

**UJI AKTIVITAS DAN STABILITAS FISIK EMULGEL EKSTRAK
ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*)
SEBAGAI ANALGESIK TOPIKAL PADA MENCIT PUTIH (*Mus
musculus*) JANTAN MENGGUNAKAN METODE *HOT PLATE***

(Skripsi)

Oleh

NASHWA FAADILLAH NASYIM

2218011144



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

**UJI AKTIVITAS DAN STABILITAS FISIK EMULGEL EKSTRAK
ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*)
SEBAGAI ANALGESIK TOPIKAL PADA MENCIT PUTIH (*Mus
musculus*) JANTAN MENGGUNAKAN METODE *HOT PLATE***

Oleh

NASHWA FAADILLAH NASYIM

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN

Pada

**Jurusan Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

Judul Skripsi : **AKTIVITAS DAN STABILITAS FISIK
EMULGEL EKSTRAK ETANOL KULIT
BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora
apiculata*) SEBAGAI ANALGESIK TOPIKAL
PADA MENCIT PUTIH (*Mus musculus*)
JANTAN MENGGUNAKAN METODE *HOT
PLATE***

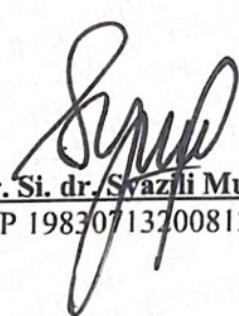
Nama Mahasiswa : **Nashwa Faadillah Nasyim**


No. Pokok Mahasiswa : **2218011144**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**




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


dr. Giska Tri Putri, S.Ked., M.Ling
NIP 231912900307201

2. Dekan Fakultas Kedokteran

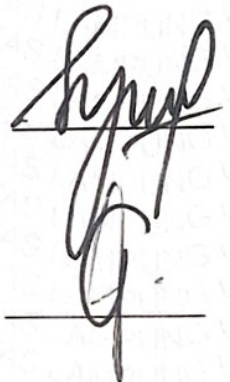
Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP 19760120 200312 2001



MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

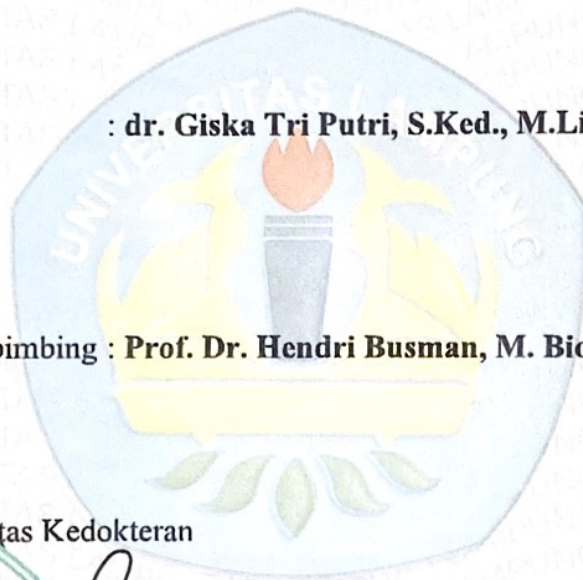
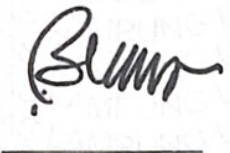
Ketua : Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S.Ked., M.Biomed.



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



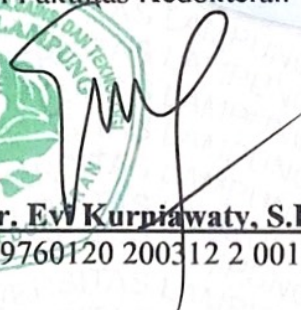
**Penguji
Bukan Pembimbing : Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



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



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 12 Februari 2026

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“Uji Aktivitas Dan Stabilitas Fisik Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora Apiculata*) Sebagai Analgesik Topikal Pada Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan Menggunakan Metode *Hot Plate*”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hal 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 kepada saya.

Bandar Lampung, 12

Februari 2026 Pembuat

Pernyataan,



Nashwa Faadillah Nasyim

Riwayat Hidup

Penulis lahir di Pematang, pada 24 Oktober 2004 dari Bapak Nosadyan Nasyim dan Ibu Imawati Setyorini. Penulis memiliki satu adik, Fashwa Satriatama Nasyim. Penulis dan keluarganya sempat tinggal di Bandung, kemudian menetap di Kota Bekasi. Pendidikan formal penulis dimulai di TK Tunas Harapan, kemudian dilanjutkan TK Kartini dan SDIT Thariq Bin Ziyad, SMPN 2 Kota Bekasi dan SMAI Al Azhar 4 Kemang Pratama.

Pada tahun 2022, penulis diterima menjadi mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Di bidang non-akademik, penulis merupakan pengurus Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung (BEM FK Unila) sebagai staf muda (2023) dan staf (2024) Dinas Pengembangan Sumber Daya Manusia (PSDM). Pada tahun 2025, penulis diamanahkan sebagai Wakil Kepala Dinas PSDM BEM FK Unila. Penulis juga merupakan asisten dosen Patologi Klinik pada tahun 2024-2025.

SANWACANA

Alhamdulillah rabbil 'alamin. Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena atas petunjuk, rezeki, ridho dan kasih sayang-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi dengan judul “Uji Aktivitas Dan Stabilitas Fisik Emulgel Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora Apiculata*) Sebagai Analgesik Topikal Pada Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan Menggunakan Metode *Hot Plate*” disusun sebagai syarat kelulusan dan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Penyusunan skripsi ini tidak dilakukan penulis seorang diri, melainkan banyak pihak yang membantu penulis melalui bimbingan, saran, dukungan, dan semangat yang diberikan. Penulis ingin mengucapkan terima kasih sebagai ungkapan penghargaan kepada pihak-pihak tersebut, yaitu:

1. Allah SWT, Tuhan yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan Ridha dan nikmat kemudahan yang telah dilimpahkan oleh-Nya.
2. Rektor Universitas Lampung periode 2023-2027, Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D. E. A., IPM.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Dr. dr. Evi Kurnawaty, S. Ked., M. Sc.
4. Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Dr. dr. Indri Windarti, S. Ked., Sp. PA.
5. Ketua Program Studi S1 Pendidikan Dokter Universitas Lampung, dr. Intanri Kurniati, Sp. PK.
6. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, S. Ked., M. Biomed., selaku Pembimbing I yang telah menjadi sosok pembimbing, pengarah, sekaligus teladan bagi penulis. Terima kasih atas kesabaran, bimbingan, serta waktu yang diluangkan dalam setiap proses bimbingan. Setiap nasihat, kritik,

dan arahan yang diberikan tidak hanya membentuk skripsi ini, namun juga membentuk cara berpikir dan karakter penulis dalam menjalani dunia pendidikan kedokteran;

7. dr. Giska Tri Putri, S. Ked., M. Ling., selaku Pembimbing II yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan serta masukan kepada penulis dengan penuh kesabara dan ketulusan. Terima kasih atas pembelajaran yang telah diberikan pada setiap tahapnya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
8. Prof. Dr. Hendri Busman, M. Biomed., selaku Pembahas yang selalu memberikan masukan dan saran yang sangat bermakna dan membangun bagi penulis. Terima kasih atas waktu dan kesabaran yang senantiasa dilimpahkan untuk memberikan penulis pembelajaran yang berharga selama masa penulisan.
9. dr. Oktafany, S. Ked., M. Pd. Ked., Selaku Pembimbing Akademik penulis selama masa studi di Pendidikan. Terima kasih atas bimbingan dan arahan yang selama ini yang telah diberikan sehingga penulis untuk dapat berkembang selama masa studi sampai saat ini.
10. Bu Nur, Bu Yani, dan Mas Anggi, yang senantiasa membantu dan mendukung penulis selama proses penelitian dari awal hingga selesai.
11. Dinas Kehutanan Provinsi Lampung, UPTD KPH Gunung Balak, dan Kelompok Tani Bapak Samsudin atas bantuan dan dukungannya selama proses pengambilan sampel bakau pada penelitian ini.
12. Seluruh dosen, staff, dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan selama proses perkuliahan sampai penyusunan skripsi penulis.
13. Kedua orang tua penulis tercinta, Papa Nosadyan Nasyim S.T., M.T. dan Mama Imawati Setyorini S.H., M.Kn. yang senantiasa menjadi alasan utama penulis untuk menyelesaikan penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas limpahan kasih sayang, semangat, motivasi, dukungan, doa, dan kebahagiaan yang tak ternilai kepada penulis. Terima kasih pula telah menjadi tempat bersandar bagi penulis, baik dalam suka maupun duka selama ini.

14. Adik penulis tersayang, Fashwa Satriatama Nasyim, yang selalu menjadi tempat bertukar cerita serta senantiasa menemani penulis, memberikan dukungan, semangat, hiburan, dan kasih sayang yang tak tergantikan, serta turut mewarnai perjalanan hidup penulis sejak masa kecil hingga saat ini.
15. Seluruh keluarga besar penulis yang selalu memberi dukungan dan doa kepada penulis.
16. Keluarga kedua penulis di perantauan, Mama Sri, Asa, Naila, Kiki, Kak Yasmin, dan Kak Opang yang selalu memberikan perhatian, doa, dan dukungan dengan penuh ketulusan dan kasih sayang selama penulis menempuh studi hingga saat ini.
17. Sahabat “Kumaha Pa Abeg”, Keisha Bintang Alfira dan Afrah Talitha yang setia menemani penulis baik dalam suka maupun duka sejak masa sekolah hingga saat ini dengan penuh kehangatan, keduanya selalu memberikan semangat, doa, dukungan, serta kebersamaan melalui canda dan tawa yang menguatkan penulis.
18. Sahabat sekaligus kakak penulis, Kak Jania Tiasti, S. Ked., dan Kak Talitha Verizka, S. Ked., yang telah menjadi sumber inspirasi serta tempat ternyaman bagi penulis untuk bertukar cerita dan pikiran. Dengan penuh ketulusan keduanya senantiasa mengorbankan waktu dan tenaganya untuk mendukung dan menemani penulis selama penyusunan skripsi ini.
19. Sahabat “Kokop”, Thamara, Artika, Alia, Ruth, Vina, Shasa, Maureen, Afia, jedo, dan Rasya yang senantiasa kebersamai dan menemani penulis selama masa perkuliahan mulai dari masa pengenalan kampus hingga saat ini.
20. Sahabat “Staf PSDM LC”, Marcell, Karisya, Azka, Dzakiya, Triana, Ici, Alif, dan Amar yang telah membantu dan kebersamai penulis dalam proses perkembangan penulis di bidang non-akademik selama masa perkuliahan hingga penyelesaian skripsi ini.
21. Sahabat penulis Ratu, Jonathan, dan Nugra, yang senantiasa dengan tulus memberikan dukungan, semangat, dan doa untuk penulis selama

masa perkuliahan hingga penyelesaian skripsi ini.

22. Teman-teman Staf 2023 dan Staf Muda 2024 “PSDMembara” yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis selama proses kepengurusan penulis di bidang organisasi sepanjang masa perkuliahan.
23. Teman seperjuangan penelitian penulis “Dokjil Fam”, Adrina, Salva, Regina, Latansa, Aisyah, Rijal, dan Alvin yang telah menemani penulis selama masa penelitian dan penulisan sebagai satu tim yang kompak dengan selalu membantu dan menyemangati penulis.
24. Yunda Reisyah, Adin Khusnul, dan teman-teman DPA 13(13LASTULA) yang sudah menjadi keluarga yang selalu hangat untuk kembali selama masa perkuliahan hingga selesai penyusunan skripsi.
25. Teman-teman Asisten Dosen Patologi Klinik 22, yang telah kebersamai penulis selama masa kepengurusan sebagai asisten dosen.
26. Seluruh teman-teman Angkatan 2022 “T2OPONIN”, Terima kasih untuk kebersamaannya selama pre-klinik ini. Solidaritas, cinta, tawa, dan sedih akan selalu menjadi pengalaman yang berharga bagi penulis.
27. Seluruh pihak yang telah membantu selama proses perkuliahan dan penyelesaian skripsi yang tidak bisa penulis satu per satu.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE ANALGESIC ACTIVITY AND PHYSICAL STABILITY OF EMULGEL FORMULATED WITH ETHANOL EXTRACT OF MANGROVE (*Rhizophora apiculata*) BARK AS A TOPICAL ANALGESIC IN MALE ALBINO MICE (*Mus musculus*) USING THE HOT PLATE METHOD

By

Nashwa Faadillah Nasyim

Background: Pain is a sensory experience characterized by discomfort, one of the most common approaches to pain management is the use of analgesic agents, which selectively function to alleviate pain. However, several commonly used analgesics exhibit addictive properties. Therefore, herbal-based analgesics have emerged as promising alternatives to minimize the risk of addiction. The mangrove species *Rhizophora apiculata* is rich in various bioactive compounds, which exhibit significant potential for development as natural analgesic agents.

Method: This study was conducted using an experimental laboratory approach with male albino mice (*Mus musculus*) as experimental subjects. The experimental design applied to assess analgesic activity using the hot plate method was a randomized controlled group posttest-only design. Furthermore, a physical stability evaluation of the emulgel formulation was performed over six cycles (12 days), followed by a comparative analysis of its physical characteristics based on multiple parameters.

Results: The results demonstrated that the emulgel formulation underwent changes in several physical characteristic parameters following the physical stability test. Based on the One-Way ANOVA analysis, the emulgel containing ethanol extract of the mangrove bark (*Rhizophora apiculata*) exhibited a statistically significant analgesic effect.

Conclusion: In conclusion, the physical characteristics of the formulation exhibited changes across the evaluated parameters, and the emulgel demonstrated a statistically significant analgesic effect.

Keywords: Physical stability, Analgesic, Emulgel, *Rhizophora apiculata*, Topical

ABSTRAK

UJI AKTIVITAS DAN STABILITAS FISIK EMULGEL EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) SEBAGAI ANALGESIK TOPIKAL PADA MENCIT PUTIH (*Mus musculus*) JANTAN MENGGUNAKAN METODE *HOT PLATE*

Oleh

Nashwa Faadillah Nasyim

Latar Belakang: Nyeri merupakan fenomena sensorik yang dialami tubuh, salah satu penanganan yang dapat dilakukan untuk mengurangi rasa nyeri pada tubuh adalah dengan menggunakan analgesik. Analgesik merupakan obat selektif yang berfungsi mengurangi rasa nyeri. Terdapat beberapa obat analgesik yang memiliki sifat adiktif. Obat analgesik berbahan dasar herbal dapat menjadi alternatif untuk menghindari risiko tersebut. Tumbuhan bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) memiliki banyak kandungan senyawa bioaktif yang berpotensi dimanfaatkan sebagai analgesik.

Metode: Penelitian ini dilakukan menggunakan jenis penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan mencit putih (*Mus musculus*) jantan sebagai hewan uji. Jenis desain penelitian yang digunakan untuk aktivitas analgesik metode *hot plate* adalah *Randomized Control Group Posttest only design*. Penelitian juga dilakukan dengan uji stabilitas fisik sediaan emulgel selama 6 siklus (12 hari) dan dilanjutkan dengan membandingkan karakteristik fisik sediaan berdasarkan berbagai parameter (Organoleptis, pH, homogenitas, viskositas, daya sebar, dan daya lekat).

Hasil: Berdasarkan penelitian, sediaan emulgel mengalami perubahan yang tidak signifikan dalam berbagai parameter karakteristik fisik (Organoleptis, pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat) setelah dilakukan uji stabilitas fisik. Berdasarkan hasil uji *One-Way ANOVA* sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) menunjukkan efek analgesik yang signifikan.

Simpulan: Karakteristik sediaan mengalami perubahan yang tidak signifikan berdasarkan berbagai parameter (Organoleptis, pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat) yang diuji dan sediaan memiliki efek analgesik yang signifikan dengan nilai persentase nilai analgesik K3 sebesar 85,4% di menit ke 90 dan nilai ini tidak berbeda signifikan dengan kelompok K+ (0,994)

Kata Kunci: Stabilitas fisik, Analgesik, Emulgel, *Rhizophora apiculata*, Topikal.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	6
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	6
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Nyeri	7
2.1.1 Definisi Nyeri	7
2.1.2 Mekanisme Fisiologi Nyeri	7
2.1.3 Tipe Nyeri	9
2.1.4 Tatalaksana Nyeri	10
2.2 Analgesik	11
2.2.1 Definisi Analgesik	11
2.2.2 Klasifikasi Analgesik.....	11
2.3 Tumbuhan <i>Rhizophora apiculata</i>	12
2.3.1 Klasifikasi <i>Rhizophora apiculata</i>	12
2.3.2 Habitat <i>Rhizophora apiculata</i>	13
2.3.3 Morfologi <i>Rhizophora apiculata</i>	14
2.3.4 Kandungan Kulit Batang <i>Rhizophora apiculata</i>	16
2.3.5 Mekanisme Analgesik <i>Rhizophora apiculata</i>	22
2.3.6 Penelitian Terdahulu Kandungan <i>Rhizophora apiculata</i>	22
2.4 Emulgel	24
2.4.1 Fase Emulgel.....	24
2.4.2 <i>Gelling agent</i>	24
2.4.3 Emulgator.....	26
2.4.4 Keuntungan Emulgel	27
2.5 Mencit Putih (<i>Mus musculus</i>)	27
2.5.1 Klasifikasi dan Morfologi	27
2.5.2 Biologi Mencit	29
2.6 Metode Uji Aktivitas Analgesik	29
2.6.1 Metode <i>Tail Flick Test</i> (Jentik Ekor).....	30
2.6.2 Metode Rendall Selitto (<i>Paw Pressure Test</i>).....	30

2.6.3 Metode <i>Writhing Test</i>	30
2.6.4 Metode <i>Hot Plate</i>	31
2.7 Evaluasi Karakteristik Fisik	32
2.7.1 Uji Organoleptik	32
2.7.2 Uji Viskositas	32
2.7.3 Pengukuran pH	33
2.7.4 Uji Homogenitas	34
2.7.5 Uji Daya Sebar	34
2.8 Uji Stabilitas Fisik <i>Cycling Test</i>	35
2.9 Kerangka Teori	36
2.10 Kerangka Konsep	37
2.11 Hipotesis Penelitian	38

BAB III METODE PENELITIAN 40

3.1 Jenis Penelitian.....	40
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	40
3.2.1 Tempat Penelitian	40
3.2.2 Waktu Penelitian.....	40
3.3 Populasi dan Sampel	40
3.3.1 Populasi.....	40
3.3.2 Sampel	41
3.4 Kelompok Perlakuan.....	42
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	42
3.5.1 Kriteria Inklusi	42
3.5.2 Kriteria Eksklusi	42
3.6 Identifikasi Variabel Penelitian.....	43
3.6.1 Variabel Bebas (<i>independent variable</i>)	43
3.6.2 Variabel Terikat (<i>dependent variable</i>).....	43
3.7 Definisi Operasional	43
3.8 Instrumen, dan Bahan Penelitian	45
3.8.1 Instrumen Penelitian	45
3.8.2 Bahan Penelitian	45
3.9 Alur Penelitian	45
3.10 Prosedur Penelitian	46
3.10.1 Aklimatisasi Hewan Coba	46
3.10.2 Determinasi Tanaman	46
3.10.3 Maserasi Kulit Batang Bakau Minyak.....	46
3.10.4 Uji Fitokimia.....	47
3.10.5 Rancangan Formulasi Emulgel.....	47
3.10.6 Prosedur Pembuatan Emulgel.....	48
3.10.7 Uji Karakteristik Fisik Sediaan Emulgel	48
3.10.8 Uji Stabilitas <i>Cycling Test</i>	51
3.10.9 Uji Aktivitas Analgesik Metode <i>Hot plate</i>	52
3.10.10 Perhitungan Aktivitas Analgesik	53
3.11 Analisis Data.....	53
3.11.1 Analisis Univariat	53
3.11.2 Analisis Bivariat	54
3.12 Etik Penelitian.....	54

BAB IV PEMBAHASAN	55
4.1 Hasil Penelitian	55
4.1.1 Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang <i>Rhizophora</i> <i>apiculata</i>	55
4.1.2 Hasil Uji Stabilitas Fisik	56
4.1.3 Hasil Uji Aktivitas Analgesik	60
4.1.4 Hasil Statistik	64
4.2 Pembahasan	69
4.2.1 Stabilitas Fisik Emulgel	69
4.2.2 Aktivitas Analgesik Emulgel Ekstrak Etanol <i>Rhizophora</i> <i>apiculata</i>	80
BAB V	85
5.1 Kesimpulan	85
5.3 Saran	86
DAFTAR PUSTAKA	87

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 2. 1 Klasifikasi <i>Rhizophora apiculata</i>	13
Tabel 2. 2 Klasifikasi mencit.....	28
Tabel 3. 1 Kelompok Perlakuan.....	42
Tabel 3. 2 Definisi Operasional.....	43
Tabel 3. 3 Prosedur Uji Fitokimia.....	47
Tabel 3. 4 Rancangan Basis Formula Emulgel.....	48
Tabel 3. 5 Formula Modifikasi Sediaan Emulgel.....	48
Tabel 4. 1 Hasil Uji Fitokimia.....	56
Tabel 4. 2 Hasil Pengamatan Organoleptis.....	57
Tabel 4. 3 Hasil Uji pH.....	57
Tabel 4. 4 Hasil Uji Homogenitas.....	58
Tabel 4. 5 Hasil Uji Viskositas.....	59
Tabel 4. 6 Hasil Uji Daya Lekat.....	59
Tabel 4. 7 Hasil Uji Daya Sebar.....	60
Tabel 4. 8 Hasil Latensi Waktu.....	61
Tabel 4. 9 Rata-rata hasil waktu latensi.....	61
Tabel 4. 10 Persentase daya anelgesik.....	62
Tabel 4. 11 Hasil analisis <i>Shaphiro-wilk</i>	63
Tabel 4. 12 Hasil analisis <i>Levene test</i>	64
Tabel 4. 13 Hasil analisis One Way ANOVA.....	65
Tabel 4. 14 Hasil Post-hoc LSD menit 0.....	66
Tabel 4. 15 Hasil Post-hoc LSD menit 30.....	66
Tabel 4. 16 Hasil Post-hoc LSD menit 60.....	67
Tabel 4. 17 Hasil Post-hoc LSD menit 90.....	67
Tabel 4. 18 Hasil Post-hoc LSD menit 120.....	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2. 1 Habitat <i>Rhizophora apiculata</i>	13
Gambar 2. 2 Akar <i>Rhizophora apiculata</i>	14
Gambar 2. 3 Batang <i>Rhizophora apiculata</i>	15
Gambar 2. 4 Daun <i>Rhizophora apiculata</i>	16
Gambar 2. 5 Struktur kimia dan klasifikasi Flavonoid	17
Gambar 2. 6 Struktur kimia triterpenoid	19
Gambar 2. 7 Struktur kimia steroid saponin.....	20
Gambar 2. 8 Saponin Alkalod.....	20
Gambar 2. 9 Mencit.....	28
Gambar 2. 10 Uji hot plate.....	31
Gambar 2. 11 Viskometer	33
Gambar 2. 12 Kerangka Teori.....	36
Gambar 2. 13 Kerangka Konsep	37
Gambar 3. 1 Alur penelitian.....	45
Gambar 4. 1 Emulgel Hari ke-0	57
Gambar 4. 2 Emulgel Hari ke-12	57
Gambar 4. 3 Kurva persentase daya analgesik.....	63

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan kejadian sensorik pada tubuh yang menyebabkan perasaan tidak nyaman dan tidak menyenangkan dan terkait dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial (IASP, 2020). Nyeri dapat menjadi tanda akan adanya kondisi terhadap potensi masalah kesehatan. Proses terjadinya nyeri diawali dengan reseptor nyeri yang menjadi awal sebelum impuls nyeri dihantarkan melewati sistem saraf. Saat proses nyeri terjadi, stimulus yang dapat berupa rangsangan suhu, bahan kimia, maupun mekanik diterima oleh nosiseptor yang merupakan aferen primer. Proses nyeri melibatkan rangkaian kerja neurofisiologis kompleks yang terdiri dari empat komponen proses yakni: transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Keempat komponen proses nyeri perlu dihambat guna mengurangi rasa sakit pada tubuh dengan menggunakan obat antinyeri atau dikenal dengan analgesik (Jamal *et al.*, 2022).

Analgesik merupakan obat selektif yang bekerja dalam sistem saraf pusat maupun terhadap mekanisme nyeri perifer untuk mengurangi rasa sakit yang terjadi tanpa secara signifikan mempengaruhi penyebabnya. Obat analgesik dapat diklasifikasikan menjadi beberapa golongan termasuk opioid dan nonopioid. Contoh beberapa obat Masyarakat pada umumnya sering menggunakan obat analgesik yang beredar dipasaran seperti obat golongan nonopioid yang tidak memiliki sifat adiktif bagi penggunaannya. Namun, terdapat beberapa obat analgesik yang memiliki sifat adiktif atau ketergantungan sehingga obat analgesik berbahan dasar herbal merupakan obat yang dapat menjadi alternatif dalam penanganan nyeri dengan efek

samping yang minimal salah satunya dengan menggunakan ekstrak kulit batang Bakau Minyak (Wardoyo and Oktarlina, 2019; Sawu, Wibowo & Irawan, 2025)

Tumbuhan bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) tergolong dalam kelompok tumbuhan bakau yang hidup di area pesisir dan memegang peranan penting dalam menjaga keseimbangan ekosistem pantai. Struktur akar yang rumit menyediakan tempat berkembang biak bagi berbagai spesies ikan, kepiting, dan udang yang mendukung mata pencaharian masyarakat pesisir (Yulia & Leilani, 2019). Dengan perannya yang begitu luas, tumbuhan bakau minyak tidak hanya menjaga kelestarian lingkungan pesisir, tetapi juga memberikan manfaat besar bagi ekosistem dan kehidupan manusia di sekitarnya. Selain perannya sebagai pelindung dari abrasi air laut dan penyedia habitat bagi organisme laut lain, tumbuhan bakau juga mengandung berbagai senyawa bioaktif yang dapat bermanfaat bagi kesehatan manusia. Tumbuhan ini terdiri dari beberapa bagian anatomi yakni daun, akar, dan batang. Beberapa penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa bagian-bagian anatomi dari tumbuhan ini memiliki potensi untuk dimanfaatkan dalam bidang farmasi salah satunya yakni bagian kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) yang memiliki berbagai kandungan aktif seperti tanin, flavonoid, saponin, dan steroid yang dapat dimanfaatkan sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker (Ramalingam & Rajaram, 2018).

Manfaat ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* sebagai antioksidan dan antiinflamasi disebutkan dalam penelitian oleh Mustofa dan Hanif (2019) yang menunjukkan adanya efek protektif yang mencegah kerusakan testis pada tikus jantan yang terpapar asap rokok, penelitian ini membuktikan kandungan dalam ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* berperan dalam mencegah pembentukan radikal bebas dan mendukung sifatnya sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antinyeri (Mustofa & Hanif, 2019).

Berdasarkan penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh Desiani, *et al.*, 2022 untuk menguji aktivitas analgesik ekstrak etanol tumbuhan bakau hitam (*Rhizophora mucronata*) yang masih merupakan satu keluarga dengan tumbuhan bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) menunjukkan terdapat pengaruh signifikan terhadap respon geliat mencit yang diinduksi dengan asam asetat. Hal ini dipengaruhi oleh tumbuhan bakau hitam yang memiliki kandungan zat bioaktif seperti tanin, flavonoid, dan saponin. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Silva-Correa, *et al.*, 2021 dijelaskan bahwa zat bioaktif flavonoid memiliki peran penting dalam memberikan efek antinyeri melalui variasi mekanisme fisiologis. Efek analgesik oleh flavonoid secara umum terikat dengan aktivasi jalur Nrf2/HO-1 yang berperan dalam respon antioksidan dan antiinflamasi. Selain itu, flavonoid juga dapat berinteraksi dengan reseptor serotonin yang mungkin terlibat dalam mekanisme analgesik pada tingkat sentral. Efek analgesik dari senyawa flavonoid ini menjadi dasar potensial dalam pengembangan sediaan topikal, mengingat kulit sebagai organ yang mampu mengabsorpsi zat aktif secara efektif. (Desiani *et al.*, 2022; Silva-Correa *et al.*, 2021)

Sediaan topikal berperan dalam menghantarkarkan obat melalui sistem transdermal, berdasarkan penelitian terdahulu penyerapan obat secara transdermal didefinisikan sebagai salah satu sediaan yang efektif. Keuntungan penggunaan sediaan topikal untuk beberapa kondisi antara lain dapat terkontak langsung dengan permasalahan kulit serta penggunaannya yang mudah juga meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien dalam penggunaannya (Garg *et al.*, 2020). Salah satu sediaan obat topikal yang banyak diminati dan inovatif adalah emulgel, emulgel merupakan hasil kombinasi antara sistem emulsi dan gel. Emulgel memiliki dua fase yakni fase air dan fase minyak yang memberikan keuntungan dalam aplikasinya sebagai sediaan obat seperti tiksotropik, mudah menyebar, mudah dibersihkan, tidak meninggalkan noda, transparan, dan tahan lama (Vanpariya, Shiroya & Malaviya, 2021).

Stabilitas fisik menjadi salah satu parameter penting yang harus diperhatikan dalam pengembangan sediaan obat termasuk sediaan emulgel. Stabilitas fisik dilakukan untuk menjamin sediaan memiliki sifat yang stabil setelah proses pembuatan sediaan dan masih memenuhi parameter kriteria selama proses penyimpanan. Stabilitas fisik dapat dilakukan dengan berbagai metode salah satunya dengan metode *cycling test* (Ratnapuri, Haitami & Fitriana, 2019).

Dari beberapa penelitian terdahulu yang telah dilakukan terhadap potensi ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dalam bidang farmasi khususnya aktivitasnya sebagai analgesik, penulis tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas dan uji stabilitas fisik terhadap sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* sebagai analgesik topikal menggunakan metode *hot plate* mengingat penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apa kandungan senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*)?
2. Bagaimana stabilitas fisik sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter organoleptis?
3. Bagaimana stabilitas fisik sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter pH?
4. Bagaimana stabilitas fisik sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter homogenitas?
5. Bagaimana stabilitas fisik sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter viskositas?

6. Bagaimana stabilitas fisik sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter daya sebar?
7. Bagaimana stabilitas fisik sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter daya lekat?
8. Apakah terdapat aktivitas analgesik emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) pada mencit putih menggunakan metode *hot plate*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui kandungan bioaktif yang terkandung dalam etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*).
2. Mengetahui stabilitas fisik sediaan emulgel dari ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter organoleptis.
3. Mengetahui stabilitas fisik sediaan emulgel dari ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter pH.
4. Mengetahui stabilitas fisik sediaan emulgel dari ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter homogenitas.
5. Mengetahui stabilitas fisik sediaan emulgel dari ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter viskositas.
6. Mengetahui stabilitas fisik sediaan emulgel dari ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter daya sebar.
7. Mengetahui stabilitas fisik sediaan emulgel dari ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) berdasarkan parameter daya lekat.

8. Mengetahui aktivitas analgesik emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) pada mencit putih menggunakan metode *hot plate*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai pembuatan, evaluasi, uji stabilitas fisik, serta aktivitas analgesik pada sediaan emulgel berbasis ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* menggunakan metode pelat panas (*hot plate*).

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

1. Menyediakan informasi awal mengenai efektivitas emulgel herbal sebagai bentuk sediaan topikal yang mudah digunakan dan praktis dalam penyimpanannya.
2. Memberikan alternatif potensi pengobatan berbasis bahan alam yang lebih aman dan ramah lingkungan, khususnya sebagai obat analgesik topikal.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Menjadi sumber referensi bagi peneliti selanjutnya yang akan meneliti pada bidang kajian yang sejenis sehingga hasilnya nanti diharapkan dapat memperbaiki dan menyempurnakan penelitian ini.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

2.1.1 Definisi Nyeri

Secara luas nyeri didefinisikan oleh *Association for the Study of Pain* (IASP) pada tahun 2020 sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak nyaman atau menyenangkan dan berhubungan atau memiliki keterkaitan kondisi kerusakan jaringan dapat berupa actual maupun potensial. Termasuk pengalaman nyeri yang muncul tanpa adanya cedera fisik yang jelas namun dapat dirasakan secara nyata oleh pasien (Raja *et al.*, 2020). Nyeri dianggap sebagai pengalaman multi dimensional yang sulit dijelaskan hanya berdasarkan pengamatan fisik karena nyeri secara fisiologis tidak hanya sekedar sensasi biologis, namun juga menunjukkan kondisi mental dan pengalaman batin yang kompleks. Hal inilah yang menjadikan nyeri sebagai hal yang subjektif dan cukup sulit diukur secara objektif (Jaaniste *et al.*, 2019).

2.1.2 Mekanisme Fisiologi Nyeri

Secara fisiologis, nyeri merupakan hasil dari proses kompleks yang melibatkan sistem saraf perifer dan pusat, serta interaksi dengan berbagai sistem tubuh lainnya. Proses ini diawali dengan deteksi stimulus berbahaya oleh reseptor khusus yang disebut nosiseptor, yang tersebar di seluruh tubuh. Stimulus tersebut kemudian diubah menjadi sinyal listrik (transduksi), dikirim melalui serabut saraf aferen menuju sumsum tulang belakang, lalu diteruskan ke otak, khususnya ke thalamus dan korteks somatosensorik, untuk diproses menjadi persepsi nyeri. Mekanisme ini melibatkan berbagai

neurotransmitter dan jalur saraf, termasuk jalur *ascending* (menaik) yang menyampaikan sinyal ke otak, dan jalur *descending* (menurun) yang berperan dalam modulasi nyeri, seperti dengan menghambat sinyal nyeri yang berlebihan (Pinzon, 2016). Selain itu, sistem saraf pusat juga memiliki kemampuan untuk memodifikasi persepsi nyeri melalui pengaruh kognitif, emosional, dan hormonal, menunjukkan bahwa nyeri bukan hanya proses mekanis, melainkan juga sangat dipengaruhi oleh faktor psikologis dan kontekstual (Marchand, 2021).

Transduksi merupakan proses saat bagian ujung saraf aferen melakukan proses penerjemahan stimulus yang diterima oleh tubuh menuju impuls nosiseptif. Transduksi melibatkan dua tipe serabut dari tiga tipe serabut saraf yakni A-beta, A-delta, dan C. Serabut A-delta dan C dianggap sebagai serabut yang berespons secara maksimal terhadap stimulasi non noxius atau nosiseptor yang juga termasuk serabut penghantar nyeri. Serabut saraf aferen lain yang tidak merespon stimulasi eksternal tanpa adanya mediator inflamasi juga ikut terlibat dalam proses transduksi, yakni serabut saraf *silent nociceptor* (Bahrudin, 2018).

Transmisi adalah proses penghantaran impuls nyeri nosiseptor perifer menuju sistem saraf pusat melalui serabut saraf aferen. Impuls ini dihantarkan melintasi kornu dorsalis medula spinalis sebelum akhirnya mencapai korteks serebri. Pada area kornu dorsalis, informasi sensorik diproses, dan sinyal yang berasal dari serabut perifer diteruskan oleh jalur sensorik asenden. Jalur ini berakhir pada talamus, kemudian sinyal dilanjutkan ke korteks serebri untuk dipersepsikan sebagai nyeri. Kedua jalur sensorik asenden dan desenden memiliki keterkaitan yang saling berhubungan (Sherwood, 2016). Proses transmisi nyeri ini melibatkan dua tipe serabut saraf nosiseptor, yakni serabut A-delta dan serabut C. Serabut A-delta yang bermielin dan berdiameter kecil menghantarkan nyeri tajam dan panas dengan kecepatan hingga 30 meter per detik, sehingga disebut sebagai jalur

nyeri cepat. Sementara itu, serabut C yang tidak bermielin menghantarkan sinyal lebih lambat, sekitar 12 meter per detik, dan bertanggung jawab terhadap nyeri tumpul yang berlangsung lama, seperti nyeri akibat inflamasi atau trauma jaringan (Sherwood, 2016).

Modulasi adalah proses pengaturan internal oleh sistem saraf. Proses ini bertujuan untuk memperkuat atau melemahkan aliran impuls nyeri menuju korteks serebri. Proses ini melibatkan interaksi antara sistem analgesik endogen, seperti neurotransmitter endorfin, dengan impuls nyeri yang masuk ke kornu dorsalis medula. Mekanisme ini dapat menghambat transmisi impuls baik sebelum maupun sesudah sinaps di tingkat medula spinalis (Bahrudin, 2018).

Persepsi merupakan hasil interpretasi sistem saraf pusat terhadap impuls nyeri yang diterima. Pada proses ini merupakan hasil akhir dari integrasi sistem kompleks termasuk sistem sensorik, fungsi kognitif pada bagian korteks serebri, serta pengalaman emosional yang diproses oleh hipokampus dan amigdala. Kombinasi yang terdiri dari elemen-elemen tersebut memungkinkan seseorang untuk merasakan, menentukan lokasi, dan juga memahami makna dari rasa nyeri (Sherwood, 2016).

2.1.3 Tipe Nyeri

Nyeri diklasifikasikan ke dalam dua kategori utama berdasarkan mekanisme biologisnya, yaitu nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik.

- a. Nyeri nosiseptif merupakan jenis nyeri yang paling umum, terjadi akibat aktivasi nosiseptor oleh stimulus berbahaya seperti luka, peradangan, atau tekanan berlebih. Nyeri ini sering dirasakan pada kondisi seperti patah tulang, radang sendi, atau luka jaringan (Pinzon, 2016).
- b. Sementara itu, nyeri neuropatik muncul akibat kerusakan atau penyakit pada sistem saraf somatosensorik, baik di perifer maupun

di sistem saraf pusat. Contohnya meliputi neuralgia pasca herpes, nyeri akibat cedera saraf, atau komplikasi diabetes melitus (Colloca *et al.*, 2017).

Nyeri juga dapat diklasifikasikan berdasarkan waktu lama terjadinya nyeri, yaitu:

a. Nyeri akut

Secara umum, nyeri akut didefinisikan sebagai nyeri yang timbul tiba-tiba dan menghilang dalam waktu yang singkat. Nyeri ini berlangsung dalam waktu kurang dari enam bulan. Nyeri akut dapat terjadi dengan faktor yang diketahui maupun belum diketahui. Gejala yang sering ditemukan pada nyeri akut yaitu munculnya tonus otot yang meningkat secara tiba-tiba (Pinzon, 2016)

b. Nyeri kronis

Nyeri kronis didefinisikan sebagai nyeri yang berlangsung dalam waktu yang lama melebihi enam bulan. Nyeri kronis biasanya berkembang secara perlahan dan tidak hilang pada waktu yang cukup lama. Nyeri tersebut meliputi nyeri terminal, sindrom nyeri kronis, dan nyeri psikosomatis (Pinzon, 2016).

2.1.4 Tatalaksana Nyeri

Secara umum tatalaksana nyeri terbagi menjadi dua cara yakni secara farmakologi dan secara non-farmakologi,

a. Farmakologi

Farmakologi atau dengan menggunakan obat-obatan merupakan bentuk tatalaksana nyeri dengan menggunakan obat seperti analgesik atau obat AINS (anti inflamasi nonsteroid). Obat antinyeri bekerja melalui berbagai proses salah satunya dengan menghambat transmisi stimulus nyeri yang akan mengubah hasil persepsi. Akan tetapi, terapi farmakologis memiliki keterbatasan berupa risiko efek samping dan potensi ketergantungan terhadap obat (Gupta, 2023).

b. Non-farmakologis

Pendekatan tatalaksana non-farmakologis merupakan manajemen nyeri dengan berbagai intervensi yang telah terbukti secara ilmiah. Pada nyeri kronis terdapat tindakan yang telah terbukti efektif secara ilmiah seperti fisioterapi yang dapat membantu mengurangi rasa nyeri dan juga meningkatkan mobilitas pasien. Selain itu, terapi manual seperti pijat, manipulasi osteopatik, dan kiropatik juga dapat memberikan manfaat signifikan dengan cara melemaskan otot (Gupta, 2023).

2.2 Analgesik

2.2.1 Definisi Analgesik

Analgesik adalah obat yang digunakan untuk meredakan atau menghilangkan nyeri tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran. Secara umum, analgesik bekerja dengan mengganggu proses transmisi atau persepsi nyeri baik di sistem saraf pusat maupun perifer. Analgesik mengurangi nyeri secara selektif tanpa memblokir impuls saraf atau mengubah kesadaran secara signifikan. Hal ini yang membedakan antara analgesik dengan anestesi yang bekerja dengan menekan seluruh persepsi sensorik (Harnis & Murdiani, 2019).

2.2.2 Klasifikasi Analgesik

secara umum diklasifikasikan menjadi tiga kelompok utama: opioid, non-opioid, dan adjuvan analgesik.

- a. Analgesik opioid seperti morfin, fentanil, dan oxycodone bekerja dengan mengikat reseptor opioid di sistem saraf pusat, dilanjutkan dengan modulasi persepsi nyeri. Golongan analgesik ini efektif digunakan pada nyeri tingkat sedang hingga tingkat berat, termasuk salah satunya pada pasien penderita kanker dan pasien pascaoperasi. Namun, efek samping dapat muncul akibat penggunaan analgesik golongan opioid salah satunya konstipasi,

- depresi, dan ketergantungan (Wardoyo & Zakiah Oktarlina, 2019).
- b. Analgesik non opioid, seperti parasetamol dan NSAID bekerja dengan cara menghambat enzim COX sehingga berakibat pada pengurangan sintesis prostaglandin yang akan memicu terjadinya rasa nyeri. Obat ini efektif digunakan untuk nyeri tingkat ringan hingga tingkat sedang, namun analgesik golongan ini tetap memiliki risiko efek samping yang dapat mengakibatkan gangguan kesehatan seperti gangguan lambung dan ginjal apabila digunakan dalam jangka panjang (Prasetyaningrum & Wahyu, 2020).
 - c. Kategori ketiga adalah analgesik adjuvan, pada awalnya obat ini tidak digolongkan sebagai obat analgesik namun setelah melalui beberapa penelitian, obat golongan ini terbukti dapat membantu meredakan rasa nyeri, terutama nyeri neuropatik dan nyeri kronis. Contoh obat yang sering ditemukan adalah antikonvulsan seperti gabapentin dan pregabalin. Obat-obatan ini biasa digunakan sebagai obat tambahan untuk mengurangi konsumsi opioid yang berlebihan dan meningkatkan kontrol nyeri (Nwosu *et al.*, 2023).

2.3 Tumbuhan *Rhizophora apiculata*

Tumbuhan bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) merupakan salah satu jenis *mangrove* yang banyak ditemukan di pesisir pantai Indonesia, termasuk di Sumatera Selatan. Tumbuhan dikenal sebagai tumbuhan yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan ekosistem laut, selain itu juga tumbuhan ini memiliki potensi dalam bidang kesehatan karena seluruh bagian dari tumbuhan ini kaya akan senyawa bioaktif yang dapat dimanfaatkan (Rahayu, Rozirwan & Purwiyanto, 2019).

2.3.1 Klasifikasi *Rhizophora apiculata*

Klasifikasi tumbuhan bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) menurut Dahdouh-Guebas adalah sebagai berikut

Tabel 2. 1 Klasifikasi *Rhizophora apiculata*

Tingkat	Nama
<i>Kingdom</i>	<i>Plantae</i>
<i>Subkingdom</i>	<i>Virdiplantae</i>
<i>Phylum</i>	<i>Tracheophyta</i>
<i>Class</i>	<i>Magnoliopsida</i>
<i>Order</i>	<i>Malpighiales</i>
<i>Family</i>	<i>Rhizophoraceae</i>
<i>Genus</i>	<i>Rhizophora</i>
<i>Species</i>	<i>Rhizophora apiculata</i>

Sumber: Dahdouh-Guebas, 2025

2.3.2 Habitat *Rhizophora apiculata*

Tumbuhan ini ditemukan tumbuh secara berkelompok mendominasi di hutan bakau pesisir pantai atau di dalam muara sungai yang terendam saat air pasang. *Rhizophora apiculata* sering kali tumbuh bersama spesies bakau lainnya seperti *R. Mucronata* (Ngersaengsaruy *et al.*, 2024).



Gambar 2. 1 Habitat *Rhizophora apiculata* (Ngersaengsaruy *et al.*, 2024)

Seperti pada gambar 2.1 terlihat bahwa spesies tumbuhan ini tumbuh subur pada lumpur halus yang dalam, khususnya di sepanjang muara sungai dan daerah pasang surut. Berdasarkan penelitian Azman *et al.* (2020) arah terbentuknya angin muson dan arus laut memegang peranan penting dalam mempengaruhi penyebaran benih *R. Apiculata*, sehingga eksistensi spesies ini bergantung dengan perubahan iklim (Azman *et al.*, 2020; Ngersaengsaruy *et al.*, 2024).

2.3.3 Morfologi *Rhizophora apiculata*

Rhizophora apiculata terdiri dari morfologi yang berbeda dengan tumbuhan lainnya sebagai bentuk adaptasi akan kondisi lingkungan sekitarnya. Morfologi tumbuhan ini terdiri dari beberapa bagian, yakni:

a. Akar

Akar *Rhizophora apiculata* berwarna putih kecoklatan, terkadang coklat kemerahan bergantung dengan kondisi genangan air sekitar. Akar tersusun dari jaringan epidermis akar, hypodermis, jaringan palisade, dan berkas pengangkut terdiri dari *Xylem* dan *Floem*. Jaringan terluar merupakan epidermis selapis yang diselimuti oleh susunan sel. Jaringan hipodermis tersusun oleh sel yang berukuran lebih besar dibandingkan sel pada lapisan epidermis. Jaringan palisade berperan penting dalam membantu fotosintesis karena ditemukan kloroplast pada lapisan ini (Hadi & Irawati, 2016).



Gambar 2. 2 Akar *Rhizophora apiculata* (Shamin-shazwan *et al*, 2021)

Morfologi akar *Rhizophora apiculata* dapat dilihat pada gambar 2. 2. Secara umum, akar utama tumbuh secara lateral dengan dibantu oleh akar jangkar yang menopang tanaman. Pada tanah yang tergenang oleh air, akar tumbuh ke bawah secara tegak lurus dengan sudut 45 derajat. Sedangkan pada tanah yang tergenang oleh air, akar tumbuh secara menyamping sebagai sistem dalam

memaksimalkan penyerapan oksigen (Amaliyah, Hariyanto & Purnobasuk, 2017).

b. Batang

Morfologi yang dapat dilihat selanjutnya adalah bagian batang, tumbuhan ini memiliki batang yang cukup tinggi dan diameter yang cukup lebar, gambaran batang *Rhizophora apiculata* dapat dilihat sebagai berikut



Gambar 2. 3 Batang *Rhizophora apiculata* (Ngernsaengsaruy *et al.*, 2024)

Terlihat pada gambar 2. 3, Batang *Rhizophora apiculata* tersusun tegak dengan warna kulit, batang bagian luar berwarna merah dan kulit bagian luar berwarna coklat keabu-abuan disertai tekstur kulit luar batang agak kasar dan memiliki alur dangkal. Batang tumbuhan ini dapat tumbuh hingga 20-30 meter dengan diameter hingga 160 cm. Percabangan pada batang *R. Apiculata* memiliki berkas daun berbentuk cincin yang dapat ditemukan secara jelas di sekitar ruas batang. Cabang batang tumbuh dengan arah berlawanan yang akan membentuk sudut lancip ke atas (Ngernsaengsaruy *et al.*, 2024).

c. Daun

Daun pada *Rhizophora apiculata* memiliki ciri khas tersendiri yang dapat dilihat berdasarkan morfologinya, secara umum daun pada tumbuhan ini memiliki warna kehijauan yang disertai dengan

duri-duri pada bagian ujungnya, morfologi daun dapat dilihat melalui gambar berikut



Gambar 2. 4 Daun *Rhizophora apiculata* (Ngersaengsaruy *et al.*, 2024)

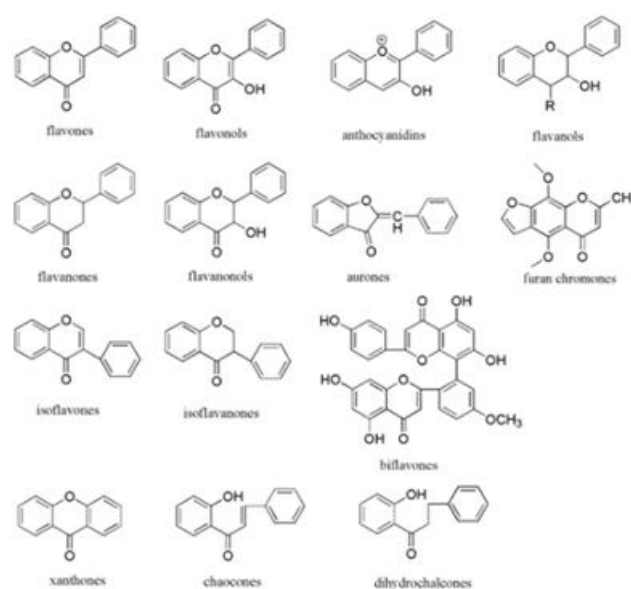
Sesuai dengan gambar 2. 4, bentuk daun memanjang dan lonjong dengan tepi rata serta runcing pada bagian ujung daun. Daun terdiri dari beberapa lapisan yakni jaringan epidermis atas, jaringan palisade, jaringan spons, dan jaringan epidermis bawah. *Rhizophora apiculata* memiliki panjang daun sekitar 3-13 cm dan lebar dmencapai 1-6 cm. Daun terdiri dari tangkai daun yang berwarna coklat keputihan dengan panjang berkisar 10-50 cm. Pada bagian ujung daun dijumpai adanya duri sedangkan pada bagian pangkal terlihat bentuk baji. Permukaan daun mengkilap dengan tekstur permukaan abaksial putih kehijauan sedangkan pada permukaan adaksial ditemukan warna lebih hijau kehitaman (Hadi & Irawati, 2016).

2.3.4 Kandungan Kulit Batang *Rhizophora apiculata*

Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Wardina *et al.*, (2023) kulit batang *Rhizophora apiculata* memiliki kandungan senyawa bioaktif yang melimpah, diantaranya; flavonoid, glikosida, saponin, tanin, terpenoid, alkaloid, dan asam pyroligneous. Seluruh senyawa bioaktif tersebut memiliki potensi berkontribusi terhadap sifat farmakologi, diantaranya:

a. Flavonoid

Flavonoid dikenal sebagai senyawa alami yang sering ditemukan pada tumbuhan dan makanan seperti pada buah-buahan, sayuran, serta minuman seperti teh. Senyawa ini memiliki sifat farmakologis sebagai antioksidan yang mampu menangkap radikal bebas dan dapat menghambat kerusakan oksidatif pada jaringan, antikanker, antibakteri, antiinflamasi, serta dapat berperan sebagai proteksi sistem kardiovaskular (Arifin & Ibrahim, 2018; Wardina, Mustofa & Malarangeng, 2023)



Gambar 2. 5 Struktur kimia dan klasifikasi Flavonoid (Wang, Li & Bi, 2018)

Sesuai dengan gambar 2. 5, Struktur dasar yang dimiliki senyawa polifenol ini merupakan C6-C3-C6, terdiri atas dua cincin benzena (C6) dihubungkan dengan rantai tiga karbon (C3). Terdapat tiga cincin utama pada struktur kimiawi flavonoid, yaitu cincin A yang berasal dari jalur asetat/shikimat, cincin B yang berasal dari jalur fenilpropanois, dan cincin C yang berkontribusi sebagai penghubung cincin A dan cincin B. Substitusi gugus hidroksil (-OH) dan metoksi (-OCH₃) pada cincin B dan C berpengaruh besar terhadap bioaktivitas

flavonoid, terutama dalam kemampuannya menangkap radikal bebas dan bertindak sebagai antioksidan (Khare, Dewangan & Kumar, 2022).

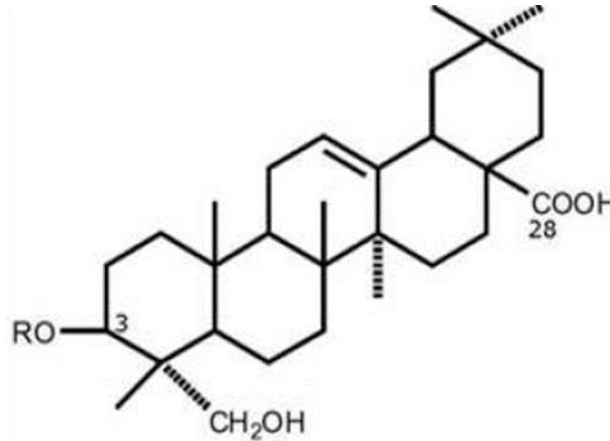
Berdasarkan sifat-sifat struktur kimianya, flavonoid diklasifikasikan menjadi beberapa subkelas antara lain flavanols, flavanon, flavon, isoflavon, anthocyanidins, dan flavonol. Flavonol biasanya ditemukan dalam bentuk kuercetin, rutin, kaemperol, mirisetin, isoquercetin, pachipodol, dan ramnazin. Flavonol sering kali ditemukan pada buah berwarna merah seperti apel, tomat, dan ceri serta minuman seperti teh dan anggur merah. Flavanonol pada umumnya ditemukan dalam bentuk taxifolin dan sering kali ditemukan di buah jeruk dan lemon. Isoflavon ditemukan dalam bentuk diadzein, formononetin genistein, dan glycetin dan ditemukn di dalam keledai dan tanaman polongan. Flavon akan ditemukan dalam bentuk apigenin, chrisin, luteonlin, dan tangeritin, flavon terkandung dalam daun peterseli dan timi. Subkelas flavonoid terakhir merupakan flavanon yang sering ditemukan dalam bentuk naringenin, paretin, homeriodicitol, hesperidin, fisetin, dan naringin. Flavanon akan dijumpai di dalam buah jeruk bali dan buah jeruk lainnya (Arifin & Ibrahim, 2018; Wang, Li & Bi, 2018).

b. Saponin

Saponin merupakan senyawa bioorganik alami yang ditemukan pada banyak tumbuhan, senyawa ini banyak dimanfaatkan sebagai bahan aktif obat-obatan. Berdasarkan struktur penyusunnya, saponin tersusun dari dua bagian yakni bagian merupakan gula (glikon) dan bagian bukan gula (aglikon). Saponin diklasifikasikan menjadi tiga golongan utama berdasarkan struktur kimianya, yakni

1. Triterpenoid

Kata triterpenoid berasal dari kata triterpene yang mengandung arti senyawa yang terdiri dari 30 atom karbon yang tersusun dari 6 unit isoprene.

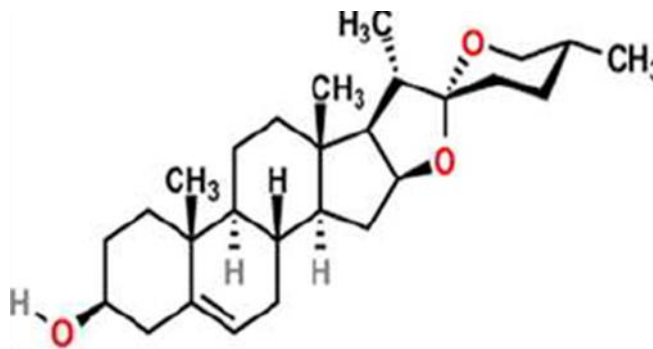


Gambar 2. 6 Struktur kimia triterpenoid (Ashour, El Aziz & Melad, 2019)

Sesuai dengan gambar 2. 6, triterpenoid memiliki struktur 5 cincin (pentasiklik) tanpa atom karbon sipro. Berdasarkan banyaknya rantai gula yang terikat pada aglikon, triterpenoid saponin terbagi menjadi dua jenis. *Monodesmosidic*, memiliki satu rantai gula yang terikat di posisi C-3. Jenis lainnya merupakan *bidesmosidic*, jenis yang memiliki dua rantai gula, satu terikat di C-3 melalui ikatan eter dan rantai lainnya terikat di C-28 melalui ikatan ester atau di C-24 melalui ikatan eter. Triterpenoid saponin umum digunakan dalam bidang farmasi karena sifat farmakologinya yang dapat berperan sebagai antiinflamasi, antikanker, dan antibakteri (Ashour, El Aziz & Melad, 2019).

2. Steroid Saponin

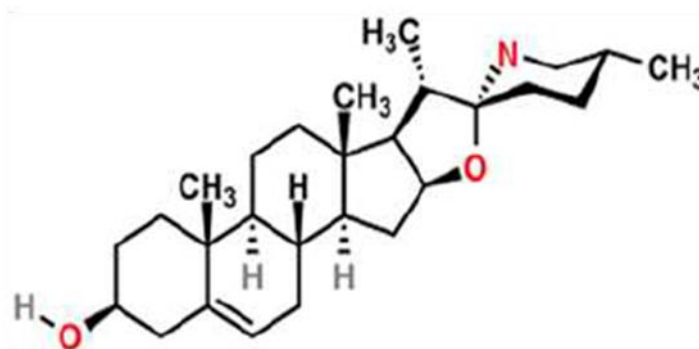
Glikosida steroid merupakan jenis saponin triterpenoid yang termodifikasi dengan dasar struktur empat cincin (tetrasiklik) dengan susunan 27 atom karbon.



Gambar 2. 7 Struktur kimia steroid saponin (Ashour, El Aziz & Melad, 2019)

Sesuai dengan gambar 2.7 senyawa ini memiliki Karakteristik dua cincin heterosiklik yani cincin furin dan piran. Salah satu perbedaan antara jenis ini dengan triterpenoid adalah keberadaan karbon sipro yang tidak dimiliki oleh jenis triterpenoid. Dalam bidang farmasi saponin jenis ini sering kali digunakan sebagai obat-obatan karena sifat farmakologinya sebagai antiinflamasi, imunomodulator, dan efek kardioprotektis. Selain itu, saponin jenis ini juga sering kali digunakan sebagai prekursor dalam sintesis hormon steroid, seperti hormon estrogen, testosteron, dan kortikosteroid (Sharma *et al.*, 2021; El Aziz, *et al.*, 2019).

3. Saponin Alkaloid



Gambar 2. 8 Saponin Alkalod (El Aziz, *et al.*, 2019)

Sesuai dengan gambar 2. 8, Saponin jenis ini memiliki struktur mirip dengan saponin jenis teroid namun, berbeda pada struktur cincin yang mengandung cincin piperidin (cincin 6 anggota dengan atom nitrogen) sebagai pengganti cincin pirano yang ditemukan pada saponin jenis steroid. Saponin jenis ini juga tidak memiliki gugus karboksil (-COOH). Saponin jenis ini memiliki sifat farmakologi sebagai antimikroba dan antiinflamasi (Ashour, El Aziz & Melad, 2019).

c. Tanin

Tanin merupakan senyawa alami yang sering kali dijumpai pada bagian tumbuhan seperti daun, kulit, kayu, dan biji. Tanin termasuk dalam kelompok senyawa polifenol yang memiliki banyak kelompok hidroksil dan keunikan pada struktur kimianya. Secara umum, tanin dibedakan menjadi dua jenis utama, yakni: tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin terhidrolisis dapat terurai menjadi asam fenolat dan gula apabila dipanaskan dengan asam. Sementara tanin terkondensasi cenderung lebih stabil dan sulit untuk diuraikan (Elgailani & Ishak, 2016).

Tanin sering kali dimanfaatkan sebagai antifungi karena sifat kimianya yang memiliki mekanisme penghambatan terhadap pertumbuhan fungi. Beberapa penelitian terhadap senyawa kimia tanin sebagai antifungi telah dilakukan dan membuktikan bahwa zat tanin memiliki bentuk pertahanan terhadap patogen jamur dengan merusak dinding jamur. Jamur yang terbukti dapat dihambat oleh zat ini antara lain; *Fusarium oxysporum* secara in vitro dengan menghambat proses pembentukan kitin, *Sclerotium rolfsii* dengan menghambat terjadinya biosintesis ergosterol pada membran sel jamur, dan *Candida albicans* dengan mngendapkan protein pada dinding membran sel (Hersila *et al.*, 2023).

2.3.5 Mekanisme Analgesik *Rhizophora apiculata*

Mekanisme analgesik pada bakau minyak kuat dikaitkan dengan kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid dan alkaloid yang terdeteksi dalam ekstrak melalui uji fitokimia. Senyawa-senyawa ini dikenal memiliki kemampuan untuk menghambat mediator nyeri serta inflamasi melalui jalur sentral. Kemampuan ini cenderung memiliki kemiripan dengan kerja analgesik opioid seperti morfin. (Mande et al., 2022). Sesuai dengan hasil penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Mande *et al.*, 2022 yang menunjukkan adanya peningkatan waktu reaksi terhadap rangsangan nyeri termal, seperti peningkatan latensi waktu respon terhadap *paw licking* dan *tail flick* secara signifikan. Flavonoid memiliki aktivitas analgesik melalui berbagai bentuk mekanisme molekuler kompleks. Jalur hambatan utama salah satunya yaitu jalur inflamasi NF-kB, yang mengakibatkan penurunan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, serta enzim lain seperti COX-2 yang terlibat dalam produksi prostaglandin penyebab nyeri (Ferraz *et al.*, 2020).

2.3.6 Penelitian Terdahulu Kandungan *Rhizophora apiculata*

Beberapa penelitian terdahulu telah dilakukan guna membuktikan kandungan *Rhizophora* dalam bidang medis. Salah satu penelitian yang dilakukan menggunakan ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* sebagai antioksidan terhadap paparan radikal bebas asap rokok dengan mengamati gambaran histopatologi arteri koronaria pada tikus putih jantan. Penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak kulit batang bakau minyak yang mengandung berbagai senyawa antioksidan seperti alkaloid, flavonoid, dan tanin dapat berperan dalam mempertahankan keseimbangan arteri koronaria terhadap radikal bebas akibat paparan asap rokok (Mustofa *et al.*, 2019).

Penelitian lain yang telah dilakukan juga membuktikan kandungan daun bakau minyak bermanfaat dalam menghambat peningkatan kolesterol total dan juga trigliserida pada model tikus putih jantan

yang telah diinduksi diet tinggi lemak. Kandungan yang ditemukan pada daun bakau minyak seperti flavonoid, alkaloid, dan saponin terbukti menghasilkan nilai yang bermakna dalam menghambat kadar kolesterol total dan trigliserida. Berdasarkan penelitian ini didapatkan dosis efektif ekstrak daun bakau minyak sebagai penghambat kadar kolesterol total dan kadar trigliserida adalah 14mg/KgBB (*Mustofa et al.*, 2022).

Selain kolesterol, senyawa yang terkandung pada bakau minyak seperti flavonoid, tanin, dan saponin telah terbukti dapat menurunkan kadar malondialdehida (MDA) yang merupakan ketoaldehid yang dihasilkan akibat radikal bebas ROS berlebih. Manfaat ini dibuktikan melalui penelitian yang dilakukan menggunakan tikus putih jantan yang dipaparkan menggunakan asap rokok. Hasilnya didapatkan terdapat penurunan pada rata-rata kadar MDA pada setiap kelompok perlakuan. Penurunan semakin tinggi bersamaan dengan dosis pemberian ekstrak kulit batang bakau yang juga semakin tinggi (Caesario, Mustofa & Oktaria, 2019).

Manfaat ekstrak daun bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai antioksidan telah dibuktikan melalui penelitian yang memanfaatkan luka bakar pada model tikus putih sebagai hewan uji. Penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak daun bakau minyak 40% berpengaruh signifikan terhadap penyembuhan luka bakar pada kulit tikus putih jantan (*Mustofa et al.*, 2024). Selain sebagai antioksidan, kandungan bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) juga memiliki sifat protektif terhadap beberapa organ seperti hati dan ginjal. Hal ini dibuktikan melalui penelitian yang dilakukan terhadap tikus putih jantan yang dipaparkan asap rokok. Kedua penelitian tersebut membuktikan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak yang diberikan menghasilkan efek protektif yang lebih kuat terhadap organ (Mustofa & Anisya, 2020; Mustofa & Dewi, 2023).

2.4 Emulgel

Emulgel merupakan bentuk sediaan topikal yang menggabungkan dua bentuk yakni emulsi dan gel. Kombinasi ini memberikan banyak keunggulan antara lain memberikan kontrol pelepasan ganda serta kemampuan untuk mengatasi keterbatasan pengantaran obat yang sukar larut dalam air atau lipofilik pada gel biasa (Vanpariya, Shiroya & Malaviya, 2021).

2.4.1 Fase Emulgel

a. Fase minyak

Fase minyak merupakan komponen penting dalam pembentukan formulasi emulgel, dikarenakan kemampuannya dalam melarutkan zat aktif yang bersifat sukar larut atau lipofilik (Mulia *et al.*, 2021). Selain itu, fase ini juga membantu memberikan efek pelembab pada kulit, sehingga menjaga elastisitas dan kelembapan kulit saat digunakan. Jenis minyak yang digunakan dalam fase ini cukup bervariasi seperti minyak jarak, minyak mineral, minyak kelapa, minyak zaitun, serta isopropil miristat. Kompabilitas minyak terhadap zat aktif menjadi pertimbangan utama dalam pemilihan minyak pada fase ini (Patel, Kuchekar & Pawar, 2021).

b. Fase air

Fase ini merupakan pelarut utama bagi bahan-bahan yang mudah larut dalam air serta fase ini berguna sebagai media dasar pembentukan gel. Air yang digunakan biasanya adalah air murni atau air suling dengan jumlah besar agar dapat membentuk emulsi minyak dalam air. Keberadaan fase air berperan penting dalam kenyamanan saat diaplikasikan nantinya karena memberikan sensasi kesejukan pada kulit (Vanpariya, Shiroya & Malaviya, 2021).

2.4.2 Gelling agent

Gelling agent digunakan dalam persiapan pembuatan gel dalam sediaan bervariasi. Unsur ini digunakan untuk meningkatkan

konsistensi obat dalam berbagai bentuk formulasi. Beberapa contoh gelling agent yang sering digunakan adalah Karbopol 940, Karbopol 934, dan HPMC-2910 (Patel, Kuchekar & Pawar, 2021).

a. Karbopol

Salah satu jenis karbopol yang sering digunakan sebagai *gelling agent* dalam proses pembuatan emulgel adalah Karbopol 940 adalah polimer akrilik yang sering digunakan sebagai bahan penyusun gel (*Gelling agent*) karena sifatnya yang tidak beracun dan tidak menyebabkan terjadinya iritasi, Karbopol 940 tepat untuk digunakan dalam sediaan topikal seperti gel. Dalam penggunaannya, konsentrasi Karbopol 940 perlu diperhatikan karena akan memberikan pengaruh besar terhadap sifat fisik gel seperti pH, viskositas, daya sebar, daya lekat, organoleptis dan stabilitas. Semakin tinggi konsentrasi karbopol maka pH sediaan akan menjadi semakin asam. Daya lekat sediaan akan ikut semakin tinggi apabila konsentrasi Karbopol semakin tinggi (Safitri, Nawangsari & Febrina, 2021).

b. *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC)

Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) adalah turunan selulosa yang telah dimodifikasi secara kimiawi melalui substitusi gugus hidroksipropil dan metil. Senyawa ini larut dalam air panas dan memiliki kemampuan membentuk larutan koloid yang stabil, sifatnya yang serbaguna sering dimanfaatkan dalam formulasi produk pangan, farmasi, dan kosmetik. HPMC dikenal aman, tidak beracun, serta mampu membentuk sediaan yang fleksibel dan transparan. Sebagai emulsifying agent, HPMC berperan penting dalam menstabilkan sistem emulsi dengan membentuk lapisan pelindung di sekitar tetesan minyak sehingga mencegah penggabungan antar tetesan. Selain itu, HPMC membantu memperlambat pergerakan tetesan emulsi dan memperpanjang umur simpan. Meskipun bukan surfaktan konvensional, HPMC memiliki sifat aktif permukaan yang mendukung interaksi antara fase minyak dan air. Dalam formulasi

emulgel, HPMC berfungsi ganda sebagai gelling agent yang membentuk struktur semi-padat, sehingga memberikan stabilitas fisik dan kenyamanan penggunaan pada produk akhir (Ghadermazi *et al.*, 2019).

2.4.3 Emulgator

Emulgator adalah komponen penyusun sistem emulsi penting karena komponen ini memiliki kemampuan dalam menstabilkan dua fase yang tidak dapat bercampur seperti minyak dan air. Unsur ini juga berperan penting dalam menjaga kestabilan fisik sediaan selama waktu penyimpanan. Beberapa jenis emulgator yang sering kali digunakan dalam pembuatan sediaan adalah Tween 80, Span 80, Tween 20, dan asam stearik (Jadhav *et al.*, 2024).

c. Tween

Tween merupakan unsur bersifat surfaktan non ionik yang bekerja sebagai agen emulsifikasi untuk membentuk emulsifikasi minyak dalam air. Tween memiliki sifat amfifilik yang berarti unsur ini memiliki bagian hidrofilik (suka air) dan juga bagian lipofilik (suka minyak). Tween aman digunakan karena bersifat netral sehingga tidak meninggalkan ion yang bisa mengakibatkan timbulnya korosi pada peralatan (Roodbari *et al.*, 2016).

d. Span

Span bekerja dengan menstabilkan emulsi melalui dua mekanisme utama yakni dengan menurunkan ketegangan ikatan antara fase air dan minyak, serta pembentukan film pelindung di sekitar globul minyak. Film ini berfungsi dalam menghambat terjadinya penggabungan partikel kecil antara kedua fase dengan memberikan penghalang fisik dan tolakan antar globul. Selain itu, sifatnya yang merupakan emulgator non-ionik menjadikannya tidak sensitif terhadap perubahan pH atau keberadaan ion dalam sistem. Beberapa span yang sering digunakan sebagai emulgator adalah Span 20, Span 40, dan Span 60 (Jadhav *et al.*, 2024).

2.4.4 Keuntungan Emulgel

1. Peningkatan penetrasi kulit
Dua fase yang dimiliki oleh emulgel (minyak dan air) yang membantu meningkatkan permeasi obat melalui kulit, sehingga efek terapeutik yang timbul menjadi lebih efektif dan optimal.
2. Stabilitas fisik yang lebih baik
Emulgel lebih stabil dibandingkan krim atau lotion karena fase gelnya mampu mencegah pengendapan partikel.
3. Tidak berminyak dan mudah dicuci
Karena basisnya merupakan air, emulgel mudah dalam pengaplikasiannya karena cepat menyerap, dan meninggalkan rasa lengket atau berminyak pada kulit.
4. Memberikan efek kenyamanan
Komponen gel memberi sensasi dingin saat diaplikasikan pada kulit.
5. Sesuai untuk obat-obatan hidrofilik dan lipofilik
Strukturnya yang berbentuk emulsi dalam gel maka emulgel mampu untuk membawa obat yang larut dalam air maupun minyak dan menjadi sistem penghantaran obat yang efektif.
6. Kontrol pelepasan obat yang baik
Emulgel memungkinkan pelepasan obat secara bertahap dan memperpanjang durasi aksi dan mengurangi frekuensi aplikasi (Vanpariya, Shiroya & Malaviya, 2021).

2.5 Mencit Putih (*Mus musculus*)

2.5.1 Klasifikasi dan Morfologi

Mencit (*Mus musculus*) merupakan salah satu hewan model yang umum digunakan dalam penelitian bidang biomedis, struktur fisiologis dan genetic mencit yang memiliki kemiripan dengan manusia. Hewan ini tergolong dengan mammalia dan ordo Rodentia sesuai dengan klasifikasi pada tabel 2. 2.

Tabel 2. 2 Klasifikasi mencit

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

Sumber: Yusuf *et al.*, 2022



Gambar 2. 9 Mencit (Yusuf *et al.*, 2022).

Terlihat pada gambar 2. 9, Hewan ini memiliki ukuran tubuh yang relatif kecil dibandingkan dengan hewan sejenis lainnya. Mencit memiliki durasi pertumbuhan yang cepat, dan siklus hidup yang pendek hanya sekitar 2 tahun membuat hewan ini sangat ideal untuk model penelitian. Mencit memiliki tubuh kecil yang ramping dengan Panjang sekitar 6-10 cm. Bulu halus mencit memiliki warna yang bervariasi tergantung galur. Organ-organ internal yang dimiliki mencit seperti hati, limpa, dan usus memiliki kemiripan dengan organ internal manusia secara struktural. Struktur organ yang mirip ini memudahkan analisis patologis dan fisiologis, menjadikan mencit sebagai model ideal untuk mengevaluasi fungsi gen, respons imun, serta perkembangan penyakit metabolik dan inflamasi kronis (Bresee *et al.*, 2023)

Anatomi mencit menunjukkan kemiripan dengan mamalia lain terutama pada organ vital. Hati mencit terletak di bagian kanan rongga abdomen, mendekati diafragma, dan memiliki empat lobus utama yakni lobus medial, lateral, kaudal, dan quadrat. Organ haati mencit

memiliki warna coklat tua dengan permukaan halus. Pankreas mencit berada di sekitar lambung dan usus halus, terutama dekat dengan duodenum (Elsayed & El-Gammal, 2024). Pankreas mencit terdiri dari bagian eksokrin berupa asinus yang menghasilkan enzim pencernaan, serta bagian endokrin yaitu pulau langerhans. Paru paru mencit terletak di rongga toraks dan dilapisi pleura. Sementara ginjal mencit berbentuk kacang dan terletak secara simetris pada bagian dorsal (Silva-Santana *et al.*, 2019).

2.5.2 Biologi Mencit

Mencit (*Mus musculus*) adalah hewan mamalia yang memiliki kemiripan signifikan dengan struktur manusia dalam fisiologi dan biokimia. Mencit memiliki kemampuan untuk melompat vertikal hingga 25 cm. Kemiripan mencit dengan manusia dalam sistem pernapasan, reproduksi, dan sirkulasi pada manusia menjadikan mencit sering dijadikan hewan coba dalam berbagai penelitian (Yusuf *et al.*, 2022).

Pada umumnya, mencit Jantan menjadi pilihan utama untuk penelitian, ini disebabkan oleh tingkat aktivitas fisik yang cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan betina dan juga kestabilan hormonal yang dimiliki pada Jantan. Ketidakseimbangan hormon dan Tingkat stress pada mencit betina memungkinkan terjadinya perubahan pada hasil penelitian (Yusuf *et al.*, 2022).

2.6 Metode Uji Aktivitas Analgesik

Penilaian dalam uji ini dilakukan dengan menilai efektivitas daya analgesik pada hewan uji dengan hal yang mendasari seperti besar stimulus nyeri yang diperlukan sampai munculnya respons nyeri yang ditunjukkan oleh hewan uji dan durasi waktu yang dibutuhkan oleh hewan sampai menunjukkan respon terhadap stimulus nyeri (Patel, Sahu & Chandel, 2016).

2.6.1 Metode *Tail Flick Test* (Jentik Ekor)

Penggunaan metode ini dilakukan untuk mengevaluasi aktivitas analgesik sentral dengan memanfaatkan rangsangan panas sebagai pemicu nyeri. Pengujian ini dilakukan menggunakan alat *tail flick* berbahan dasar logam, yang dilengkapi dengan pengatur suhu, termometer, dan *stopwatch*. Dalam prosedurnya, waktu reaksi dan suhu yang mampu memicu respons nyeri pada ekor hewan percobaan menjadi indikator utama, setelah ekor diberikan paparan panas dari sinar infra-merah dengan suhu sekitar 70°C. Meski efektif, metode ini memiliki keterbatasan, yakni suhu ekor hewan yang dapat memengaruhi hasil uji. Studi menunjukkan bahwa penurunan suhu ekor dapat mempercepat reaksi jentikan, sehingga berpotensi menimbulkan kesalahan dalam menilai efek antinosiseptif (Deuis, Dvorakova & Vetter, 2017).

2.6.2 Metode *Rendall Selitto* (*Paw Pressure Test*)

Metode ini bertujuan untuk mengevaluasi efek analgesik pada tingkat perifer dengan memanfaatkan tekanan sebagai stimulus nyeri. Pengujian dilakukan dengan menekan bagian kaki atau ekor hewan percobaan menggunakan beban tertentu yang ditingkatkan secara bertahap dalam waktu singkat, hingga menimbulkan respons khas nyeri seperti gerakan menarik anggota tubuh atau suara mencicit secara spontan. Selama prosedur, jumlah tekanan yang dibutuhkan untuk memicu respons nyeri dicatat, baik sebelum maupun sesudah pemberian zat uji (Patel, Sahu & Chandel, 2016).

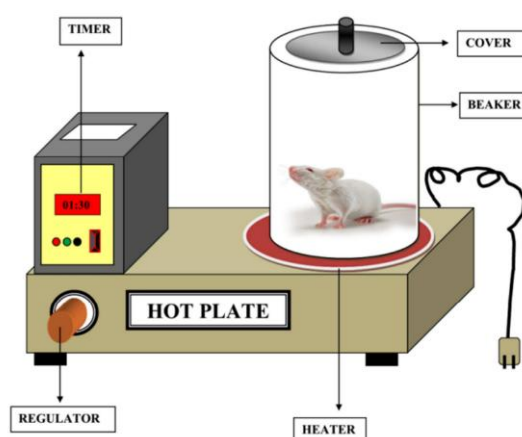
2.6.3 Metode *Writhing Test*

Metode ini melibatkan pemberian senyawa kimia iritatif guna menimbulkan rangsangan nyeri, terutama nyeri viseral, pada hewan uji. Sebagai respons terhadap nyeri, hewan akan menunjukkan perilaku khas berupa gerakan meregang yang dikenal dengan istilah geliat. Geliat ini ditandai dengan postur tubuh seperti meregangkan

satu sisi badan, meluruskan kaki belakang, mengontraksikan otot perut sampai hewan menyentuh lantai, atau perputaran tubuh (Patel, Sahu & Chandel, 2016).

2.6.4 Metode *Hot Plate*

Metode *hot plate* merupakan salah satu metode yang dilakukan guna menilai aktivitas analgesik, terutama yang bekerja pada sistem saraf pusat (supraspinal). Metode ini dilakukan dengan dilakukan dengan menempatkan hewan uji pada *hot plate* yang dipanaskan pada suhu yang ditentukan, biasanya tikus atau mencit. Suhu yang ideal dalam metode uji ini adalah 50–55 °C. Hewan uji akan menunjukkan tanda-tanda respons nyeri yang diakibatkan oleh suhu tinggi seperti perilaku melompat, menjilat kaki, dan gemetar pada bagian kaki. Kemudian dilakukan pencatatan waktu saat hewan menunjukkan respons terhadap stimulus panas. Latensi (waktu tunda) dari respons hewan uji mencerminkan ambang nyeri termal dan digunakan sebagai indikator efek analgesik dari senyawa yang diuji. Metode ini merupakan pilihan tepat untuk mendeteksi aktivitas obat analgesik topikal (Jayantini *et al.*, 2021).



Gambar 2. 10 Uji Analgesik pada mencit metode *Hot plate* (Patel, Sahu & Chandel, 2016).

Sesuai dengan gambar 2. 10, metode ini menggunakan alat yang disebut sebagai pelat panas atau *hot plate* yang dapat dilakukan

pengaturan untuk memberikan impuls panas kepada hewan uji. Pengamatan yang dilakukan pada metode ini adalah pengamatan terhadap waktu latensi antara hewan diletakkan pada pelat dengan respons hewan uji pada setiap kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Pemanjangan latensi waktu respons hewan uji menggambarkan kemampuan senyawa tertentu dalam meningkatkan ambang rasa nyeri (Cahyaningsih *et al.*, 2019).

2.7 Evaluasi Karakteristik Fisik

Uji stabilitas fisik sediaan emulgel dilakukan dengan dengan uji evaluasi karakter fisik yang terdiri dari organoleptis, uji homogenitas, uji pH, uji daya lekat, uji viskositas, dan uji daya sebar.

2.7.1 Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan dengan pengamatan visual terhadap karakteristik sediaan yang meliputi warna, aroma, dan konsistensi dari basis emulgel yang dibuat. Tujuannya untuk mendeteksi adanya perubahan fisik yang dapat mempengaruhi kualitas sediaan selama waktu penyimpanan. Perubahan warna atau aroma bisa menunjukkan degradasi bahan aktif atau kerusakan bahan dasar, sedangkan adanya gumpalan atau fase terpisah menunjukkan ketidakhomogenan pada sediaan (Chandra & Fitria, 2019).

2.7.2 Uji Viskositas

Uji viskositas bertujuan guna mengetahui kekentalan pada sediaan. Nilai viskositas dapat menggambarkan besarnya ketahanan sediaan untuk dapat mengalir. Uji ini dilakukan dengan menggunakan viskometer dengan *spindle* yang disesuaikan. Alat viskometer dapat dilihat melalui gambar 2. 11



Gambar 2. 11 Viskometer (AMETEK Brookfield, 2022)

Uji viskositas sediaan dilakukan dengan 100 gram gel diletakkan pada wadah tabung lalu dimasukkan *spindle* ke dalam wadah tabung sampai *spindle* terendam dalam sampel uji. Viskometer dinyalakan dengan kecepatan yang sesuai. Hasil nilai viskositas sediaan dapat dilihat pada skala pada viskometer setelah tercapai kestabilan. Nilai viskositas untuk sediaan emulgel yang semisolid adalah 2000-4000 cps (Rinaldi, Fauziah & Zakaria, 2021).

2.7.3 Pengukuran pH

Pemeriksaan pH dilakukan harus dilakukan terutama pada sediaan topikal yang berkaitan dengan pH kulit manusia. Parameter ini juga penting untuk dilakukan sebagai uji karakteristik karena berkaitan dengan efektivitas zat aktif, stabilitas zat aktif, dan sediaan. Apabila setelah dilakukan pengujian didapatkan bahwa pH sediaan berada di luar interval pH aman kulit, dikhawatirkan akan memberikan efek yang dapat membahayakan kulit setelah pengaplikasian sediaan seperti iritasi. Selain itu, elastisitas kulit juga dapat terpengaruhi akibat sediaan yang tidak sesuai dengan pH kulit (Daud & Suryanti, 2017).

2.7.4 Uji Homogenitas

Uji homogenitas diuji guna memberikan gambaran penyebaran zat aktif sediaan emulgel ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*). Hasil dari pengujian ini akan terlihat dari terdapatnya butiran-butiran halus maupun kasar pada sediaan yang diuji. Uji ini dilakukan dengan mengoleskan sediaan emulgel pada dua keping kaca atau kaca objek. Sediaan bersifat homogenitas baik akan memberikan hasil uji yang homogen dengan tidak ditemukan butiran kasar yang belum menyatusecara utuh. Uji ini dilakukan dengan mengoleskan sediaan emulgel pada kaca objek dengan dilanjutkan peletakkan kaca objek lain di atasnya, lalu dilanjutkan dengan mengamati keberadaan partikel kasar pada sediaan (Priani *et al.*, 2021).

2.7.5 Uji Daya Sebar

Kemampuan penyebaran merupakan aspek penting dalam evaluasi karakteristik sediaan karena daya sebar dapat berpengaruh terhadap transfer bahan aktif pada target sesuai dengan ketepatan dosis. Uji daya sebar dilakukan pada sediaan emulgel kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apicuulata*) dilakukan guna menilai kemampuan menyebar sediaan emulgel ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) saat nantinya dioleskan pada kulit (Sayuti, 2015).

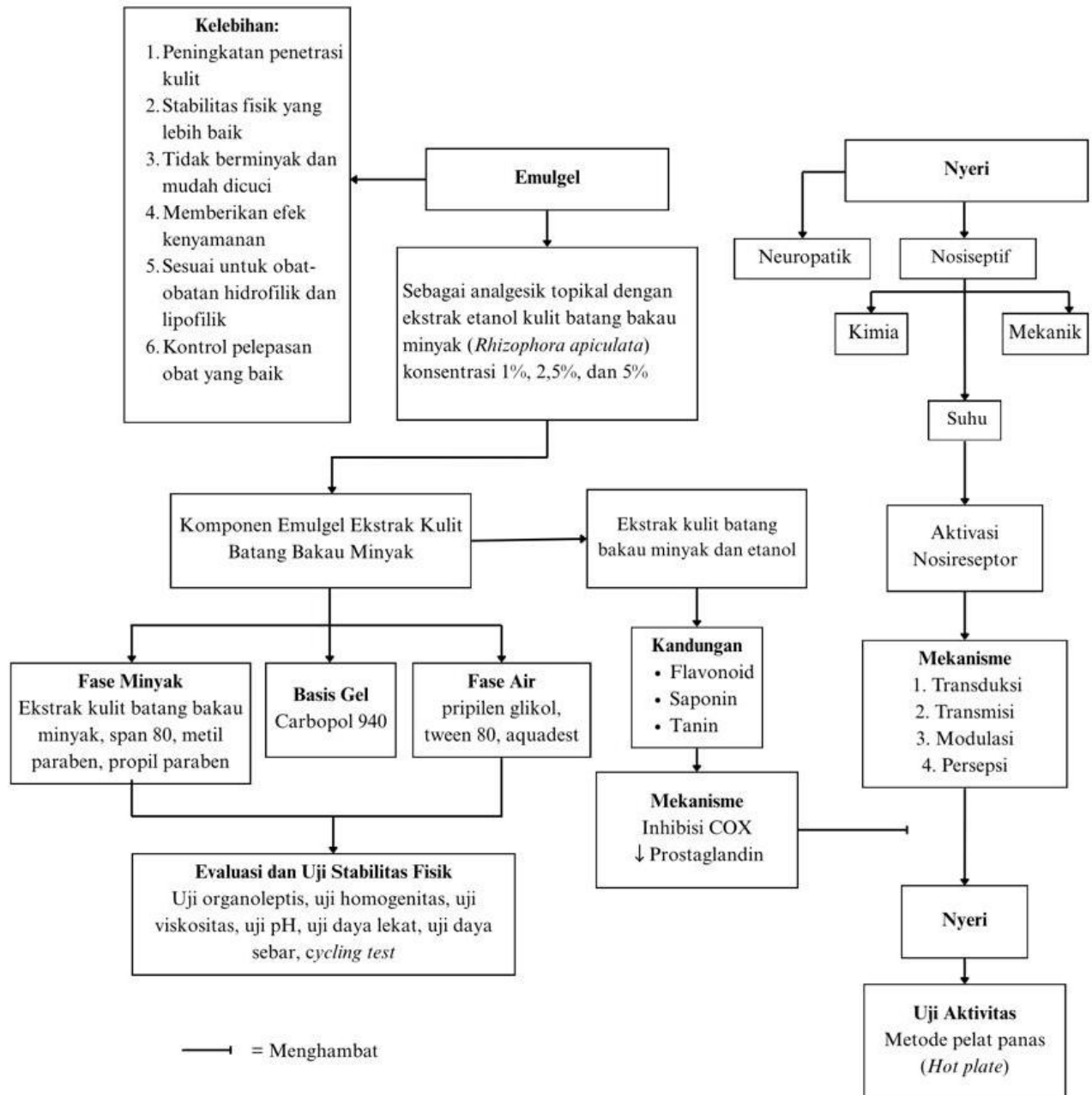
Daya sebar sediaan dikatakan sebagai sediaan semistiff apabila sediaan memiliki viskositas tinggi akan menghasilkan nilai diameter penyebaran sediaan kurang dari 5 cm, sedangkan sediaan semifluid atau sediaan semisolid yang memiliki viskositas lebih rendah cenderung menghasilkan nilai diameter penyebaran lebih tinggi yakni sebesar 5-7 cm. Prosedur uji daya sebar dimulai dengan cara mengukur diameter sebar sediaan yang dioleskan sejumlah 1 gram sediaan di atas lempeng kaca yang diberi beban 100 g dan diamkan setelah satu menit. Daya sebar yang baik adalah 5-7 cm (Daud & Suyanti, 2017).

2.8 Uji Stabilitas Fisik Metode *Cycling Test*

Uji ini dilakukan guna menilai kemampuan suatu sediaan untuk membuktikan ketahanan dalam batas keadaan dan waktu yang ditentukan selama periode penyimpanan dan penggunaan (Septiani & Fitriyani, 2025). Uji ini penting untuk dilakukan untuk menjamin ketahanan, kualitas, dan kemurnian sediaan. Uji ini dilakukan dengan sampel uji pada setiap formula diletakkan pada suhu $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ di alat pendingin dengan durasi waktu 24 jam, dilanjutkan dengan sediaan dipindahkan pada kondisi suhu $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ menggunakan oven selama 24 jam (1 siklus). Pengujian dilakukan sebanyak 6 siklus. Pengujian stabilitas fisik (*cycling test*) bertujuan untuk mengevaluasi ada atau tidaknya kondisi pemisahan fase air dan fase minyak yang dapat timbul akibat kondisi stres suhu (Halid & Saleh, 2019).

2.9 Kerangka Teori

Berdasarkan penjelasan di atas dan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut.



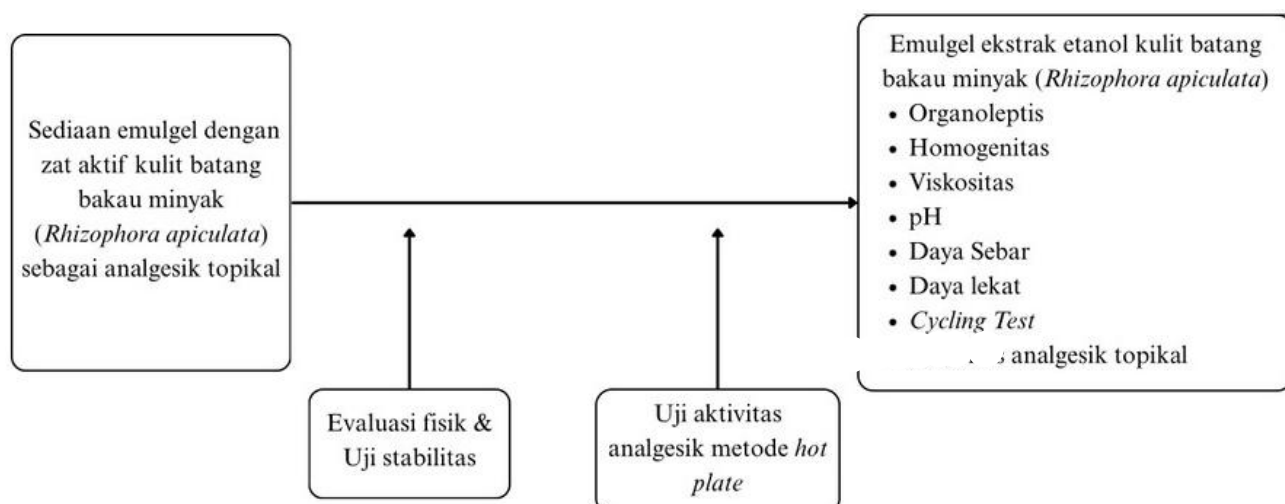
Gambar 2. 12 Kerangka Teori

Sesuai dengan kerangka teori pada gambar 2. 12 Nyeri merupakan respon sensorik dan emosional akibat kerusakan jaringan, yang dibagi menjadi dua

tipe utama yakni nyeri neuropatik dan nosiseptif. Nyeri nosiseptif dapat timbul akibat rangsangan kimia, mekanik, atau suhu, melalui proses transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Aktivasi nosiseptor memicu pelepasan prostaglandin yang berperan dalam menimbulkan nyeri. Pemberian analgesik topikal dapat dilakukan sebagai bentuk penanganan nyeri, salah satu bentuk sediaan analgesik topikal adalah dalam sediaan emulgel.

Emulgel diformulasikan menggunakan ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) pada konsentrasi 1%, 2,5%, dan 5%. Salah satu kandungan aktif seperti flavonoid bekerja sebagai analgesik melalui mekanisme inhibisi enzim COX yang akan menurunkan produksi prostaglandin. Formulasi emulgel terdiri dari fase minyak (ekstrak, span 20, dan triasetolamin), fase gel (Carbopol 940), serta fase air (propilen glikol, tween 80, aquadest). Uji stabilitas fisik dilakukan melalui evaluasi karakteristik fisik yang terdiri dari uji organoleptis, homogenitas, viskositas, pH, daya lekat, dan daya sebar. Efek analgesik diuji menggunakan metode *hot plate* untuk menilai respon terhadap nyeri akibat panas.

2.10 Kerangka Konsep



Gambar 2. 13. Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka konsep pada gambar 2. 13 sediaan emulgel adalah bentuk sediaan topikal yang menggabungkan dua fase yakni emulsi dan gel. Emulgel dikenal cocok untuk digunakan sebagai penghantaran zat aktif melalui kulit. Dalam penelitian ini, emulgel diformulasikan dengan zat aktif berupa ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*), yang diketahui memiliki kandungan bioaktif yang dapat berpotensi sebagai analgesik.

Sediaan emulgel yang dihasilkan kemudian dievaluasi melalui dua aspek utama, yaitu stabilitas fisik dan uji aktivitas analgesik. Stabilitas fisik berupa *cycling test* dengan menilai pengamatan organoleptis, homogenitas, viskositas, pH, daya sebar, dan daya lekat untuk menilai kestabilan selama penyimpanan. Selain itu, aktivitas analgesik topikal dari sediaan emulgel diuji menggunakan metode *hot plate*, yang mengukur respons nyeri akibat stimulus panas untuk menilai efektivitas sediaan dalam meredakan nyeri.

2.11 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

Ho:

1. Tidak terdapat perubahan pada karakter organoleptis sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
2. Tidak terdapat perubahan pada nilai pH sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
3. Tidak terdapat perubahan pada homogenitas sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
4. Tidak terdapat perubahan pada nilai viskositas sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
5. Tidak terdapat perubahan pada daya sebar sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
6. Tidak terdapat perubahan pada daya lekat sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.

7. Variasi konsentrasi ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dalam sediaan emulgel tidak berpengaruh secara signifikan terhadap aktivitas analgesik topikal.

H₁:

1. Terdapat perubahan pada karakter organoleptis sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
2. Terdapat perubahan pada nilai pH sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
3. Terdapat perubahan pada homogenitas sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
4. Terdapat perubahan pada nilai viskositas sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
5. Terdapat perubahan pada daya sebar sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
6. Terdapat perubahan pada daya lekat sediaan emulgel sebelum dan sesudah uji stabilitas fisik.
7. Variasi konsentrasi ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dalam sediaan emulgel berpengaruh secara signifikan terhadap aktivitas analgesik topikal.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan jenis penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan mencit putih (*mus musculus*) jantan sebagai hewan uji. Jenis desain penelitian yang digunakan adalah *Randomized Control Group Posttest only design*.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

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

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus hingga November 2025.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah semua mencit putih jantan (*Mus musculus*) berusia 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram yang didapat dari “Farm kita” di Bandung.

3.3.2 Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berupa mencit putih (*Mus musculus*) yang telah disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penetapan sampel dilakukan dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 kelompok perlakuan. Perhitungan jumlah sampel untuk tiap kelompok menggunakan rumus Federer (1963) sebagai berikut

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

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

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Keterangan :

t = Jumlah kelompok perlakuan

n = Jumlah sampel tiap kelompok

Berdasarkan perhitungan menggunakan rumus Federer diatas, maka didapatkan hasil akhir berupa jumlah sampel minimal pada tiap kelompok sebanyak 4 sampel. Oleh karena itu, jumlah total sampel yang digunakan untuk 6 kelompok perlakuan adalah 24 ekor mencit.

Untuk mengantisipasi risiko terjadinya pengeluaran subjek akibat terdapat subjek yang tidak memenuhi kriteria selama proses perlakuan, maka jumlah sampel ditambahkan sebanyak 10% dari total sampel yang telah ditetapkan dari setiap kelompok.

$$10\% \times 4 = 0.4 \text{ (dibulatkan menjadi 1) per kelompok perlakuan}$$

Oleh karena itu, untuk mengantisipasi kemungkinan *drop out*, ditambahkan 1 ekor mencit tiap kelompok perlakuan. Berdasarkan hasil perhitungan tersebut, didapatkan hasil total mencit yang diperlukan dalam penelitian ini adalah sebanyak 30 ekor mencit putih (*mus musculus*) jantan.

3.4 Kelompok Perlakuan

Uji aktivitas analgesik menggunakan metode *hot plate* dilakukan dengan membagi hewan uji menjadi 6 kelompok yang dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3. 1 Kelompok Perlakuan

No	Kelompok	Perlakuan
1.	Kontrol + (K+)	Kelompok mencit menerima intervensi dengan dioleskan voltaren pada telapak kaki mencit.
2.	Kontrol – (K-)	Kelompok mencit menerima intervensi berupa dioleskan basis emulgel pada telapak kaki mencit.
3.	Kelompok Normal (KN)	Kelompok mencit yang tidak menerima intervensi berupa pengolesan apapun.
4.	Perlakuan 1 (K1)	Kelompok mencit menerima intervensi berupa dioleskan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) dengan konsentrasi 1% pada telapak kaki mencit.
5.	Perlakuan 2 (K2)	Kelompok mencit menerima intervensi berupa dioleskan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) dengan konsentrasi 2,5% pada telapak kaki mencit.
6.	Perlakuan 3 (K3)	Kelompok mencit menerima intervensi berupa dioleskan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) dengan konsentrasi 5% pada telapak kaki mencit.

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini sebagai berikut:

- a. Mencit putih (*Mus musculus*) jantan
- b. Memiliki berat badan 20-30 gram
- c. Berusia 2-3 bulan
- d. Sehat (tidak tampak sakit, bulu halus, bergerak aktif, dan tidak memiliki kelaianan anatomis).

3.5.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini merupakan mencit yang mati saat tahap aklimatisasi atau saat diberi perlakuan.

3.6 Identifikasi Variabel Penelitian

3.6.1 Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini yakni formulasi sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan variasi konsentrasi 1% (F1), 2,5% (F2), dan 5% (F3).

3.6.2 Variabel Terikat (*dependent variable*)

Variabel terikat pada penelitian ini yakni parameter stabilitas fisik emulgel (*cycling test*) berupa organoleptis, pH, homogenitas, viskositas, daya lekat, dan daya sebar serta aktivitas analgesik sebagai analgesik topikal.

3.7 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dapat dilihat melalui tabel 3. 2 sebagai berikut:

Tabel 3. 2 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala ukur
1	Emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>) sebagai analgesik topikal	Sediaan yang mengandung 1%, 2,5%, dan 5% kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	Timbangan analitik	Menimbang sediaan formulasi variasi konsentrasi	Emulgel dalam gram	Nominal
2	Uji organoleptik	Pengujian pada emulgel dengan menilai bentuk, warna, dan aroma (Chandra & Fitria, 2019).	Pengamatan	Pengamatan dengan menilai bentuk, warna, dan aroma.	Bentuk, warna, dan aroma	Nominal
3	Uji homogenitas	Pengujian tingkat ketercampuran bahan pada sediaan emulgel (Priani <i>et al.</i> , 2021).	Kaca objek	Pengukuran dilakukan dengan mengamati butiran kasar pada sediaan.	1. Homogenitas (Terdapat butiran kasar) 2. Tidak homogenitas (Tidak terdapat butiran kasar)	Ordinal
4	Uji viskositas	Pengujian kekuatan sifat mengalir pada	Viskometer	Menggunakan viskometer untuk mengukur nilai	1. <2000 cps (viskositas kurang)	Ordinal

		sediaan emulgel (Rinaldi, Fauziah & Zakaria, 2021).		viskositas sediaan.	2. 2000-60.000 cps (viskositas baik) 3. >50.000 cps (viskositas berlebih)	
5	Uji pH	Pengujian nilai pH pada sediaan emulgel (Shintyawati, Widiastuti & Sulistyowati, 2024).	pH meter	Mengukur pH sediaan yang telah diencerkan menggunakan pH meter.	1. <4,5 (pH tidak optimal) 2. 4,5-6,5 (optimal) 3. >6,5 (pH tidak optimal)	Ordinal
6	Uji Daya Sebar	Menghitung diameter penyebaran pada sediaan emulgel (Daud & Suyanti, 2017).	Kaca arloji	Pengukuran dilakukan dengan menghitung diameter penyebaran sediaan pada kaca arloji.	1. <5 cm (Penyebaran kurang) 2. 5-7 cm (Penyebaran baik) 3. >7 cm (Penyebaran berlebih)	Ordinal
7	Uji Daya Lekat	Menguji tingkat kekuatan perlekatan emulgel untuk melekat (Puspitasari & Setyowati, 2019).	Kaca objek.	Pengukuran dilakukan dengan menghitung waktu terlepasnya perlekatan kedua kaca objek.	1. <4 detik (Perlekatan baik) 2. > 4 detik (perlekatan berlebih)	Ordinal
8	Uji Stabilitas fisik	Menguji stabilitas sediaan pada penyimpanan dengan suhu yang diatur dan dilakukan dalam 6 siklus (Halid & Saleh, 2019).	Oven dan <i>chiller</i>	Pengukuran dilakukan dengan menilai parameter no. 2-7 sebelum dan setelah perlakuan 6 siklus.	1. Stabil 2. Tidak stabil	Ordinal
9	% Daya Analgesik	Pengukuran secara kuantitatif yang menggambarkan aktivitas analgesik suatu zat sehingga dapat menghambat respons terhadap rangsangan (Syamsul <i>et al.</i> , 2016)	<i>Hot plate</i>	Pengukuran dilakukan dengan menghitung waktu latensi hewan antara awal pengolesan dengan respons nyeri pertama, waktu dihitung menggunakan rumus % Aktivitas analgesik.	Dinyatakan dalam persentase (%)	Rasio

3.8 Instrumen, dan Bahan Penelitian

3.8.1 Instrumen Penelitian

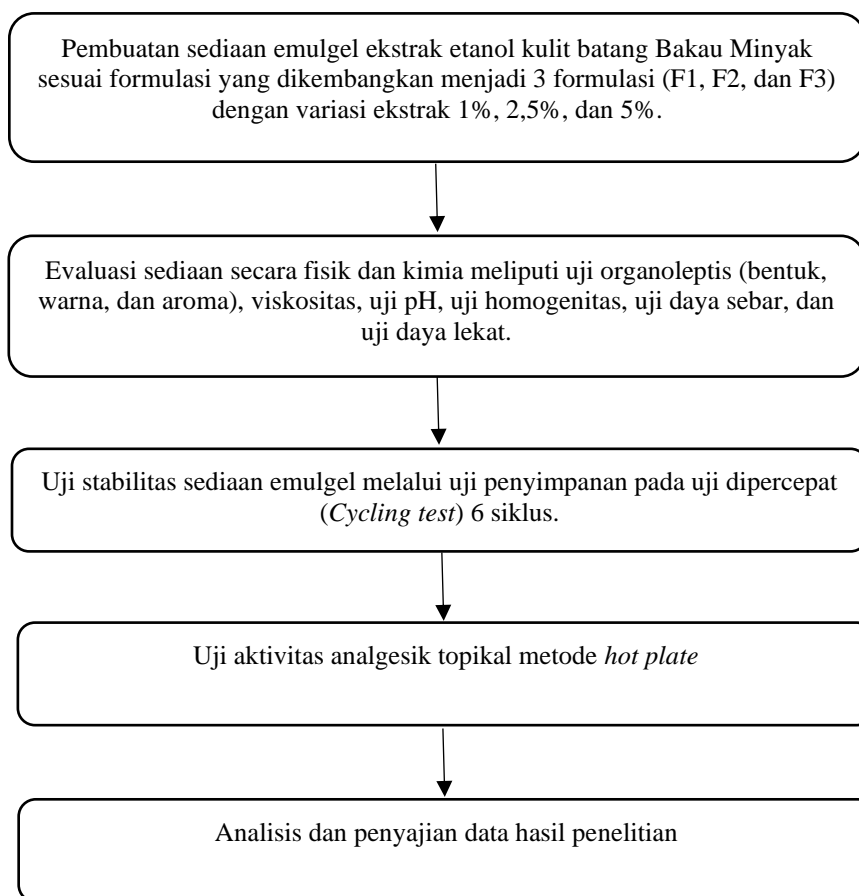
Alat yang dibutuhkan dalam penelitian ini yaitu masker, handscoon, neraca analitik, blender, toples/wadah tertutup, kertas saring, corong pisah, gelas kimia, bejana tertutup, gelas ukur, object glass, alat-alat gelas, cawan porselin, wadah emulgel, DV-E viskometer, pH meter, oven, kulkas, *Hot plate*, serta perlengkapan tulis.

3.8.2 Bahan Penelitian

Bahan yang diperlukan untuk penelitian ini yaitu kulit batang bakau minyak yang diperoleh dari Lampung Timur, mencit putih jantan, pelarut yang digunakan yaitu etanol 96%, dan volteren. Bahan lainnya parafin cair, tween 80, span 80, propilen glikol, dan carbopol 940.

3.9 Alur Penelitian

Gambaran alur penelitian ini terdiri dari beberapa tahap Alur penelitian ini dapat dilihat pada gambar 3.1.



Gambar 3. 1 Alur penelitian

3.10 Prosedur Penelitian

3.10.1 Aklimatisasi Hewan Coba

Hewan coba dilakukan aklimatisasi atau adaptasi selama 7 hari di *Animal House* FK Unila sesaat setelah kedatangan dari Bandung. Mencit putih (*Mus musculus*) Jantan secara acak dibagi menjadi 6 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor mencit. Tiap kelompok diletakkan pada kandangnya masing-masing yang ditutup dengan penutup yang terbuat dari kawat serta diberikan serbuk kayu di dalam kandang. Hewan uji diberikan makan berupa makanan standar pellet dan minuman berupa air yang diberikan secara *ad libitum*. Pemberian makanan dan minuman diberikan secara rutin seiring dengan pengecekan yang dilakukan secara rutin.

3.10.2 Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi Kimia Molekuler Universitas Lampung. Determinasi tanaman dilakukan dengan tujuan memastikan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*)

3.10.3 Maserasi Kulit Batang Bakau Minyak

Kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) disimpan dalam wadah dengan penutup bersama dengan etanol sebagai pelarut dan didiamkan selama rentang waktu 3-7 hari, selama proses didiamkan, sampel harus sering diaduk sampai bahan terlarut adalah larut. Selanjutnya, larutan tersebut disaring menggunakan saringan. (Rismiyati, 2025)

Prosedur maserasi diawali dengan penggerusan kasar sampel, pada penelitian ini dilakukan pada kulit batang bakau minyak yang sudah di determinasi kemudian dimasukkan kedalam wadah tertutup. Selanjutnya larutan pelarut (*menstruum*) dituangkan ke dalam wadah

yang sama hingga seluruh bahan sampel terendam. Wadah didiamkan selama minimal 3 hari dalam keadaan tertutup rapat dan larutan diaduk secara berkala. Setelah proses pendiaman, larutan hasil ekstraksi (micelle) dipisahkan dari ampas (*marc*) melalui proses penyaringan atau pengendapan. Pelarut dipisahkan dari micelle menggunakan prosedur penguapan dengan oven maupun *water bath* (Abubakar & Haque, 2019)

3.10.4 Uji Fitokimia

Uji fitokimia dilakukan guna memastikan pada ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) benar mengandung senyawa seperti flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid. Prosedur uji fitokimia dilakukan dengan beberapa tahap yang dapat dilihat pada tabel 3. 3.

Tabel 3. 3 Prosedur Uji Fitokimia

Jenis Uji	Perlakuan	Hasil yang didapat jika +
Flavonoid	0,5 mL sediaan + 0,5 g Mg + 5 mL HCl tetes	Warna merah/kuning terdapat busa
Saponin	0,5 mL sediaan + 5 mL aquades, dihomogenkan selama 30 detik	Terdapat busa
Tanin	1 mL sediaan + 3 tetes larutan FeCl ₃ 10%	Warna hitam kebiruan
Alkaloid	0,5 mL sediaan + 5 mL tetes kloroform + 5 tetes pereaksi Mayer yang telah dilarutkan	Warna putih kecoklatan

Sumber: Satiyarti *et al.*, 2019

3.10.5 Rancangan Formulasi Emulgel

Dalam penelitian ini, konsentrasi ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* yang digunakan dalam formulasi sediaan emulgel ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) sebesar 1%, 2,5%, dan 5%.

Tabel 3. 4 Rancangan Basis Formula Emulgel

Bahan	Konsentrasi
Carbopol 940	1 g
Propilen glikol	10 g
DMDM Hydantoin	0,6 g
Parafin cair	10 g
Span 80	1,4 g
Tween 80	3,6 g
TEA	q.s
Aquades	Ad 100

Selain rancangan Basis Formula Emulgel, perlu juga dilakukan rancangan formula yang dimodifikasi untuk sediaan emulgel yang tertera pada **tabel 3.5**

Tabel 3. 5 Formula Modifikasi Sediaan Emulgel

Nama bahan	Fungsi	Formulasi sediaan emulgel		
		F1	F2	F3
Kulit batang bakau minyak (<i>Rhizophora apiculata</i>)	Zat aktif	1 g	2,5 g	5 g
Karbopol 940	Gelling agent	1 g	1 g	1g
Propilen glikol	Humektan	10 g	10 g	10 g
DMDM Hydantoin	Pengawet	0,6 g	0,6 g	0,6 g
Parafin cair	Emolien	10 g	10 g	10 g
Span 80	Surfaktan fase minyak	1,4 g	1,4 g	1,4 g
Tween 80	Surfaktan fase air	3,6 g	3,6 g	3,6 g
TEA	Penyesuaian pH	q.s	q.s	q.s
Aquades	Pelarut	Ad 100	Ad 100	Ad 100

3.10.6 Prosedur Pembuatan Emulgel

Pembuatan emulgel dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu pembuatan basis gel, pembuatan emulsi, serta penggabungan kedua fase hingga membentuk sediaan yang homogen. Tahapan ini mengacu

pada metode yang telah dimodifikasi dari beberapa penelitian terdahulu (Mulia *et al.*, 2021).

1. Pembuatan basis gel

Karbopol 940 sebanyak 1g ditimbang, didispersikan ke dalam aquades bersamaan dengan dilakukan pengadukan pada campuran tersebut. Campuran didiamkan selama 30 menit agar karbopol mengembang dengan sempurna dan terbentuk dispersi yang merata. Setelah terbentuk gel, TEA ditambahkan secara bertahap untuk menyesuaikan pH sediaan agar sediaan memiliki pH yang optimal untuk digunakan secara topikal (Mulia, *et al.*, 2021).

2. Pembuatan Emulsi

Fase minyak diawali dengan mencampurkan bahan-bahan yang mendukung pada fase minyak seperti span 80, parafin cair, dan propilen glikol. Sedangkan fase air dibuat dengan mencampurkan aquades dan Tween 80. Kedua fase dipanaskan secara terpisah dengan suhu 70°C (Mulia *et al.*, 2021)

3. Homogenisasi Kedua Fase

Fase minyak secara perlahan ditambahkan ke dalam campuran fase cair bersamaan dengan diaduk untuk dihomogenkan menggunakan homogenizer hingga terbentuk emulsi minyak dalam air (M/A) yang memiliki konsistensi merata dan stabil (Maulidya *et al.*, 2021).

3.10.7 Uji Karakteristik Fisik Sediaan Emulgel

Evaluasi karakteristik fisik sediaan emulgel terdiri dari beberapa uji termasuk uji organoleptis, uji homogenitas, uji viskositas, uji pH, uji daya sebar, dan uji daya lekat.

- a. Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan dengan cara mengamati sediaan emulgel menggunakan panca indera secara visual yang meliputi aroma, warna, dan konsistensi (Chandra & Fitria, 2019).

b. Uji Homogenitas

1. 0,1 gram sediaan emulgel dipisahkan dan ditimbang.
2. Sediaan yang diuji dioleskan secara tipis dan merata pada kaca objek.
3. Kaca objek lainnya diletakkan diatas sediaan uji yang telah disiapkan.
4. Sediaan uji diamati dan dinilai konsistensinya dan butiran-butiran kasar yang terlihat

Sediaan yang homogen ditandai dengan tidak adanya butir-butir kasar dan susunan yang homogen (Priani *et al.*, 2021).

c. Uji Viskositas

1. Sediaan uji dipisahkan dan dtimbang lalu dimasukkan ke dalam wadah berbentuk tabung..
2. Spindle dimasukkan ke dalam tabung sampai spindle terendam oleh sediaan.
3. Viskometer dinyalakan.
4. Amati dan catat nilai viskositas yang tertera pada monitor viskometer.

Nilai viskositas yang baik untuk sediaan semisolid adalah 2000-4000 cps (Rinaldi, Fauziah & Zakaria, 2021).

d. Uji pH

1. 1 gram emulgel dilarutkan menggunakan aquadest sebanyak 10 mL.
2. Sampel uji yang telah dilarutkan diuji menggunakan pH meter
3. Catat nilai pH.

pH yang sesuai dengan pH kulit adalah 4,5-6,5 (Shintyawati, Widiastuti & Sulistyowati, 2024).

e. Uji Daya Sebar

1. Emulgel sebanyak 1 gram diletakkan diatas kaca arloji transparan.
2. biarkan sediaan menyebar pada diameter tertentu.
3. Menggunakan kaca arloji lainnya, sediaan ditutup dan diberi beban 100 g.
4. Sediaan uji didiamkan selama 1 menit.
5. Ukur diameter penyebaran.

Daya sebar yang baik akan menghasilkan diameter 5-7 cm (Daud & Suyanti, 2017).

f. Uji Daya Lekat

1. Emulgel ditimbang 1 gram dan diletakkan di atas kaca objek yang telah ditentukan luasnya.
2. Kemudian diletakkan kaca objek lain di atas emulgel tersebut.
3. Kemudian ditekan dengan beban 500 gram selama 5 menit.
4. Lalu beban diangkat dan dua kaca objek yang berlekatan tersebut dilepaskan.
5. Waktu terlepasnya kedua kaca objek tersebut dicatat (Puspitasari & Setyowati, 2019).

3.10.8 Uji Stabilitas Fisik (*Cycling Test*)

1. Sediaan disiapkan dan ditimbang
2. Sediaan uji disimpan di dalam kulkas penyimpanan dengan suhu 4°C selama 24 jam
3. Sediaan dikeluarkan dan dimasukkan kembali ke dalam oven pada suhu 40°C selama 24 jam
4. Proses ini terhitung 1 siklus dan dilakukan sebanyak 6 siklus
5. Kondisi fisik sediaan dibandingkan setelah percobaan dengan sediaan sebelumnya diamati dan dinilai apakah terdapat sineresis atau kristalisasi (Halid & Saleh, 2019).

3.10.9 Uji Aktivitas Analgesik Metode *Hot plate*

1. Seluruh mencit uji menjalani proses aklimatisasi atau adaptasi selama 7 hari di Animal House, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.
2. 30 ekor mencit putih (*mus musculus*) jantan dibagi secara acak ke dalam 6 kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 4 ekor mencit tidak termasuk kelompok *drop out*.
3. Siapkan *Hot plate* pada suhu 50°C.
4. Berikan perlakuan pada 6 kelompok mencit uji sesuai dengan kelompok perlakuan sebagai berikut:
 - Kontrol + (KP): Kelompok mencit menerima intervensi dengan dioleskan voltaren pada telapak kaki mencit.
 - Kontrol – (KN): Kelompok mencit menerima intervensi berupa dioleskan basis emulgel pada telapak kaki mencit.
 - Kelompok Normal (KN): Kelompok mencit yang tidak menerimaintervensi berupa pengolesan apapun.
 - Perlakuan 1 (K1): Kelompok mencit menerima intervensi berupa dioleskan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan konsentrasi 1% pada telapak kaki mencit.
 - Perlakuan 2 (K2): Kelompok mencit menerima intervensi berupa dioleskan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan konsentrasi 2,5% pada telapak kaki mencit.
 - Perlakuan 3 (K3): Kelompok mencit menerima intervensi berupa dioleskan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan konsentrasi 5% pada telapak kaki mencit.
5. Diamkan mencit dengan dipegang selama 1 menit agar emulgel menyerap dengan baik pada telapak kaki mencit.

6. Letakkan mencit satu-persatu di atas *hot plate* pada menit ke 0, 30, 60, 90, dan 120 setelah perlakuan dengan batas waktu 15 detik.
7. Amati dan catat waktu respon pertama mencit terhadap rangsangan nyeri seperti perilaku menjilat kaki, gemetar, atau melompat. Waktu dihitung sebagai respons latensi (Sawu, Wibowo & Irawan, 2025).

3.10.10 Perhitungan Aktivitas Analgesik

Perhitungan presentase aktivitas analgesik penting dilakukan guna mengetahui besar dari efek penghambatan rasa nyeri yang dihasilkan dari sediaan emulgel ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Perhitungan ini dihitung menggunakan selisih waktu latensi pada kelompok negatif, dengan mempertimbangkan waktu latensi maksimum atau batas waktu (*cut-off*) pada metode *hot plate* untuk menghindari cedera pada hewan uji yang pada penelitian ini digunakan *cut-off time* selama 15 detik. Dengan demikian rumus yang digunakan berdasarkan Eddy & Leimbach (1953) adalah sebagai berikut:

$$\% \text{ Aktivitas Analgesik} = \frac{T-K}{C-K} \times 100\%$$

Keterangan:

T = Waktu latensi setelah dioleskan emulgel

K = Waktu latensi pada kelompok kontrol negatif

C = Waktu *cut-off* (15 detik)

3.11 Analisis Data

3.11.1 Analisis Univariat

Analisis univariat bertujuan untuk memberikan penjelasan atau deskripsi mengenai karakteristik setiap variabel yang sedang diteliti, yakni aktivitas analgesik dari emulgel ekstrak etanol kulit batang *Rizophora apiculata* sebagai analgesik topikal dengan konsentrasi

1%, 2,5%, dan 5%, serta parameter stabilitas fisik sediaan emulgel seperti organoleptis, pH, homogenitas, viskositas, daya sebar, dan daya lekat. Bentuk analisis ini disusun menyesuaikan dengan jenis data yang digunakan. Apabila data bersifat numerik, maka digunakan nilai rata-rata (*mean*), median, deviasi standar (*standard deviation*), rentang interkuartil, serta nilai minimum dan maksimum.

3.11.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk menganalisis hubungan antara variabel independen dan dependen. Penelitian ini dilakukan untuk melihat apakah perbedaan konsentrasi ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* dalam sediaan emulgel memengaruhi aktivitas analgesik serta kestabilan fisik sediaan. Pertama, data yang terkumpul dilakukan uji homogenitas (*Levene*) untuk menjamin keseragaman varian dan uji normalitas (*Shapiro-Wilk*) untuk memverifikasi sebaran data. Jika nilai p lebih besar dari 0,05 maka distribusi data dianggap normal dan memenuhi premis kenormalan. Sebaliknya, distribusi dianggap tidak mengikuti pola normal jika nilai p kurang dari 0,05. Apabila data sudah berdistribusi normal maka dilakukan uji *One Way ANOVA*. Tes *Post Hoc* LSD kemudian digunakan untuk menentukan signifikansi data untuk setiap kelompok. Sedangkan jika data tidak memenuhi kriteria homogenitas dan normalitas maka digunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis*.

3.12 Etik Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan surat persetujuan bernomor 6021/UN26.18/PP.05.02.00/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Pada ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) ditemukan senyawa bahan aktif seperti flavonoid, fenol, tannin, saponin, alkaloid, dan terpenoid.
2. Sediaan emulgel menunjukkan stabilitas organoleptis yang baik selama uji stabilitas fisik dengan tidak terjadinya perubahan warna, aroma, dan bentuk yang pada seluruh formula.
3. Hasil pengujian pH menunjukkan bahwa seluruh formula mengalami penurunan pH, namun nilai pH masih berada dalam rentang pH optimal 4,5-6,5.
4. Hasil uji homogenitas menunjukkan seluruh formula emulgel homogen baik sebelum maupun sesudah uji stabilitas fisik.
5. Hasil uji viskositas menunjukkan adanya penurunan viskositas pada seluruh formula setelah penyimpanan, namun masih berada dalam rentang nilai normal yakni 2.000-60.000 cps.
6. Pengujian daya sebar menunjukkan bahwa seluruh formula mengalami peningkatan daya sebar setelah penyimpanan, namun nilai daya sebar masih berada dalam rentang yang sesuai 5-7 cm.
7. Hasil uji daya lekat menunjukkan bahwa seluruh formula mengalami penurunan waktu daya lekat setelah penyimpanan, namun nilai masih memenuhi kriteria daya lekat yang baik yakni <4 detik.
8. Uji aktivitas analgesik menggunakan metode *hot plate* menghasilkan aktivitas analgesik yang signifikan, terutama pada formula dengan konsentrasi ekstrak tertinggi (K3).

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan pengujian stabilitas jangka panjang (*long-term stability study*) untuk mengetahui kestabilan sediaan emulgel dalam waktu penyimpanan yang lebih lama dan kondisi penyimpanan yang berbeda.
2. Penelitian selanjutnya dapat mempertimbangkan penggunaan metode analgesik lain atau variasi dosis dan frekuensi aplikasi untuk memperoleh gambaran aktivitas analgesik yang lebih komprehensif.
3. Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan analisis stabilitas fisik secara kuantitatif dengan pendekatan statistik untuk mengetahui signifikansi perubahan parameter stabilitas fisik selama penyimpanan serta memperkuat validitas hasil penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, S. S., Antasionasti, I., Rundengan, G., Putri, R., & Abdullah, I. 2023. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik dari Emulgel Minyak Biji Pala. 6(2): 128–132.
- Amaliyah, S., Hariyanto, S. & Purnobasuk, H. 2017. Roots Morphology of *Rhizophora apiculata* Blume as an Adaptation Strategy of Waterlogging and Sediment, *Journal of Biological Sciences*, 17(3): 118-126.
- Andriani, S., & Sulisiyanti, E. 2017. Uji Stabilitas Fisik Secara Organoleptis Pembuatan Sediaan Minyak Gosok Dari Bahan Kelapa (*Cocos Nucifera* L.) , Serai (*Cymbopogon Citratus* Dc .) Dan Daun Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*). 119–124.
- Anief, M. 2017. Ilmu Meracik Obat. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Ansel, H. C. 2019. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi (edisi terjemahan). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Aprianto, M., Ain, N., Latif, M. S., & Sutriyati, T. 2025. Original Article Formulation and Physical Characterization of Emulgel Facial Wash Containing a Combination of Almond Oil (*Prunus amygdalus dulcis*) and Sodium Lauryl Sulfate Surfactant Formulasi dan Karakterisasi Fisik Sediaan Emulgel Facial wash dengan Menggunakan Kombinasi Minyak Almond (*Prunus amygdalus dulcis*) dan Surfaktan Sodium Lauryl Sulfate Pendahuluan. 8(2), 1318–1327.
- Arifin, B. & Ibrahim, S. 2018. Struktur, Bioaktivitas Dan Antioksidan Flavonoid, *Jurnal Zarah*, 6(1).
- Ashour, A.S., El Aziz, M.M.A. & Melad, A.S.G. 2019. A review on saponins from medicinal plants: chemistry, isolation, and determination, *Journal of Nanomedicine Research*, 7(4).
- Azman, A., Ng, K. K. S., Ng, C. H., Lee, C. T., Tnah, L. H., Zakaria, N. F., Mahruji, S., Perdan, K., Abdul-Kadir, M. Z., Cheng, A., & Lee, S. L. 2020. Low genetic diversity indicating the threatened status of *Rhizophora apiculata* (*Rhizophoraceae*) in Malaysia: declined evolution meets habitat destruction. *Scientific Reports*, 10(1): 1–12.
- Bahrudin, M. 2018. Patofisiologi Nyeri (Pain), *Saintika Medika*, 13(1): 7.
- Caesario, B., Mustofa, S. & Oktaria, D. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol

95% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Kadar MDA Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley yang Dipaparkan Asap Rokok, *Medula, medical profession journal of lampung*, 9(1): 43-47.

Cahyaningsih, N.K., Satriawati, D.A., Wicaksana, Yulita, S. 2019. Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Jeruk Limau (*Citrus amblycarpa* (Haskk.) Ocshe) Pada Mencit Jantan Galur Balb/C Dengan Metode Hot Plate, *Jurnal Farmasi Udayana*, 36.

Chandra, D. & Fitria. 2019. Formulasi Sediaan Gel, Krim, Gel-Krim Ekstrak Biji Kopi (*Coffea arabica* L.) Sebagai Antiselulit, *Jurnal Ilmiah Farmasi Imelda*, 2(2): 45–50.

Chandra, D., & Rahmah. 2022. Uji Fisikokimia Sediaan Emulsi, Gel, Emulgel Ekstraketanolgoji Berry (*Lyciumbarbarum* L.). *Medfarm: Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 11, 219–228.

Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A.H., Yarnitsky, D. *et al.*, .2017. Neuropathic pain, *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1).

Daud, N.S. & Suryanti, E. 2017. Formulasi Emulgel Antijerawat Minyak Nilam (Patchouli oil) Menggunakan Tween 80 dan Span 80 sebagai Pengemulsi dan HPMC sebagai Basis Gel, *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 3(02): 90–95.

Desiani, E., Mardina, T., Madusari, B., Hidayat, F. 2022. Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Daun Mangrove (*Rhizophora Mucronata* L.) Terhadap Mencit Jantan (*Mus Musculus*) Yang Diinduksi Asam Asetat, *Journal of Pharmacy*, 6(2):307–317.

Deuis, J.R., Dvorakova, L.S. 7 Vetter, I. 2017. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10.

Elgailani, I.E.H. & Ishak, C.Y. 2016. Methods for Extraction and Characterization of Tannins from Some Acacia Species of Sudan, *Pakistan Journal of Analytical & Environmental Chemistry*, 17(1).

Ehoche, E. E. 2021. Formulation , Organoleptic Evaluation , And Acceptability Of Various Teas From Underutilized Nutritious Herbs Compared With Marketed Chinese And Yellow Lipton Tea. 4(1), 51–56.

Elsayed, A.H. & El-Gammal, S.M. 2024. Comparative Study on the Gross Anatomy of Some Abdominal Organs in Albino Rat (*Rattus norvegicus*) and Albino Mouse (*Mus musculus*), *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 80(1): 1.

Eroschenko, V.P. 2017. Atlas Histologi dengan Korelasi Fungsional. edisi ke-13,

Jakarta: EGC. hlm. 314-316.

- Ferraz, C.R., Carvalho, T., Manchope, M., Artero, N., Fattori, V., Casagrande, R, *et al.*, 2020. Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: Mechanisms of action, pre-clinical and clinical data, and pharmaceutical development, *Molecules*.
- Garg, A., Sharma, G., Goyal, A. Ghosh, G., Rath, G., Chandra, S. 2020. Recent advances in topical carriers of anti-fungal agents, *Heliyon*, 6(8).
- Ghadermazi, R., Hamdipour, S., Sadeghi, K., Ghadermazi, R., & Khosrowshahi Asl, A. 2019. Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose—A review. *Food Science and Nutrition*, 7(11): 3363–3377.
- Gupta, R. 2023. Non-pharmaceutical management of chronic pain, *GSC Advanced Research and Reviews*, 16(2):158–165.
- Hadi, A.M. & Irawati, M.H. 2016. Karakteristik Morfo-Anatomi Struktur.
- Halid, N.A. & Saleh, A. 2019. Uji Stabilitas Fisik Ekstrak Etanol Daun Jambu Mete (*Anacardium occidentale L.*) Dalam Formulasi Sediaan Emulgel AntiInflamasi, *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 5(01):48–55.
- Harnis, Z.E. & Murdiani. 2019. Frekuensi Penggunaan Obat Analgesik Pada Pasien Pasca Bedah Sesar di Rumah Sakit Umum Tanjung Pura Kabupaten Langkat Periode Januari Sampai Juni 2018, *Ilmiah Farmasi Imelda*, 2(2):51–58.
- Harnis, Z. E., & Murdiani. 2019. Frekuensi Penggunaan Obat Analgesik Pada Pasien Pasca Bedah Sesar di Rumah Sakit Umum Tanjung Pura Kabupaten Langkat Periode Januari Sampai Juni 2018. *Ilmiah Farmasi Imelda*, 2(2): 51–58.
- Hersila, N., Chatri, M., Vauzia, & Irdawati. 2023. Senyawa Metabolit Sekunder (Tanin) pada Tanaman Sebagai Antifungi. *Jurnal Embrio*, 16–22.
- International Association for the Study of Pain Terminology Working Group. 2020. IASP Revises Its Definition for the First Time Since 1979, *International Association for the Study of Pain*.
- Jaaniste, T., Noel, M., Yee, R. D., Bang, J., Tan, A. C., & Champion, G. D. 2019. Why Unidimensional Pain Measurement Prevails in the Pediatric Acute Pain Context and What Multidimensional Self-Report Methods Can Offer. *Children*, 6(12): 132.
- J Jadhav, H. B., Choudhary, P., Gogate, P., Ramniwas, S., Mugabi, R., Ahmad, Z., Mohammed Basheeruddin Asdaq, S., & Ahmad Nayik, G. 2024. Sonication

as a potential tool in the formation of protein-based stable emulsion – Concise review. *Ultrasonics Sonochemistry*, 107, 106900.

- Jamal, F. 2022. Penilaian dan Modalitas Tatalaksana Nyeri, *Ked. N. Med*, 5(3): 66–73.
- Jayantini, N. L. P. E. P., Ayundita, N. P. T., Mahaputra, I. P. A., Fatturochman, F. D., & Putra, A. A. G. R. Y. 2021. Uji Aktivitas Analgesik Gel Bulung Boni (*Caulerpa Sp.*) Terhadap Mencit Putih (*Mus Musculus*). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 7(1): 27–31.
- Khare, S., Dewangan, R.P. & Kumar, A. 2022. Structure-Activity Relationship of Flavonoids: Recent Updates, in *The Chemistry inside Spices & Herbs: Research and Development*. Bentham Science Publishers, 237–259.
- Kosek, E. 2021. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system, *Pain*, 162(11): 2629–2634.
- Mande, A., Malothu, N., Banadaru, N., & Murthy, T. E. G. K. 2022. Acute Oral Toxicity Studies and Evaluation of Central Analgesic Activity of Various extracts of Leaves of *Rhizophora apiculata*. *Toxicology International*, 29(2): 239–256.
- Marchand, S. (2021). Mechanisms Challenges of the Pain Phenomenon, *Frontiers in Pain Research*, 1.
- Murdiana, H. E., Kristariyanto, Y. A., Kurniawaty, A. Y., Putri, M. K., & Rosita, M. E. 2022. Optimasi Formula Sediaan Krim Beras (*Oryza Sativa L.*) Tipe M / A Dengan Variasi Asam Stearat , Setil Alkohol Dan Trietanolamin. 7(2), 55–63.
- Mustofa, S., Adli, F. K., Wardani, D. W. S. R., & Busman, H. 2022. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun *Rhizophora apiculata* terhadap Kolesterol Total dan Trigliserida *Rattus norvegicus* Galur Sprague Dawley yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kesehatan*. 13(3): 472–478.
- Mustofa, S., Adjeng, A. N. T., Kurniawaty, E., Ramadhita, L., & Tamara, T. 2024. Influence of *Rhizophora apiculata* Barks Extract On Cholesterol, Triglyceride, LDL, and HDL Levels of *Rattus norvegicus* (Sprague Dawley) Fed High- Cholesterol Diet. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 17(1): 396– 400.
- Mustofa, S., & Akbar, M. Y. 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. *Proceedings of the International Conference on Medical Science and Health (ICOMESH)*; 2024 June 5; Bandar Lampung, Indonesia. Atlantis Press.

- Mustofa, S., Alfa, N., Wulan, A. J., & Rakhmanisa, 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): 28–33.
- 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, Bahagia W, Kurniawaty E, Rahmanisa S, Audah KA. 2018. The Effect of Mangrove (*Rhizophora apiculata*) Bark Extract Ethanol on Histopathology Pancreas of Male White Rats Sprague dawley Strain Exposed To Cigarette Smoke. *Acta Biochimica Indonesiana*. 1(1):7–13.
- Mustofa, S., Caesario, B., & Oktaria, D. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Kadar MDA Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley yang Dipaparkan Asap Rokok. *Medical Profession Journal of Lampung*. 9(1): 43– 47.
- Mustofa, S., Ciptaningrum, I., & Zuya, C. S. 2020. Subacute toxicity test of *Rhizophora apiculata* bark extract on liver and pancreas histopathology of rats. *Acta Biochimica Indonesiana*. 3(2): 89–97.
- Mustofa, S., & Dewi, S. N. 2023. *Rhizophora apiculata* Bark Ethanol Extracts Prevent Kidney Damage Caused by Cigarette Smoke in Male Rats. *Sriwijaya Journal Medicine*. 6(1): 17–23.
- Mustofa, S., & Fahmi, Z. Y. 2021. Efek Protektif Kardiovaskular Ekstrak *Rhizophora apiculata* Berbagai Pelarut Pada Tikus yang Dipaparkan Asap Rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 5(1): 7–15.
- Mustofa, S., & Hanif, F. 2019. The Protective Effect of *Rhizophora apiculata* Bark Extract Against Testicular Damage Induced by Cigarette Smoke in Male Rats. *Acta Biochimica Indonesiana*. 2(1): 23–31.
- Mustofa, S., Kurniawaty, E., Rahmanisa, S., dan Oktaria, D. 2017. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*). *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*.
- Mustofa, S., Kurniawaty, E., Rahmanisa, S., dan Audah, K. A. 2016. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Mangrove (*Rhizophora apiculata*). *Prosiding Seminar Nasional*.
- Mustofa, S., & Namdes, F. C. 2024. Pengembangan Riset Terkini Pemanfaatan Tanaman Obat dalam Penemuan Obat Baru dan Mekanismenya dalam Pengobatan Penyakit: Pengembangan Riset Terkini Pemanfaatan Tanaman

Obat dalam Penemuan Obat Baru dan Mekanismenya dalam Pengobatan Penyakit. *Medical Profession Journal of Lampung*. 14(1): 106–112.

- Mustofa, S., & Paleva, R. 2023. A Subacute Toxicity Test of *Rhizophora apiculata* Stem Bark Ethanol Extract on the Number, Motility, and Morphology of Male *Rattus Norvegicus* Spermatozoa. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 6(2): 72–78.
- Mustofa, S., Rahmasari, F. A., Komala, R., & Oktarlina, R. Z. 2024. Pemanfaatan Herbal Medik Indonesia Sebagai Terapi Antibakteri Topikal pada *Acne Vulgaris*. *Jurnal Ilmiah Teknosains*. 10(2):1–13.
- Mustofa, S., & Tarigan, C. Y. 2023. Efek Protektif Ekstrak Kulit Batang Bakau *Rhizophora apiculata* terhadap Kerusakan Histologi Paru *Rattus norvegicus* yang Diinduksi Asap Rokok. *Jurnal Kesehatan*. 14(2): 241-250.
- Mustofa, S., Yuniyanto, A. E., Kurniawaty, E., & Kurniaji, I. 2024. The Effect of Giving Mangrove Leaf Extract (*Rhizophora apiculata*) on the Healing of Burn Wounds in Male White Rats (*Rattus novergicus*) of the Sprague Dawley Strain. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*. 25(19): 571–581.
- Ngernsaengsaruy, C., Chanton, P., Leksungnoen, N., Uthairatsamee, S., & Mianmit, N. 2024. A taxonomic revision of *Rhizophora* L. (*Rhizophoraceae*) in Thailand. *PeerJ*, 12, 1–46.
- Nigra, L. V., Rosari, V., Fitriani, N., & Prasetya, F. 2021. Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences. April 2021, 204–212
- Nwosu, A. D. G., Chukwu, L. C., Onwuasoigwe, O., Nweze, S. O., & Nwadike, K. 2023. Redefining the Role of Analgesic Adjuvants in Pain Management: A Narrative Review. *Indian Journal of Pain*, 37(2): 65–73.
- Patel, B.M., Kuchekar, A.B. & Pawar, S.R. (2021). Emulgel Approach to Formulation Development: A Review, *Biosciences Biotechnology Research Asia*, 18(3): 459–465.
- Patel, P.K., Sahu, J. & Chandel, S.S. 2016. A Detailed Review on Nociceptive Models for the Screening of Analgesic Activity in Experimental Animals, *International Journal of Neurologic Physical Therapy*, 2(6): 44–50.
- Pinzon, R.T. (2016). *Pengkajian Nyeri*. Betha Grafika Yogyakarta, hlm. 2-4.
- Prasetyaningrum, E. & Wahyu, A. 2020. Pola Penggunaan Obat Analgetik Non Opioid Pada Masyarakat Desa Limbangan Kabupaten Kendal, *Jurnal Farmasi & Sains*, 1(1): 72–76.
- Priani, S. E., Permana, R. A., Nurseha, M., & Aryani, R. 2021. Pengembangan

Sediaan Emulgel Antioksidan dan Tabir Surya Mengandung Ekstrak Kulit Buah Cokelat (*Theobroma cacao* L). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(3): 264.

Puspitasari, A.D. & Setyowati, D.A. 2019. Evaluasi Karakteristik Fisika Kimia dan Nilai SPF Sediaan Gel Tabir Surya Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L), *Jurnal Pharmascience*, 5(2).

Rahayu, S., Rozirwan, R. & Purwiyanto, A.I.S. 2019. Daya Hambat Senyawa Bioaktif Pada Mangrove *Rhizophora* Sp. Sebagai Antibakteri Dari Perairan Tanjung Api-Api, Sumatera Selatan, *Jurnal Penelitian Sains*, 21(3):151.

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., *et al.* 2020. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982.

Ramalingam, V. & Rajaram, R. 2018. Enhanced antimicrobial, antioxidant and anticancer activity of *Rhizophora apiculata*: An experimental report, 3 *Biotech*, 8(4):1–13.

Ratnapuri, P.H., Haitami, F. & Fitriana, M. 2019. Stabilitas Fisik Sediaan Emulgel Ekstrak Etanol Daging Buah Limpasu (*Baccaurea lanceolata* (Miq.) Müll. Arg.), *Jurnal Pharmascience*, 6(2): 8.

Rinaldi, Fauziah, F. & Zakaria, N. 2021. Studi formulasi sediaan gel ekstrak etanol serai wangi (*Cymbopogon nardus* (L.) Randle) dengan basis HPMC', *Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*, 1(1): 33–42.

Roodbari, N. H., Badiiei, A., Soleimani, E., & Khaniani, Y. 2016. Tweens demulsification effects on heavy crude oil/water emulsion. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S806–S811.

Salsabila, D. 2018. Penetapan sifat adhesif dan daya sebar dalam formulasi semisolid. *Jurnal Ilmiah Farmasi*.

Safitri, F.I., Nawangsari, D. & Febrina, D. 2021. Overview: Application of Carbopol 940 in Gel, in *Proceedings of the International Conference on Health and Medical Sciences (AHMS 2020)*. Paris, France: Atlantis Press.

Sawu, S.D., Wibowo, W. & Irawan, F.E.O. 2025. Aktivitas Analgesik Topikal Gel Ekstrak Etanol 70% Daun Mint (*Mentha piperita*) pada Mencit Putih (*Mus musculus*) dengan Metode Hot Plate, *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 11(1): 48–57.

Sayuti, N.A. 2015. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.), *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5(2): 74–82.

- Septiani, A.N. & Fitriyani, F. 2025. Formulasi, Uji Sifat Fisik, Uji Stabilitas, dan Uji Aktivitas Antioksidan Gel Ekstrak Kulit Nanas (*Ananas comosus* (L) Merr.), *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1): 1–6.
- Sherwood, L. 2016. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. 8th edn. Jakarta: EGC. hlm. 203-204.
- Sinko, P. J. 2016. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Shintyawati, D., Widiastuti, R. & Sulistyowati, R. (2024). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Emulgel Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Sebagai Tabir Surya, *Forte Journal*, 4(1): 01–12.
- Silva-Correa, C. R., Villarreal-La Torre, V. E., Cruzado-Razco, J. L., Sagástegui-Guarniz, W. A., González-Blas, M. V., González-Siccha, A. D., *et al.* 2021. Antioxidant and hepatoprotective activity of ethanol extract of *annona cherimola* mill. On paracetamol-induced liver toxicity in rats, *Pharmacognosy Journal*, 13(4): 874–882.
- Silva-Santana, G., Aguiar-Alves, F., Silva, L. E., Barreto, M. L., Silva, J. F. R., Gonçalves, A., Mattos-Guaraldi, A. L. *et al.* 2019. Compared Anatomy and Histology between *Mus musculus* Mice (Swiss) and *Rattus norvegicus* Rats (Wistar).
- Singh, P., & Sharma, M. 2019. Organoleptic Evaluation of Product Developed from Pomegranate Flower for Liver Disease. 2–4.
- Vanpariya, F., Shiroya, M. and Malaviya, M. 2021. Emulgel : A Review, 10(3): 847–852.
- Voigt, R. 2018. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi (terjemahan bahasa Indonesia)*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Wang, T., Li, Q. & Bi, K. 2018. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(1): 12–23.
- Wardina, A.M., Mustofa, S. & Malarangeng, A.N.T.A. 2023. Review Article: Potensi *Rhizophora apiculata* Sebagai Fitofarmaka, *Medula*, 13(2): 137–146.
- Wardoyo, A.V. & Zakiah Oktarlina, R. 2019. Literature Review Tingkat Pengetahuan Masyarakat Terhadap Obat Analgesik Pada Swamedikasi Untuk Mengatasi Nyeri Akut, *Association Between the Level of Public Knowledge Regarding Analgesic Drugs And Self-Medication in Acute Pain*, 10(2): 156–160.

- Yulia, W. & Leilani, I. 2019. Populasi *Rhizophora apiculata* BI Di Hutan Mangrove Teluk Buo Padang Sumatera Barat, *Rxiv*, September(1): 1–9.
- Yusuf, M.M.R.A.-G., Rorrong, Y. Y. A., Badaring, D. R., Aswanti, H., MZ, S. M. A., Nurazizah, Dzalsabila, A., *et al.* 2022. Percobaan Memahami Perawatan Dan Kesejahteraan Hewan Percobaan, Jurusan Biologi FMIPA Prgram Studi Biologi.
- Zeng, H., 2020. A Study on Aroma and Color Stability in Polymeric Emulgels. *Journal of Applied Polymer Science*.