

**UJI EFEK ANTIINFLAMASI PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL
KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) PADA KULIT
PUNGGUNG MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN
GALUR BALB/C YANG DIINJEKSI KARAGENAN**

(Skripsi)

Oleh

Iqbal Muhammad Rafi Nursidiq



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**UJI EFEK ANTIINFLAMASI PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL
KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) PADA KULIT
PUNGGUNG MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN
GALUR BALB/C YANG DIINJEKSI KARAGENAN**

Oleh

Iqbal Muhammad Rafi Nursidiq

Skripsi

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

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi : **UJI EFEK ANTIINFLAMASI PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) PADA KULIT PUNGGUNG MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN GALUR BALB/C YANG DIINJEKSI KARAGENAN**

Nama Mahasiswa : *Iqbal Muhammad Rafi Nursidiq*

Nomor Pokok Mahasiswa : 2118011099

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



1. Komisi Pembimbing


Dr. Si/ dr. Syazili Mustofa, S.Ked.,
M.Biom.ed.

NIP. 198307132008121003


Hesti Yuningrum, SKM., MPH.

NIP. 198306012023212037

2. 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 : **Hesti Yuningrum, SKM., MPH.**



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



2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

NIP 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 13 Januari 2025

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“UJI EFEK ANTIINFLAMASI PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) PADA KULIT PUNGGUNG MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN GALUR BALB/C YANG DIINJEKSI KARAGENAN”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarism.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan terhadap saya.

Bandar Lampung, 13 Januari 2025

Pembuat pernyataan,


A1AMX130229233

Iqbal Muhammad Rafi Nursidiq

RIWAYAT HIDUP

Penulis merupakan anak laki-laki yang lahir di Pekalongan pada tanggal 21 September 2003. Penulis merupakan anak pertama dari Bapak Agus Widodo dan Ibu Ika Listyarini. Penulis memiliki satu adik laki-laki yang bernama Satria Akhmad Nur Latief.

Penulis menyelesaikan pendidikan taman kanak-kanak (TK) di TKIT Insan Mulia Kajen Pekalongan pada tahun 2009, sekolah dasar (SD) di SD Negeri 1 Kajen pada tahun 2015, sekolah menengah pertama (SMP) di SMP Negeri 1 Kajen pada tahun 2018, dan sekolah menengah atas (SMA) di SMA Negeri 1 Kajen pada tahun 2021.

Pada tahun 2021, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN), dan selama menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung penulis aktif dalam mengikuti organisasi PMPATD PAKIS Rescue Team.

Bismillahirrahmanirrahim...
Dengan Izin Allah SWT. Yang Maha Esa
Aku persembahkan karya ini kepada
Ayah, Mamah, Adik, Keluarga Besar, Sahabat, serta
semua pihak yang terlibat dan mendukungku
hingga saat ini.

*Dan, kisah ini masih berlanjut..
Akan lebih sering hati ini untuk merasa
Lebih banyak tangan ini terangkat untuk berdoa,
Dan lebih lama mata ini untuk terjaga.
Bintang paling bersinar di atas sana adalah cita-cita.
Sesungguhnya, segala isi langit dan bumi hanyalah milik-Nya.*

SANWACANA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis ucapkan atas kehadiran Allah SWT. Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya serta melimpahkan nikmat, anugerah, dan kekuatan lahir batin kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi. Penulis telah banyak mendapat kritik, saran, masukan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak, sehingga melalui kesempatan yang sangat baik ini, dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, Sp. PA, selaku Kepala Jurusan Kedokteran Universitas Lampung, sekaligus Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberi masukan kepada penulis selama 7 semester ini;
4. dr. Intanri Kurniati, Sp. PK, selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed, selaku pembimbing I yang telah dengan ikhlas dan sabar dalam membimbing, memberikan masukan, motivasi serta pembelajaran yang sangat berharga bagi penulis, terima kasih banyak dokter Syazili atas ilmu dan waktu yang sudah diberikan;
6. Bu Hesti Yuningrum, SKM., MPH, selaku pembimbing II yang telah membimbing penulis, meluangkan waktu, memberikan motivasi kepada penulis dalam pengerjaan skripsi ini, terima kasih banyak ibu atas tenaga dan pelajaran ilmu yang telah diberikan;

7. Prof. Dr. Hendri Busman, M.Biomed, selaku pembahas yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberi saran, kritik, masukan, dan membimbing penulis dalam memperbaiki skripsi ini, terima kasih banyak Prof Hendri atas waktu dan bimbingannya;
8. Seluruh dosen, staf, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas bantuan dan waktunya yang telah diberikan kepada penulis selama proses perkuliahan sampai penyusunan skripsi;
9. Orangtuaku yang terkasih dan tercinta, Ayah dan Mamah, penulis mengucapkan ribuan terima kasih karena sudah menjadi orang tua terbaik. Terima kasih banyak untuk doa restu dan dukungannya untuk Iqbal bisa sampai di titik sekarang;
10. Maharani Kusuma Habsari yang selalu membantu dan membersamai penulis di pre-klinik ini. Terima kasih banyak atas dukungan dan motivasinya dalam menyelesaikan skripsi ini;
11. Sahabat seperjuanganku, The Angels: Yudha, Hafidz, Yoga, Ariq, Fuad, Nadhif, Fathir, dan Hanz. Terima kasih atas kebersamaan kalian selama ini. Semoga kita bisa bersama-sama sampai sukses;
12. Kawan-kawanku seperbimbingan bakau minyak: Alif, Yoga, Salwa, Fania, dan Liza. Terima kasih atas semua saran dan bantuan kalian untuk penulis dapat menyelesaikan penelitian ini;
13. Teman-teman seperjuangan Angkatan 2021, Rakyat Purin Pirimidin, terima kasih atas kebersamaannya selama pre-klinik. Semoga kelak kita bisa bersama-sama menikmati keberhasilan kita. Aamiin.

Penulis menyadari banyaknya kekurangan dalam penulisan skripsi, sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca demi perbaikan skripsi ini.

Wassalamu 'alaikum Wr. Wb.

Bandar Lampung, 13 Januari 2025

Penulis

Iqbal Muhammad Rafi Nursidiq

ABSTRACT

ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OINTMENT OF ETHANOL EXTRACT OF BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) ON THE BACK SKIN OF MALE BALB/C STRAIN WHITE MICE (*Mus musculus*) INJECTED WITH CARRAGEENAN

By

Iqbal Muhammad Rafi Nursidiq

Background: Anti-inflammatory compounds play a role in inhibiting the migration of leukocyte cells to inflamed areas and in inhibiting the formation and release of inflammatory mediators. Anti-inflammatory compounds are widely found in natural plants, one of which is the mangrove plant. This study aims to determine the anti-inflammatory effects of administering mangrove bark extract ointment on the dorsal skin of male white mice injected with carrageenan.

Method: This study used a posttest control only group design on 30 mice divided into six groups over 7 days. The normal group was only given food and drink ad libitum. Meanwhile, all groups were injected with 6% carrageenan twice, along with the test preparations K+ (Ketoprofen gel), K- (Ointment base), and ointment of 20% (P1), 30% (P2), and 40% (P3) concentrations of ethanol extract of mangrove bark oil. The anti-inflammatory method used involved the formation of granuloma bags and edema on the dorsal skin of mice with carrageenan injection. Data analysis used the *Shapiro-Wilk* normality test, *Levene's* homogeneity test, followed by *One-Way ANOVA* and *Kruskal-Wallis* test, as well as the *post hoc LSD* test.

Results: The results of the normality and homogeneity analysis showed that all were normally and homogeneously distributed ($p > 0.05$), except for the edema diameter on day 1. The bivariate results showed a significant difference ($p < 0.05$) between K-, K0, K+ P1, P2, and P3 in terms of edema diameter, leukocyte count, and leukocyte differential count.

Conclusion: There is an anti-inflammatory effect of administering a 20%, 30%, and 40% concentration of ethanol extract mangrove bark *Rhizophora apiculata* ointment on the reduction of edema diameter, leukocyte count, and leukocyte differential count, which includes a decrease in lymphocytes and neutrophils; an increase in monocytes.

Keywords: Anti-inflammatory, carrageenan, *Rhizophora apiculata*

ABSTRAK

UJI EFEK ANTIINFLAMASI PEMBERIAN SALEP EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) PADA KULIT PUNGGUNG MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN GALUR BALB/C YANG DIINJEKSI KARAGENAN

Oleh

Iqbal Muhammad Rafi Nursidiq

Latar Belakang: Senyawa antiinflamasi berperan dalam menghambat perpindahan sel leukosit ke daerah radang dan pembentukan serta pelepasan mediator inflamasi. Senyawa antiinflamasi banyak ditemukan pada tumbuhan alam, salah satunya tumbuhan bakau minyak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi pemberian salep ekstrak kulit batang bakau minyak pada kulit punggung mencit putih jantan yang diinjeksi karagenan.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan *posttest control only group design* pada 30 mencit yang dibagi menjadi enam kelompok selama 7 hari. Kelompok normal hanya diberi makan dan minum *ad libitum*. Sementara itu, seluruh kelompok diinjeksi karagenan 6% sebanyak 2 kali dan sediaan uji yaitu K+ (Ketoprofen gel), K- (Basis salep), salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan konsentrasi 20% (P1), 30% (P2), 40% (P3). Metode antiinflamasi yang digunakan berupa pembentukan kantong granuloma dan edema pada kulit punggung mencit dengan injeksi karagenan. Analisis data menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, uji homogenitas (*Levene*), kemudian uji *One-Way Anova* dan uji *Kruskal-Wallis* serta uji *post hoc LSD*.

Hasil: Hasil analisis normalitas dan homogenitas didapatkan semuanya berdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$), kecuali pada diameter edema hari ke-1. Hasil bivariat menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara K-, K0, K+ P1, P2, dan P3 terhadap diameter edema, jumlah leukosit, dan gambaran hitung jenis leukosit.

Kesimpulan: Terdapat efek antiinflamasi pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak pada konsentrasi 20%, 30%, dan 40% terhadap penurunan diameter edema, jumlah leukosit serta gambaran hitung jenis leukosit yaitu penurunan limfosit dan neutrofil; peningkatan monosit.

Kata kunci: Antiinflamasi, bakau minyak, karagenan.

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi

BAB I PENDAHULUAN

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 Fakultas Kedokteran	6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Inflamasi.....	7
2.1.1. Definisi Inflamasi.....	7
2.1.2. Etiologi Inflamasi.....	7
2.1.3. Tanda Inflamasi.....	11
2.1.4. Klasifikasi Inflamasi	12
2.2. Antiinflamasi.....	15
2.2.1. Obat Antiinflamasi Steroid	15
2.2.2. Obat Antiinflamasi Non-Steroid	16
2.3. Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>).....	18
2.3.1. Taksonomi.....	19
2.3.2. Kandungan Zat Aktif Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) ...	19
2.3.3. Penelitian Terdahulu Bakau Minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	21
2.4. Mencit Putih (<i>Mus musculus</i>).....	22
2.4.1 Taksonomi.....	22
2.4.2. Biologis Mencit.....	23
2.5. Aktivitas Uji Inflamasi	24
2.5.1. Metode Uji Inflamasi.....	24
2.5.2. Zat Induktor Inflamasi	25

2.6. Salep.....	25
2.6.1. Definisi Salep.....	25
2.6.2. Klasifikasi Basis Salep.....	26
2.6.3. Cara Pembuatan Salep	27
2.6.4. Evaluasi Sediaan Salep	28
2.6.5. Kelebihan dan Kekurangan Salep	30
2.7. Kerangka Teori.....	31
2.8. Kerangka Konsep	33
2.9. Hipotesis.....	34

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian.....	35
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	35
3.2.1. Waktu	35
3.2.2. Tempat	35
3.3. Populasi dan Sampel	36
3.3.1. Populasi.....	36
3.3.2. Sampel.....	36
3.4. Kelompok Percobaan	38
3.5. Kriteria Penelitian	39
3.5.1 Kriteria Inklusi	39
3.5.2. Kriteria Eksklusi	39
3.6. Alat dan Bahan.....	39
3.6.1. Alat Penelitian.....	39
3.6.2. Bahan Penelitian	40
3.7. Variabel Penelitian	41
3.7.1. Variabel Bebas	41
3.7.2. Variabel Terikat	41
3.8. Definisi Operasional.....	42
3.9. Prosedur Penelitian.....	43
3.9.1. Pembuatan <i>Ethical Clearence</i>	43
3.9.2. Pengadaan dan Adaptasi Hewan Coba.....	43
3.9.3. Determinasi Tanaman	43
3.9.4. Penyiapan Simplisia.....	43
3.9.5. Ekstraksi Kulit Batang Bakau Minyak.....	44
3.9.6. Skrining Fitokimia	45
3.9.7. Penyediaan Sediaan Uji	45
3.9.8. Penginduksian Edema	47
3.9.9. Prosedur Pemberian Salep	47
3.9.10. Pengukuran Diameter Edema.....	47
3.9.11. Terminasi Hewan Coba.....	47
3.9.12. Prosedur Pengambilan Darah Intrakardial	48
3.9.13. Pemeriksaan Jumlah dan Gambaran Hitung Jenis Leukosit	48
3.10. Alur Penelitian	49
3.11. Pengelolaan dan Analisis Data.....	50
3.11.1 Uji Normalitas dan Homogenitas Data	50
3.11.2 Analisis Bivariat.....	51
3.12. Etika Penelitian	51

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian.....	52
4.1.1. Rerata Diameter Edema	52
4.1.2. Rerata Jumlah Leukosit	54
4.1.3. Rerata Gambaran Hitung Jenis Leukosit	55
4.1.4. Rendemen Ekstrak	57
4.1.5. Determinasi Tanaman	57
4.1.6. Skrining Fitokimia	58
4.2. Hasil Analisis Data	58
4.2.1. Hasil Analisis Diameter edema.....	58
4.2.2. Hasil Analisis Jumlah Leukosit	62
4.2.3. Hasil Analisis Gambaran Hitung Jenis Leukosit	63
4.3. Pembahasan	67
4.3.1. Diameter edema	68
4.3.2. Jumlah Leukosit.....	69
4.3.3. Gambaran Hitung Jenis Leukosit.....	71
4.4. Keterbatasan Penelitian	72

BAB V SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan.....	73
5.2. Saran	74

DAFTAR PUSTAKA 75**LAMPIRAN.....** 82

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Taksonomi Bakau Minyak	19
2. Taksonomi Mencit Putih	23
3. Data Biologis Mencit	23
4. Kelompok Percobaan	38
5. Definisi Operasional.....	42
6. Skrining Fitokimia	45
7. Formulasi Salep Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak.....	46
8. Hasil Rerata Diameter edema.....	53
9. Hasil Rerata Jumlah Leukosit Mencit	54
10. Hasil Rerata Gambaran Hitung Jenis Leukosit Mencit.....	55
11. Hasil Rendemen Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak	57
12. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD Diameter Edema Hari ke-3	59
13. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD Diameter Edema Hari ke-4	60
14. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD Diameter Edema Hari ke-7	61
15. Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas Jumlah Leukosit.....	62
16. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD Jumlah Leukosit.....	63
17. Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas Limfosit	63
18. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD Limfosit	64
19. Hasil Uji Normalitas dan Uji Homogenitas Neutrofil.....	64
20. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD Neutrofil.....	65
21. Uji Normalitas dan Homogenitas Monosit	65
22. Hasil Uji <i>Post Hoc</i> LSD Monosit	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme Asam Arakidonat (Sudewa & Budiarta, 2017).....	8
2. Jalur Siklooksigenase (Sudewa & Budiarta, 2017).....	9
3. Jalur Lipoksigenase (Saadah <i>et al.</i> , 2017).....	10
4. Jalur Biosintesis Leukotrien dan Lipoksin (Tallima, 2021).....	11
5. Reaksi Seluler dan Vaskular Radang Akut (Kumar <i>et al.</i> , 2019)	14
6. Bakau minyak (A), Akar dan Batang (B), dan Daun (C).....	18
7. Mencit Putih (<i>Mus musculus</i>) Jantan	22
8. Kerangka Teori.....	31
9. Kerangka Konsep	33
10. Alur Penelitian	49
11. Proses Edema pada Mencit Putih.....	53
12. Grafik Rerata Diameter Edema.....	54
13. Diagram Rerata Jumlah Leukosit.....	55
14. Diagram Rerata Persentase Limfosit.....	56
15. Diagram Rerata Persentase Neutrofil.....	56
16. Diagram Rerata Persentase Monosit	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Surat Izin Etik Penelitian	83
2. Surat Keterangan Hewan Coba	84
3. Surat Disposisi <i>Animal House</i>	85
4. Surat Izin Dinas Kehutanan Provinsi Lampung.....	86
5. Surat Izin Penelitian Laboratorium Botani	87
6. Surat Determinasi Tumbuhan	88
7. Hasil Uji Fitokimia Kulit Batang Bakau Minyak	89
8. Hasil Uji Jumlah Leukosit dan Gambaran Hitung Jenis Leukosit	90
9. Dokumentasi Selama Penelitian.....	91
10. Analisis Data	94

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Inflamasi merupakan mekanisme imunologi sistem pertahanan tubuh akibat kerusakan jaringan yang dapat disebabkan oleh trauma fisik, mikroorganisme, atau bahan kimia berbahaya. Mekanisme ini secara alami terjadi untuk menghancurkan organisme invasi, menghilangkan zat kimia, dan memproses tahapan perbaikan jaringan (Hidayati, 2021; Made *et al.*, 2023). Respon inflamasi berlangsung kompleks karena melibatkan sel-sel leukosit dan sitokin proinflamasi, diantaranya Interleukin-1 (IL-1), Tumor Nekrosis Faktor (TNF), Gamma-Interferon (IFN)- γ , IL-12, dan IL-18 (Pasaribu, 2024).

Inflamasi dapat dikategorikan menjadi akut dan kronis. Inflamasi akut melibatkan sel-sel inflamasi, sistem pembuluh darah lokal, sistem kekebalan serta memiliki respons yang cepat dan berlangsung dalam waktu singkat (Harlim, 2018; Elgazzar, 2015). Namun, inflamasi akut yang terus berlangsung dapat menjadi kronis sehingga memicu munculnya penyakit inflamasi kronis (Rahajeng *et al.*, 2020). Proses Inflamasi terjadi ketika stimulus yang ada menyebabkan kerusakan sel, hal ini menimbulkan reaksi berupa pelepasan senyawa fosfolipid. Senyawa tersebut dapat memicu timbulnya gejala inflamasi seperti edema, nyeri, kemerahan, panas, dan gangguan fungsi (Nindia *et al.*, 2021; Made *et al.*, 2023).

Salah satu negara dengan penyakit yang melibatkan proses inflamasi cukup tinggi, yakni Indonesia dengan prevalensi nasional penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Akut (9,3%), radang sendi (7,3%), pneumonia (4%), asma (2,4%), kanker (1,8%), dan hepatitis (0,39%) (Kemenkes RI, 2018). Penatalaksanaan terhadap inflamasi umumnya menggunakan obat-obatan golongan steroid dan non steroid (Sukmawati *et al.*, 2015).

Obat antiinflamasi adalah obat yang berfungsi untuk mengurangi reaksi inflamasi berlebih, beberapa mekanisme kerjanya seperti menghambat pelepasan dan pembentukan prostaglandin serta perpindahan leukosit ke lokasi radang (Nindia *et al.*, 2021). Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat antiinflamasi terdiri dari 2 golongan, yaitu steroid yang bekerja dengan menghambat enzim fosfolipase A₂ dan non steroid yang menghambat kerja enzim siklooksigenase (Aviana & Birawan, 2021; Zahra & Carolia, 2017).

Obat antiinflamasi non steroid (OAINS) merupakan obat yang sering digunakan dalam penatalaksanaan nyeri muskuloskeletal. Obat ini memiliki mekanisme kerja dengan menekan pembentukan prostaglandin melalui penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2020). Enzim ini memiliki peran dalam jalur metabolisme asam arakidonat sehingga senyawa ini dapat diubah menjadi prostaglandin dan tromboksan (Zahra & Carolia, 2017). Penggunaan OAINS yang berkepanjangan dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan fungsi ginjal, mual, muntah, perdarahan cerna, edema, dan hipertensi. Oleh sebab itu, diperlukan pengembangan obat antiinflamasi dari bahan alam, terutama tumbuhan (Idacahyati *et al.*, 2020).

Penelitian untuk mengetahui tumbuhan yang berkhasiat sebagai obat telah banyak dilakukan, tetapi masih terdapat tumbuhan yang belum diidentifikasi dan dikenal luas oleh masyarakat (Wardina *et al.*, 2023). Salah satunya yaitu bakau minyak yang memiliki potensi sebagai bahan obat (Nabila *et al.*, 2022). Bakau minyak merupakan spesies dari tumbuhan bakau yang tersebar di sepanjang pesisir pantai (Wardina *et al.*, 2023). Luas hutan bakau di Indonesia

berkisar 3.490.000 hektar, sementara di Provinsi Lampung luasnya berkisar 9.165 hektar dan tersebar di beberapa kabupaten seperti Kabupaten Tulang Bawang (5.027,6 hektar), Lampung Timur (2.595,2 hektar), Pesawaran (784,2 hektar), dan Lampung Selatan (524,8 hektar) (Damsir *et al.*, 2023).

Penelitian mengenai bakau minyak sudah banyak dilakukan, salah satunya dilakukan oleh (Wardina, 2023) terdapat hubungan pemberian salep ekstrak daun bakau minyak dengan berbagai konsentrasi, yaitu 20%, 30%, dan 40% dengan percepatan penyembuhan luka sayat serta penyusutan panjang luka sayat tikus putih. Selain itu, pemberian ekstrak etanol 95% daun bakau minyak dapat mengurangi nilai trigliserida dan kolesterol total pada tikus putih model dislipidemia (Mustofa *et al.*, 2020). Penelitian lainnya menyatakan bahwa ekstrak kulit batang bakau minyak mempunyai efek protektif pada hepar, arteri koronaria, jantung, ginjal, pankreas, dan testis terhadap tikus yang dipaparkan asap rokok, tetapi pemberian dosis yang tidak sesuai dapat menimbulkan kerusakan pada organ (Mustofa *et al.*, 2018; Mustofa *et al.*, 2019; Mustofa & Hanif, 2019; Mustofa & Anisya, 2020; Mustofa & Fahmi, 2021; Mustofa & Dewi, 2023).

Penelitian mengenai dosis toksik oleh (Mustofa *et al.*, 2024a) mendapatkan hasil yaitu dosis ekstrak kulit batang bakau minyak yang aman dan efektif untuk tikus adalah 300 mg/kgBB atau di bawahnya, sementara pemberian dosis di atas 300 mg/kgBB dapat menimbulkan kerusakan histologi pada ginjal dan hati tikus. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa dosis aman ekstrak kulit batang bakau minyak pada dosis 57 mg/kgBB atau dibawahnya, sementara dosis 114 mg/kgBB menunjukkan toksisitas sub kronik (Mustofa *et al.*, 2020).

Ekstrak kulit batang bakau minyak mengandung berbagai senyawa metabolit aktif seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin yang berperan dalam proses antiinflamasi (Nabila *et al.*, 2022). Namun, penelitian mengenai efek antiinflamasi pada kulit batang bakau minyak belum pernah dilakukan sebelumnya, padahal kandungan senyawa metabolit yang terkandung sama

seperti ekstrak daun temu putih. Penelitian yang dilakukan oleh (Ifmaily *et al.*, 2021) menyebutkan bahwa pemberian gel ekstrak daun temu putih menunjukkan adanya efek antiinflamasi terhadap mencit yang diinjeksi karagenan. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa pemberian salep ekstrak etanol daun piladang dapat menimbulkan efek antiinflamasi yang dilihat dari penurunan volume eksudat dan jumlah leukosit pada mencit putih yang diinjeksi karagenan (Aria *et al.*, 2020). Sediaan topikal lebih mudah diterapkan pada kulit dan bekerja secara lokal. Hal ini membuat perbaikan lebih cepat karena terjadi langsung pada area inflamasi tanpa melewati metabolisme lintas pertama (Latief *et al.*, 2021).

Karagenan merupakan suatu zat asing yang terbuat dari rumput laut, ketika zat tersebut masuk ke dalam tubuh menyebabkan pelepasan mediator inflamasi yang memicu terjadinya edema. Dalam model inflamasi akut, edema yang ditimbulkan karagenan muncul dalam waktu 60 hingga 360 menit dan berkurang secara bertahap selama satu hingga dua hari. Dibandingkan dengan iritan lainnya, karagenan tidak merusak jaringan dan tidak meninggalkan bekas (Sukmawati *et al.*, 2015).

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti ingin melakukan penelitian yang berhubungan dengan efek antiinflamasi pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak terhadap mencit putih (*Mus musculus*) jantan yang diinjeksi karagenan melalui parameter diameter edema, jumlah leukosit dan gambaran hitung jenis leukosit dengan menggunakan metode inflamasi berupa kantong granuloma dan edema buatan pada kulit punggung mencit.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah berdasarkan latar belakang sebagai berikut:

Apakah pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dapat menimbulkan efek antiinflamasi pada kulit punggung mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efek antiinflamasi pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) pada kulit punggung mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap penurunan diameter edema pada kulit punggung mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan.
2. Untuk mengetahui efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap penurunan jumlah leukosit pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan.
3. Untuk mengetahui efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran hitung jenis leukosit pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat meningkatkan pengetahuan dan keterampilan dalam penulisan ilmiah serta pemahaman tentang potensi ekstrak etanol kulit batang bakau minyak khususnya sebagai agen antiinflamasi.

1.4.2. Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi untuk mengembangkan penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan ekstrak kulit batang bakau minyak sebagai antiinflamasi. Bagian lain dari tumbuhan ini juga mempunyai kandungan metabolit aktif sehingga perlu diteliti lebih lanjut.

1.4.3. Bagi Fakultas Kedokteran

Penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan kepustakaan dan bahan pembelajaran bagi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Inflamasi

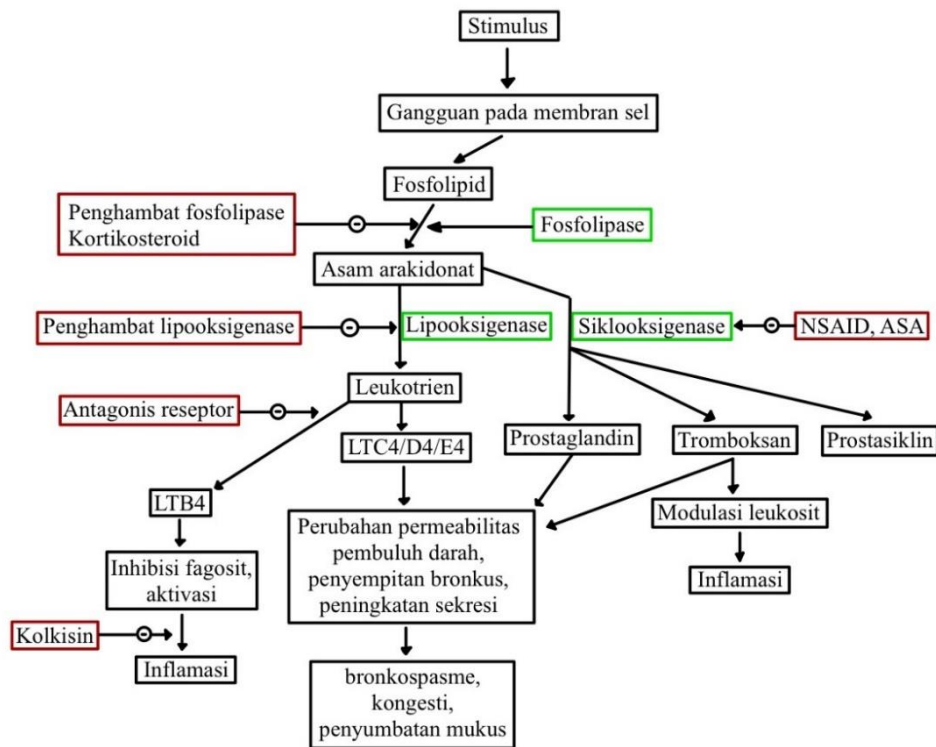
2.1.1. Definisi Inflamasi

Inflamasi merupakan respon protektif dari kerusakan jaringan atau infeksi sel karena adanya trauma fisik, bahan kimia berbahaya, dan mikroorganisme. Proses inflamasi berlangsung untuk menghancurkan organisme invasi, menghilangkan zat kimia, dan memproses tahapan perbaikan jaringan (Made *et al.*, 2023).

Proses inflamasi berlangsung kompleks dan melibatkan sel-sel inflamasi yang akan merespon jaringan terlibat, kemudian menarik leukosit ke jaringan untuk mengeliminasi penyebab dan memperbaiki kerusakan sel (Agita & Thaha, 2017). Inflamasi dapat muncul karena adanya reaksi dari jaringan terhadap stimulus sehingga menyebabkan terlepasnya zat kimia seperti histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien, dan prostaglandin (Mamarimbing *et al.*, 2022).

2.1.2. Etiologi Inflamasi

Secara umum, inflamasi disebabkan oleh berbagai faktor yaitu fisik (suhu, trauma, radiasi), bahan kimia (asam, herbisida, benda asing), infeksi (bakteri, virus, parasit) dan imun (Adenin, 2019). Faktor-faktor tersebut menyebabkan gangguan membran sel sehingga terjadi pelepasan asam arakidonat (Sudewa & Budiarta, 2017).



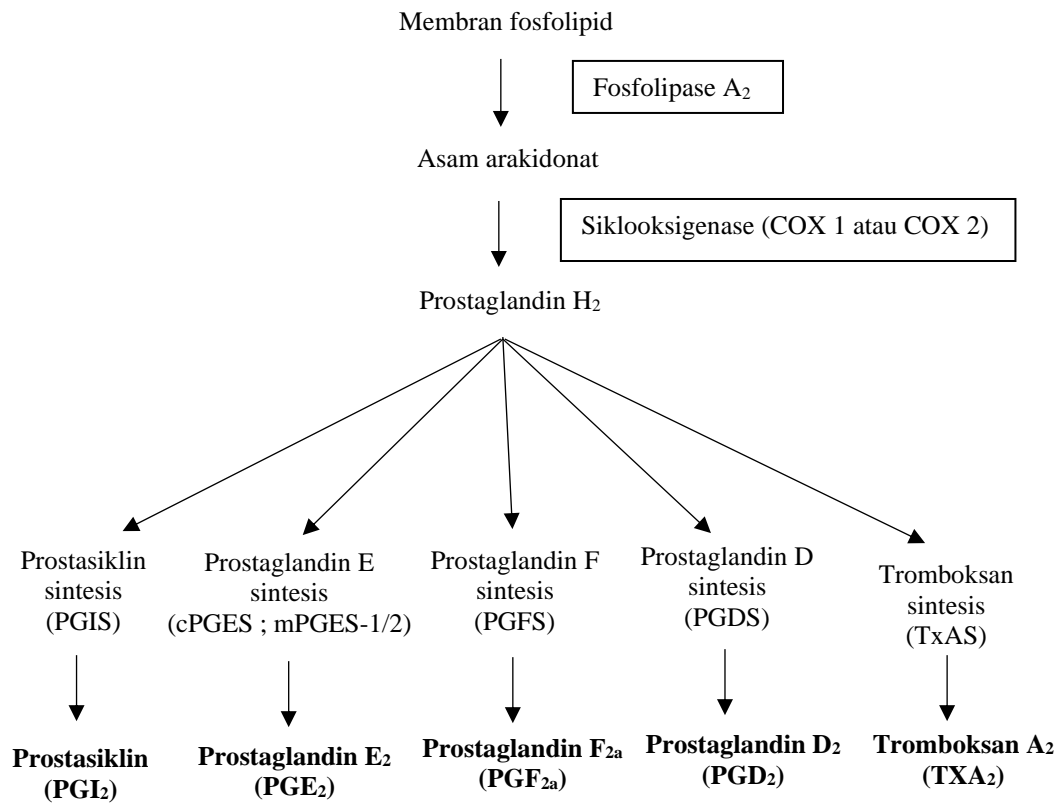
Gambar 1. Mekanisme Asam Arakidonat (Sudewa & Budiarta, 2017)

Lihat **gambar 1**, asam arakidonat berperan sebagai *prekursor* dari beberapa mediator inflamasi. Senyawa ini merupakan bagian dari komponen lipid seluler di mana ketika terjadi kerusakan oleh stimulus, maka enzim fosfolipase diaktivasi sehingga terbentuk asam arakidonat (Mustofa, 2024).

Dalam metabolismenya asam arakidonat memiliki 2 jalur, sebagai berikut:

1) Jalur Siklooksigenase

Terdapat dua bentuk enzim siklooksigenase yaitu siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2. Siklooksigenase-1 lebih banyak terdapat di epitelium gastrointestinal, otak, tulang belakang, dan ginjal (Prasetya, 2015). Siklooksigenase-2 dipengaruhi adanya stimulus pada jaringan berupa sitokin, inflamasi, hormon atau keadaan patologis lainnya (Zahra & Carolia, 2017).



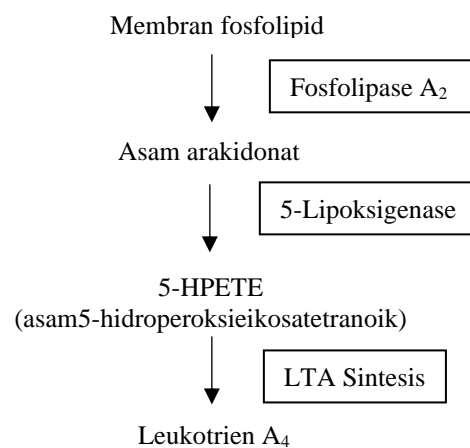
Gambar 2. Jalur Siklooksigenase (Sudewa & Budiarta, 2017)

Lihat **gambar 2**, jalur siklooksigenase menghasilkan beberapa produk seperti prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin D₂ (PGD₂), prostasiklin (PGI₂), dan tromboksan A₂ (TXA₂). Berikut beberapa fungsi dari masing-masing zat:

1. PGE₂ berperan dalam homeostasis, proses inflamasi, nyeri, dan demam.
2. PGD₂ merupakan zat yang dibentuk oleh sel mast dan sel Th2 yang berperan sebagai mediator inflamasi dan alergi.
3. PGI₂ berperan dalam relaksasi otot polos, vasodilator, dan menghambat agregasi platelet.
4. TXA₂, memiliki fungsi dalam agregasi platelet dan vasokonstriksi.

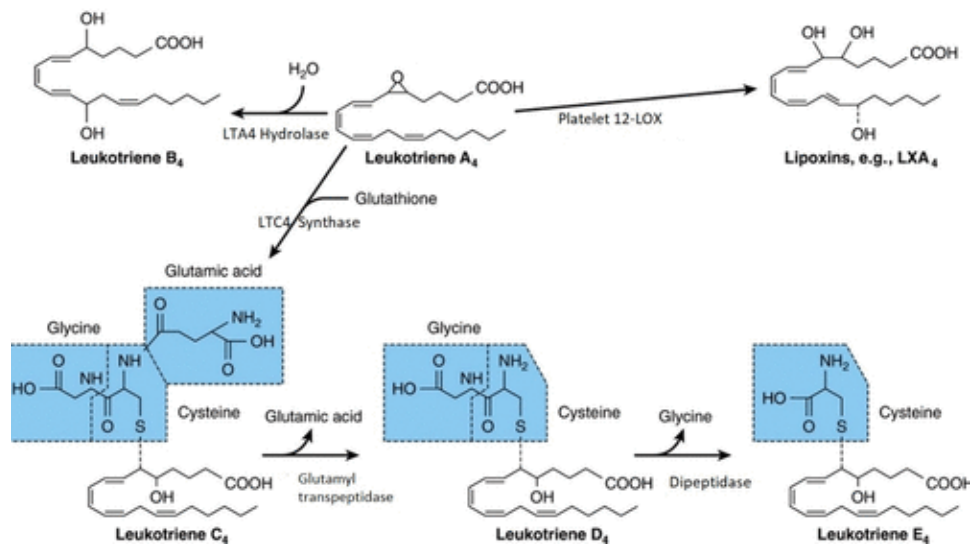
2) Jalur Lipoksigenase

Lipoksigenase merupakan suatu enzim yang terdapat di sitosol paru, leukosit, dan trombosit. Enzim ini berperan dalam konversi asam arakidonat menjadi turunan hidroperoksi yang disebut leukotrien. Zat ini hanya diproduksi saat dibutuhkan karena terjadi pengikatan antigen yang berkaitan dengan IgE serta aktivasi trombosit (Tallima, 2021).



Gambar 3. Jalur Lipoksigenase (Saadah *et al.*, 2017)

Lihat **gambar 3**, jalur lipoksigenase merupakan salah satu bagian penting dari metabolisme asam arakidonat. Jalur ini membentuk zat-zat proinflamasi yang kuat. 5-lipoksigenase merupakan suatu enzim utama pada neutrofil dengan hasil produknya berupa 5-HPETE (asam 5-hidroperoksieikosatetrannoik). Senyawa ini merupakan turunan dari 5-hidroperoksi asam arakidonat yang tidak stabil sehingga perlu direduksi atau diubah menjadi leukotrien (Saadah *et al.*, 2017).



Gambar 4. Jalur Biosintesis Leukotrien dan Lipoksin (Tallima, 2021)

Lihat **gambar 4**, leukotrien A₄ merupakan produk dari aktivitas lipoksigenase pada metabolisme asam arakidonat. Lipoksin dibentuk melalui aksi dari lipoksigenase trombosit 12 (platelet 12-LOX), sementara untuk membentuk leukotrien yang lain seperti LTB₄, LTC₄, LTD₄, dan LTE₄ melalui aksi dari hidrolase LTA₄, glutation-S-transferase, glutamil transpeptidase, dan sisteinil-glisin dipeptidase (Tallima, 2021).

2.1.3. Tanda Inflamasi

Manifestasi klinis inflamasi terjadi karena aktivitas sel dan pelepasan mediator inflamasi seperti *rubor* (kemerahan), *tumor* (bengkak), *kalor* (panas), *dolor* (nyeri), dan *functio laesa* (gangguan fungsi) (Zahra & Carolia, 2017).

a. *Rubor* (Kemerahan)

Kemerahan biasanya muncul pada tahap pertama inflamasi sehingga menyebabkan pembuluh darah di sekitar luka melebar, memungkinkan lebih banyak darah mengalir ke area luka. Hal inilah yang menyebabkan warna merah di sekitar inflamasi ketika peradangan akut terjadi (Amsia, 2020).

b. Kalor (Panas)

Meningkatnya aliran darah ke area radang menyebabkan darah berkumpul di area tersebut sehingga terjadi reaksi panas pada area luka atau permukaan tubuh (Bennett *et al.*, 2018).

c. Dolor (Nyeri)

Rasa nyeri muncul di daerah yang mengalami peradangan, hal ini terjadi dengan berbagai cara. Misalnya, pH lokal dapat berubah atau konsentrasi ion tertentu dapat turun. Selain itu, pengeluaran zat kimia seperti histamin dapat merangsang ujung saraf sehingga area tersebut lebih sensitif (Amsia, 2020; Bennett *et al.*, 2018).

d. Tumor (Bengkak)

Pembengkakan umum terjadi ketika tubuh sedang mengalami peradangan. Distribusi sel dan cairan dari sirkulasi darah ke jaringan interstisial di area yang terkena cedera menyebabkan proses pembengkakan (Amsia, 2020).

e. *Functio laesa* (Gangguan fungsi)

Peradangan dapat menyebabkan berkurangnya fungsi dari organ terkait. *Functio laesa* disebabkan oleh penumpukan cairan di lokasi cedera dan rasa nyeri sehingga mengurangi mobilitas di area tersebut (Amsia, 2020).

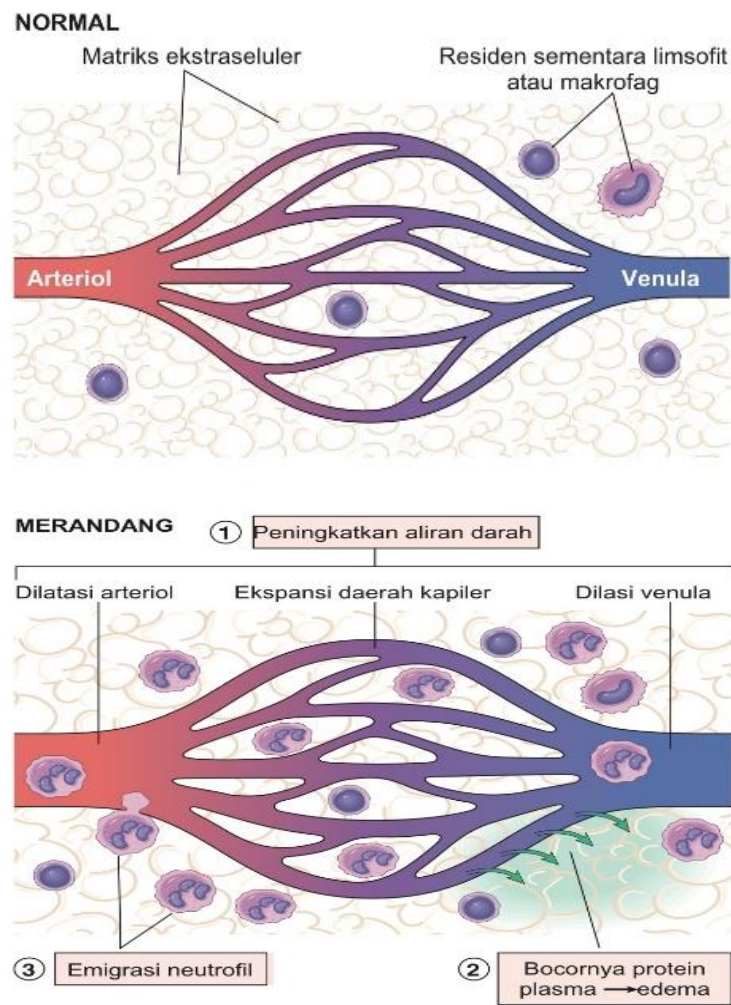
2.1.4. Klasifikasi Inflamasi

Inflamasi dibagi menjadi dua pola dasar yaitu akut dan kronik. Inflamasi akut merupakan proses *self-limiting* apabila faktor pemicu dapat dihilangkan maka inflamasi berkurang, sedangkan inflamasi kronis mengikuti pola yang lebih persisten (Harlim, 2018).

2.1.4.1. Inflamasi akut

Inflamasi akut terjadi secara singkat dalam waktu menit sampai beberapa hari serta menimbulkan gambaran khas berupa eksudasi cairan dan migrasi sel leukosit terutama neutrofil ke lokasi terjadinya inflamasi. Tanda kardinal yang sering terjadi seperti panas (*kalor*), kemerahan (*rubor*), bengkak (*tumor*), nyeri (*dolor*), dan hilangnya fungsi (*functio laesa*) (Kumar *et al.*, 2019). Terdapat 2 komponen utama inflamasi akut, yaitu:

1. **Perubahan vaskuler** adalah perubahan yang terjadi pada pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan aliran darah (vasodilatasi) dan perubahan struktur dinding pembuluh darah yang menyebabkan protein plasma keluar dari sirkulasi (peningkatan permeabilitas vaskuler). Selain itu, sel endotel juga teraktivasi menyebabkan terjadinya perlekatan leukosit yang lebih besar dan perpindahan leukosit melewati dinding pembuluh darah (Kumar *et al.*, 2019).
2. **Respon seluler**, pada tahap ini terjadi pengumpulan dan pengaktifan leukosit pada jaringan yang rusak. Setelah leukosit terakumulasi, kemudian diaktifkan untuk menjalankan fungsinya seperti peningkatan fungsi fagositosis dan produksi mediator inflamasi. Leukosit penting dalam radang akut yaitu neutrofil (Kumar *et al.*, 2019).



Gambar 5. Reaksi Seluler dan Vaskular Radang Akut (Kumar *et al.*, 2019)

Lihat **gambar 5**, menjelaskan perbandingan antara pembuluh darah normal dan pembuluh darah yang mengalami peradangan. Reaksi radang akut dapat disebabkan beberapa stimulus, seperti infeksi, trauma, nekrosis jaringan, dan benda asing. Beberapa faktor, termasuk peningkatan tekanan hidrostatik pembuluh darah, penurunan tekanan osmotik koloid, obstruksi sistem limfatik, dan peningkatan permeabilitas vaskular yang memengaruhi akumulasi cairan serta neutrofil di ruang interstisial selama proses peradangan (Kumar *et al.*, 2019).

2.1.4.2. Inflamasi Kronik

Inflamasi kronik merupakan radang yang terjadi beberapa minggu atau bulan. Inflamasi kronik terjadi ketika penyebab inflamasi akut tidak segera diselesaikan sehingga berkembang menjadi inflamasi kronik (Hidayati, 2021). Inflamasi kronik ditandai dengan infiltrasi sel mononukleus (limfosit, monosit, dan makrofag). Reaksi inflamasi kronik yang berlanjut menyebabkan pembentukan fibrosis progresif sehingga fungsi organ akan terganggu karena bersifat destruktif terutama diinduksi oleh produk radang (Kumar *et al.*, 2019).

2.2. Antiinflamasi

Obat antiinflamasi terbagi menjadi dua golongan berdasarkan mekanisme kerjanya: steroid dan nonsteroid. Obat antiinflamasi berfungsi untuk mengurangi peradangan pada jaringan yang rusak (Mamarimbing *et al.*, 2022; Octavian, 2022).

2.2.1. Obat Antiinflamasi Steroid

Dalam tubuh manusia, kortisol adalah hormon steroid alami yang diproduksi oleh korteks adrenal. Analog sintetik dari kortisol adalah kortikosteroid (Rusmini & Ma'rifah, 2017). Hormon sintesis ini memiliki berbagai tingkat sifat yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid (Dineen *et al.*, 2018). Glukokortikoid berperan dalam metabolisme dan mempunyai fungsi sebagai immunosupresan, antiinflamasi, dan vasokonstriksi, sedangkan mineralokortikoid berperan dalam pengaturan elektrolit dan keseimbangan air dengan cara memengaruhi perpindahan ion pada sel epitel tubulus ginjal (Hodgens & Sharman, 2023).

Penggunaan kortikosteroid umumnya diindikasikan untuk gangguan infeksi dan inflamasi, penurunan hiperkalsemia, peningkatan ekskresi air, syok, serta terapi pengganti kortikosteroid (Putri & Wisan, 2020). Obat ini memiliki mekanisme kerja genomik dan nongenomik. Mekanisme genomik terjadi melalui reseptor glukokortikoid yang berada di dalam sitoplasma. Setelah berikatan, steroid bertranslokasi secara cepat ke dalam nukleus sehingga memengaruhi transkripsi gen. Hal ini yang menyebabkan ekspresi dan translasi gen terhambat, sehingga menurunkan sitokin proinflamasi, kemokin, molekul adhesi, dan enzim lainnya yang terlibat dalam respons inflamasi. Sementara itu, mekanisme non-genomik terjadi secara cepat karena melalui reseptor glukokortikoid yang terikat pada membran. Dalam prosesnya terjadi penghambatan fosfolipase A₂ sehingga pembentukan asam arakidonat terganggu (Hodgens & Sharman, 2023).

Efek samping penggunaan obat steroid lebih umum terjadi dalam jangka waktu panjang dan dosis yang besar. Efek yang sering terjadi seperti osteoporosis, penekanan sumbu HPA, gejala *Cushingoid*, diabetes, glaukoma, dan katarak. Beberapa contoh obat dari golongan ini seperti hidrokortison, prednisone, deksametason, dan metilprednisolon (Putri & Wisan, 2020; Rusmini & Ma'rifah, 2017).

2.2.2. Obat Antiinflamasi Non-Steroid

Obat Antiinflamasi non steroid (OAINS) merupakan jenis obat anti nyeri yang sering diresepkan dan efektif sebagai antinyeri, antiinflamasi, dan antipiretik (Zahra & Carolia, 2017). Mekanisme kerja dari OAINS yaitu menghambat kerja enzim siklooksigenase pada metabolisme asam arakidonat sehingga produksi prostaglandin dan tromboksan berkurang (Palupi & Wardani, 2017).

Enzim siklooksigenase mempunyai 2 bentuk, yaitu enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Struktur keduanya hampir sama sekitar 65%, tetapi enzim siklooksigenase-2 memiliki bagian samping yang berbeda sehingga selektivitasnya pun berbeda (Prasetya, 2015). Enzim COX-1 memiliki sifat konstitutif dalam memelihara fisiologi normal dan homeostasis, sedangkan COX-2 enzim yang diinduksi akibat proses inflamasi (Qorib *et al.*, 2022).

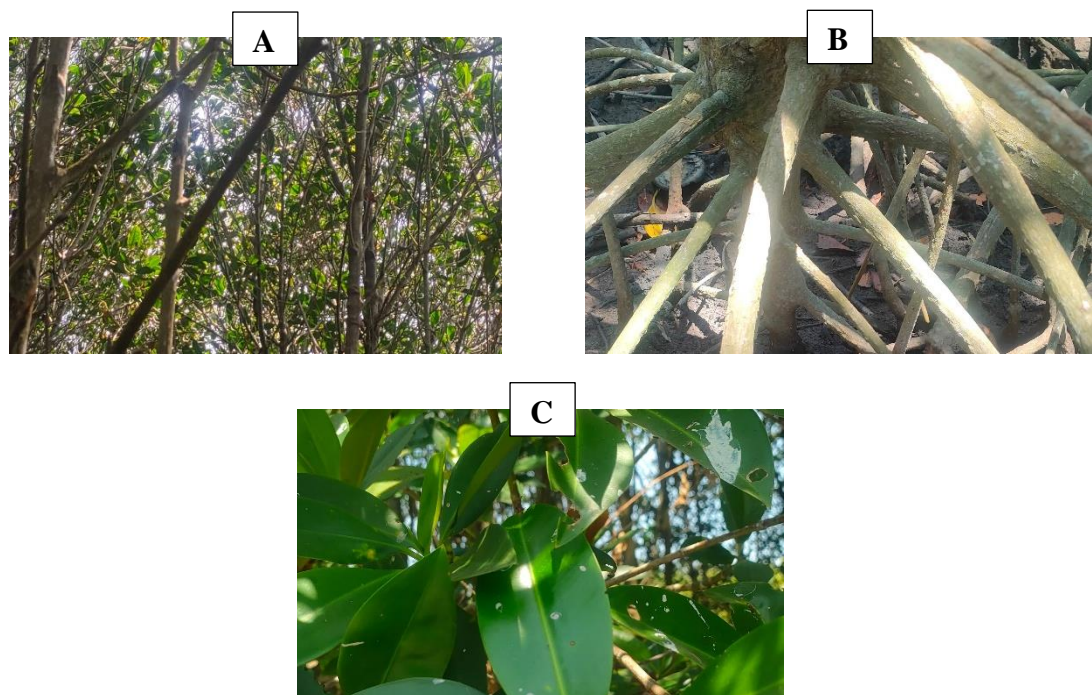
OAINS yang selektif terhadap enzim COX-2 dianggap lebih aman karena bersifat protektif terhadap mukosa lambung, tetapi mempunyai efek samping dapat memperparah penyakit jantung (Zahra & Carolia, 2017). Hal ini karena pemberian obat selektif hanya menghambat kerja dari COX-2 sehingga pembentukan prostasiklin sebagai vasodilator hilang. Namun, tromboxan A₂ tetap dibentuk karena COX-1 tidak dihambat. Keseimbangan antara prostasiklin dan tromboxan A₂ sangat penting dalam mekanisme terjadinya trombosis (Qorib *et al.*, 2022).

OAINS yang termasuk golongan non-selektif adalah aspirin, ibuprofen, ketoprofen, dan naproxen, sedangkan OAINS yang termasuk golongan selektif seperti celecoxib, meloxicam, dan natrium diclofenac (Zahra & Carolia, 2017). Penggunaan OAINS dalam jangka waktu panjang memiliki efek samping berupa gangguan gastrointestinal, fungsi ginjal, sistem kardiovaskular, sistem hati, dan hematologi (Hadi *et al.*, 2022).

Ketoprofen merupakan obat antiinflamasi non steroid yang bekerja sebagai antipiretik, antiinflamasi, dan analgesik (Imami *et al.*, 2019). Ketoprofen peroral memiliki waktu eliminasi sangat cepat sehingga apabila sering dikonsumsi akan terakumulasi dalam tubuh. (Fadhila *et al.*, 2018). Maka dari itu, pemberian secara transdermal dilakukan untuk menghindari *first-pass effect*, meningkatkan bioavailabilitas obat, dan memberikan pelepasan obat yang terkontrol (Andriani *et al.*, 2021).

2.3. Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*)

Bakau minyak merupakan salah satu jenis bakau yang tersebar luas di daerah pesisir Indonesia (Ciptaningrum & Putri, 2019). Tumbuhan ini memiliki banyak fungsi dari segi fisik, biologis, maupun ekonomi sehingga berperan penting dalam keseimbangan ekosistem pantai (Hadi *et al.*, 2016). Bakau minyak merupakan tumbuhan yang dapat beradaptasi pada kondisi yang ekstrem seperti suhu yang tidak stabil, kadar oksigen rendah, dan salinitas tinggi (Mutik *et al.*, 2022).



Gambar 6. Bakau minyak (A), Akar dan Batang (B), dan Daun (C)

Lihat **gambar 6**, bakau minyak dapat tumbuh di daerah lumpur yang keras dan dangkal. Tumbuhan ini memiliki tinggi mencapai 15-30 m sesuai dengan **gambar 6(A)** (Azhari *et al.*, 2022). Bakau minyak mempunyai akar nafas dan tipe kayu keras dengan diameter batang tua mencapai 50 cm serta kulit kayu berwarna abu-abu tua seperti **gambar 6(B)** (Hadi *et al.*, 2016). Daun bakau minyak memiliki panjang tangkai 10-50 cm dengan warna coklat keputihan, dan panjang daunnya 3-13 cm dengan lebar 1-6 cm. sesuai **gambar 6(C)** (Hadi *et al.*, 2016).

2.3.1. Taksonomi

Taksonomi merupakan cabang ilmu botani yang membahas tentang identifikasi, tatanama, dan klasifikasi tumbuhan. Bakau Minyak merupakan spesies tumbuhan bakau, taksonominya dapat dilihat pada **tabel 1**.

Tabel 1. Taksonomi Bakau Minyak

Kingdom	Plantae
Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Magnoliopsida
Ordo	Myrtales
Famili	<i>Rhizophoraceae</i>
Genus	<i>Rhizophora</i>
Spesies	<i>Rhizophora apiculata</i>

Sumber: Azhari *et al.*, 2022

2.3.2. Kandungan Zat Aktif Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*)

Tumbuhan bakau minyak berpotensi dalam bidang kesehatan karena mengandung berbagai senyawa bioaktif. Kandungan yang ditemukan dalam tumbuhan ini seperti flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin (Berawi & Marini, 2018). Bagian akar, daun, kulit batang, dan bunga mengandung senyawa ini. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak bakau minyak memiliki berbagai aktivitas farmakologi seperti antimikroba, antifungi, antiinflamasi, dan membantu penyembuhan luka pada hewan uji coba (Mutik *et al.*, 2022; Wardina *et al.*, 2023).

2.3.2.1. Flavonoid

Senyawa ini berperan sebagai antiinflamasi dengan menghambat pembentukan mediator inflamasi. Mekanismenya dengan menghentikan aktivitas enzim siklooksigenase (COX) dan lipoksigenase (Khotimah & Muhtadi, 2016). Selain itu flavonoid dapat berfungsi sebagai antioksidan eksogen yang bisa menyeimbangkan elemen radikal bebas dengan memberikan atom hidrogen pada radikal bebas. Namun,

senyawa ini meningkatkan enzim antioksidan endogen yaitu *glutathion S-transferase* (Nabila *et al.*, 2022).

2.3.2.2. Alkaloid

Senyawa ini memiliki fungsi untuk menekan pelepasan histamin oleh sel mast serta mengurangi sekresi IL-1 oleh monosit dan *Platelet-activating factor* (PAF) pada platelet. Alkaloid juga dapat menghambat proses pembentukan prostaglandin pada jalur metabolisme asam arakidonat (Luliana *et al.*, 2017; Hesturini *et al.*, 2022).

2.3.2.3. Tanin

Senyawa ini mempunyai beberapa manfaat diantaranya sebagai antidiare, antioksidan, antibakteri, dan antidiabetes. Mekanisme kerja dari tanin yaitu menstimulus pelepasan enzim lipomodulin yang menyebabkan penurunan aktivitas enzim fosfolipase A₂ sehingga metabolisme jalur siklooksigenase dan lipoksigenase berhenti (Lara *et al.*, 2021).

2.3.2.4. Saponin

Senyawa ini merupakan kelompok glikosida triterpenoid atau steroid yang terdapat pada berbagai spesies tumbuhan. Saponin steroid dapat mengobati penyakit reumatik, anemia, diabetes, sifilis, impotensi, dan antifungi. Sementara itu, saponin triterpen mempunyai peran sebagai antimikroba, antijamur, antiinflamasi, dan ekspetoran. Saponin dapat berinteraksi dengan fosfolipid yang merupakan prekursor dalam metabolisme asam arakidonat sehingga mediator inflamasi tidak terbentuk (Putri *et al.*, 2023).

2.3.3. Penelitian Terdahulu Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*)

Penelitian mengenai bakau minyak sudah banyak dilakukan, salah satunya oleh (Mustofa *et al.*, 2020) menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol 95% daun bakau minyak dapat menurunkan kadar kolesterol total dan trigliserida pada tikus putih yang diinduksi diet tinggi lemak dengan dosis efektif untuk kadar kolesterol adalah 28mg/KgBB dan trigliserida adalah 14mg/KgBB. Selain itu, penelitian lainnya menyatakan bahwa pemberian ekstrak kulit batang bakau minyak memiliki efek protektif pada hepar, arteri koronaria, jantung, ginjal, pankreas, dan testis pada tikus yang dipaparkan asap rokok dengan dosis 27.55, 56.55, dan 113.10 mg/KgBB (Mustofa *et al.*, 2019; Mustofa & Anisya, 2020; Mustofa & Fahmi, 2021).

Berdasarkan penelitian mengenai dosis toksik ekstrak bakau yang dilakukan oleh (Mustofa *et al.*, 2024a) menyatakan bahwa ekstrak kulit batang bakau minyak yang aman dan efektif untuk tikus adalah 300 mg/kgBB atau dibawahnya sementara pemberian dosis akut 300 dan 2000 mg/kgBB dapat menimbulkan kerusakan histologi pada ginjal dan hati tikus. Pada penelitian lainnya disebutkan bahwa dosis aman ekstrak kulit batang bakau minyak pada dosis 57 mg/kgBB atau dibawahnya, sementara dosis 114 mg/kgBB menunjukkan toksisitas sub kronik (Mustofa *et al.*, 2020). Penelitian sejenis juga dilakukan oleh (Mustofa & Paleva, 2023) menyatakan bahwa pemberian dosis 228 mg/kgBB dapat menyebabkan toksisitas subakut terhadap spermatozoa tikus.

Penelitian terbaru mengenai pengaruh ekstrak daun bakau minyak terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley*. Selain itu, pemberian ekstrak etanol, metanol, dan n-heksana kulit batang bakau minyak dengan dosis 56, 55 mg/kgBB melindungi ginjal dari paparan asap rokok (Mustofa & Akbar, 2024; Mustofa *et al.*, 2024b).

2.4. Mencit Putih (*Mus musculus*)

Mencit merupakan hewan mamalia yang sifat fisiologi dan biokimianya hampir sama dengan manusia. Masa hidup mencit berlangsung selama 1 hingga 3 tahun. Selain itu, mencit mempunyai kemampuan fisik yang khas yaitu meloncat secara vertikal hingga 25 cm (Yusuf *et al.*, 2022).

Salah satu hewan yang sering digunakan dalam penelitian adalah mencit putih. Mengingat siklus hidupnya yang pendek, variasi sifatnya yang tinggi, dan kemudahan perawatannya, mencit sering digunakan sebagai hewan uji coba, dengan rentang 40%–80%. Mencit jantan sering digunakan pada penelitian, hal ini karena lebih aktif dan tidak dipengaruhi oleh hormon seperti siklus estrus, masa kehamilan, dan menyusui yang dapat memengaruhi kondisi psikologis hewan coba (Nugroho, 2018).



Gambar 7. Mencit Putih (*Mus musculus*) Jantan

2.4.1. Taksonomi

Taksonomi merupakan cabang ilmu botani yang membahas tentang identifikasi, tatanama, dan klasifikasi hewan. *Mus musculus* merupakan salah satu spesies dari mencit putih, adapun taksonominya dapat dilihat pada **tabel 2**.

Tabel 2. Taksonomi Mencit Putih

Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodentia
Subordo	Myomorpha
Famili	<i>Muridae</i>
Genus	<i>Mus</i>
Spesies	<i>Mus Musculus</i>

Sumber: Nugroho, 2018

2.4.2. Biologis Mencit

Mencit merupakan mamalia pengerat yang aktif pada sore dan malam hari. Hewan ini dapat hidup satu hingga tiga tahun dengan berat mencit jantan dewasa berkisar 20-40 g dan betina dewasa 18-35 g. Adapun data biologis mencit lainnya dapat dilihat pada **tabel 3**.

Tabel 3. Data Biologis Mencit

Kriteria	Keterangan
Berat lahir	1 – 1,5 g
Suhu (rektal)	38-39 °C
Pernapasan	60-220/ menit
Denyut jantung	310-840/ menit
Tekanan darah	133-160 sistol, 90-110 diastol
Sel darah merah	7-12.5 x 10 ⁶ /mm ³
Sel darah putih	6-15 x 10 ³ /mm ³
Neutrofil	10-40 %
Limfosit	55-95%
Monosit	0,1-3,5 %
Eosinofil	0-4 %
Basofil	0-0.3 %

Sumber: Nugroho, 2018

2.5. Aktivitas Uji Inflamasi

2.5.1. Metode Uji Inflamasi

1. Metode Pembentukan Edema

Uji antiinflamasi akut ini menguji kemampuan zat uji untuk mencegah pembengkakan yang disebabkan oleh zat iritan tertentu. Proses inflamasi diukur dengan menggunakan alat plestimometer atau jangka sorong (Safitri *et al.*, 2023).

2. Metode Kantong Granuloma (*Granuloma pouch*)

Metode ini didasarkan pada volume eksudat yang terbentuk pada kantung granuloma sebagai akibat dari iritasi yang disebabkan oleh induktor radang. Metode ini dilakukan dengan mencukur bulu punggung dan dioleskan krim pencukur rambut. Selanjutnya, udara sebanyak 5 ml diinjeksikan secara subkutan hingga terbentuk kantong udara (Aria *et al.*, 2020).

3. Metode Iritasi Pleura

Metode ini dilakukan dengan pengukuran volume eksudat yang terbentuk pada rongga pleura karena iritasi dari induktor radang. Sediaan uji diberikan secara peroral, satu jam kemudian disuntikkan dengan induktor radang seperti formalin. Setelah 24 jam hewan diterminasi dengan eter lalu rongga pleura dibuka dan volume eksudat inflamasi diukur (Mughtar, 2017).

4. Metode Pembentukan Eritema

Metode ini digunakan dengan melihat eritema kulit hewan yang telah dicukur bulunya secara visual. Iritasi sinar ultraviolet selama 20 detik menyebabkan eritema dan vasodilatasi, yang diikuti oleh peningkatan permeabilitas vaskular dan leukositosis lokal. Lihat reaksi setelah dua jam (Mughtar, 2017).

2.5.2. Zat Induktor Inflamasi

1. Karagenan

Karagenan merupakan suatu senyawa polisakarida galaktosa yang dapat terhidrolisis dalam larutan asam tetapi stabil dalam larutan basa (Martak *et al.*, 2019). Tubuh menganggap karagenan sebagai zat asing yang dapat menyebabkan edema. Senyawa ini sering digunakan sebagai induktor karena tidak merusak jaringan, tidak meninggalkan bekas, dan lebih sensitif daripada iritan lainnya (Ifmaily *et al.*, 2021).

2. *Complete Freund's Adjuvant* (CFA)

Complete Freund's Adjuvant adalah emulsi air dalam minyak yang terkandung didalamnya *Mycobacterium butyricum*. Senyawa ini digunakan untuk meningkatkan antigen dan meningkatkan respons imun (Muchtar, 2017).

3. Albumin Putih Telur

Albumin adalah bentuk protein larut air yang kadarnya banyak di dalam plasma, berkisar 60%. Zat ini berfungsi untuk mempercepat pembaruan jaringan sel tubuh yang rusak dan dapat menarik obat dan logam berat yang tidak dapat larut di dalam darah (Muchtar, 2017).

2.6. Salep

2.6.1. Definisi Salep

Salep merupakan salah satu sediaan farmasi setengah padat yang dalam penggunaannya sederhana sebagai obat luar. Sediaan ini tersusun dari bahan aktif terlarut atau terdispersi pada dasar salep yang sesuai. Formulasi sediaan salep akan memengaruhi kecepatan dan jumlah zat aktif yang diserap. Sementara itu, sifat fisik dari sediaan salep akan memengaruhi pelepasan obat tersebut (Sawiji & Sukmadiani, 2021).

2.6.2. Klasifikasi Basis Salep

Basis salep merupakan bahan dari salep yang berfungsi sebagai pengantar zat aktif. Pemilihan basis salep sangat penting karena perbedaan sifat dari masing-masing basis dapat memengaruhi penetrasi obat ke dalam kulit. Beberapa faktor yang harus diperhatikan dalam pemilihan basis salep diantaranya laju pelepasan bahan obat, peningkatan absorpsi bahan obat, kemampuan melindungi lembab dari kulit, stabilitas obat, dan interaksi bahan obat dengan basis salep (Djarami, 2022; Murtini, 2016). Basis hidrokarbon, absorpsi, tercuci air, dan larut dalam air adalah basis salep yang biasa digunakan dalam sediaan salep (Wijayanti *et al.*, 2015).

2.6.2.1. Basis Salep Hidrokarbon

Basis salep hidrokarbon termasuk basis salep berlemak dengan komponen berair yang dicampurkan dalam jumlah sedikit. Basis salep ini memiliki efek *emollient* yang dapat memperlama kontak bahan obat dengan kulit, sifat susah dicuci, dan tidak berubah dalam jangka waktu lama. Dasar salep hidrokarbon meliputi vaselin album, vaselin flavum, dan parafin (Sawiji & Sukmadiani, 2021).

2.6.2.2. Basis Salep Absorpsi

Basis salep absorpsi merupakan salep berlemak yang memiliki sifat seperti basis hidrokarbon, tetapi memiliki derajat penutupan yang lebih rendah (Sawiji & Sukmadiani, 2021). Basis ini terbagi menjadi 2 tipe yaitu basis salep yang bercampur dengan air membentuk emulsi air dalam minyak (parafin hidrofilik dan lanolin anhidrat) dan basis salep yang sudah menjadi emulsi air dalam minyak yang dapat bercampur dengan sejumlah larutan air tambahan (lanolin) (Murtini, 2016). Dasar salep absorpsi meliputi adeps lanae, lanolin, dan parafin hidrofilik.

2.6.2.3. Basis Salep Tercuci Air

Basis salep tercuci air merupakan emulsi minyak dalam air yang hilang ketika dicuci dengan air. Keuntungan dari basis salep ini adalah mudah diencerkan dengan air dan dapat menyerap cairan dermatologi (Murtini, 2016). Dasar salep ini meliputi minyak mineral, steril alkohol, dan hidrofilik ointment.

2.6.2.4. Basis Salep Larut Dalam Air

Basis salep larut dalam air yang terdiri dari konstituen larut air dikenal sebagai dasar salep tak berlemak. Biasanya dasar salep ini disebut dengan gel, contoh dari dasar salep ini seperti polietilen glikol (PEG) (Murtini, 2016; Sawiji & Sukmadiani, 2021).

2.6.3. Cara Pembuatan Salep

Murtini (2016) menyatakan bahwa ada empat peraturan dalam pembuatan salep:

1. Bahan yang bisa larut ke dalam lemak dilarutkan ke dalamnya. Jika diperlukan, pemanasan rendah dapat digunakan;
2. Bahan yang bisa larut dalam air dilarutkan ke dalam air, tetapi air harus diserap oleh basis salep sepenuhnya;
3. Sebukkan terlebih dahulu bahan yang susah atau hanya sebagian dapat larut dalam air dan lemak, kemudian ayak dengan pengayak no. 60;
4. Campuran salep yang dibuat melalui proses pencairan harus digerus sampai dingin dan penimbangan bahan ditambah sebanyak 10-20% untuk mencegah kekurangan berat salep karena faktor lainnya.

2.6.4. Evaluasi Sediaan Salep

Dalam pembuatan sediaan salep memerlukan adanya uji evaluasi untuk mendapatkan sediaan salep yang memenuhi syarat uji stabilitas fisik (Susanti *et al.*, 2022).

1. Uji Organoleptis

Pengujian ini dilakukan dengan mengamati bentuk, bau, dan warna sediaan salep. Sediaan yang baik memiliki bentuk setengah padat, warna yang sesuai dengan pembuatan awal salep, dan tidak berbau tengik (Sawiji & Sukmadiani, 2021).

2. Uji Homogenitas

Mengoleskan sediaan salep pada objek kaca untuk menguji homogenitasnya. Ketika dioleskan, sediaan dikatakan homogen jika tidak ada gumpalan, memiliki struktur yang rata, dan memiliki warna yang sama. Sampel pengujian homogenitas diambil dari 3 tempat diantaranya bagian atas, tengah, dan bawah wadah salep (Hasrawati *et al.*, 2019).

3. Uji Daya Sebar

Untuk melakukan pengujian daya sebar, sediaan sebanyak 0,5 g ditimbang dan diletakkan di tengah objek kaca. Setelah itu, letakkan kaca penutup di atas salep selama satu menit dan catat diameter sebarannya. Setelah beban 100 g ditambahkan, diamkan selama satu menit dan catat diameter sebarannya. Diameter sediaan salep yang baik adalah 5-7 cm (Lidyawati *et al.*, 2021).

4. Uji pH

Tujuan pengujian pH adalah untuk mengetahui apakah pH sediaan sesuai dengan pH kulit. Sebanyak 0,5 g salep dicampur dengan 5 ml akuades, lalu dicelupkan ke strip pH selama satu menit untuk memastikan pH sediaan berada di antara 4,5 dan 6,5 (Sawiji & Sukmadiani, 2021).

5. Uji Daya Lekat

Tujuan dari pengujian daya lekat adalah untuk mengetahui berapa lama salep tetap melekat pada kulit. Sebanyak 0,5 g salep dimasukkan ke dalam gelas, lalu letakkan gelas lain di atasnya. Berikan beban 100 g dan diamkan selama lima menit. Kemudian kurangi beban menjadi 80 g dan catat waktu sampai kedua objek kaca lepas. Daya lekat pada sediaan yang baik yaitu tidak kurang dari 4 detik (Badia *et al.*, 2022).

6. Viskositas

Pengujian viskositas menggunakan alat viskositas digital untuk mengukur kekentalan sediaan salep. Setelah salep dimasukkan ke dalam wadah cup, spindle dipasang. Lihat nilai viskositas pada layar viskometer (Sawiji & Sukmadiani, 2021).

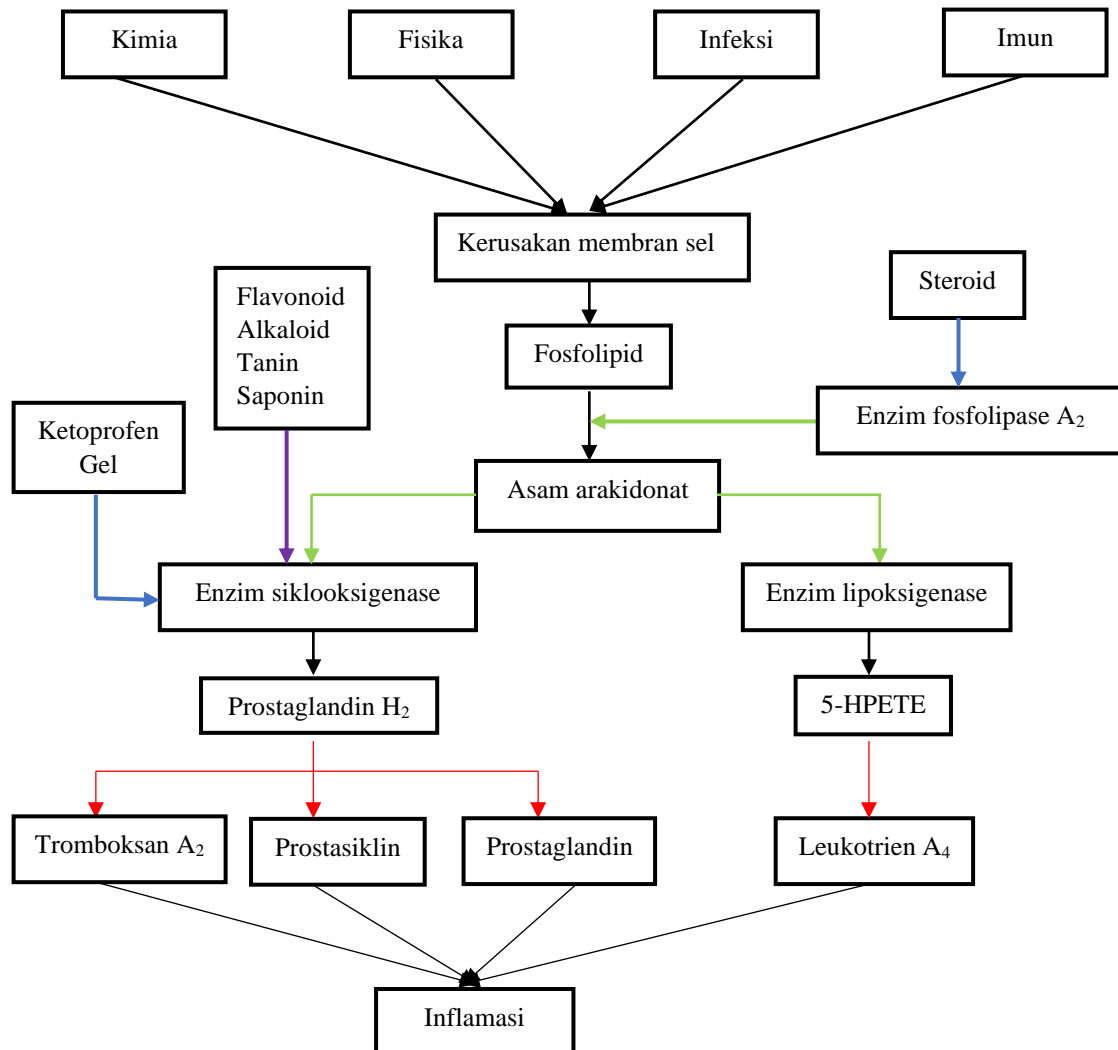
7. Uji Stabilitas

Metode freeze thaw digunakan untuk menguji stabilitas dengan cepat dan membutuhkan waktu dua minggu. Pengujian dilakukan dalam enam siklus, dengan waktu setiap siklus dua hari, yaitu satu kali 24 jam pada suhu kamar $27^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dan satu kali 24 jam pada suhu $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (Sawiji & Sukmadiani, 2021).

2.6.5. Kelebihan dan Kekurangan Salep

Sediaan salep pada umumnya digunakan sebagai obat luar. Kelebihan dari salep yaitu sebagai pelindung untuk mencegah kontak permukaan kulit dengan rangsang kulit, memiliki efek lokal secara spesifik pada area terkena serta menghindari paparan obat pada target lain sehingga efek samping yang ditimbulkan lebih kecil, sediaan salep tidak melalui metabolisme lintas pertama, lebih stabil dalam penggunaan dan penyimpanan, serta mudah diaplikasikan (Usha & Ashish, 2015; Davis *et al.*, 2022). Namun, penggunaan salep cenderung lebih menyebabkan noda dan kurang estetika karena teksturnya yang berminyak serta memicu timbulnya iritasi ketika dioleskan dalam jangka waktu yang lama (Usha & Ashish, 2015).

2.7. Kerangka Teori



Keterangan :

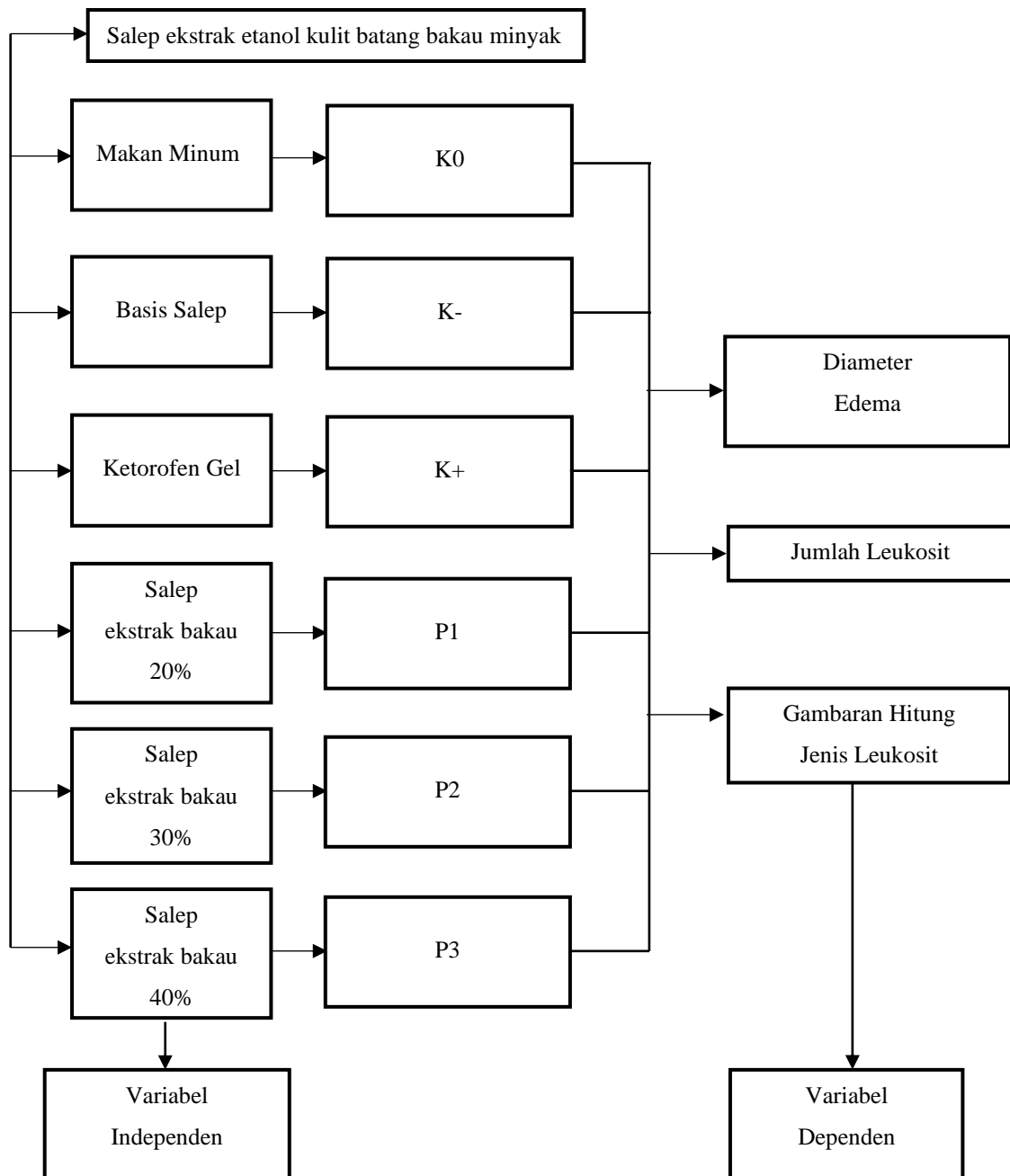
- : Menyebabkan
- : Menghambat aktivitas
- : Dibantu oleh
- : Produk hasil
- : Diduga berperan menghambat

Gambar 8. Kerangka Teori

Sumber: Sudewa & Budiarta, 2017; Tallima, 2021

Berdasarkan **gambar 8**, kerusakan membran sel disebabkan beberapa faktor diantaranya kimia, fisika, infeksi, dan imun. Hal tersebut menyebabkan pelepasan fosfolipid, kemudian diubah menjadi asam arakidonat dengan bantuan enzim fosfolipase A₂. Pemberian steroid akan menghambat enzim fosfolipase A₂ sehingga sintesis asam arakidonat menurun. Asam arakidonat memiliki 2 jalur metabolisme, yaitu jalur siklooksigenase dan lipoksigenase. Pada jalur siklooksigenase, metabolisme asam arakidonat dibantu oleh enzim siklooksigenase baik itu siklooksigenase-1 (COX-1) maupun siklooksigenase-2 (COX-2) sehingga asam arakidonat diubah menjadi prostaglandin H₂. Selanjutnya, prostaglandin H₂ akan membentuk tromboksan A₂, prostasiklin, dan prostaglandin yang berperan dalam proses inflamasi. Pemberian ketoprofen gel akan menurunkan aktivitas enzim siklooksigenase sehingga mediator inflamasi tidak akan terbentuk. Senyawa metabolit seperti flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin diduga memiliki efek dalam penghambatan enzim siklooksigenase. Sementara itu, jalur lipoksigenase dibantu oleh enzim lipoksigenase yang menyebabkan perubahan asam arakidonat menjadi 5-HPETE (asam 5-hidroperoksieikosatetranoik). Senyawa ini tidak stabil, sehingga perlu direduksi atau diubah menjadi leukotrien yang merupakan salah satu mediator inflamasi (Sudewa & Budiarta, 2017; Tallima, 2021; Saadah *et al.*, 2017).

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka Konsep

Berdasarkan **gambar 9**, variabel dependen dalam penelitian ini adalah diameter edema, jumlah leukosit dan gambaran hitung jenis leukosit. Variabel independen dalam penelitian ini adalah kelompok kontrol normal atau kelompok 1 hanya diberi makan dan minum *ad libitum*, kelompok kontrol negatif atau kelompok 2 hanya diberi basis salep, kelompok 3 merupakan

kelompok kontrol positif yaitu pemberian ketoprofen gel, kelompok 4, 5, dan 6 merupakan kelompok perlakuan yang diberikan salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (20%, 30%, dan 40%).

2.9. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

1. H0: Tidak terdapat efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap penurunan diameter edema pada kulit punggung mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan.
H1: Terdapat efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap penurunan diameter edema pada kulit punggung mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan.
2. H0: Tidak terdapat efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap penurunan jumlah leukosit pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan.
H1: Terdapat efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap penurunan jumlah leukosit pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan.
3. H0: Tidak terdapat efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran hitung jenis leukosit pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan.
H1: Terdapat efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran hitung jenis leukosit pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *true eksperimental* dengan menggunakan mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c sebagai hewan percobaan. Jenis desain penelitian yang digunakan adalah *Post Test Only Control Group Design*.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1. Waktu

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus-November 2024.

3.2.2. Tempat

1. Pemberian perlakuan hewan coba dilakukan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
2. Pembuatan ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dilakukan di Laboratorium Botani Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
3. Pembuatan induktor inflamasi dan salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dilakukan di Laboratorium Farmasetika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. Pemeriksaan darah mencit dilakukan di Laboratorium Rumah Sakit Bintang Amin.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit putih (*Mus musculus*) jantan yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan 20-40 g. Mencit putih ini diperoleh dari *Animal Vet Laboratory Services* di Bogor yang bekerjasama dengan Institut Pertanian Bogor (IPB).

3.3.2. Sampel

Pada penelitian ini, mencit putih (*Mus musculus*) jantan digunakan sebagai sampel. Jumlah pengulangan dihitung dengan metode rancangan acak lengkap dengan menggunakan rumus Federer (1963):

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

Keterangan:

t : Jumlah kelompok percobaan

n : Jumlah pengulangan tiap kelompok

Jumlah pengulangan untuk setiap kelompok dapat dihitung dengan menggunakan rumus tersebut:

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

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

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan perhitungan didapatkan jumlah pengulangan minimal sebanyak 4 ekor, tetapi dalam penelitian ini digunakan 5 ekor pada setiap kelompoknya untuk mendapatkan variasi data. Jumlah kelompok perlakuan adalah 6 kelompok sehingga menggunakan 30 ekor mencit putih (*Mus musculus*) jantan.

Untuk menghindari kekurangan sampel karena drop out dalam penelitian, perhitungan sampel harus dilakukan kembali menggunakan rumus drop out, yaitu:

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

Keterangan:

N = Besar sampel koreksi

n = Besar sampel awal (5 ekor mencit)

f = Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

Berdasarkan rumus tersebut, didapatkan besar sampel koreksi sebanyak:

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

$$N = \frac{5}{1 - 10\%}$$

$$N = \frac{5}{1 - 0,1}$$

$$N = \frac{5}{0,9}$$

N = 5,5 (pembulatan ke 6)

Dengan menggunakan rumus sampel koreksi di atas, total yang dibutuhkan adalah 36 mencit putih (*Mus musculus*) jantan. Akan tetapi dalam penelitian ini sampel yang digunakan hanya 30 ekor mencit putih (*Mus musculus*) jantan.

3.4. Kelompok Percobaan

Kelompok percobaan terbagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok percobaan dalam penelitian ini dibedakan menjadi enam kelompok seperti pada **tabel 4** berikut:

Tabel 4. Kelompok Percobaan

No	Kelompok	Perlakuan
1.	Kontrol Normal (K0)	Kelompok mencit tidak menerima intervensi apapun, hanya diberi makan dan minum secara <i>ad libitum</i> .
2.	Kontrol Positif (K+)	Kelompok mencit menerima intervensi berupa injeksi udara sebanyak 5 ml dan injeksi karagenan 6% subkutan sebanyak 0,5 ml pada kulit punggung serta dioleskan ketoprofen gel sebanyak 2 kali sehari selama 7 hari.
3.	Kontrol Negatif (K-)	Kelompok mencit menerima intervensi berupa injeksi udara sebanyak 5 ml dan injeksi karagenan 6% subkutan sebanyak 0,5 ml pada kulit punggung serta dioleskan basis salep sebanyak 2 kali sehari selama 7 hari.
4.	Perlakuan 1 (P1)	Kelompok mencit menerima intervensi berupa injeksi udara sebanyak 5 ml dan injeksi karagenan 6% subkutan sebanyak 0,5 ml pada kulit punggung serta dioleskan salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan konsentrasi 20% sebanyak 2 kali sehari selama 7 hari.
5.	Perlakuan 2 (P2)	Kelompok mencit menerima intervensi berupa injeksi udara sebanyak 5 ml dan injeksi karagenan 6% subkutan sebanyak 0,5 ml pada kulit punggung serta dioleskan salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan konsentrasi 30% sebanyak 2 kali sehari selama 7 hari.
6.	Perlakuan 3 (P3)	Kelompok mencit menerima intervensi berupa injeksi udara sebanyak 5 ml dan injeksi karagenan 6% subkutan sebanyak 0,5 ml pada kulit punggung serta dioleskan salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan konsentrasi 40% sebanyak 2 kali sehari selama 7 hari.

3.5. Kriteria Penelitian

3.5.1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi untuk sampel penelitian sebagai berikut:

- 1) Mencit putih (*Mus musculus*)
- 2) Jenis kelamin jantan
- 3) Sehat tidak tampak sakit
- 4) Berusia 2-3 bulan
- 5) Berat badan 20-40 g

3.5.2. Kriteria Eksklusi

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

3.6. Alat dan Bahan

3.6.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam pembuatan ekstrak:

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

Alat yang digunakan dalam pembuatan formula salep:

1. Timbangan analitik
2. *Water bath*
3. Cawan porselin
4. Batang pengaduk
5. Kaca arloji
6. Kertas perkamen

Alat yang digunakan selama perlakuan terhadap mencit:

1. Kandang mencit
2. Tempat makan dan minum mencit
3. Mesin pencukur bulu
4. Lemari pendingin untuk menyimpan ekstrak
5. Spuit 1cc dan spuit 5cc
6. *Handscoon* dan masker

Alat yang digunakan dalam pemeriksaan leukosit:

1. Spuit 1 cc
2. *Vacutainer* EDTA (tutup ungu)
3. *Cool box*
4. Hematology *analyzer* wap lab wp 350

3.6.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk membuat ekstrak:

1. Kulit batang bakau minyak
2. Etanol 96%

Bahan yang digunakan dalam pembuatan formula salep:

1. *Vaselin album*
2. *Adeps lanae*
3. *Cera alba*
4. *Stearil alkohol*
5. *Propil paraben*
6. *Oleum rosae*
7. Ekstrak kulit batang bakau minyak

Bahan yang digunakan untuk perlakuan terhadap mencit:

1. Pakan standar (pelet)
2. Air minum
3. Sekam

4. Larutan karagenan 6%
5. NaCl 0,9%
6. Ketoprofen gel
7. Salep ekstrak kulit batang bakau minyak
8. Krim perontok rambut (*Veet®*)

Bahan yang digunakan untuk terminasi:

1. *Ketamine*
2. *Xylazine*

3.7. Variabel Penelitian

3.7.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan konsentrasi 20%, 30%, dan 40%.

3.7.2. Variabel Terikat

Variabel terikat penelitian ini adalah diameter edema pada kulit punggung serta jumlah leukosit dan gambaran hitung jenis leukosit.

3.8. Definisi Operasional

Definisi operasional penelitian ini dapat dilihat pada **tabel 5** sebagai berikut:

Tabel 5. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak	Ekstrak kulit batang bakau minyak digunakan sebagai bahan aktif dalam bentuk sediaan salep dengan konsentrasi 20%, 30%, dan 40%.	Penimbangan salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak	Timbangan analitik	25 g salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak	Ordinal
Diameter edema	Luas daerah yang terjadi dilatasi pembuluh darah dan peningkatan aliran darah sehingga kulit tampak bengkak kemerahan.	Mengukur dengan menggunakan 4 kuadran dan dihitung rata-ratanya	Jangka sorong	Didapatkan diameter edema dalam satuan mm	Rasio
Jumlah leukosit	Salah satu sel yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh adalah leukosit; peningkatan kadar leukosit biasanya dikaitkan dengan infeksi, inflamasi, dan nekrosis jaringan.	Memasukkan tabung EDTA yang berisi darah mencit pada alat hematologi	Hematology analyzer wap lab wp 350	Dinyatakan dalam satuan mm ³ dengan nilai normal leukosit 6-15 x 10 ³ /mm ³	Rasio
Gambaran Hitung Jenis leukosit	Menurut morfologinya, leukosit terbagi menjadi lima jenis, yaitu basofil, eosinofil, neutrofil, limfosit, dan monosit. Setiap jenis sel darah putih memiliki karakteristik dan peran unik.	Memasukkan tabung EDTA yang berisi darah mencit pada alat hematologi	Hematology analyzer wap lab wp 350	Nilai normal 1. Neutrofil 10-40 % 2. Limfosit 55-95% 3. Monosit 0.1-3.5% 4. Eosinofil 0-4% 5. Basofil 0-0.3%	Rasio

3.9. Prosedur Penelitian

3.9.1. Pembuatan *Ethical Clearence*

Penelitian diawali dengan mengajukan proposal *Ethical Clearence* kepada komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran untuk memperoleh izin dalam penggunaan hewan coba sebanyak 30 ekor mencit putih (*Mus musculus*) jantan.

3.9.2. Pengadaan dan Adaptasi Hewan Coba

Pada penelitian ini digunakan hewan coba 30 ekor mencit putih (*Mus musculus*) jantan dari *Animal Vet* Bogor, yang bekerja sama dengan IPB. Mencit putih (*Mus musculus*) jantan diadaptasi selama 14 hari di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Mencit putih (*Mus musculus*) jantan ditempatkan dalam 6 kandang yang dibagi acak menjadi 6 kelompok dan ditutup dengan penutup kawat berukuran sekitar 40 cm x 30 cm x 18 cm. Pada dasar kandang diberikan sekam padi, serta diberikan makan dan minum secara *ad libitum* setiap hari (Khairani *et al.*, 2024).

3.9.3. Determinasi Tanaman

Kulit batang bakau minyak telah dilakukan determinasi di Laboratorium Botani Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Determinasi tanaman dilakukan untuk menentukan klasifikasi spesifik dari tumbuhan tersebut.

3.9.4. Penyiapan Simplisia

Tahapan pertama yaitu pengumpulan sampel kulit batang bakau minyak sebanyak 10 kg kemudian dibersihkan dengan air untuk menghilangkan kotoran dan debu. Setelah itu, kulit batang bakau minyak dipotong-potong serta dikeringkan dengan cara dijemur tanpa terkena sinar matahari langsung dan dipanaskan dalam oven 50° C. Tahapan terakhir,

kulit batang dihaluskan dengan cara digrinder hingga menjadi serbuk halus (Mustofa & Anisya, 2020; Mustofa & Fahmi, 2021).

3.9.5. Ekstraksi Kulit Batang Bakau Minyak

3.9.5.1. Proses Maserasi

Maserasi adalah teknik pemisahan senyawa aktif yang menggunakan pelarut untuk perendemen sampel selama beberapa hari pada suhu kamar dan terlindung dari cahaya. Prinsipnya yaitu perbedaan tekanan antara di dalam sel dengan di luar sel menyebabkan membran sel lisis. Metode ini memiliki keuntungan, yaitu mudah digunakan dan tidak mahal (Fakhruzy *et al.*, 2020).

1. Masukkan 1 kg serbuk kulit batang bakau minyak ke dalam botol kaca ukuran 10 liter;
2. Tambahkan 10.000 mililiter pelarut etanol 96% ke dalam campuran tersebut dan aduk campuran hingga rata;
3. Kemudian diamkan selama 3 x 24 jam pada suhu ruangan. (Mustofa *et al.*, 2022; Angraini *et al.*, 2023)

3.9.5.2. Proses Evaporasi

Evaporasi merupakan proses penguapan sebagian dari pelarut hingga mendapatkan larutan zat cair pekat dengan konsentrasi lebih tinggi. Berikut tahapan proses evaporasi:

1. Hasil campuran disaring menggunakan kertas saring setelah didiamkan selama 3 hari untuk menghasilkan filtrat;
2. Filtrat yang dihasilkan diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 40°C;
3. Proses evaporasi dihentikan jika semua pelarut telah menguap sehingga didapatkan ekstrak kental;
4. Masukkan hasil ekstraksi ke dalam botol plastik dan simpan di dalam kulkas.

Ekstrak kulit batang bakau minyak diambil sebanyak 1 ml kemudian didiamkan hingga kering selama 24 jam dalam suhu ruang. Setelah itu, hasilnya ditimbang sehingga diperoleh berat jenisnya yaitu 0,7 g/ml. Selanjutnya dihitung juga rendemen ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan rumus sebagai berikut:

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

3.9.6. Skrining Fitokimia

Dalam penelitian ini digunakan metode skrining kualitatif dengan mereaksikan ekstrak dengan reagen tertentu, dapat dilihat pada **tabel 6**.

Tabel 6. Skrining Fitokimia

Jenis uji	Perlakuan	Hasil positif
Flavonoid	1 ml sampel + 0,1 g serbuk Mg + 3 tetes HCl pekat	Warna campuran kuning ke merahan (orange)
Alkaloid	1 ml sampel + 6 ml HCl 2N + 5 tetes reagen (Mayer, dragendorf, bouchardat)	Terbentuknya endapan putih, jingga, dan putih pada campuran
Tanin	2 ml sampel + 3 tetes larutan FeCl ₃ 1%	Warna campuran hijau kehitaman
Saponin	2 ml sampel + 10 ml akuades kemudian dikocok selama 10 menit	Terbentuk busa lebih dari 30 detik

Sumber: Angraini *et al.*, 2023

3.9.7. Penyediaan Sediaan Uji

3.9.7.1. Formulasi Salep Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak

Dalam penelitian ini, salep dibuat dengan berbagai dosis ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan konsentrasi 20%, 30%, 40%, dan basis salep. Formulasi salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak ditunjukkan pada **tabel 7**.

Tabel 7. Formulasi Salep Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak

No	Nama Bahan	Formula 20% (g)	Formula 30% (g)	Formula 40% (g)	Basis (g)
1	Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak	5	7.5	10	-
2	<i>Adeps Lanae</i>	0.625	0.625	0.625	0.625
3	Stearil Alkohol	0.625	0.625	0.625	0.625
4	<i>Cera Alba</i>	1.7	1.7	1.7	1.7
5	<i>Propil Paraben</i>	0.016	0.016	0.016	0.016
6	<i>Oleum Rosae</i>	0.016	0.016	0.016	0.016
7	<i>Vaselin Album</i>	17.018	14.518	12.018	22.018
	Total	25	25	25	25

Sumber: Wardina, 2023

Tahapan pertama dalam pembuatan salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan menimbang bahan-bahan yang sesuai dengan formula pada **tabel 7**. Selanjutnya masukkan *vaselin album*, *adepts lanae*, *cera alba*, dan stearil alkohol ke dalam cawan porselin yang diletakkan di atas *water bath* sambil diaduk hingga meleleh. Tunggu sampai tidak terlalu panas, kemudian masukkan ekstrak etanol kulit batang bakau minyak, *propil paraben*, dan *oleum rosae* secara bertahap sambil diaduk hingga homogen. Selanjutnya masukkan ke dalam pot salep yang telah disediakan (Susanti *et al.*, 2022).

3.9.7.2. Pembuatan Larutan Karagenan 6%

Sebanyak 1500 mg serbuk karagenan dimasukkan ke dalam mortir kemudian dilarutkan dengan NaCl 0,9% hangat sekitar 90°C sampai 25 ml. Selanjutnya digerus hingga didapatkan larutan homogen (Maifitrianti *et al.*, 2019).

3.9.7.3. Persiapan Sediaan Pembanding

Pembanding yang digunakan dalam penelitian adalah ketoprofen gel yang merupakan obat golongan asam *propionate* yang mampu meredakan peradangan dengan menghambat kerja enzim siklooksigenase (Ifmaily *et al.*, 2021).

3.9.8. Penginduksian Edema

Sebelum diberi perlakuan, mencit dikelompokkan menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol normal, kontrol positif, dan kelompok perlakuan berupa salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan konsentrasi 20%, 30%, dan 40%. Mencit terlebih dahulu dicukur bulu punggungnya dengan diameter 3 cm menggunakan mesin pencukur, kemudian untuk menghilangkan bulu yang tersisa menggunakan krim perontok bulu (*Veet®*). Hal ini dilakukan 24 jam sebelum perlakuan. Pada hari pertama, bagian kulit punggung yang dicukur dilakukan injeksi udara sebanyak 5 ml secara subkutan hingga terbentuk kantong udara kemudian diinjeksi 0,5 ml karagenan 6%. Selanjutnya tambahkan 0,5 ml karagenan 6% pada hari ke-2 (Aria *et al.*, 2020).

3.9.9. Prosedur Pemberian Salep

Sediaan salep diberikan dengan cara mengoleskan secara merata pada kulit punggung yang terbentuk kantong udara setelah pemberian karagenan 6% sebanyak 0,5 ml pada hari ke-1. Sediaan uji diberikan sebanyak 0,2 g pada tiap mencit selama 7 hari sebanyak 2 kali sehari (Ifmaily *et al.*, 2021).

3.9.10. Pengukuran Diameter Edema

Diameter edema diukur dengan menggunakan jangka sorong pada kulit punggung mencit yang diinjeksi karagenan 6%. Pengukuran dilakukan mulai dari hari ke-1 hingga hari ke-7 (Ifora *et al.*, 2017).

3.9.11. Terminasi Hewan Coba

Mencit yang sudah diberi perlakuan selama 7 hari kemudian dilakukan terminasi hewan coba. Mencit diterminasi dengan anastesi terlebih dahulu dengan menggunakan *ketamine:xylazine* dosis 75-100 mg/kgBB : 5-10 mg/kgBB secara intraperitoneal, kemudian di

euthanasia dengan metode *cervical dislocation* dengan dilakukan anestesi *euthanasia* menggunakan *ketamine-xylazine*. Setelah itu, dilakukan pengambilan darah secara intrakardial untuk dilakukan pemeriksaan jumlah dan hitung jenis leukosit. Setelah itu, karkas dikubur di samping *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung (Talenta, 2019).

3.9.12. Prosedur Pengambilan Darah Intrakardial

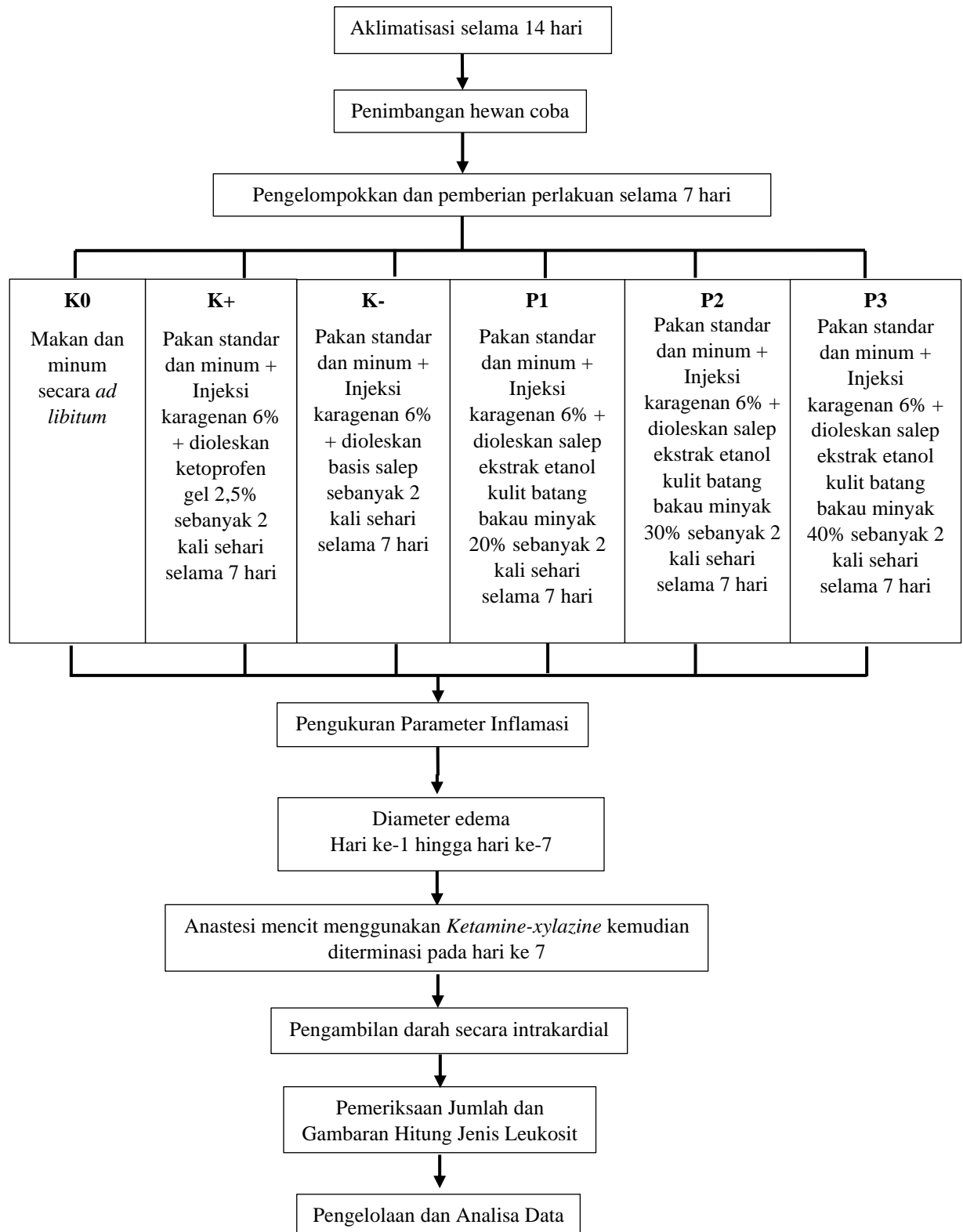
Pada penelitian ini pengambilan darah mencit dilakukan secara intrakardial yaitu mengambil darah mencit melalui jantung secara perlahan menggunakan spuit 1cc (Nugroho, 2018).

3.9.13. Pemeriksaan Jumlah dan Gambaran Hitung Jenis Leukosit

Pemeriksaan jumlah dan gambaran hitung jenis leukosit dilakukan di Laboratorium Rumah Sakit Bintang Amin Bandar Lampung dengan prosedur pemeriksaan sebagai berikut:

1. Pengambilan sampel darah sebanyak 1cc dengan metode intrakardial;
2. Darah dimasukkan ke dalam *Vacutainer* yang mengandung EDTA;
3. *Vacutainer* di homogenkan agar tidak terbentuk bekuan darah;
4. Apabila sudah homogen, dilakukan pemeriksaan sampel darah ke dalam alat hematologi *analyzer wap lab wp 350*.

3.10. Alur Penelitian



Gambar 10. Alur Penelitian

Sesuai dengan **gambar 10**, alur penelitian mencit putih (*Mus musculus*) jantan. Mencit dilakukan aklimatisasi selama 14 hari dan diberikan pakan standar untuk menyesuaikan dengan kriteria penelitian. Setelah masa aklimatisasi selesai, mencit ditimbang ulang untuk memastikan beratnya 20-40 g kemudian dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan dengan setiap kelompoknya terdiri dari 5 mencit. Mencit terlebih dahulu dicukur bulu punggungnya dengan diameter 3 cm menggunakan mesin pencukur, kemudian untuk menghilangkan bulu yang tersisa menggunakan krim perontok bulu (*Veet®*). Kelompok Kontrol Normal (K0) hanya diberikan pakan standar dan minum secara *ad libitum*. Kelompok Kontrol Positif (K+) diberi pakan standar, minum, injeksi karagenan 6% sebanyak 0,5 ml secara subkutan, dan pemberian salep 0,2 g ketoprofen gel sebanyak 2 kali selama 7 hari. Kelompok Kontrol Negatif (K-) diinjeksi karagenan sebanyak 0,5 ml secara subkutan, pemberian basis salep 0,2 g sebanyak 2 kali selama 7 hari serta makan dan minum secara *ad libitum*. Kelompok Perlakuan P1, P2, dan P3 diberi pakan standar, minum, injeksi karagenan sebanyak 0,5 ml secara subkutan, dan pemberian 0,2 g salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak dengan masing-masing konsentrasi 20%, 30%, dan 40% sebanyak 2 kali selama 7 hari. Pengukuran parameter diameter edema dilakukan pada hari ke-1 hingga hari ke-7. Selanjutnya mencit diterminasi pada hari ke-7 menggunakan anestesi *Ketamine-xylazine* dan diambil darahnya secara intrakardial. Setelah itu, sampel darah dibawa ke Laboratorium Rumah Sakit Bintang Amin untuk dilakukan pemeriksaan jumlah dan gambaran hitung jenis leukosit.

3.11. Pengelolaan dan Analisis Data

3.11.1. Uji Normalitas dan Homogenitas Data

Uji normalitas yang digunakan yaitu *Shapiro-Wilk* untuk menentukan apakah data terdistribusi normal atau tidak normal karena sampel yang kurang dari 50. Kemudian, uji Levine digunakan untuk menentukan apakah dua atau lebih kelompok data memiliki varian yang sama.

3.11.2. Analisis Bivariat

Dalam penelitian ini digunakan uji *One Way Anova* pada seluruh variabel dependen kecuali variabel diameter edema hari ke-1 yang menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, hal ini karena data tidak berdistribusi normal dan homogen. Setelah itu, dilakukan uji *post hoc LSD* untuk mengetahui apakah ada perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (Latief *et al.*, 2021).

3.12. Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 5107/UN26.18/PP.05.02.00/2024.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Simpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Terdapat efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap penurunan diameter edema pada kulit punggung mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan. Konsentrasi salep 20% dan 30% mulai terlihat efeknya dalam menurunkan diameter edema pada hari ke-4, sedangkan konsentrasi salep 40% pada hari ke-3 sudah terlihat efeknya.
2. Terdapat efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap penurunan jumlah leukosit pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan. Dosis yang memiliki efek penurunan jumlah leukosit mulai dari 20%, 30%, dan 40%.
3. Terdapat efek pemberian salep ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran hitung jenis yaitu penurunan persentase limfosit dan neutrofil serta peningkatan monosit pada mencit putih (*Mus musculus*) jantan galur balb/c yang diinjeksi karagenan. Dosis yang memiliki efek mulai dari 20%, 30%, dan 40%.

5.2. Saran

Saran yang dapat diberikan oleh peneliti untuk penelitian selanjutnya sebagai berikut.

1. Dapat melakukan uji pendahuluan efek inflamasi yang disebabkan oleh karagenan sehingga didapatkan konsentrasi yang sesuai untuk membentuk eksudat pada kulit punggung mencit.
2. Dapat melakukan pengujian fitokimia ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* secara kuantitatif sehingga dapat diketahui kadar senyawa metabolit dalam ekstrak tersebut.
3. Dapat melakukan pengujian sediaan salep lebih lanjut seperti uji organoleptis, uji daya sebar, uji pH, dan uji lainnya. Hal ini untuk memastikan kualitas salep memenuhi syarat standar.

DAFTAR PUSTAKA

- Adenin I. 2019. Peran Komponen Inflamasi Akibat Inseri Alat Kontrasepsi dalam Rahim dan Hubungannya dengan Peningkatan Kadar Glikodelin A. eJKI. 7(2): 156-161.
- Agita A, Thaha M. 2017. Inflammation, Immunity, and Hypertension. Indones J Intern Med. 49(2): 158-165.
- Amsia MHS. 2020. Buah Nanas (*Ananas Comosus L.*) Sebagai Faktor Penurunan Resiko Kronis Pada Penyakit Infeksi. Medula. 10(2): 365–369.
- Andriani R, Malaka MH, Jubir I, Aspadiah V, Fristiohady A. 2021. Review Jurnal: Pemanfaatan Etosom Sebagai Bentuk Sediaan Patch. Farmasains. 8(1):45-57.
- Andriyono RI. 2019. *Kaempferia galanga L.* sebagai Anti-Inflamasi dan Analgetik. Jurnal Kesehatan. 10(3): 495-502.
- Angraini N, Husna NN, Tosani N. 2023. Pembuatan sampel ekstrak mangrove *Rhizophora apiculata* dengan variasi suhu evaporasi guna pengayaan praktikum bioteknologi laut. Jurnal Penelitian Sains. 25(1): 19-23.
- Aria M, Wardi ES, Ayu SP. 2020. Uji Efek Anti-inflamasi Ekstrak Etanol Daun Piladang (*Plectranthus scutellarioides (L.) R.Br.*) yang diberikan secara Topikal terhadap Mencit Putih Betina. Pharmaceutical Journal of Indonesia. 17(1): 71-79.
- Asri M, Winarni, Auliah N, Bachri N. 2023. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Tunas Rebung (*Bambusa Sp*) Pada Kaki Tikus Wistar Jantan Yang Diinjeksi karagenan. Journal of Pharmaceutical Science and HerbalTechnology. 1(1): 27-32.
- Aviana F, Birawan IM. 2021. Efek Samping Steroid Sistemik pada Terapi Pemfigus Vulgaris. CDK-297. 48(9): 330-334.
- Azhari F, Sularno, Warsodirejo PP, Fefiani Y. 2022. Studi Perbandingan Morfologi *Rhizophora apiculata* Dengan *Bruguiera cylindrica* Di Desa Pematang Kuala Sebagai Bahan Pengembangan Modul Bio Marine. Best Journal. 5(1): 50-56.
- Azizah WT, Suprihartini, Suryani ME. 2023. Gambaran Morfologi Sel Leukosit Mencit Jantan (*Mus Musculus*) Model Sepsis Mrsa Pada Pemberian Ekstrak Cendana (*Santalum Album L.*). Borneo Journal of Science and Mathematics Education. 3(1): 26-36.
- Badia E, Yodha AWM, Musdalipah, Nohong, Sahidin, Asril. 2022. Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Batang *Meistera Chinensis*. Warta Farmasi. 11(2): 19-28.
- Berawi KN, Marini D. 2018. Efektivitas Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai Antioksidan. Jurnal Agromedicine. 5(1): 412-417.

- Bennett JM, Reeves G, Billman GE, Sturmberg JP. 2018. *Inflammation–Nature's Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing “the Epidemic” of Chronic Diseases*. 5(316): 1-30.
- Bratawidjaja KG, Rengganis I. 2018. *Imunologi Dasar*. Badan Penerbit FKUI: Jakarta.
- Ciptaningrum I, Putri RA. 2019. Efek Antimikroba *Rhizophora Apiculata* Untuk Menghambat Pertumbuhan Bakteri. *Jurnal Farmasetis*. 8(2): 75-82.
- Cronquist, A. 1981. *A Integrated System of Clasification of Flowering Plants*. Columbia University Press: New York.
- Damsir, Ansyori, Yanto, Erwanda S, Purwanto B. 2023. Pemetaan Areal Mangrove Di Provinsi Lampung Menggunakan Citra Sentinel 2-A Dan Citra Satelit Google Earth. *Jurnal Pengabdian Kolaborasi dan Inovasi IPTEKS*. 1(3): 207-216.
- Davis SE, Tulandi S, Datu O, Sangande F, Pareta D. 2022. Formulasi Dan Pengujian Sediaan Salep Ekstrak Etanol Daun Kembang Sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis* L.) Dengan Berbagai Variasi Basis Salep. *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*. 5(1): 66-73.
- Dermiati, Kamal A, Tibe F, Anggi V. 2018. Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kulit Batang Ceremai (*Phyllanthus Acidus L.Skell*) Terhadap Edema Kaki Tikus. *Farmakologika Jurnal Farmasi*. 15(1): 1-8.
- Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. 2018. Factors impacting on the action of glucocorticoids in patients receiving glucocorticoid therapy. *Clinical Endocrinology*. 2019(90): 3-14.
- Djarami J. 2022. Penyuluhan Tentang Obat Sediaan Salep Kepada Masyarakat Di Desa Hila. *Jurnal Pengabdian Ilmu Kesehatan*. 2(1): 53-55.
- Elgazzar AH. 2015. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. Third Edition. New York: Springer.
- Fadhila QZ, Mita SR, Milanda T. 2018. Review: Studi In-Vivo Sediaan Transdermal Ketoprofen Sebagai Antiinflamasi. *Farmaka*. 16(3): 288-291.
- Fakhrusy, Kasim A, Asben A, Anwar A. 2020. Review: Optimalisasi Metode Maserasi Untuk Ekstraksi Tanin Rendemen Tinggi. *Menara Ilmu*. 14(2): 38-41.
- Farmakope Herbal Indonesia (FHI). 2017. Edisi II. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Hadi AM, Irawati MH, Suhadi. 2016. Karakteristik Morfo-Anatomi Struktur Vegetatif Spesies *Rhizophora Apiculata* (Rhizophoraceae). *Jurnal Pendidikan*. 1(9): 1688-1692.
- Hadi S, Pribadi F, Saputri AD, Pratiwi LSE, Fadika U. 2022. Menggagas Pengaruh Nsaid Terhadap Keberhasilan Penyembuhan Dari Asam Urat (Gout) Dan Covid-19. *Jurnal Ilmiah Permas*. 12(4): 785-794.
- Harlim AH. 2018. *Buku Ajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin: Imunologi Inflamasi*. Edisi ke-1. Jakarta: FK UKI.
- Hasrawati A, Famir Y, Aztriana, Mursyid AM. 2019. Formulasi Dan Evaluasi Salep Ekstrak Daun Gulma Siam (*Chromolaena Odorata* L.) Dengan Variasi Basis Salep. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*. 11(1): 55-60.

- Hesturini RJ, Pertiwi KK, Astari MN, Febriana AA. 2022. Uji Analgesik Dan Toksisitas Fraksi N-Heksana Daun Trembesi (*Samanea Saman* (Jacq.) Merr.) Pada Mencit (*Mus Musculus* L.). *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 8(1): 28-36.
- Hidayati T. 2021. *Imunofarmakologi Radang*. Edisi ke-1. Yogyakarta: Azkiya.
- Hodgens A, Sharman T. 2023. Corticosteroids. [diakses 1 Agustus 2024]. Tersedia dari Statpearls [Internet]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/>
- Idacahyati K, Nofianti T, Aswa GA, Nurfatwa M. 2020. Hubungan tingkat kejadian efek samping antiinflamasi non steroid dengan usia dan jenis kelamin. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasiasian Indonesia*. 6(2): 56-61.
- Ifmaily, Yenti HD, Dharma MES. 2023. Pemanfaatan Gel Ekstrak Kulit Buah Mangga Arumanis (*Mangifera indica* L.) Sebagai Antiinflamasi Dengan Metode Kantong Granuloma Secara In-Vivo. *Jurnal Inovasi Riset Ilmu Kesehatan*. 1(3): 181-196.
- Ifmaily, Islamiyah SB, Fitriani PR. 2021. Efek Gel Daun Temu Putih (*Curcuma Zedoaria* (Christm.) Roscoe) Sebagai Antiinflamasi Dengan Metoda Induksi Karagen Dan Kantong Granuloma Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Inovasi Penelitian*. 1(10): 2213-2226.
- Imami S, Hendriati L, Widodo T. 2019. Formulasi Sediaan Gel Rektal Ketoprofen dengan Peningkat Kelarutan Tween 80. *Journal Of Pharmacy Science And Practice*. 6(1): 44-48.
- Ifora, Arifin H, Silvia R. 2017. Efek Antiinflamasi Krim Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* (L) R.M. King & H. Rob) Secara Topikal Dan Penentuan Jumlah Sel Leukosit Pada Mencit Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*. 9(1): 68-75.
- Kemenkes RI. 2018. *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI.
- Khairani D, Ilyas S, Yurnadi. 2024. *Prinsip dan Praktik Hewan Percobaan Mencit (Mus musculus)*. Medan: USU Press.
- Khotimah SN, Muhtadi A. 2016. Review Artikel: Beberapa Tumbuhan Yang Mengandung Senyawa Aktif Antiinflamasi. *Farmaka*. 14(2): 28-40.
- Kumar V, Abbas A, Aster J. 2019. *Buku Ajar Patologi Dasar: Robbins*. Edisi ke-10. New York: Elsevier Saunders.
- Lara AD, Elisma, Sani F. 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.
- Latief M, Fisesa AT, Sari PM, Tarigan IL. 2021. Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sungkai (*Peronema canescens jack*) Pada Mencit Terinjeksi karagenan. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 7(2): 144-153.
- Lidayawati, Hidayati N, Ceriana R. 2021. Formulasi Sediaan Salep Dari Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.). *Journal of Pharmaceutical and Health Research*. 2(3): 76-81.
- Luliana S, Susanti R, Agustina E. 2017. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Air Herba Ciplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan Galur Wistar yang Diinjeksi karagenan. *Traditional Medicine Journal*. 22(3): 199-205.

- Luhurningtyas FP, Amaliasari TD. 2023. Uji Aktivitas Imunomodulator Ekstrak Etanol Biji Pinang Terhadap Jumlah Total Leukosit Dan Limfosit Pada Mencit Jantan Galur *Swiss Webster*. *Jurnal Ilmiah Nusantara*. 1(2): 139-147.
- Made N, Pradnyasuari S, Agung A, Rai G, Putra Y. 2023. Potensi Tanaman Jeruju (*Acanthus Ilicifolius L.*) sebagai Antiinflamasi. *Prosiding Workshop Dan Seminar Nasional Farmasi*. 2: 218-230.
- Maifitrianti, Sjahid LR, Nuroh, Acepa RAM, Murti WD. 2019. Aktifitas Antiinflamasi Fraksi-Fraksi Ekstrak Etanol 95% Dari Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) Pada Tikus Putih Jantan. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 16(1): 1-16.
- Mamarimbing MS, Putra IGNAD, Setyawan EI. 2022. Aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol tanaman patah tulang (*euphorbia tirucallil.*). *Jurnal Ilmiah Multi Disiplin Indonesia*. 2(3): 502-508.
- Martak F, Ni'mah YL, Amalia N. 2019. Ekstraksi Karaginan Dari Rumpun Laut. *Science Educational National Conference 2019*.
- Muchtar DTS. 2017. Uji Aktivitas Antiinflamasi Gel Ekstrak Etanol Daun Botto'-Botto' (*Chromolaena odorata (L)*) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Yang Diinjeksi karagenan [skripsi]. Makassar: Universitas Islam Negeri Alauddin.
- Murtini G. 2016. *Farmestika Dasar*. Edisi-1. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- 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*. *ActaBiolna*. 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 norvegicus*) 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*. *ActaBiolna* 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): 12-17.
- Mustofa S, Ciptaningrum I, Zuya CS. 2020. *Subacute Toxicity Test Of Rhizophora Apiculata Bark Extract On Liver And Pancreas Histopathology Of Rats*. *ActaBiolna*, 3(2): 89-97.
- Mustofa S, Fahmi ZY. 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 DWSR, 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. *Jurnal Kedokteran Sriwijaya*. 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. *Jurnal Kedokteran Sriwijaya*. 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. 2024. Pengantar Metabolisme Lemak. CV Rizky Karunia Mandiri: Bandar Lampung.
- Mustofa S, Akbar MY. 2024. *Comparison of Histology of The Kidneys of Rats Exposed To Cigarette Smoke After Administration of Ethanol Extract Methanol and N-Hexane Rhizophora apiculata Bark*. ICOMESH: 183-189.
- Mustofa S, Hutami IP, Sarwindah D. 2024a. *Acute Toxicity Test Of Rhizophora Apiculata Bark Extract On Rat Liver And Kidney Histology Using Fixed Dose Method*. *Acta Biochimica Indonesiana*. 6(2): 1-7.
- Mustofa S, Yuniarto AE, Kurniawaty E, Kurniaji I. 2024b. *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.
- Mutik MS, Sibero MT, Widianingsih, Subagiyo, Pribadi R, Haryanti D, *et al.* 2022. Kandungan Senyawa Bioaktif dan Aktivitas Biologis Ekstrak Daun *Rhizophora apiculata* Asal Perairan Teluk Awur, Jepara. *Jurnal Kelautan Tropis*. 25(3): 378-390.
- Nabila DM, Rudiyanto W, Busman H. 2022. Efek Potensial Ekstrak Kulit Batang Bakau (*Rhizophora apiculata*). *Jurnal Agromedicine*. 9(1): 15-20.
- Nindia L, Muhaimin, Elisma. 2021. Aktivitas Antiinflamasi Resin Jernang (*Daemonorops draco* (Willd.)) Pada Mencit Putih. *Indonesian Journal of Pharma Science*. 3(2): 81-90.
- Novika DS, Ahsanunnisa R, Yani DF. 2021. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) Terhadap Penghambatan Denaturasi Protein. *Jurnal Sains dan Terapan Kimia*. 3(1): 16-22.
- Nugroho RA. 2018. Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium. Samarinda: Mulawarman University PRESS.
- Octavian IPY. 2022. Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia Tirucalli L.*). *Jurnal Ilmiah Multi Disiplin Indonesia*. 1(7): 902-908.
- Palupi DA, Wardani PI. 2017. Tingkat Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) Di Apotek GS Kabupaten Kudus. *Jurnal Keperawatan dan Kesehatan Masyarakat*. 2(5): 37-41.
- Pasaribu S. 2024. Pro-Inflamasi Versus Anti-Inflamasi Sitokin: Mitos atau Kenyataan. *Majalah Ilmiah Methoda*. 14(1): 120-131.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2020. Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid. Jakarta: PB IRA.

- Prasetya RC. 2015. Ekspresi dan Peran Siklooksigenase-2 dalam Berbagai Penyakit di Rongga Mulut. *Stomatognathic*. 12(1): 16-19.
- Putri AG, Chatri M, Advinda L, Violita. 2023. Karakteristik Saponin Senyawa Metabolit Sekunder pada Tumbuhan. *Serambi Biologi*. 8(2): 251-258.
- Putri JG, Wisan AB. 2020. Efek Samping Terapi Kortikosteroid Sistemik Jangka Panjang pada Pasien Lupus Erimatosus Sistemik dan Tatalaksana Dermatologi. *CDK-283*. 47(2): 127-129.
- Qorib MF, Purba AKR, Arqom A. 2022. Dinamika Ekspresi Cox1 dan Cox2 Sebagai Landasan Tatalaksana Nyeri dan Inflamasi. *Jurnal Kedokteran Unram*. 11(4): 1233-1239.
- Rahajeng VN, Permana S, Noprizon. 2020. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Batang Alang-Alang (*Imperata cylindrical (L). Beauv*) terhadap Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagenin. *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*. 5(1): 37-44.
- Rusmini H, Ma'rifah S. 2017. Gambaran Penggunaan Kortikosteroid Sistemik Jangka Panjang Terhadap Kejadian Katarak Di Poli Mata Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Bandar Lampung. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*. 4(2): 1-7.
- Saadah AA, Setyarini DI, Mardiyanti T. 2017. Asam Jawa (*Tamarindus Indica L*) Dan Intensitas Nyeri Dismenorea Primer Pada Remaja Putri. *Jurnal Keperawatan Terapan*. 3(2): 57-63.
- Safitri RA, Rahayu MP, Widodo GP. 2023. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Batang Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Terhadap Tikus Jantan Galur Wistar. *Jurnal Surya Medika*. 9(1): 330-334.
- Saputri MP, Utami R, Fadila J, Handayani SN. 2020. Anti-inflammation Activity of *Ageratum Conyzoides* Leaf Ethanol Extract on *Rattus Norvegicus*. *Walisongo Journal of Chemistry*. 3(1): 46-51.
- Sawiji RT, Sukmadiani NWA. 2021. Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Puring (*Codiaeum variegatum*) Dengan Basis Hidrokarbon Dan Larut Air. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*. 4(2): 68-78.
- Sentat T, Handayani F. 2018. Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Biji Lamtoro (*Leucaena leucocephala L.*) Terhadap Udem Telapak Kaki Mencit Yang Diinduksi Karagenan. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 6(1): 84-89.
- Sudewa IBA, Budiarta IG. 2017. Siklooksigenase, Jalur Arakidonat, Dan Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Denpasar: FK UNUD.
- Sukmawati, Yuliet, Hardani R. 2015. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (*Musa paradisiaca L.*) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) Yang Diinjeksi karagenan. *Galenika Journal of Pharmacy*. 1(2): 126-132.
- Suryandari SS, Queljoe ED, Datu OS. 2021. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sesewanua (*Clerodendrum squamatum Vahl.*) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) yang Diinjeksi karagenan. *Pharmacon*. 10(3): 1025-1032.
- Susanti S, Primadhamanti A, Ulfa AM. 2022. Evaluasi Fisik Sediaan Salep Ekstrak Akar Putri Malu (*Mimosa Pudica L.*) Dengan Variasi Konsentrasi. *Jurnal Farmasi Malahayati*. 5(2): 188-202.
- Talenta ANP. 2019. Pengaruh GnRH Antagonis Terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen (ERs) dan Gambaran Histopatologi Uterus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) [skripsi]. Malang: Universitas Brawijaya.

- Tallima H. 2021. Clarification of Arachidonic Acid Metabolic Pathway Intricacies. *ACS Omega*. 6: 15559-15563.
- Usha S, Ashish M. 2015. Review on: an Ointment. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*. 4(2): 170-192.
- Vifta RL, Advistasari YD. 2018. Skrining Fitokimia, Karakterisasi, dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* B.). *Prosiding Seminar Nasional Unimus*. 1: 8-14.
- Wardina MA. 2023. Pengaruh Pemberian Formulasi Salep Ekstrak Daun Bakau (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague Dawley* [skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Wardina MA, Mustofa S, Malarangeng ANTA. 2023. Review Article: Potensi *Rhizophora apiculata* Sebagai Fitofarmaka. *Medula*. 13(2): 137-146.
- Widyarini S, Sugiyono, Kristiangingrum YP, Sutrisno B. 2023. Karagenin sebagai Model Inflamasi pada Kulit Punggung Mencit: Gambaran Makroskopik dan Histopatologis. *Jurnal Sain Veteriner*. 41(1): 88-97.
- Wijayanti R, Syarifah M, Goenarwo E. 2015. Pengaruh Basis Salep Terhadap Sifat Fisik Sediaan Salep Ekstrak Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa* L.). *Media Farmasi Indonesia*. 9(2): 759-769.
- Wulansari ED, Wahyuona S, Marchaban, Widyarini S. 2018. Aktivitas Antiinflamasi Topikal Ekstrak Etanolik Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar Roxb.*) pada Mencit yang Diinduksi Karagenin. *Traditional Medicine Journal*. 23(2): 122-126.
- Yusuf M, Al-Gizar M, Rorrong YY, Badaring DR, Aswanti H, Ayu S, *et al.* 2022. Teknik Manajemen dan Pengelolaan Hewan Percobaan. Makassar: Bio PRESS UNM.
- Yusuf M, Sari PI, Wijaya A. 2021. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Lamun (*Enhalus acoroides*) Terhadap Mencit (*Mus musculus*) Jantan Yang Diinduksi Karagenin. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 7(2): 165-175.
- Zahra AP, Carolia N. 2017. Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS): Gastroprotektif vs Kardiotoxik. *Majority*. 6(3): 153–158.