
Gambar 13. Alur Penelitian.....	47
Gambar 14. Rerata jumlah geliat mencit masing-masing kelompok	53
Gambar 15. Persentase Daya Analgesik.....	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Surat Etik Penelitian	75
Lampiran 2. Surat Keterangan Hewan Uji Coba	76
Lampiran 3. Surat Disposisi <i>Animal House</i>	77
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	78
Lampiran 5. Surat Persetujuan Pengambilan Sampel KPH Gunung Balak.....	79
Lampiran 6. Pengambilan Sampel Kulit Batang Bakau Minyak	80
Lampiran 7. Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak	80
Lampiran 8. Uji Fitokimia	80
Lampiran 9. Surat Hasil Determinasi Sampel Tumbuhan.....	81
Lampiran 10. Hasil Uji Fitokimia	83
Lampiran 11. Pengenceran Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak	84
Lampiran 12. Pemberian Perlakuan Hewan Coba	84
Lampiran 13. Pengujian Aktivitas Analgesik metode <i>Writhing Test</i>	84
Lampiran 14. Analisis Data.....	85

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan gejala paling sering yang membuat pasien datang menemui dokter. *International Association for the Study of Pain (IASP)* mendefinisikan nyeri sebagai sebuah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan (IASP, 2020). Nyeri biasanya menjadi manifestasi dari adanya proses patologis yang sedang terjadi pada tubuh (Jamal *et al.*, 2022). Selain itu, nyeri juga didefinisikan sebagai pengalaman pribadi yang dialami pasien dimana rangsangannya akibat dari cedera jaringan atau sesuatu yang berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan (Rosenberger *et al.*, 2020).

Prevalensi nyeri secara keseluruhan di Indonesia belum ada data secara khusus. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan masalah nyeri sendi menjadi masalah kesehatan paling sering terjadi di Indonesia. Prevalensi penyakit sendi berdasarkan data tersebut adalah sekitar 7,30%. Hal ini menunjukkan jika jumlah penduduk Indonesia diperkirakan mencapai 250 juta jiwa, berarti lebih dari 18 juta penduduk Indonesia mengalami nyeri (Riskesdas, 2018). Terdapat beberapa penelitian lain tentang angka kejadian nyeri yang menunjukkan penderita nyeri reumatik di Indonesia mencapai 23,6-31,3% (Tanjung, 2016), sementara pada penelitian nyeri lain, angka kejadian nyeri menstruasi atau *dismenorea* di Indonesia mencapai 64,25% (Ernita *et al.*, 2023).

Data diatas menunjukkan angka kejadian nyeri terbilang cukup tinggi dan cukup mengganggu aktivitas suatu individu hingga masyarakat. Rasa nyeri

yang timbul jika tidak diobati atau ditangani dapat menyebabkan respons stres, peningkatan denyut jantung, kenaikan tekanan darah serta frekuensi napas. Selain itu, hal tersebut juga dapat mengurangi daya tahan tubuh, mempercepat kerusakan pada jaringan, serta memperburuk kondisi kesehatan secara keseluruhan (Tamimi *et al.*, 2020).

Penatalaksanaan nyeri dapat dilakukan secara farmakologis maupun non-farmakologis. Namun, penatalaksanaan yang paling sering dipilih secara farmakologis yaitu menggunakan analgesik. Analgesik merujuk pada bahan kimia atau obat yang dapat menghambat atau mengurangi persepsi rasa sakit berupa nyeri, tanpa membuat seseorang kehilangan kesadaran. Analgesik non-opioid yang sering digunakan seperti parasetamol atau *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID) (Wardoyo dan Rasmi, 2019). Obat-obatan NSAID sering dikaitkan dengan efek samping yang signifikan terutama pada penggunaan jangka panjang seperti pendarahan gastrointestinal, disfungsi ginjal dan peningkatan resiko infark miokard (Yuan *et al.*, 2016). Selain NSAID, terdapat parasetamol yang merupakan obat untuk mengatasi rasa nyeri ringan-sedang. Penggunaan parasetamol berisiko menyebabkan respons kulit tidak menyenangkan dan gangguan hati parah akibat overdosis (Chiew *et al.*, 2018). Efek samping yang ada dari pemakaian obat analgesik, menunjukkan perlunya mencari solusi baru dengan efek samping lebih minimal melalui pemanfaatan tanaman herbal di Indonesia.

Menurut *World Health Organization* (WHO), sekitar 80% penduduk di negara berkembang memanfaatkan tanaman sebagai obat herbal. Selain itu, permintaan terhadap obat herbal dan komplementer terus meningkat di seluruh dunia (Ayanaw *et al.*, 2023). Obat herbal dari tumbuhan walaupun memiliki resiko efek samping yang merugikan namun, jika dibandingkan dengan obat-obatan kimia sintetik yang diproduksi resiko efek samping yang diterima lebih tinggi (Novianti, 2017). Salah satu dari bahan alami yang berpotensi menjadi obat adalah tanaman bakau.

Kementerian Lingkungan Hidup dan Kehutanan tahun 2013 mencatat Indonesia memiliki hutan bakau dengan luas lebih kurang 3,7 juta hektar yang mencakup lebih dari 24% dari total luas bakau dunia. Menurut Peta Bakau Nasional tahun 2021, Lampung sendiri mempunyai ekosistem bakau seluas 9.810 hektar. Bakau memiliki berbagai potensi dalam kehidupan manusia, dari manfaat ekologis hingga sebagai sumber makanan dan obat-obatan. Fungsi ekologis mencakup sebagai daerah pembibitan dan pemijahan berbagai biota laut, mengurangi abrasi air laut, menyediakan unsur hara, filter penangkap polutan, serta perlindungan terhadap badai. Secara ekonomis bakau juga memiliki beragam manfaat seperti hasil hutan berupa kayu, sumber bahan bakar berupa arang dan kayu bakar, wisata alam, bahan makanan dan minuman, obat-obatan, serta pewarna alami (Qadrini, 2022).

Bakau memiliki beragam jenis, salah satunya adalah bakau minyak (*Rhizophora apiculata*). Bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) merupakan jenis bakau dalam jumlah cukup banyak dan umum ditemui di Indonesia (Hadi *et al.*, 2016). Penelitian sebelumnya menunjukkan, *Rhizophora apiculata* memiliki berbagai zat aktif yang bermanfaat. Berdasarkan uji fitokimia, zat aktif yang terdapat antara lain flavonoid, alkaloid, triterpenoid, steroid, saponin, glikosida, tannin, pigmen karoten, dan asam pyroligneous (Wardina *et al.*, 2023). Penelitian menyebutkan, ekstrak daun *Rhizophora apiculata* mampu mencegah peningkatan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus yang diberi diet tinggi lemak (Mustofa *et al.*, 2022). Pada penelitian lain menunjukkan bahwa, ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* memiliki kandungan antioksidan. Hal ini dibuktikan dengan pemberian terhadap tikus putih jantan yang dipaparkan asap rokok dapat melindungi kerusakan berbagai organ seperti pada pankreas, jantung, ginjal, paru, kardiovaskular, serta arteri koronaria dengan dosis efektif sebesar 56, 55 mg/kgBB (Mustofa *et al.*, 2018; Mustofa dan Dewi, 2023; Mustofa dan Tarigan, 2023; Mustofa dan Yasminanindita Fahmi, 2021; Mustofa *et al.*, 2019). Selain itu, ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* juga terbukti memiliki efek protektif terhadap histopatologi hepar dan testis yang dipaparkan asap rokok (Mustofa dan Hanif,

2019; Mustofa dan Anisya, 2020). Penelitian diatas menunjukkan bahwa *Rhizopora apiculata* kaya akan kandungan antioksidan, dimana kandungan ini berpotensi dijadikan sebagai opsi pengganti untuk analgesik sintetik yang sering dikaitkan dengan efek hepatotoksik (Ashokkumar *et al.*, 2022).

Penelitian lain yang menguji aktivitas analgesik ekstrak etanol daun bakau spesies berbeda, yakni bakau hitam (*Rhizophora mucronata*) menunjukkan dengan kandungan zat yang dimiliki seperti tanin, flavonoid, dan saponin dapat menurunkan respons geliat mencit yang diberikan induksi asam asetat (Desiani *et al.*, 2022). Selain itu, pada penelitian lain yang juga menguji aktivitas analgesik dengan infusa daun jeruk menunjukkan bahwa kandungan flavonoid, alkaloid, dan tannin pada infusa daun jeruk bermanfaat meningkatkan daya analgesik (Lara *et al.*, 2021). Berbagai senyawa diatas berperan dalam mekanisme aktivitas analgesik dengan cara menghambat enzim yang memicu peradangan yaitu siklooksigenase, terutama dalam jalur metabolisme asam arakidonat sehingga pembentukan prostaglandin berkurang. Prostaglandin menjadi mediator yang berperan dalam proses transduksi sinyal nyeri pada nosiseptor untuk terjadinya nyeri, sehingga penghambatan produksi prostaglandin menyebabkan rasa nyeri menurun dan bahkan reda (Jang *et al.*, 2020). Pada penelitian lain yang serupa, senyawa flavonoid dapat menghambat jalur sinyal nyeri pada proses transmisi melalui penghambatan pelepasan neurotransmitter tertentu yang berperan dalam transmisi sinyal nyeri (Uddin *et al.*, 2020).

Berdasarkan latar belakang informasi di atas, tanaman bakau minyak (*Rhizopora apiculata*) mempunyai senyawa aktif yang mempunyai efek antioksidan pada seluruh bagian tanamannya, terutama pada bagian kulit batangnya, Namun demikian, penelitian tentang potensi analgesik *Rhizopora apiculata* pada variasi dosis optimal belum pernah dilakukan. Sehingga, pada penelitian ini peneliti tertarik dengan judul “Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizopora apiculata*) Terhadap Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan Dengan Metode *Writhing Test*”.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah berdasarkan latar belakang adalah sebagai berikut:

1. Apakah kandungan fitokimia yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*)?
2. Apakah ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) mampu memberikan aktivitas analgesik pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan dengan metode *writhing test*?
3. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap aktivitas analgesik pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan dengan metode *writhing test*?
4. Bagaimana perbandingan efektivitas daya analgesik ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dibandingkan parasetamol?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini berdasarkan rumusan masalah adalah sebagai berikut.

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui potensi ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai agen analgesik pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan dengan metode *writhing test*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kandungan fitokimia yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*).
2. Mengetahui aktivitas analgesik ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) melalui penghambatan jumlah geliat pada mencit dengan metode *writhing test*.
3. Mengetahui dosis efektif ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) yang memberikan aktivitas analgesik pada mencit dibandingkan kelompok kontrol.
4. Mengetahui perbandingan efektivitas daya analgesik ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dibandingkan parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa manfaat sebagai berikut:

1.4.1 Bagi Peneliti

Peneliti mendapatkan pengetahuan dan pengalaman tentang potensi aktivitas analgesik yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) pada mencit putih jantan (*Mus musculus*) dengan metode *writhing test*.

1.4.2 Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya tentang kegunaan lain dari ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) bagi kesehatan dan juga meneliti bagian lain dari tumbuhan bakau minyak yang berpengaruh terhadap aktivitas analgesik sebagai alternatif pengobatan.

1.4.3 Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber bacaan tambahan para mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

1.4.4 Bagi Masyarakat

Hasil dari penelitian ini diharapkan apabila ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terbukti aman maka dapat dijadikan sebagai terapi fitofarmaka dalam penatalaksanaan nyeri.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

2.1.1 Definisi Nyeri

Nyeri atau “*pain*” secara etimologi berasal dari kata “*peine*” berarti penderitaan atau kesengsaraan. Kemudian, kata “*poina*” berasal dari bahasa Yunani yang berarti hukuman. *International Association for the Study of Pain* (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman emosional dan sensorik yang tidak nyaman atau menyerupai pengalaman berhubungan dengan cedera jaringan yang sedang terjadi atau akan terjadi (IASP, 2020).

Nyeri adalah pengalaman pribadi subjektif yang dipengaruhi oleh budaya, persepsi, perhatian, dan berbagai variabel psikologi lain. Hal ini mencegah seseorang untuk melakukan aktivitas pada umumnya dan membuat setiap orang ingin berhenti mengalaminya (Melzack dan Wall, dalam Bahrudin, 2018). Nyeri berfungsi sebagai mekanisme protektif yang memberi peringatan akan adanya potensi kerusakan atau gangguan pada jaringan tubuh. Nosiseptor, sebagai reseptor nyeri, menyimpan informasi dari stimulasi berulang atau berkepanjangan sebagai pengalaman yang tersimpan. Memori terkait nyeri ini berperan penting dalam menghindari situasi berpotensi bahaya pada kemudian hari (Sherwood, 2016).

2.1.2 Mekanisme Fisiologi Nyeri

Teori *gate control* oleh Melzack dan Wall, menjelaskan bahwa transmisi impuls nyeri difasilitasi oleh semacam pintu gerbang, dimana impuls nyeri

akan dihantarkan ketika sebuah pintu gerbang yang sebagai pertahanan dibuka dan impuls dihambat saat tertutup. Menurut teori ini, terdapat mekanisme endogen maupun eksogen untuk menurunkan dan meningkatkan tingkat rasa nyeri dengan mengontrol impuls yang masuk ke kornu dorsalis medulla spinalis. Dimana impuls akan ditimbang berdasarkan sinyal dari sistem asenden dan desenden (Pinzon, 2016). Model ini memungkinkan pemahaman lebih baik tentang cara pengobatan farmakologis dalam mengontrol nyeri (Bahrudin, 2018).

Sistem sensorik nosiseptif memediasi masukan berbahaya yang akan menghasilkan pengalaman sensoris nyeri akut. Sistem ini berjalan mulai dari perifer melalui medulla spinalis, batang otak, thalamus dan korteks serebri (Bahrudin, 2018). Perjalanan nyeri termasuk rangkaian neurofisiologis kompleks yang disebut nosiseptif. Komponen proses tersebut meliputi transduksi, transmisi, persepsi, dan modulasi. Rangkaian proses terjadinya nyeri sebagai berikut (gambar 1).

a. Transduksi merupakan proses konversi stimulus noxious mekanik, termal maupun kimia menjadi impuls listrik yang akan diterima ujung serabut sensorik nosiseptor (reseptor nyeri) pada daerah yang terkena. Proses transduksi dimediasi oleh kanal ion natrium khusus pada reseptor yang kemudian menghasilkan sinyal listrik. Terdapat tiga jenis nosiseptor, yakni nosiseptor mekanis yang merespons kerusakan akibat mekanik seperti terpotong, terjepit atau terbentur; nosiseptor termal merespons terhadap perubahan suhu ekstrem misalnya panas berlebihan; nosiseptor polimodal merespons terhadap berbagai jenis rangsangan berbahaya, terutama zat kimia yang dilepaskan oleh jaringan rusak. Zat kimia tersebut disebut sebagai mediator (perantara) nyeri. Mediator tersebut antara lain seperti bradikinin, serotonin, histamin dan prostaglandin (Afrianti *et al.*, 2015).

Prostaglandin selain sebagai mediator inflamasi antarsel, juga meningkatkan rangsangan somatosensori perifer yang berperan dalam proses sensitisasi perifer nyeri. Prostaglandin berasal dari biosintesis

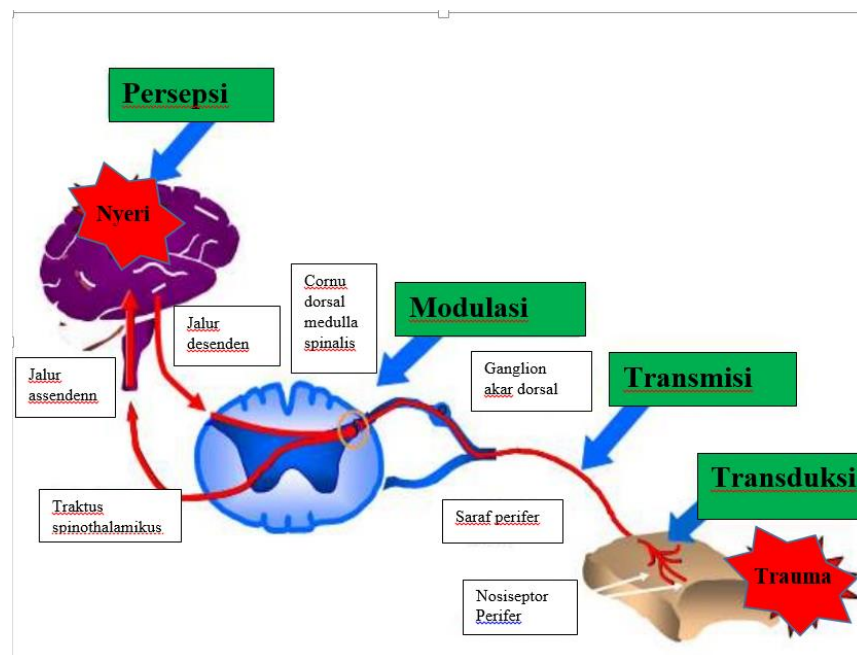
asam arakidonat yang dioksigenasi melalui proses enzimatik seluler, yaitu enzim siklooksigenase (COX) yang mengkatalisasi reaksi tersebut. Prostaglandin berikatan pada reseptor dengan protein G yang diekspresikan pada permukaan sel. Interaksi itu kemudian memulai transduksi sinyal intraseluler (Jang *et al.*, 2020).

- b. Transmisi merupakan perjalanan aksi potensial impuls nyeri sepanjang akson dari nosiseptor perifer ke sistem saraf pusat melalui serat saraf aferen. Impuls listrik nyeri melewati kornu dorsalis medulla spinalis kemudian ke korteks serebri. Pada kornu dorsalis medulla spinalis terjadi pemrosesan sensori, kemudian serabut perifer berakhir dan dilanjutkan oleh traktus sensori asenden. Traktus asenden berakhir pada thalamus dan impuls dipancarkan ke korteks serebri. Selain itu, juga terdapat interkoneksi antara traktus sensori asenden dan traktus sensori desenden (Sherwood, 2016).

Nyeri ditransmisikan dapat melalui dua macam serabut nosiseptor, yakni serabut A (A delta) dan serabut C (C fiber). Serat A-delta halus bermielin peka terhadap nyeri tajam dan panas sehingga termasuk jalur nyeri cepat dengan kecepatan hingga 30m/detik. Serat C halus tak-bermielin dengan kecepatan lebih rendah, yaitu kurang lebih 12 m/detik termasuk jalur nyeri lambat, peka terhadap nyeri tumpul dan lama. Contoh transmisi melalui serat C adalah nyeri cedera dan nyeri inflamasi (Sherwood, 2016).

- c. Modulasi merupakan proses pengendalian internal sistem saraf untuk meningkatkan atau mengurangi penerusan impuls nyeri menuju korteks serebri. Pada proses ini terjadinya interaksi antara sistem analgesik endogen berupa berbagai macam neurotransmitter misalnya endorfin dengan masukan impuls nyeri pada kornu dorsalis medulla. Mekanisme ini dapat menghambat transmisi impuls pre maupun pascasinaps di tingkat medulla spinalis (Bahrudin, 2018).
- d. Persepsi adalah hasil rekonstruksi sistem saraf pusat terhadap impuls yang masuk. Rekonstruksi berarti hasil akhir interaksi beberapa proses meliputi sistem sensorik, pengetahuan kognitif korteks serebral,

pengalaman emosional hipokampus serta amigdala untuk merasakan, melokalisasi, dan menginterpretasikan nyeri. Oleh karena itu, tingkat seberapa berat ringannya nyeri yang dirasakan ditentukan oleh persepsi (Bahrudin, 2018).



Gambar 1. Mekanisme Nyeri
(Dominic Wu, 2012)

2.1.3 Tipe Nyeri

Nyeri secara umum dibagi menjadi beberapa bagian sebagai berikut.

a. Berdasarkan asal nyeri

1. Nyeri Nosiseptif (*nociceptive pain*)

Nyeri nosiseptif didefinisikan sebagai nyeri akibat aktivasi atau sensitisasi nosiseptor perifer, yang merupakan reseptor khusus mengirimkan stimulus baik rangsangan kimia, mekanik maupun suhu. Nyeri nosiseptif diakibatkan oleh kerusakan jaringan oleh trauma, cedera, atau proses inflamasi. Nyeri nosiseptif dibedakan menjadi dua jenis yakni, nyeri somatik merujuk pada cedera pada sistem muskuloskeletal dan nyeri viseral merujuk pada cedera pada

organ dalam. Contoh nyeri nosiseptif seperti luka, memar, patah tulang dan lain sebagainya (Minhas dan Daniel, 2021).

2. Nyeri Neuropatik

Nyeri neuropatik didefinisikan sebagai nyeri yang diakibatkan oleh disfungsi atau kelainan sistem saraf somatosensori, sehingga membuat aktivitas saraf menjadi abnormal. Nyeri neuropatik dibagi menjadi nyeri perifer dan sentral, tergantung pada lokasi lesi pada sistem saraf tersebut (IASP, 2020). Nyeri neuropatik berlangsung lebih lama melibatkan proses abnormal sistem saraf perifer dalam mengolah input saraf sensorik. Nyeri ini lebih sukar untuk diobati. Penderita akan merasakan seperti rasa terbakar, *tingling*, *shooting*, *shock like*, *hypergesia* atau *allodynia*. Contohnya pada penderita herpes zoster (Pinzon, 2016).

b. Berdasarkan durasi nyeri

1. Nyeri Akut

Nyeri akut adalah keluhan nyeri yang berlangsung beberapa detik hingga enam bulan. Nyeri akut berdurasi singkat (kurang dari 6 bulan), onset tiba-tiba, dan terlokalisasi. Nyeri akut terkadang diikuti oleh aktivitas sistem saraf simpatis yang akan menunjukkan gejala-gejala seperti laju respirasi meningkat, tekanan darah meningkat, *diaphoresis*, dan dilatasi pupil. Nyeri ini biasanya disebabkan oleh trauma bedah atau inflamasi seperti pada sakit kepala, sakit gigi, terbakar, tertusuk duri dan lain sebagainya (Pinzon, 2016).

2. Nyeri Kronis

Nyeri kronis adalah keluhan nyeri berlangsung terus-menerus atau secara berkala dan menetap sepanjang periode waktu tertentu. Intensitas nyeri kronis bervariasi dan biasanya berlangsung lebih dari 6 bulan. Nyeri kronis biasanya tidak memiliki awitan yang jelas dan sulit untuk diobati karena biasanya tidak merespons pengobatan terhadap penyebabnya (Pinzon, 2016).

Nyeri kronis dibagi menjadi dua yaitu, nyeri kronik nonmaligna dan nyeri kronik maligna. Nyeri kronis nonmaligna disebabkan oleh kerusakan jaringan yang bersifat tidak progresif atau sembuh seiring berjalannya waktu. Nyeri ini biasanya timbul tanpa disertai sebab jelas seperti nyeri pinggang bawah atau nyeri karena kondisi kronis seperti osteoarthritis. Sedangkan nyeri kronik maligna, sering dikenal nyeri kanker. Nyeri kanker ditimbulkan oleh penyebab spesifik, yaitu akibat sel-sel kanker yang bermetastasis ataupun zat kimia yang dihasilkan oleh sel kanker itu sendiri sehingga menyebabkan perubahan pada saraf (Treede *et al.*, 2015).

c. Berdasarkan lokasi nyeri

1. Nyeri Somatik

Nyeri somatik merupakan nyeri oleh adanya stimulasi pada kulit dan otot. Karakteristik nyeri somatik diidentifikasi sebagai nyeri yang tajam, terlokalisasi, menusuk dan menyerupai sensasi terbakar. Nyeri ini umumnya bersumber dari kulit, jaringan subkutan, tendon, otot rangka, tulang, dan sendi (Nandar, 2015).

2. Nyeri Viseral

Nyeri visceral merupakan nyeri oleh adanya stimulasi pada organ internal. Karakteristik nyeri ini menyebar dan mengarah ke area tubuh yang jauh dari sumber nyeri aslinya. Nyeri visceral contohnya seperti kram yang bersamaan dengan kondisi seperti gastroenteritis, obstruksi ureteral, distensi uterus pada tahap awal persalinan, penyakit kantung empedu, distensi uterus, dan menstruasi (Nandar, 2015).

3. Nyeri Alih (*Referred Pain*)

Nyeri alih merupakan gejala umum pada nyeri visceral karena banyak organ yang tidak memiliki reseptor nyeri. Hal ini disebabkan oleh jalur masuk neuron sensorik dari organ yang terkena ke segmen medulla spinalis tumpang tindih dengan neuron lain yang berasal dari tempat asal nyeri, sehingga timbul persepsi

nyeri di daerah yang tidak terkena. Contoh nyeri alih terjadi pada infark miokard yang menimbulkan nyeri alih ke lengan kiri (*Jin et al.*, 2023).

2.1.4 Faktor Memengaruhi Respon Nyeri

Nyeri dipengaruhi oleh beberapa faktor sebagai berikut.

a. Jenis kelamin

Perempuan umumnya dianggap lebih sensitif terhadap nyeri daripada laki-laki. Perbedaan ini dipengaruhi oleh faktor biologis dan psikologis. Kondisi hormonal pada perempuan, seperti hormon estrogen dan progesteron, mempengaruhi sensitivitas nyeri. Estrogen dapat meningkatkan sensitivitas sentral dan perifer melalui efek propioseptif, sedangkan progesterone menurunkan ambang nyeri. Hal ini menjadikan perempuan lebih rentan terhadap rasa nyeri dibandingkan laki-laki (*Novitayanti dalam Ningtyas et al.*, 2023).

b. Usia

Usia seseorang berpengaruh pada persepsi dan ekspresi rasa nyeri yang dialami. Perubahan usia baik pada anak-anak, dewasa, hingga lansia sangat memengaruhi tingkat intensitas nyeri. Misalkan, anak-anak memiliki kemampuan untuk menggambarkan dan menunjukkan lokasi nyeri masih terbatas karena kemampuan verbal yang dimiliki belum memadai. Oleh karena itu, nyeri yang mereka rasakan sering perlu diinterpretasikan oleh orang tua atau tenaga kesehatan (*Hidayati et al.*, 2021).

c. Genetik

Materi genetik yang diwarisi dari kedua orang tua dapat mempengaruhi tingkat sensitivitas seseorang terhadap nyeri, baik dengan meningkatkan atau menguranginya. Gen pada tubuh seorang berasal dari gabungan gen ayah dan ibu. Gen terdominasi memainkan peran penting dalam menentukan kondisi fisik dan psikologis seseorang (*Naureen et al.*, 2020).

d. Faktor psikologis

Faktor psikologis berperan penting mempengaruhi ekspresi perilaku termasuk dalam persepsi terhadap nyeri. Kecemasan mampu meningkatkan persepsi terhadap nyeri, meskipun sebaliknya, nyeri juga dapat memicu perasaan cemas. Hal ini dikarenakan, respons emosional terhadap nyeri melibatkan area otak seperti girus cingulat anterior dan korteks prefrontal ventral kanan. Sistem serotonin dan norepinefrin juga terlibat dalam mengatur respons sensoris. Gangguan dalam sistem ini sering dikaitkan kondisi seperti depresi. Pengobatan antidepresan mempengaruhi kedua neurotransmitter ini dalam mengelola gejala depresi dan juga mempengaruhi persepsi. Hal ini menunjukkan terdapat hubungan antara emosi dan neurotransmitter nyeri di otak (Crombez *et al.*, 2023).

e. Pengalaman

Nyeri dimasa lalu yang sering tanpa penanganan memadai dapat memicu kecemasan dan ketakutan berulang. Orang yang belum pernah mengalami nyeri sebelumnya mungkin akan sangat menderita pada situasi tersebut. Sebaliknya, seseorang yang sudah pernah mengalami nyeri serupa, hal tersebut dapat dianggap biasa karena telah memahami cara mengatasi rasa nyeri tersebut (Wati *et al.*, 2022).

f. Budaya

Etnis dan warisan budaya memiliki pengaruh signifikan terhadap pengalaman nyeri dan manifestasinya. Setiap individu belajar dari apa norma-norma yang diharapkan dan diterima dalam masyarakat terkait, termasuk bereaksi terhadap nyeri (Rogger *et al.*, 2023).

2.1.5 Penanganan Nyeri

Manajemen nyeri merupakan strategi penanganan nyeri yang dialami pasien. Manajemen nyeri terbagi menjadi dua jenis yaitu manajemen nyeri farmakologis dan non farmakologis (Mayasari, 2016).

- a. Terapi farmakologis dalam pengobatan nyeri adalah menggunakan pemberian berupa obat-obatan seperti analgesik atau AINS (anti inflamasi nonsteroid). Proses berkurangnya nyeri melalui penghambatan transmisi stimulus agar terjadi perubahan persepsi dan mengurangi respons cortical (Barat dalam Ningtyas *et al.*, 2023).
- b. Terapi Non-Farmakologis, penanganan nyeri secara efektif bukan hanya memberikan obat tetapi dengan melakukan kombinasi antara penatalaksanaan farmakologis dan nonfarmakologis. Metode non-farmakologis dapat dilakukan bersama dengan analgesik, namun tidak dimaksudkan sebagai pengganti analgesik. Ada beberapa metode non-farmakologis meliputi teknik relaksasi, terapi es dan panas, distraksi serta *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (TENS) (Mayasari, 2016).

2.2 Tanaman Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*)

2.2.1 Klasifikasi dan Morfologi

Tanaman bakau secara umum digolongkan ke dalam *family Rhizophoraceae, Avicenniaceae, Sonneratiaceae* dan *Ceriops*. *Rhizophora apiculata* merupakan salah satu jenis *Rhizophoraceae* yang paling banyak terdapat pada daerah pesisir. Spesies ini dapat tumbuh subur pada berbagai kondisi tanah seperti tanah berpasir, berlumpur dan tergenang (Hadi *et al.*, 2016). Tanaman bakau terdapat beraneka macam antara lain *Rhizophora sp.*, *Sonneratia alba* dan sebagainya. Adapun jenis *Rhizophora sp.* merupakan jenis tanaman bakau yang banyak tumbuh di Pantai Ringgung, Pesisir Lampung Timur, hingga pesisir Lampung Barat (Kuncahyo *et al.*, 2020).

Rhizophora apiculata berpotensi menjadi alternatif pengobatan sebagai obat herbal. Persebaran tanaman ini sangat luas dan banyak di temukan di Indonesia, sehingga mempunyai potensi dan peluang yang besar untuk dimanfaatkan dalam bidang medis. Potensi *Rhizophora apiculata* dalam pemanfaatannya tidak hanya dalam bidang medis namun juga dalam bidang biologis dan ekologis (Wardina *et al.*, 2023). Tumbuhan

Rhizophora apiculata berdasarkan skema taksonomi, memiliki klasifikasi pada tabel 1 sebagai berikut.

Tabel 1. Klasifikasi Tumbuhan *Rhizophora apiculata*

Kingdom	Plantae
Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Magnolopsida
Ordo	Malpighiales
Family	Rhizophoraceae
Genus	<i>Rhizophora</i>
Spesies	<i>Rhizophora apiculata</i> Blume

Sumber: Azhari *et al.*, 2022

Tumbuhan *Rhizophora apiculata* (gambar 2) dapat diidentifikasi secara morfologis melalui beberapa ciri khasnya. Daun tanaman ini berbentuk meruncing dan lonjong, dengan tekstur yang agak berkulit, dan panjangnya berkisar 9 hingga 18 cm. Warnanya bervariasi antara hijau tua di bagian atas dan hijau muda di bagian tengah, sementara bagian bawahnya cenderung kemerahan. Kepala bunga tanaman ini memiliki warna kekuningan dan kecoklatan. Selain itu, batangnya berukuran kecil berwarna keabu-abuan. *Rhizophora apiculata* dapat tumbuh mencapai ketinggian 15 meter dan memiliki daun tunggal tersusun bersilangan serta berakar tunjang (Sina *et al.*, 2017; Syahrial, 2019).



Gambar 2. Tumbuhan *Rhizophora apiculata*.
(Dokumen Pribadi)

Batang *Rhizophora apiculata* berjenis perawakan pohon (gambar 3). Batang utamanya memiliki sifat kayu keras yang berkayu (*woody, lignified ligneous*). Batang yang sudah tua dapat memiliki diameter hingga 50 cm dan kulit kayunya berwarna abu-abu tua. Jaringan batang *Rhizophora apiculata* terdiri dari lapisan epidermis, hypodermis, korteks, endodermis, floem, xylem, dan empulur (Hadi *et al.*, 2016).



Gambar 3. Morfologi Dan Penampang Melintang Batang *Rhizophora apiculata* (Hadi *et al.*, 2016)

2.2.2 Penelitian Terdahulu Kandungan *Rhizophora apiculata*

Tumbuhan *Rhizophora apiculata* mengandung berbagai senyawa aktif yang berpotensi bermanfaat bagi kesehatan terutama sebagai bahan obat. Secara keseluruhan hampir semua bagian tanaman *Rhizophora apiculata* termasuk akar, batang, dan kulit sudah diteliti dan ditemukan mengandung berbagai senyawa aktif. Kandungan senyawa aktif tersebut meliputi flavonoid, alkaloid, triterpenoid, steroid, saponin, glikosida, tannin, pigmen karoten dan asam pyroligneous. Peranan senyawa-senyawa tersebut bermanfaat sebagai analgesik, antiinflamasi, antioksidan, dan antibakteri (Wardina *et al.*, 2023).

Rhizophora apiculata memiliki aktivitas antioksidan yang telah diujikan pada berbagai organ. Hasilnya menunjukkan memiliki kemampuan untuk melindungi kerusakan pada hepar, pankreas, testis, ginjal, dan paru tikus putih yang terpapar asap rokok (Mustofa *et al.*, 2018; Mustofa dan Hanif, 2019; Mustofa dan Dewi, 2023; Mustofa dan Tarigan, 2023). Selain pada organ tersebut, kandungan ekstrak *Rhizophora apiculata* dengan berbagai pelarut yaitu etanol, metanol, dan n-heksana juga memiliki efek protektif yang setara dengan pemberian vitamin c 9 mg/KgBB/hari terhadap sistem kardiovaskular (Mustofa dan Yasminanindita, 2021). Ekstrak *Rhizophora apiculata* juga mampu melindungi arteri koronaria dari penebalan pada tikus putih dengan dosis optimal sebesar 56,66 mg/kgBB (Mustofa *et al.*, 2019). Selain itu, *Rhizophora apiculata* dengan dosis efektif ekstrak sebesar 40% juga memiliki efek dalam proses penyembuhan luka bakar pada tikus putih. Hasil penelitian ini menunjukkan efektivitasnya lebih tinggi dalam menyembuhkan luka bakar dibandingkan dengan obat standar yaitu bioplacenton (Mustofa *et al.*, 2024).

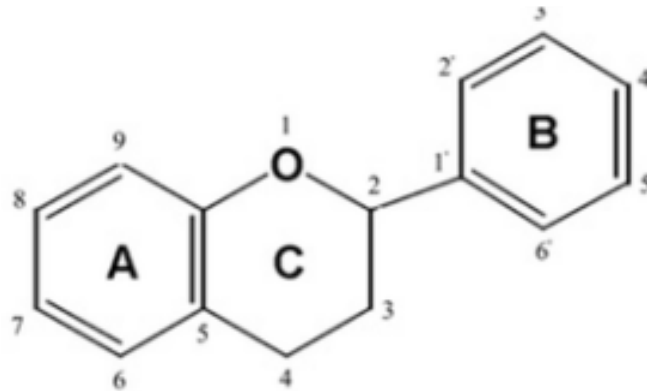
Penelitian terkait dosis *Rhizophora apiculata* menunjukkan dosis aman ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* berada pada dosis dibawah 57 mg/kg dan bersifat toksisitas subkronis pada dosis 114 mg/kg. Hal ini terbukti melalui pengaruhnya terhadap histologi hepar dan pankreas tikus (Mustofa *et al.*, 2020). Sedangkan dalam penelitian lain menyimpulkan dosis toksik subakut terhadap spermatozoa berada pada dosis sebesar 228 mg/KgBB (Mustofa dan Paleva, 2023). Adapun dosis toksik akut dengan dosis tunggal sebesar 300 dan 2000 mg/kgBB, dibuktikan melalui terjadinya kerusakan histologi pada ginjal dan hepar tikus namun tidak menunjukkan gejala secara langsung, sehingga dosis maksimal aman ekstrak *Rhizophora apiculata* adalah 300 mg/kg BB (Mustofa *et al.*, 2024).

Pada penelitian lainnya, selain memiliki efek antioksidan terhadap berbagai organ, *Rhizophora apiculata* terbukti berefek dalam mencegah peningkatan kadar kolestrol total dan trigliserida pada tikus putih jantan

(*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley yang diinduksi diet tinggi lemak dengan dosis efektif untuk mencegah peningkatan kadar kolesterol total adalah 28mg/KgBB sedangkan trigliserida adalah 14 mg/KgBB (Mustofa *et al.*, 2022). Pada penelitian lain, ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* juga dapat mempengaruhi metabolisme lipid dibuktikan dengan pemberian dosis 56,55 mg/kg; 28,28 mg.kg; dan 14,14 mg/kg menunjukkan hasil berupa penurunan kolestrol total, trigliserida, LDL dan peningkatan kadar HDL. Berdasarkan hal tersebut ekstrak *Rhizophora apiculata* mempunyai potensi sebagai obat tradisional (Mustofa *et al.*, 2024).

2.2.3 Potensi Analgesik dalam Zat Aktif *Rhizophora apiculata*

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang disintesis dari tumbuhan sebagai bioaktif metabolit sekunder. Senyawa flavonoid dalam *Rhizophora apiculata* berfungsi sebagai antioksidan eksogen yang mampu mengatasi ketidakseimbangan elemen radikal bebas. Hal ini disebabkan struktur pada flavonoid memungkinkan pemberian atom hidrogen pada radikal bebas (gambar 4), perannya dalam mengurangi produksi radikal bebas dengan menghambat berbagai enzim seperti xantin oksidase, siklooksigenase, lipooksigenase, dan meningkatkan enzim antioksidan endogen yaitu glutathion stransferase (Ferraz *et al.*, 2020). Selain itu, flavonoid mampu mengurasi rasa nyeri dikarenakan kemampuannya dalam mengurangi sintesis pembentukan asam arakidonat menjadi prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX-2) (Lara *et al.*, 2021).



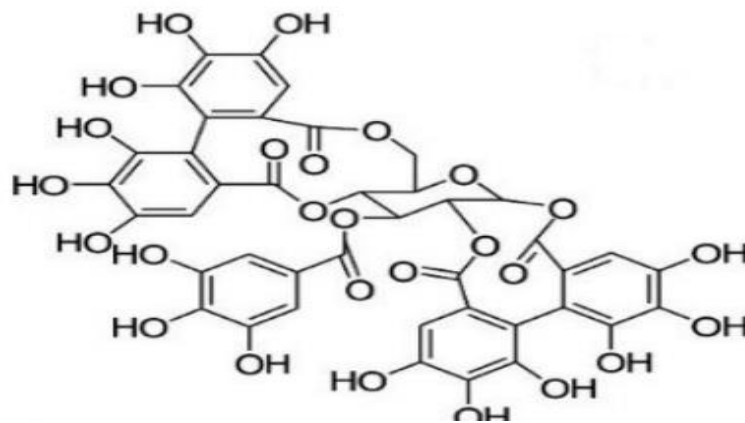
Gambar 4. Struktur Kimia Flavonoid.
(Kopustinskiene *et al.*, 2020)

Alkaloid merupakan senyawa dengan struktur kimia yang terdiri dari sistem cincin heterosiklik, dengan nitrogen sebagai atom hetero (gambar 5). Nitrogen pada cincin struktur kimia alkaloid memberikan sifat basa pada alkaloid (Maisarah *et al.*, 2023). Alkaloid berperan menghambat jalur enzim siklooksigenase (COX-2) pada asam arakidonat dengan berikatan pada situs aktif COX. Hal tersebut merupakan proses penting dalam pembentukan prostaglandin. Alkaloid berfungsi sebagai analgesik sekaligus antiinflamasi yang mampu mengurangi rasa sakit dan meningkatkan sirkulasi darah. Selain itu, kemampuannya dalam mengikat dan mencegah pembentukan radikal bebas menunjukkan bahwa alkaloid tidak hanya berperan sebagai analgesik, tetapi juga memiliki fungsi sebagai antioksidan (Adam dan Widjiati, 2022).



Gambar 5. Struktur Kimia Alkaloid
(Ayuni, 2020)

Tanin merupakan salah satu senyawa polifenol dengan struktur kompleks pada tumbuhan (gambar 6). Tanin tersebar luas di berbagai tanaman, beberapa tannin alami dan senyawa terkaitnya memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antioksidan, antitumor, hipolidemik, hipoglikemik dan antibakteri (Kopustinskiene *et al.*, 2020). Sebagai analgesik, tannin merangsang pelepasan enzim lipomodulin yang menghasilkan penghambatan aktivitas enzim fosfolipase, akibatnya jalur siklooksigenase dan lipooksigenase terputus sehingga tidak terjadi pembentukan metabolit prostaglandin (Lara *et al.*, 2021).

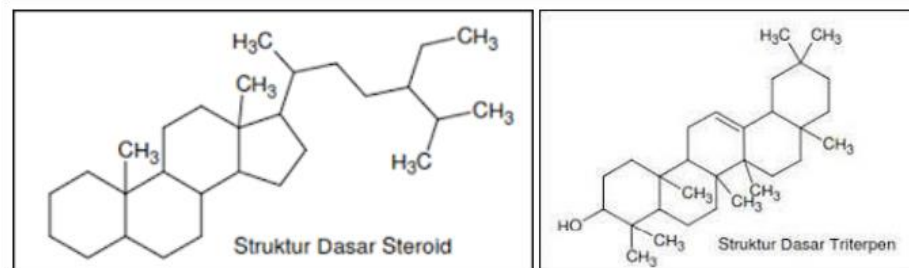


Gambar 6. Struktur Kimia Tanin.
(Dewi *et al.*, 2022)

Saponin adalah senyawa metabolit sekunder tumbuhan yang terdiri dari sapogenin dan gugus glikosil. Menurut perbedaan struktur sapogenin, saponin dibedakan menjadi saponin triterpenoid dan saponin steroid (gambar 7). Saponin triterpen merupakan jenis paling dominan pada tanaman alam, yang sebagian besar terdiri dari gugus karboksil dan bersifat asam. Saponin memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti anti inflamasi, antibakteri, antivirus, imunomodulator, analgesik, hepatoprotektif dan sebagainya (Tan *et al.*, 2022).

Saponin triterpen telah terbukti menjadi kandidat potensial untuk meredakan nyeri inflamasi. Studi farmakologis mengonfirmasi bahwa

saponin triterpen dalam tumbuhan *S. chinensis* berperan sebagai analgesik melalui peningkatan respons sinaptik inhibitori di korteks dalam keadaan istirahat sehingga dapat mengurangi atau menghambat aktivitas sinyal nyeri pada korteks otak. Selain itu, saponin juga dapat melakukan modulasi pada reseptor *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) yang berfungsi sebagai reseptor pada sel saraf yang merespons panas, pedas dan rangsangan kimia tertentu. Modulasi reseptor tersebut dapat menyebabkan penurunan aktivitas TRPVI sehingga rasa nyeri berkurang (Gong *et al.*, 2023).



Gambar 7. Struktur Kimia Saponin.
(Putri *et al.*, 2023)

2.3 Analgesik

2.3.1 Definisi Analgesik

Analgesik adalah obat yang dipakai meredakan atau menghilangkan rasa sakit, tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran. Obat ini membantu mengurangi ketidaknyamanan saat mengalami sakit, seperti sakit kepala atau sakit gigi yang sering dikonsumsi. Beberapa analgetik biasanya juga memiliki efek antipiretik sebagai penurun demam (Wardoyo dan Rasmi, 2019).

2.3.2 Klasifikasi Analgesik

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obatan analgesik dibagi menjadi dua golongan, yaitu:

a. Analgesik opioid/Sentral

Analgesik opioid adalah jenis obat dengan target kerja pada reseptor opioid di sistem saraf pusat (SSP). Obat ini penggunaan utamanya untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit, terutama nyeri berat. Terdapat tiga jenis reseptor utama terlibat yakni delta (δ), mu (μ), dan kappa (κ) (Dewoto, 2016).

Reseptor opioid terdistribusi luas dalam sistem saraf pusat dan perifer. Hal tersebut termasuk pada tingkat lebih rendah antara lain di vas deferens, sendi lutut, saluran pencernaan, jantung dan sistem kekebalan tubuh. Reseptor opioid salah satu tipe reseptor yang berikatan dengan protein G dan memiliki berbagai sub-tipe. Menurut efeknya pada reseptor, opioid diklasifikasikan bersifat sebagai agonis, agonis parsial, antagonis, dan agonis-antagonis. Contoh dari obat analgesik opioid antara lain morfin, kodein, fentanil, nalokson, nalorfi, metadon, dan tramadol (James dan Williams, 2020).

b. Analgesik Non opioid/Perifer (*Non-Opioid Analgesics*)

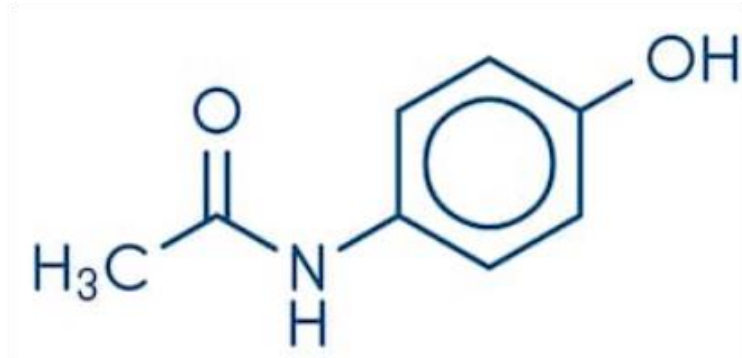
Obat analgesik golongan ini menghilangkan rasa sakit tanpa memengaruhi kesadaran. Analgesik non opioid terdapat berbagai macam. Namun, meskipun secara kimiawi beragam tetapi memiliki banyak kesamaan dalam efek terapi atau efek samping (Wilmana dan Gan, 2016). Analgesik non opioid target kerja di perifer dan tidak berdampak pada sistem saraf pusat. Golongan obat ini memiliki target aksi pada enzim siklooksigenase atau biasa disebut COX (Nugraha *et al.*, 2019). Berikut beberapa obat analgesik non opioid.

1. Asetaminofen (Parasetamol), bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang menyebabkan berkurangnya sintesis prostaglandin dalam sistem saraf pusat sehingga timbul efek analgesia yang bekerja pada jalur penghambatan serotonergik dan antipiretik pada pusat pengatur panas di hipotalamus (Queremel dan Davis, 2023).

2. *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID), mekanisme kerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX). Obat-obatan dalam kelompok ini yang diklasifikasikan menghambat sintesis prostaglandin misalnya salisilat asetat (aspirin), salisilat non-asetat (diflusinal), asam propionat (ibuprofen, naproxen), asam asetat (indometasin, diklofenak), asam antranilat (meklofenamat, asam mefenamat), asam enolat (meloxicam, piroxicam), dan inhibitor COX-2 selektif yaitu celecoxib dan etoricoxib (Queremel dan Davis, 2023).
3. Obat antidepresan, seperti antidepresan trisiklik (TCA) dan inhibitor reuptake serotonin dan norepinefrin selektif (SNRI) menghambat pengambilan kembali dua neurotransmitter penting, yaitu serotonin dan noradrenalin. Penghambatan ini memperkuat jalur penghambatan menurun pada sistem saraf pusat yang berkaitan dengan nyeri. Selain itu, TCA juga mempengaruhi reseptor kolinergik, histamin, beta2 adrenergik, opioid, N-metil-D-aspartat (NMDA), dan saluran natrium (Queremel dan Davis, 2023).

2.3.3 Parasetamol

Parasetamol atau asetaminofen adalah derivat para amino fenol dan merupakan metabolit aktif dari fenacentin. Parasetamol dibentuk oleh inti cincin benzena yang disubstitusi oleh satu gugus hidroksil dan atom nitrogen dari gugus amino yaitu asetamida pada pola para 1,4 (gambar 8). Berbeda dengan fenacentin, parasetamol tidak menyebabkan kanker. Obat ini tersedia baik dengan resep maupun dijual bebas sebagai antipiretik dan analgesik yang umum digunakan (Freo *et al.*, 2021).



Gambar 8. Struktur Molekul Parasetamol.
(Freo *et al.*, 2021)

Parasetamol memiliki mekanisme kerja dengan menurunkan konsentrasi produksi prostaglandin dan mediator proinflamasi pada jaringan, melalui jalur molekuler alternatif utama yaitu enzim prostaglandin G/H sintase yang dikenal sebagai siklooksigenase (COX). COX merupakan enzim penting yang berfungsi dalam metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin (Freo *et al.*, 2021). Penelitian menurut Rizzardo (2017) dalam Hidayati dan Kustriyani menyebutkan, peran parasetamol dalam mengatasi nyeri dengan mengurangi sinyal dari saraf perifer ke kornu dorsal melalui penghambatan pada reseptor *Transient Receptor Potential Ankyrin 1* dikenal TRPA1 dalam proses transduksi impuls nyeri (Hidayati dan Kustriyani, 2020). TRPA1 memainkan peran penting dalam nyeri sebagai saluran kation kalsium, penghambatan pada TRPA1 menghasilkan penurunan nyata respons nyeri (Araujo *et al.*, 2020).

Parasetamol memiliki farmakokinetik yang baik dan bioavailabilitas cukup tinggi, yaitu hampir 25% dalam aliran darah terikat protein. Obat ini diabsorpsi baik dengan pemberian oral melalui transport pasif oleh usus halus, konsentrasi puncak pada plasma dalam waktu sekitar 30-60 menit dan waktu paruh pada plasma tercapai dalam rentang 1-3 jam. Parasetamol diubah menjadi senyawa tidak aktif melalui konjugasi dengan sulfat dan glukuronida, sedangkan sebagian kecil dioksidasi melalui sistem enzim sitokrom P450. P450 merupakan isoenzim CYP2E1 dan CYP1A2, dimana

kedua enzim tersebut berperan mengubah parasetamol menjadi metabolit alkilasi yaitu *N-asetil-p-benzoquinone imine* disingkat NAPQI (Freo *et al.*, 2021).

Parasetamol bersifat hepatotoksik jika digunakan jangka panjang panjang (lebih dari sepuluh hari) dan pemberian dosis tunggal 10-15 gram atau dosis 200-250 mg/kgBB. Kusuma *et al.* dalam Nurfadhila *et al.* menyebutkan, penggunaan parasetamol dalam dosis besar menyebabkan glutathion pada sel hati menurun sehingga terjadi defisiensi glutathion. Penurunan glutathion mengakibatkan kuantitas NAPQI meningkat dan berikatan dengan sel makromolekul pada hati sehingga dapat bersifat hepatotoksik bahkan nekrosis akut pada hepar (Nurfadhila *et al.*, 2023). Pada penelitian lain ditemukan penggunaan parasetamol jangka panjang dapat meningkatkan resiko hipertensi. Selain itu juga konsumsi parasetamol dosis harian pada penggunaan kronis dapat berpotensi terjadi perdarahan saluran cerna. Hubungan dosis-respons yang terlihat pada beberapa penelitian menunjukkan terdapat sesuatu dalam mekanisme kerja parasetamol yang dapat menyebabkan efek samping perdarahan GI (McCrae *et al.*, 2018).

2.4 Mencit Putih (*Mus musculus*)

2.4.1 Klasifikasi dan Morfologi

Mencit adalah salah satu hewan yang sering digunakan dalam laboratorium yaitu sekitar 40% percobaan menggunakan hewan ini. Mencit dipilih karena memiliki siklus hidup yang relatif pendek, variasi fenotipik yang tinggi, jumlah keturunan banyak per kelahiran, kemudahan penanganan, serta kemiripannya dalam sifat produksi dan reproduksi dengan mamalia lain seperti kambing, domba, sapi dan babi (Nugroho, 2018). Mencit secara umum diklasifikasikan sebagai berikut (tabel 2).

Tabel 2. Klasifikasi Mencit

Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodentia
Family	Muridae
Genus	<i>Mus</i>
Spesies	<i>Mus musculus</i>

Sumber: Yusuf *et al.*, 2022

Arrington dalam Rejeki *et al* (2018), menjelaskan mencit memiliki karakteristik yang mencakup kepala, leher, badan dan ekor dengan warna rambut biasanya putih atau keabu-abuan sedangkan pada perut berwarna sedikit lebih pucat. Hewan ini sangat aktif di malam hari sehingga tergolong nokturnal. Selain itu, mencit memiliki masa hidup 1-2 tahun, namun beberapa dapat mencapai usia 3 tahun. Berat badan mencit dewasa bervariasi, dengan mencit memiliki berat sekitar 20–40 gram, sementara mencit betina berkisar antara 25–40 gram (Rejeki *et al.*, 2018).

2.4.2 Biologi Mencit

Mencit (*Mus musculus*) adalah mamalia yang memiliki banyak kesamaan karakteristik fisiologi dan biokimia dengan manusia. Kemampuan unik untuk melompat secara vertikal hingga 25 cm adalah salah satu ciri fisik khusus mencit. Hewan ini sering digunakan dalam percobaan karena sistem peredaran darah, reproduksi dan pernapasannya mirip dengan manusia. Kenyataan bahwa, mencit memiliki sistem reproduksi yang pendek dan kemampuan menghasilkan banyak anak, menjadikannya sebagai hewan uji yang menguntungkan (Yusuf *et al.*, 2022).

Mencit yang sering digunakan dalam penelitian adalah mencit jantan. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa, mencit jantan lebih sering dipilih dalam penelitian karena tingkat aktivitasnya yang tinggi. Selain itu, tidak seperti mencit betina, mencit jantan tidak memiliki hormon estrogen dalam jumlah signifikan dan perubahan kondisi hormonal, sehingga mereka lebih stabil dibandingkan betina. Perubahan hormon pada mencit

betina selama siklus estrus, kehamilan, dan menyusui serta tingkat stress yang cenderung lebih tinggi sehingga dapat berdampak pada kondisi psikologis hewan uji dan berkemungkinan mengganggu selama pengujian (Yusuf *et al.*, 2022).

2.5 Metode Pengujian Aktivitas Analgesik

Metode pengujian aktivitas analgesik bertujuan untuk secara konsisten menilai efek zat uji terhadap ambang batas nyeri. Pengujian ini melibatkan pengukuran respons refleks terhadap rangsangan seperti panas, tekanan, listrik, dan kimia. Induksi nyeri dapat dilakukan melalui mekanisme mekanik, elektrik, atau kimiawi. Penilaian umum terhadap efektivitas daya analgesik pada hewan coba berdasarkan beberapa hal seperti besar stimulus nyeri yang dibutuhkan untuk memicu respons nyeri, lama waktu hewan mampu menahan stimulus nyeri, dan frekuensi munculnya respons nyeri (Domer, dalam Costa, 2016).

2.5.1 Metode *Tail Flick Test* (Jentik Ekor)

Metode ini digunakan untuk uji analgesik sentral menggunakan panas sebagai penginduksi nyeri. Pengujian metode ini dengan alat pengukur analgesik jentikan ekor dari logam antikarat dengan termometer, *stopwatch*, dan pengatur suhu. Parameter yang digunakan pada metode *tail flick* adalah waktu reaksi dan suhu untuk menimbulkan respons nyeri pada ekor hewan uji, setelah diberikan rangsangan suhu dari aliran listrik dalam bentuk panas dengan suhu 70°C dari *infra-red*. Kerugian metode ini adalah suhu ekor dapat menjadi faktor perancu. Penelitian menunjukkan bahwa penurunan suhu ekor dapat menyebabkan peningkatan respons jentikkan ekor sehingga berkemungkinan timbul kesimpulan yang salah tentang efek antinosisepatif (Berge *et al.* dalam Deuis *et al.*, 2017).

2.5.2 Metode *Hot Plate*

Metode ini digunakan untuk uji analgesik sentral. Pengujian pada metode ini dilakukan dengan perangsang nyeri berupa panas dari lempeng panas dengan suhu 55°C. Hewan uji akan menunjukkan respons menjilat kaki, mengangkat kaki atau meloncat (Domer, dalam Costa, 2016). Jarak waktu

antara pemberian stimulus nyeri dan muncul respon disebut waktu reaksi. Obat analgesik dapat memperpanjang waktu reaksi yang berfungsi untuk menilai efektivitasnya. Akan tetapi, penggunaan stopwatch untuk mengukur waktu reaksi dapat menyebabkan ketidakakuratan karena kemungkinan kesalahan dalam pencatatan waktu selama pengujian (Bannon dan Malmberg, 2017).

2.5.3 Metode *Rendall Selitto (Paw Pressure Test)*

Metode ini digunakan untuk menguji aktivitas analgesik perifer. Pengujian menggunakan tekanan sebagai penginduksi nyeri. Prinsip kerja metode ini dengan menekan kaki atau ekor hewan coba dan memberikan tekanan (dalam gram) pada bobot tertentu yang secara bertahap meningkat dalam waktu singkat sehingga menimbulkan efek nyeri tekanan berupa respons penarikan kaki atau mengeluarkan suara (mencicit) secara tiba-tiba. Pengamatan dilakukan untuk mengukur jumlah tekanan yang diperlukan untuk menimbulkan rasa nyeri pada sebelum dan setelah pemberian obat (Turner, dalam Costa, 2016).

Metode ini memiliki keuntungan dan kerugian. Keuntungannya adalah rangsangan yang diberikan bersifat alamiah, mudah digunakan tanpa adanya peralatan mekanik dan elektronik mahal. Kekurangan metode ini, jika tanpa adanya peralatan mekanik dan elektronik canggih dapat terjadi kendala karena kontrol dan ukuran parameter stimulus yang baik sulit didapatkan. Selain itu, metode ini hanya digunakan untuk hewan yang tidak bergerak (sudah dianestesi) karena jika pada hewan bergerak akan menyulitkan pengontrolan dan pengukuran (Domer, dalam Costa, 2016).

2.5.4 Metode *Writhing Test (Geliat)*

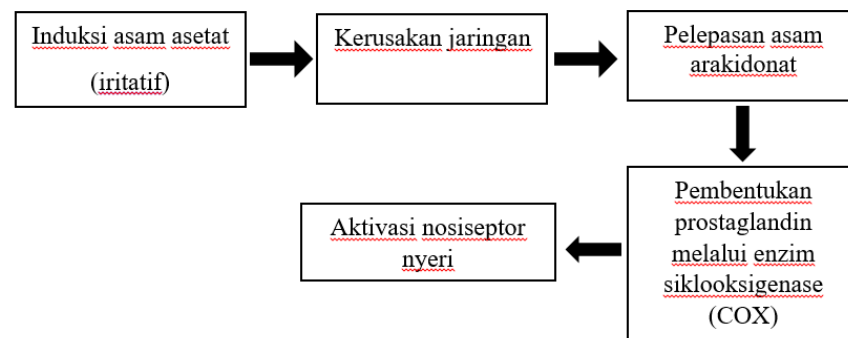
Metode ini digunakan untuk menguji aktivitas analgesik perifer melalui induksi senyawa kimia secara intraperitoneal (gambar 9). Senyawa kimia yang diinduksi bersifat iritan untuk memberikan stimulasi nyeri pada hewan, khususnya nyeri viseral. Hewan bereaksi dengan perilaku meregang yang khas disebut menggeliat. Menggeliat diartikan sebagai gerakan tubuh seperti meregangkan satu sisi, memanjangkan kaki

belakang, atau mengontraksi perut hingga menyentuh lantai atau memutar badan (Domer, dalam Costa, 2016). Metode ini lebih efektif digunakan karena dapat menunjukkan hubungan antara intensitas rangsangan nyeri dan dosis senyawa yang dibutuhkan untuk mengurangi respon nyeri, sehingga dapat diperoleh estimasi kuantitas aktivitas analgesik suatu senyawa (Turner, dalam Costa, 2016).



Gambar 9. Injeksi Intraperitoneal.
(Foto koleksi KKHB dalam Seprianto, 2017)

Asam asetat digunakan sebagai induktor nyeri viseral pada hewan coba dengan memicu respon inflamasi di area yang terkena. Asam asetat menimbulkan iritasi hebat pada mukosa membran rongga perut yang mengakibatkan timbulnya rasa nyeri (Afrianti *et al.*, 2015). Proses ini terjadi melalui pelepasan asam arakidonat bebas dari jaringan fosfolipid yang dibantu oleh siklooksigenase (COX) sehingga terjadi biosintesis prostaglandin (PGE₂). Kadar prostaglandin yang meningkat akan memicu terjadinya nyeri inflamasi melalui peningkatan permeabilitas pada kapiler peritoneum (Syamsul *et al.*, 2016).

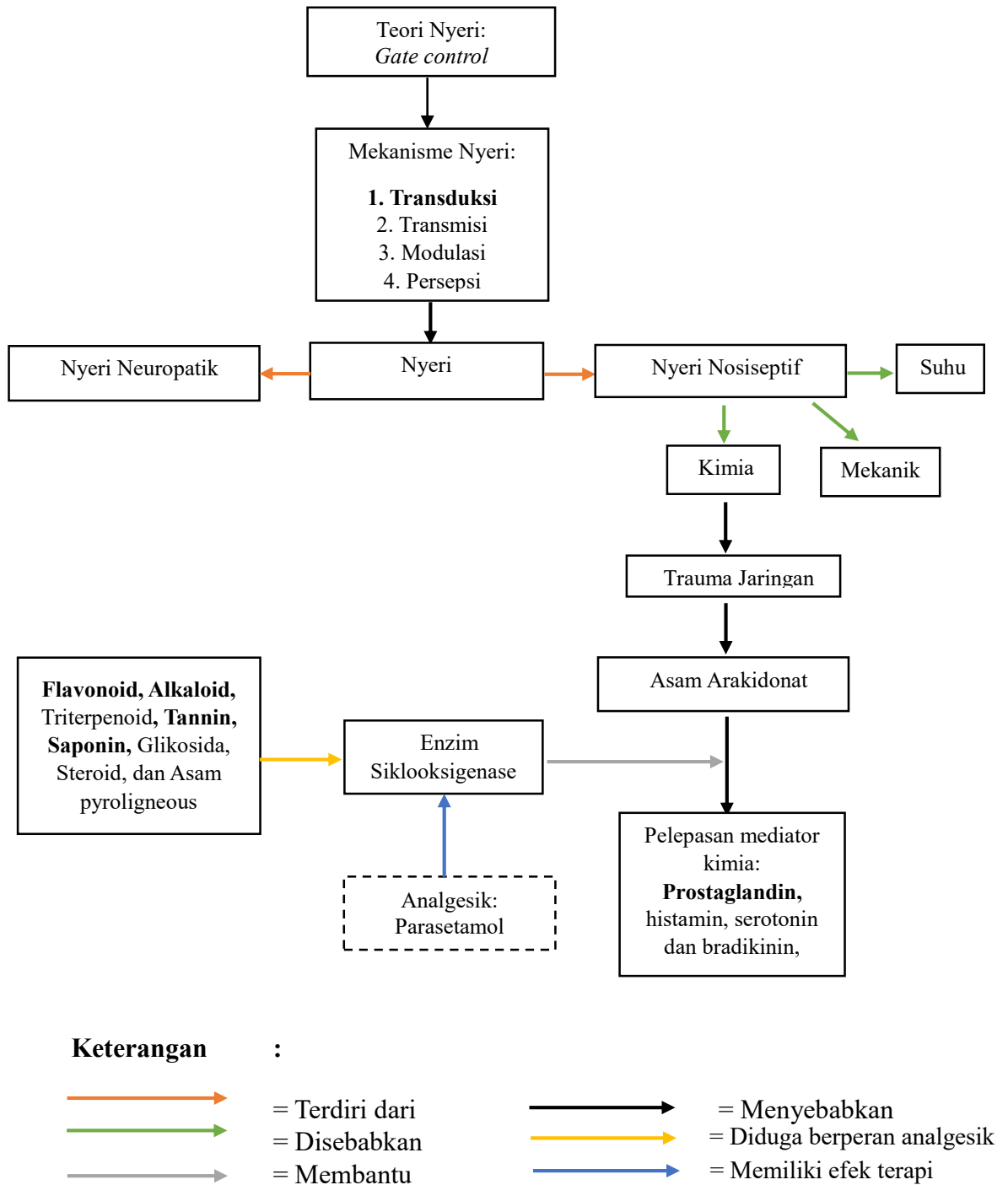


Gambar 10. Mekanisme Asam Asetat Menimbulkan Nyeri.
(Syamsul *et al.*, 2016)

Respon inflamasi di rongga peritoneum terjadi akibat induksi asam asetat yang mengaktifkan nosiseptor. Asam asetat menyebabkan penyempitan yang dianggap sebagai model antinoseptif nonselektif. Cara kerja asam asetat bekerja adalah melalui menginduksi pelepasan mediator endogen yang merangsang neuron nosiseptif sensitif terhadap obat antiinflamasi nonsteroid, narkotika, dan obat aktif sentral lainnya (Dzoyem *et al.*, 2017).

Prinsip metode *writihing test* adalah melihat frekuensi geliat pada kelompok hewan coba yang menerima senyawa uji dan dibandingkan dengan frekuensi geliat pada kelompok yang diberi obat standar (obat dengan efek analgesik yang telah terbukti) dan plasebo (sebagai kontrol). Zat yang memiliki efek analgesik diharapkan dapat mengurangi frekuensi geliat hewan selama periode waktu tertentu dibandingkan dengan kelompok kontrol (Domer, dalam Costa, 2016).

2.6 Kerangka Teori

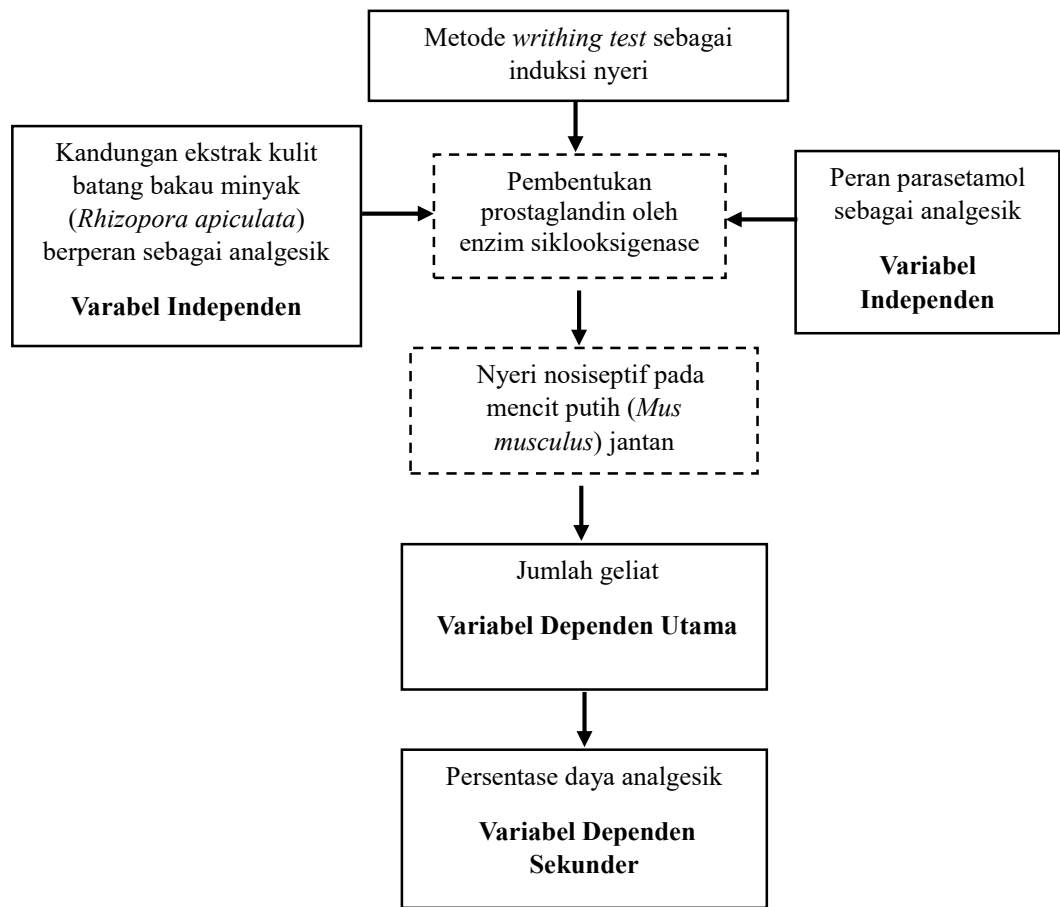


Gambar 11. Kerangka Teori.

(Pinzon, 2016; Sherwood, 2016 dan Bahrudin, 2018; Afrianti *et al.*, 2015; Jang *et al.*, 2020; Wardina *et al.*, 2023; Lara *et al.*, 2021; Adam dan Widjiati, 2022; Freo *et al.*, 2021)

Pada gambar 11, Teori nyeri *gate control* menerangkan bahwa transmisi impuls nyeri difasilitasi oleh semacam “pintu gerbang”. Menurut teori ini terdapat kemampuan endogen maupun eksogen untuk menurunkan atau meningkatkan tingkat rasa nyeri melalui pengontrolan mekanisme impuls nyeri yang akan masuk ke medulla spinalis. Mekanisme nyeri yang dapat dikontrol salah satunya dalam proses transduksi. Nyeri terdiri dari dua jenis, yaitu nyeri neuropatik dan nyeri nosiseptif. Nyeri nosiseptif dapat disebabkan oleh stimulus kimia, mekanik, maupun suhu. Nyeri nosiseptif akibat rangsangan kimia menyebabkan cedera jaringan. Jaringan yang rusak melepaskan berbagai mediator nyeri seperti prostaglandin, histamin, serotonin dan bradikinin. Pada penelitian ini mediator yang menjadi fokus sasaran adalah prostaglandin, dimana prostaglandin ini berasal dari asam arakidonat yang pembentukannya dibantu oleh enzim siklooksigenase. Pada penelitian ini aktivitas analgesik berfokus melalui penghambatan enzim siklooksigenase menggunakan obat berbahan alami dan kimia. Bahan alami yang memiliki efek analgesik berupa ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) sedangkan bahan kimianya adalah parasetamol. Kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) mengandung flavonoid, alkaloid, triterpenoid, tannin, saponin, glikosida, steroid, dan asam pyroligneous. Kandungan yang ada pada ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terutama flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin memiliki kemampuan menimbulkan aktivitas analgesik.

2.7 Kerangka Konsep



Keterangan :



= Diteliti



= Tidak diteliti

Gambar 12. Kerangka Konsep

Berdasarkan gambar 12, konsep yang dibentuk dalam penelitian ini adalah menguji kandungan yang terdapat dalam ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dapat berperan sebagai analgesik karena berbagai kandungan yang dipaparkan pada penelitian sebelumnya terutama flavonoid, alkaloid, tannin dan saponin berperan dalam mekanisme pengontrolan impuls nyeri yaitu dengan mengurangi

pembentukan prostaglandin sebagai mediator nyeri melalui penghambatan enzim siklooksigenase. Penghambatan enzim siklooksigenase dapat menurunkan tingkat rasa nyeri nosiseptif sebagai aktivitas analgesik. Pada penelitian ini menguji perbandingan aktivitas analgesik terhadap mencit putih (*Mus musculus*) jantan dengan metode *writhing test* melalui pemberian ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dan parasetamol (variabel independen) yang kemudian dinilai berdasarkan jumlah geliat mencit yang ditimbulkan (variabel dependen utama). Selanjutnya dari data jumlah geliat dilakukan perhitungan untuk menentukan persentase daya analgesik (variabel dependen sekunder).

2. 8 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Hipotesis aktivitas analgesik ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap mencit putih (*Mus musculus*) jantan dengan metode *writhing test*.

H₀ : Tidak terdapat aktivitas analgesik ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap mencit putih (*Mus musculus*) jantan dengan metode *writhing test*.

H₁ : Terdapat aktivitas analgesik ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap mencit putih (*Mus musculus*) jantan dengan metode *writhing test*.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium menggunakan mencit putih (*Mus musculus*) jantan sebagai hewan percobaan. Jenis desain penelitian yang digunakan adalah *Randomized Control Group Posttest only design*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Pemberian perlakuan dilakukan di *Animal House* FK Unila, pembuatan ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berupa proses maserasi dan evaporasi dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung, sedangkan proses pengenceran ekstrak dilakukan di Laboratorium Biokimia FK Unila.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober hingga November 2024.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian adalah semua mencit putih jantan (*Mus musculus*) berusia 2-3 bulan dengan berat badan 25-40 gram yang diperoleh dari

Animal Vet di Bogor yang bekerjasama dengan Institut Pertanian Bogor (IPB) *University*.

3.3.2 Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian berupa mencit putih (*Mus musculus*) yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Penentuan sampel menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 kelompok perlakuan. Perhitungan jumlah sampel untuk tiap kelompok menggunakan rumus Federer sebagai berikut (Federer, 1963 dalam Annisah *et al.*, 2018).

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

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

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

Keterangan :

t = Jumlah kelompok perlakuan

n = Jumlah sampel tiap kelompok

Berdasarkan perhitungan diatas, maka didapatkan jumlah sampel minimal pada tiap kelompok sebanyak 4,75 sampel, lalu dibulatkan menjadi 5 sampel. Oleh karena itu, jumlah total sampel yang digunakan untuk 5 kelompok perlakuan adalah 25 ekor mencit.

3.4 Kelompok Perlakuan

Tabel 3. Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	Perlakuan
1.	Kontrol + (K+)	Kelompok mencit menerima intervensi obat analgesik standar (parasetamol 65 mg/kgBB) per oral dan induksi asam asetat 1% secara intraperitoneal.
2.	Kontrol – (K-)	Kelompok mencit tidak menerima intervensi apapun hanya aquades per oral dan induksi asam asetat 1% secara intraperitoneal
3.	Perlakuan 1 (P1)	Kelompok mencit menerima intervensi ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (<i>Rhizopora apiculata</i>) dengan dosis 14 mg/KgBB per oral dan induksi asam asetat 1% secara intraperitoneal.
4.	Perlakuan 2 (P2)	Kelompok mencit menerima intervensi ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (<i>Rhizopora apiculata</i>) dengan dosis 28 mg/KgBB per oral dan induksi asam asetat 1% secara intraperitoneal.
5.	Perlakuan 3 (P3)	Kelompok mencit menerima intervensi ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (<i>Rhizopora apiculata</i>) dengan dosis 56 mg/KgBB per oral dan induksi asam asetat 1% secara intraperitoneal.

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini sebagai berikut:

- a. Mencit putih (*Mus musculus*) jantan
- b. Memiliki berat badan 30-40 gram
- c. Berada pada usia 2-3 bulan
- d. Sehat (tidak tampak sakit, bulu halus, aktif bergerak, dan tidak terdapat kelainan anatomis)

3.5.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah mencit yang mati selama aklimatisasi atau diberi perlakuan.

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain kandang mencit, *sonde* oral mencit, *sput* 1 ml, *beaker glass*, gelas ukur, blender, tabung reaksi, batang pengaduk, bejana kaca, kertas saring, corong, timbangan analitik, dan *rotary evaporator*.

3.6.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain kulit batang bakau minyak (*Rhizopora apiculata*), mencit putih (*Mus musculus*) jantan, asam asetat, etanol 96%, parasetamol dan aquades.

3.7 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.7.1 Identifikasi Variabel

a. Variabel Independen

Variabel independen berupa ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizopora apiculata*) dengan variasi dosis 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, dan 56 mg/kgBB.

b. Variabel Dependen

Variabel dependen utama berupa jumlah geliat mencit. Adapun variabel dependen sekunder yang dianalisis berikutnya dalam penelitian ini berupa persentase daya analgesik. Persentase ini diperoleh dengan membandingkan jumlah geliat mencit pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

3.7.2 Definisi Operasional

Definisi operasional dari penelitian ini dapat dilihat pada tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 4 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Cara Pengukuran dan Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	Kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) melalui metode maserasi dengan pelarut etanol 95% dan dievaporasi sehingga diperoleh bentuk ekstrak (Desiani <i>et al.</i> , 2022).	Menimbang dosis terlarut ekstrak kulit batang bakau minyak menggunakan neraca dan gelas ukur	Larutan ekstrak kulit batang bakau dengan dosis 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, 56 mg/kgBB	Ordinal
2.	Parasetamol	Parasetamol merupakan obat analgesik yang dapat mengurangi nyeri ringan hingga sedang dengan cara menghalangi enzim siklooksigenase sehingga menurunkan sintesis prostaglandin sebagai mediator nyeri (Freo <i>et al.</i> , 2021)	Parasetamol dosis sekali minum dari konversi dosis manusia ke mencit sebesar 65 mg/kgBB diberikan dalam bentuk sirup (120 mg/5 ml) (BPOM, 2023)	mg/mL	Ordinal

No.	Variabel	Definisi	Cara Pengukuran dan Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
3.	Aquades	Aquades merupakan air yang telah disuling dan bebas dari kandungan zat-zat pengotor (Khotimah, Anggraeni & Setianingsih, 2017).	Pengukuran <i>aqudest</i> disesuaikan dengan kebutuhan menggunakan labu ukur.	mL	Ordinal
4.	Jumlah Geliat	Jumlah geliat adalah total gerakan regangan ke satu sisi, ekstensi kaki belakang, atau kontraksi perut yang mencapai lantai atau memutar tubuh dilakukan mencit selama periode pengamatan setelah perlakuan induksi nyeri dengan asam asetat 1% (Domer, 1971 dalam Costa, 2016)	Menggunakan metode geliat (<i>writhing test</i>) yaitu dengan melakukan pengamatan secara manual setiap 5 menit terhadap jumlah gerakan geliat selama periode 60 menit.	Frekuensi jumlah gerakan geliat	Rasio
5.	% Daya Analgesik	Ukuran kuantitatif yang mencerminkan sejauh mana suatu zat dapat menyebabkan efek analgesik sehingga dapat menghambat respons terhadap rangsangan (Syamsul <i>et al.</i> , 2016).	Data yang digunakan berasal dari jumlah geliat mencit yang tercatat selama pengujian dengan metode geliat (<i>writhing test</i>).	Dinyatakan dalam persentase (%) dari pengurangan jumlah gerakan mencit bahan uji dibandingkan dengan kelompok kontrol.	Rasio

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Pengadaan Hewan Coba

Hewan coba pada penelitian ini sebanyak 25 ekor mencit putih (*Mus musculus*) jantan didapatkan dari *Animal Vet* di Bogor yang bekerja sama dengan Institut Pertanian Bogor (IPB) *University*.

3.8.2 Adaptasi Hewan Coba

Hewan coba dilakukan adaptasi selama 14 hari di *Animal House* FK Unila sejak datang dari *Animal Vet* Bogor. Mencit putih (*Mus musculus*) jantan secara acak dibagikan kedalam 5 kelompok. Tiap kelompok diletakkan pada kandangnya masing-masing yang ditutup dengan penutup terbuat dari kawat dengan ukuran kurang lebih 33 cm x 22 cm x 15 cm serta diberi sekam serbuk kayu sebagai dasar kandang. Hewan coba diberikan makanan standar pellet yang diletakkan pada wadah makan dan minum yang rutin diganti setiap hari. Makanan dan minuman diberikan secara *ad libitum* dalam wadah makanan dan minuman serta rutin dilakukan pengecekan setiap hari. Setiap kandang berada pada suhu dan kelembapan ruangan yang sesuai (Yusuf *et al.*, 2022).

3.8.3 Determinasi Tumbuhan

Sebelum pembuatan ekstrak, dilakukan determinasi tanaman yaitu tanaman bakau minyak (*Rhizophora apiculata*). Determinasi kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dilakukan di Laboratorium Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

3.8.4 Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak

Penelitian ini menggunakan kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) yang diperoleh dari Kesatuan Pengelolaan Hutan lindung (KPH) Gunung Balak Lampung Timur. Proses pembuatan ekstrak bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) di Laboratorium Botani FMIPA Universitas Lampung yang sudah berstandar baik. Metode pembuatan ekstrak menggunakan metode maserasi. Sebelumnya sampel kulit batang bakau

seberat 600 gram dicuci, dipotong-potong dan dijemur hingga kering. Kulit kering tersebut kemudian dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi serbuk. Serbuk ini direndam dalam 1 liter etanol 95% selama 6 jam, dengan pengadukan sesekali, lalu didiamkan selama 18 jam. Larutan tersebut dilakukan proses penyaringan dan filtrat yang diperoleh kemudian dievaporasi dengan *rotary evaporator vacuum* suhu 50 derajat celsius hingga diperoleh ekstrak kental (Mustofa *et al.*, 2022).

3.8.5 Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan untuk memastikan pada ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terkandung senyawa seperti flavonoid, tannin, saponin, alkaloid. Berikut prosedur yang dilakukan.

Tabel 5. Prosedur Uji Fitokimia

Jenis Uji	Perlakuan	Hasil yang didapat jika +
Flavonoid	0,5 mL sampel + 0,5 g serbuk Mg + 5 mL HCl pekat (tetes demi tetes)	Warna larutan merah/kuning ada busa
Saponin	0,5 mL sampel + 5 mL aquades, kemudian dikocok selama 30 detik	Terdapat busa
Tanin	1 mL sampel + 3 tetes larutan FeCl ₃ 10%	Warna larutan hitam kebiruan
Alkaloid	0,5 mL sampel + 5 mL tetes kloroform + 5 tetes pereaksi Mayer (1 g KI dilarutkan dalam 20 mL aquades, ditambahkan 0,271 g HgCl ₂ sampai larut)	Warna larutan putih kecoklatan

Sumber: Satiyarti *et al.*, 2019

3.8.6 Perhitungan Dosis Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak

Dosis efektif ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) yang digunakan dalam penelitian sebelumnya adalah 56,55 mg/KgBB (Mustofa dan Anisya, 2020). Sehingga variasi dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, dan 56 mg/kgBB. Berdasarkan perhitungan massa jenis ekstrak kental didapatkan sebesar 0,7

g/ml (700 mg/ml), oleh karena itu ekstrak kental kulit batang bakau minyak (*Rhizopora apiculata*) yang akan diberikan pada mencit dengan rata rata berat badan 30 gram untuk dosis 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, dan 56 mg/kgBB yaitu 0,42 mg/30 g; 0,84 mg/30g; 1,68 mg/30g. Ekstrak kental tersebut sebelum diberikan kepada mencit terlebih dahulu diencerkan dengan aquades sebanyak 100x untuk mendapatkan larutan ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizopora apiculata*) sesuai dosis yang dibutuhkan. Berdasarkan pengenceran tersebut, larutan ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizopora apiculata*) diperoleh untuk masing-masing mencit dosis 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, dan 56 mg/kgBB sebanyak 0,06 ml; 0,12 ml; dan 0,24 ml. Hal ini disesuaikan berdasarkan kapasitas lambung maksimal mencit yakni 1 mL.

3.8.7 Perhitungan Dosis Parasetamol

Dosis parasetamol pada manusia dewasa untuk sekali minum adalah 500-1000 mg. Dosis yang digunakan dalam penelitian adalah 500 mg. Faktor konversi dari manusia (70 kg) ke mencit (20 gram) yaitu 0,0026 (lihat tabel 4) (BPOM, 2023). Maka dosis sekali minum untuk mencit ialah $500\text{mg} \times 0,0026 = 1,3 \text{ mg}/20 \text{ gramBB} = 65 \text{ mg}/\text{kgBB}$. Parasetamol yang diberikan dalam bentuk sirup 120 mg/5 ml.

Tabel 6. Konversi Dosis antar Jenis Subjek Uji

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kera 1 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit (20 g)	1,0	7,0	12,225	27,8	64,1	124,2	387,9
Tikus (200 g)	0,14	1,0	1,74	3,9	9,2	17,8	56,0
Marmot (400 g)	0,08	0,57	1,0	2,25	5,2	10,2	31,5
Kelinci (1,5 kg)	0,04	0,25	0,44	1,0	2,4	4,5	14,2
Kera (4 kg)	0,016	0,11	0,19	0,42	1,0	1,9	6,1
Anjing (12 kg)	0,008	0,06	0,10	0,22	0,52	1,0	3,1
Manusia (70 kg)	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,16	0,32	1,0

Sumber: Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM, 2023)

3.8.8 Pembuatan Larutan Asam Asetat

Asam asetat 1 % dibuat dari asam asetat glasial 100% yang diencerkan menggunakan aquades sebagai pelarut. Tiap mencit diinjeksikan secara intraperitoneal sebanyak 0,4 mL (Gong *et al.*, 2023).

3.8.9 Perlakuan Hewan Coba

Sebelum diberikan perlakuan, 25 ekor Mencit (*Mus musculus L.*) dipuaskan selama 8 jam, namun diperbolehkan mengakses air secara *ad libitum*. Pembagian kelompok mencit berdasarkan sediaan uji yang diberikan secara per oral yaitu kelompok I diberi aquades sebagai kontrol negatif, kelompok II diberi sirup parasetamol sebagai kontrol positif, kelompok III diberi ekstrak kulit batang bakau 14 mg/kgBB, kelompok IV diberi ekstrak kulit batang bakau 28 mg/kgBB, dan kelompok V diberi ekstrak kulit batang bakau 56 mg/kgBB. Setelah itu dibiarkan hingga 30 menit. Penelitian menggunakan jeda waktu 30 menit berfungsi untuk melihat onset obat agar dapat menunjukkan efek analgesik sebelum diberikan penginduksi (Desiani *et al.*, 2022). Setelah 30 menit pemberian intervensi, asam asetat 1% diinjeksikan melalui intraperitoneal sebagai induktor nyeri dan dilakukan pengamatan setiap 5 menit terhadap jumlah geliat mencit (*Mus musculus*) selama 60 menit.

3.8.10 Penilaian Aktivitas Analgesik

Penilaian aktivitas analgesik ekstrak etanol kulit bakau minyak (*Rhizopora apiculata*) melalui evaluasi respons nyeri dengan menghitung frekuensi geliat mencit selama 60 menit tiap 5 menit. Hasil pengukuran jumlah geliat mencit ini selanjutnya digunakan untuk menilai daya analgesik ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizopora apiculata*) dalam mengurangi nyeri dibandingkan dengan kelompok kontrol melalui persentase daya analgesik. Persentase daya analgesik untuk memberikan informasi tambahan terkait efektivitas perlakuan dalam mengurangi nyeri.

Perhitungan untuk menentukan persentase daya analgesik dihitung dengan persamaan *Handerson-Forsaith* sebagai berikut (*Handerson-Forsaith*, dalam Syamsul *et al.*, 2016). Bahan uji yang dapat menurunkan geliat sebesar 50% atau lebih pada hewan uji dianggap memiliki aktivitas analgesik (Sirait *et al.*, dalam Afrianti *et al.*, 2015).

$$\% \text{ Daya Analgesik} = 100 - [(U/C) \times 100]$$

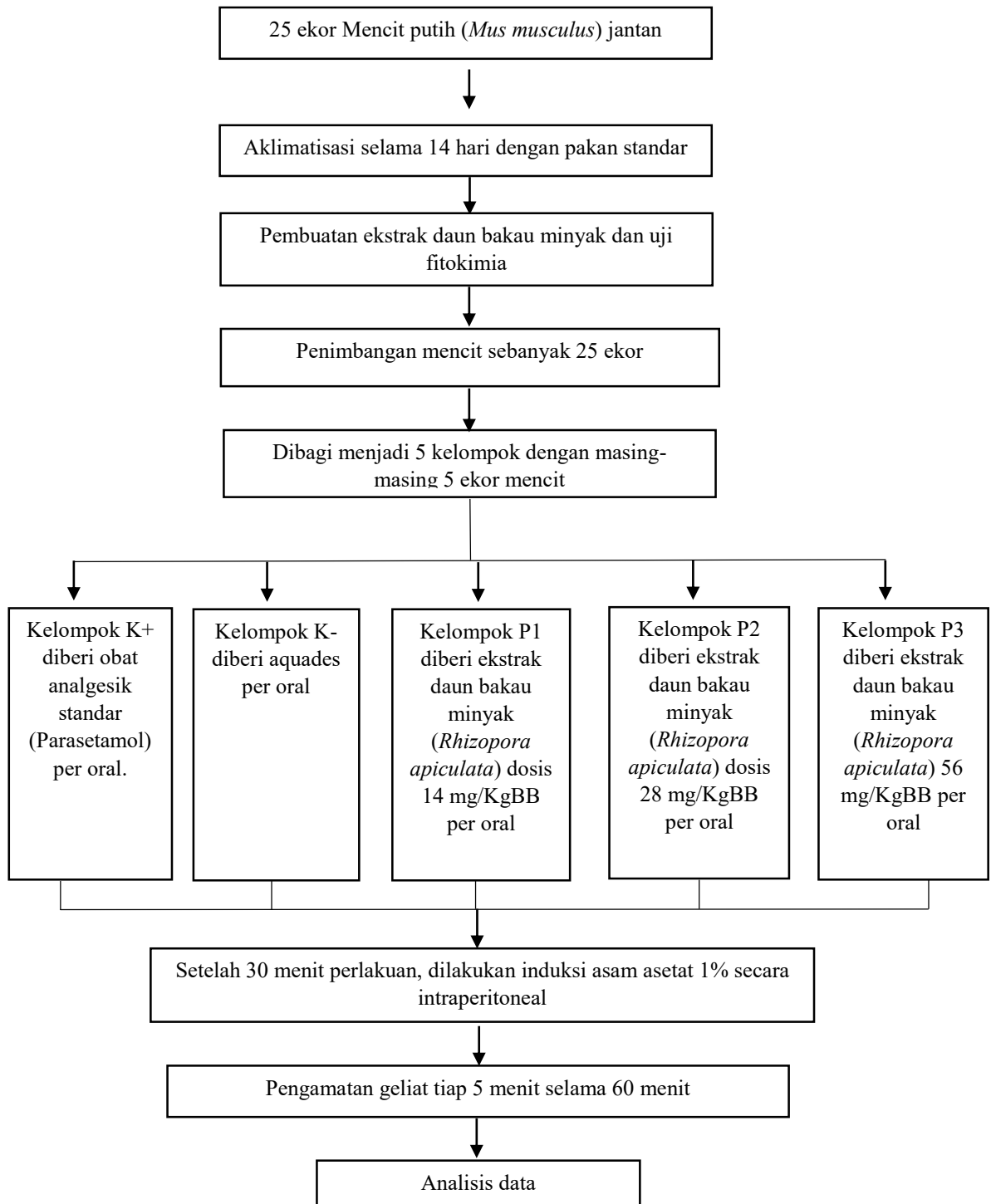
Keterangan:

U: jumlah kumulatif geliat hewan uji kelompok bahan uji

C: jumlah kumulatif geliat hewan uji kelompok kontrol negatif

3.9 Alur Penelitian

Alur penelitian dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 13. Alur Penelitian

Mencit putih (*Mus musculus*) sebanyak 25 ekor dari *Animal Vet* di Bogor yang bekerja sama dengan *IPB University* selama 14 hari dilakukan aklimatisasi terlebih dahulu disertai dengan pemberian pakan standar. Setelah 14 hari, 25 ekor mencit ditimbang ulang untuk memastikan beratnya berada pada kitaran 30-40 gram. Kemudian mencit dibagi kedalam 5 kelompok dengan masing-masing 5 ekor mencit.

Mencit dalam tiap kelompok mendapatkan perlakuan berbeda. Kelompok kontrol K+ diberikan obat analgesik standar yaitu parasetamol; kelompok kontrol K- hanya diberikan aquades; kelompok P1 diberikan ekstrak daun bakau minyak dengan dosis 14 mg/kgBB; kelompok P2 diberikan ekstrak daun bakau minyak dengan dosis 28 mg/kgBB; kelompok P3 diberikan ekstrak daun bakau minyak dengan dosis 56 mg/kgBB.

Pada 30 menit setelah pemberian perlakuan, masing-masing mencit diberikan induksi asam asetat 1% sebanyak 0,4 mL secara intraperitoneal sebagai induksi nyeri. Kemudian dilakukan pengamatan geliat mencit tiap 5 menit selama 60 menit. Hal ini bertujuan untuk mengetahui jumlah geliat mencit yang digunakan untuk menentukan daya analgesik pada masing-masing kelompok perlakuan.

3.10 Analisis Data

Data yang diperoleh dari eksperimen berupa jumlah geliat mencit pada masing-masing kelompok perlakuan, selanjutnya dianalisis secara statistik. Pertama, dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* Test karena jumlah sampel ≤ 50 . Selanjutnya, dilakukan uji homogenitas yaitu uji *Levene*. Jika varians data terbukti terdistribusi normal dan homogen, analisis dilanjutkan dengan uji parametrik *One-Way ANOVA*. Hipotesis dianggap signifikan jika nilai $p < 0.05$. Jika signifikan maka dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc LSD*. Namun, apabila distribusi data tidak normal dan homogen, digunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis*. Hipotesis dianggap signifikan

jika dihasilkan nilai $p < 0.05$, kemudian dilanjutkan analisis *Post Hoc Mann-Whitney*.

3.11 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan surat persetujuan bernomor 4557/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Kesimpulan yang diperoleh berdasarkan hasil penelitian antara lain sebagai berikut:

1. Ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) memiliki kandungan fitokimia yaitu flavonoid, saponin, terpenoid, steroid, tannin, dan alkaloid.
2. Ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) menunjukkan aktivitas analgesik terhadap mencit putih (*Mus musculus*) jantan dengan metode *writhing test*.
3. Dosis efektif ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap aktivitas analgesik pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan dengan metode *writhing test* adalah 56 mg/kgBB.
4. Persentase daya analgesik yang dilihat dari penurunan jumlah geliat mencit menunjukkan pada ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) sebesar 22,71% (14 mg/kgBB); 47,77% (28 mg/kgBB); 71,33% (56 mg/kgBB). Berdasarkan hasil tersebut, efektivitas ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) pada dosis efektif 56 mg/kgBB (71,33%) tidak memiliki perbedaan bermakna dengan parasetamol 65 mg/kgBB (75,16%). Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berpotensi sebagai analgesik alami.

5.1 Saran

Saran dari penelitian ini antara lain sebagai berikut:

1. Peneliti lain agar dapat melakukan uji fitokimia ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) secara kuantitatif.
2. Peneliti lain disarankan mengeksplor aktivitas analgesik ekstrak dari berbagai bagian lain tanaman bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan metode pengujian analgesik yang lain.
3. Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut pada hewan coba dalam penelitian praklinik, sehingga dapat mengeksplorasi lebih jauh potensi kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai obat herbal anti nyeri bagi masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam OM, Widjiati W. 2022. Role of alkaloid on platelet aggregation and serotonin in migraine. *Pharmacognosy Journal*. 14(3): 629–632.
- Afrianti R, Revi Y, Dewi M. 2015. Uji aktifitas analgetik ekstrak etanol daun pepaya (*carica papaya l.*) pada mencit putih jantan yang di induksi asam asetat 1%. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 1(1): 54.
- Amilia R, Angelica K, Ana KF. 2020. Aktivitas analgesik minyak ikan pada mencit putih (*mus musculus*) jantan galur balb/c dengan metode writhing test. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 17(1): 13-21.
- Anwar K, Ridwandi M, Nurlily. 2019. Perbandingan aktivitas analgetik infusa dan ekstrak etanol umbi akar tawas ut (*ampelocissus rubiginosa lauterb.*). *Jurnal Pharmascience*. 6(2): 40-47.
- Araujo D, Romina N, Pierangelo G, Francesco DL. 2020. TRPA1 as therapeutic target for nociceptive pain. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 24(10): 997–1008.
- Arwinno LD. 2018. Keluhan nyeri punggung bawah pada penjahit garmen. *Higeia Journal Of Public Health Research And Development*. 2(3): 406 416.
- Ashokkumar K, Jesus SG, Muthusamy M, Mannanani KD, Arjun P. 2022. Nutmeg (*myristica fragrans houtt.*) essential oil: a review on its composition, biological, and pharmacological activities. *Phytotherapy Research*. 36(7): 2839–2851.
- Ayanaw MA, Yesuf JS, Birru EM. 2023. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of methanolic leaf and root extracts of *gomphocarpus purpurascens a. rich* (*asclepiadaceae*) in mice. *Journal of Experimental Pharmacology*. 15: 1–11.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). 2023. Pedoman uji farmakodinamik praklinik obat tradisional nomor 20 tahun 2023. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.

- Bannon AW, Malmberg AB. 2017. Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Current protocols in neuroscience*. Chapter 8.
- Bahrudin, M. 2018 . Patofisiologi nyeri (pain). *Saintika Medika*. 13(1): 7–13.
- Chiew AL, *et al.* 2018. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(2).
- Costa C. 2016. Uji aktivitas analgesik senyawa 4-bromobenzoilurea pada mencit putih (*mus musculus*) dengan metode writhing test. [skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga
- Crombez G, Veirman E, Van Ryckeghem D, Scott W, De Paepe. 2020. The effect of psychological factors on pain outcomes: lessons learned for the next generation of research. *Pain report*. 8(6): 112.
- Desiani E, Tri YM, Benny DM, Fajri NH. 2022. Uji aktivitas analgesik ekstrak daun mangrove (*rhizophora mucronata*) pada mencit yang diinduksi asam asetat dengan metode writhing reflex. *Cendekia Journal of Pharmacy*. 6(2): 307–317.
- Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. 2017. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 10:284.
- Dewi SS, Fikroh RA, Fuadatul M. 2022. Potensi ekstrak daun jambu biji sebagai alternatif inhibitor korosi besi untuk pembelajaran kimia kontekstual. *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA*. 6(1): 257–272.
- Dewoto HR. 2016. Analgesik opioid dan antagonis. Dalam: Sulisita. Gunawan, editor. *Farmakologi dan terapi*. Edisi ke-6. Jakarta: Badan Penerbit FK UI. hlm 210-229.
- Dzoyem JP, Lyndy M, Victor K, Udo B. 2018. Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of african medicinal spices and vegetables. Dalam: Victor K penyunting. *Medicinal spices and vegetables*. Edisi 1. USA: Elsevier Academic Press. hlm: 239–270.
- Ernita C, Djunizar D, Rika, Y., 2022. Perbandingan efektivitas kompres hangat dan dingin terhadap penurunan skala nyeri dismenorea pada remaja putri usia 12-15 tahun di smpn 13 pesawaran. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat*, 5(9): 3181-3188.
- Ferraz CR, *et al.* 2020. Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: mechanisms of action, pre-clinical and clinical data, and pharmaceutical development. *Molecules*. 25(3): 762.
- Firmansyah D, *et al.* 2022. Analgetic Power Of Ethanol Extract Brotowali (*Tinospora Cordifolia*) In Swiss Mice. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*.

8(3): 302-308.

- Freo U, Chiara R, Alessandra V, Irene S, Enzo N. 2021. Paracetamol: A review of guideline recommendations. *Journal of Clinical Medicine*. 10(15): 1–22.
- Gong JH, Chang MZ, Bo Wu, Zi XZ, Zhong YZ, Jia HZ, *et al.*, 2023. Central and peripheral analgesic active components of triterpenoid saponins from *Stauntonia chinensis* and their action mechanism. *Frontiers in pharmacology*. 14: 1-16.
- Hadi AM, Irawati MH, Suhadi. 2016. Karakteristik morfo-anatomi struktur vegetatif spesies rhizopora apiculata (rhizoporaceae). *Jurnal Pendidikan*. (9): 1688–1692.
- Hesturini RJ, Hapsari A, Pertiwi K, Nurhayati R. 2023. Uji aktivitas analgetika ekstrak etanol daun kamboja jepang (*adenium obesum*) metode writhing test. *Jurnal Pharma Bhakta*. 3(1): 1-7.
- Hidayati H, Kustriyani A. 2020. Paracetamol, migraine, and medication overuse headache (moh). *JPHV (Journal of Pain, Vertigo and Headache)*. 1(2): 42–47.
- IASP (International Association for the Study of Pain). 2020. Revised definition of pain [diunduh 5 November 2024]. Tersedia dari <https://www.iasp-pain.org>.
- Jang Y, Kim M, Hwang SW. 2020. Molecular mechanisms underlying the actions of arachidonic acid-derived prostaglandins on peripheral nociception. *Journal of Neuroinflammation*. 17:30.
- Jamal F, Andika TD, Adhiany E . 2022. Penilaian dan Modalitas Tatalaksana Nyeri. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*. 5(3): 66–73.
- James A, Williams, J. 2020. Basic opioid pharmacology. *British Journal of Pain*. 14(2): 115-121.
- Jin Q, *et al.* 2023. Referred pain: characteristics, possible mechanisms, and clinical management. *Frontiers in Neurology*.14: 1104817.
- Jumain, Asmawati, Nunuk H. 2017. Efek analgesik ekstrak etanol daun zig zag (*Pedilanthus tithymaloides* (L.) Poit.) terhadap mencit jantan (*mus musculus*). *Media Farmasi*. 13(2): 1-7.
- Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Jurge B. 2020. Flavonoids as anticancer agents. *Journal of Nutrients*. 12(2): 1–25.
- Kuncahyo I, Pribadi R, Pratikto I. 2020. Komposisi dan tutupan kanopi vegetasi mangrove di perairan bakauheni, kabupaten lampung selatan. *Journal of Marine Research*. 9(4): 444–452.

- Lara AD, Sani KF. 2021. Uji aktivitas analgesik infusa daun jeruju (*acanthus ilicifolius* L.) pada mencit putih jantan (*mus musculus*). *Indonesian Journal of Pharma Science*. 3(2): 71–80.
- Maisarah M, Chatri M, Advinda L. 2023. Characteristics and functions of alkaloid compounds as antifungals in plants karakteristik dan fungsi senyawa alkaloid sebagai antifungi pada tumbuhan. *Serambi Biologi*. 8(2): 231–236.
- Mayasari CD. 2016. The importance of understanding non-pharmacological pain management for a nurse. *Jurnal Wawasan Kesehatan*. 1(1): 35–42.
- McCrae JC, Morrison EE, Macintyre IM, Dear JW, Webb DJ. 2018. Long-term adverse effects of paracetamol. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 84(10): 2218–2230.
- Minhas D, Danel JC. 2021. Pain mechanism in patients with reumatic disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 47(2): 133-148.
- Mustofa S, Bahagia W, Kurniawaty E, Rahmanisa S, Audah KA. 2018. The effect of mangrove (*rhizophora apiculata*) bark extract ethanol on histopathology pancreas of male white rats sprague dawley strain exposed to cigarette smoke. *Acta Biochimica Indonesiana*. 1(1): 7–13.
- Mustofa S, Alfa N, Wulan AJ, Rahmanisa S. 2019. Pengaruh pemberian ekstrak kulit batang bakau minyak (*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.
- Mustofa S, Hanif F. 2019. The protective effect of *rhizophora apiculata* bark extract against testicular damage induced by cigarette smoke in male rats. *Acta biochimica indonesiana*. 2(1): 23-31.
- Mustofa S, Anisya V. 2020. Efek hepatoprotektif ekstrak etanol *rhizophora apiculata* pada tikus yang dipaparkan asap rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 4(1): 12.
- Mustofa S, Ciptaningrum I, Zuya CS. 2020. Subacute toxicity test of *rhizophora apiculata* bark extract on liver and pancreas histopathology of rats. *Acta Biochimica Indonesiana*. 3(2): 89-97.
- Mustofa S, Yasminanindita FZ. 2021. Efek protektive kardiovaskular ekstrak *rhizophora apiculata* berbagai pelarut pada tikus yang dipaparkan asap rokok. *JK Unila*. 5(1): 7–15.
- Mustofa S, Adli FK, Wardani DW, 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, Dewi SN. 2023. Rhizophora apiculata bark ethanolic extracts prevent kidney damage caused by cigarette smoke in male rats. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 6(1): 17-23.

Mustofa S, Paleva R. 2023. A subacute toxicity test of rhizophora apiculata stem bark ethanol extract on the number, motility, and morphology of male rattus norvegicus spermatozoa. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 6(2): 72-78.

Mustofa S, Tarigan CY. 2023. Efek protektif ekstrak kulit batang bakau rhizophora apiculata terhadap kerusakan histologi paru rattus norvegicus yang diinduksi asap rokok. *Jurnal Kesehatan*. 14(2): 241.

Mustofa S, Hutami IP, 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): 44.

Mustofa S, Adjeng AN, Kurniawaty E, Ramadhita L, Tamara T. 2024. Influence of rhizophora apiculata barks extract on cholesterol, triglyceride, ldl, and hdl levels of rattus norvegicus (sprague dawley) fed high-cholesterol diet. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 17(1):396-0.

Mustofa S, Yuniato AE, Kurniawaty E, Kurniaji I. 2024. The effect of giving mangrove leaf extract (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.

Mustofa S. 2024. Pengantar metabolisme lemak. Bandar Lampung: CV Rizky Karunia Mandiri. hlm 9-10.

Nandar S. 2015. Nyeri secara umum: vertigo dan nyeri (continuing neurological education 4. Malang: UB Press. hlm 4.

Naureen Z, *et al.* 2020. Genetics of pain: from rare mendelian disorders to genetic predisposition to pain. *Acta bio-medica : Atenei Parmensi*. 91(13): 1.

Ningtyas N, *et al.* 2023. Bunga rampai manajemen nyeri. Kendari: PT Media Pustaka Indo. hlm 5-6.

Novianti D. 2017. Potensi dan pengembangan jenis tanaman obat didesa meranjat kecamatan indralaya selatan. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 53(9): 1689–1699.

Nugraha IM, *et al.* 2019. Uji aktivitas analgesik gel fraksi kulit manggis (garcinia

- mangostana l.) pada mencit jantan (*mus musculus*) dengan metode hot plate. *Iptekma*. 8(2): 101.
- Nugroho RA. 2018. Mengenal mencit sebagai hewan laboratorium. Samarinda: Mulawarman University Press. hlm 1-6.
- Nurfadhila L, Rahmawati M, Fitri NK, Nibullah SG, Windari W. 2023. Analisis senyawa acetaminophen dalam sampel biologis dengan berbagai macam metode. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*. 6(3): 1221–1237.
- Pinzon. 2016. Pengkajian nyeri. Yogyakarta: Betha Grafika Yogyakarta. hlm 4-7.
- Putri P, Chatri M, Advinda L. 2023. Karakteristik saponin senyawa metabolit sekunder pada tumbuhan. *Serambi Biologi*. 8(2): 252-256.
- Qadrini L. 2022. Penyuluhan manfaat bakau kepada masyarakat pesisir desa panyampa. *Jurnal Abdi Masyarakat Indonesia*. 2(2): 719–726.
- Queremel M, David D. Pain management medications. Treasure Island: StatPearls Publishing [Internet] [diakses pada 4 Juli 2024]. Tersedia dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560692/>.
- Rejeki PS, Putri EA, Prasetya RE. 2018. Ovariektomi pada tikus dan mencit. Surabaya: Airlangga University Press. hlm 7-9.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2018. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan kementerian RI tahun 2018 [diakses pada 4 Juli 2024]. Tersedia dari <http://www.depkes.go.id/>.
- Rogger R, *et al.* 2023. Cultural framing and the impact on acute pain and pain services. *Current Pain and Headache Report*.
- Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolf A, Treede RD. 2020. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *Journal of Neural Transmission*. 127 (1): 589–624.
- Sherwood, L. 2016. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. Ed 8. Jakarta: EGC. hlm 203-204.
- Sianturi S, Febriani A, Syarifatul R, Satrana D. 2018. potensi analgesik ekstrak etanol daun tegining ganang (*cassia planisiliqua burm.f.*) pada mencit (*mus musculus l.*). *Buletin Penelitian Tanaman Rempah dan Obat*. 29 (2): 93-100.
- Sianturi S, Rachmatiah T. 2020. Potensi analgesik ekstrak etanol daun senduduk (*Melastoma malabathricum Linn.*) pada mencit jantan (*Mus musculus L.*) dengan metode rangsang panas. *Journal of Science and Technology*. 1(1): 39-48.

- Sina S, Kuswardani RA, Nasution J. 2017. Keanekaragaman jenis mangrove di pantai mutiara desa kota pari kecamatan pantai cermin kabupaten serdang bedagai provinsi sumatera utara. *Jurnal Biologi Lingkungan Industri Kesehatan*. 2(1): 81–95.
- Souza Monteiro de AD, Nassini R, Geppetti P, De LF. 2020. TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 24(10): 997–1008.
- Sulistiawati N, Rahmana RI, Ro'uf A. 2024. Perbandingan aktivitas analgesik parasetamol dan antalgin pada mencit putih (*Mus musculus*) dengan metode writhing test. *Jurnal Ilmiah Farmasi Attamru*. 5(1): 13–23.
- Syahrial. 2019. Studi komparatif morfologi mangrove *Rhizophora apiculata* pada kawasan industri perminyakan dan kawasan non industri provinsi riau. *Maspari Journal*. 11(1): 31–40.
- Syamsul ES, Andani F, Budianti S. 2016. Uji aktivitas analgetik ekstrak etanolik daun kerehau (*Callicarpa longifolia* Lamk.) pada mencit putih. *Traditional Medicine Journal*. 21(2): 99–103.
- Syathotho M, Gumiarti, Anggitasari W. 2024. Uji aktivitas analgesik ekstrak etanol 70% daun belimbing rumput (*Averrhoa bilimbi* L.) pada mencit jantan dengan metode writhing test. *Jurnal Farmakope Indonesia*. 1(2): 32–47.
- Tamimi A, De QE, Siampa JP. 2020. Uji efek analgesik ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) *Pharmacology*. 9(3): 325.
- Tan B, Wu X, Yu J, Chen Z. 2022. The role of saponins in the treatment of neuropathic pain. *Molecules*. 27(12): 3956.
- Teodhora, Elzius F, Sister S. 2021. Efektivitas ekstrak bakung (*Crinum asiaticum* L.) sebagai analgetik pada mencit yang diinduksi asam asetat. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 7(2) : 2579–4558.
- Treede RD, *et al.* 2015. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 156(6): 1003-1007.
- Uddin MS, *et al.* 2020. Exploring the promise of flavonoids to combat neuropathic pain: from molecular mechanisms to therapeutic implications. *Frontiers in Neuroscience*. 14(1) : 1–18.
- Valentiana AE. 2021. Uji aktivitas analgetik ekstrak metanol daun kersen (*Muntingia calabura* L.) pada mencit jantan galur balb/c dengan induksi asam asetat [skripsi]. Jember: Universitas dr. Soebandi.

- Wardina MA, Syazili M, Andi NT. 2023. Review article : potensi rhizophora apiculata sebagai fitofarmaka. *Journal of Medula*. 13(2): 137–146.
- Wardoyo A, Rasmi ZO. 2019. Tingkat pengetahuan masyarakat terhadap obat analgesik pada swamedikasi untuk mengatasi nyeri akut. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 10(2): 156–160.
- Wilmana P, Gan S. 2016. Analgesik-antipiretik, analgesik anti-inflamasi nonsteroid, dan obat gangguan sendi lainnya. Dalam: Sulisita. Gunawan, editor. *Farmakologi dan terapi*. Edisi ke-6. Jakarta: Badan Penerbit FK UI. hlm 230-246.
- Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. 2016. The Traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules*. 21(5):559.
- Yusuf M, *et al.* 2022. *Teknik Manajemen dan Pengelolaan Hewan Percobaan*. Makassar: Jurusan Biologi FMIPA UNM. hlm 1-2.
- Yuwono B, *et al.* 2024. Evaluation of analgesic activity of extract from moringa leaves (*moringa oleifera lamk*) in mice (*mus musculus*). *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies*. 4(6): 1018-1022.