

**PENGARUH PERBEDAAN SURFAKTAN KRIM  
ASAM MEFENAMAT TERHADAP SIFAT FISIKA  
DAN KIMIA PADA AKTIVITAS ANTIINFLAMASI  
SECARA *IN VIVO***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan**

**Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh

★ ★ ★ ★ ★  
**SITA AMINAH**

**21901102030**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

**2024**

## RINGKASAN

**Sita Aminah.** Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 24 February 2024  
Pengaruh Perbedaan Surfaktan Krim Asam Mefenamat Terhadap Sifat Fisika Dan Kimia Pada Aktivitas Antiinflamasi Secara *In Vivo*

**Pembimbing 1:** Ike Widyaningrum. **Pembimbing 2:** Andri Tilaqza

**Pendahuluan:** Inflamasi merupakan respon sistem imun penting bagi kesehatan terhadap rangsangan yang berbahaya. Inflamasi yang sering terjadi adalah osteoarthritis (OA). Terapi OA yang umum digunakan yaitu NSAID rute oral tetapi jika digunakan dalam jangka panjang mengakibatkan efek samping. Oleh karena itu perlu pengembangan NSAID rute topikal. Tujuan penelitian ini yaitu untuk membandingkan perbedaan surfaktan kationik dan nonionik dalam sediaan krim asam mefenamat terhadap aktivitas antiinflamasi.

**Metode:** Pengujian ini dilakukan uji sifat fisika (homogenitas, daya sebar, organoleptis, uji viskositas) dan uji kimia (pH). Penelitian ini menggunakan tikus jantan sebanyak 24 ekor dibagi menjadi 4 kelompok (basis krim kationik, basis krim nonionik, krim asam mefenamat kationik dan nonionik) dan tiap kelompok berjumlah 6 ekor. Induksi inflamasi pada telapak kaki tikus menggunakan karagenan. Pengujian aktivitas antiinflamasi dilakukan dengan mengukur tebal edema kaki tikus menggunakan jangka sorong setiap 1 jam selama 6 jam.

**Hasil:** Hasil sediaan krim asam mefenamat pada uji organoleptis yaitu memiliki konsistensi semisolid, berwarna putih dengan arom khas. Pengujian homogenitas semua sediaan homogen. Pengujian viskositas mendapatkan nilai krim kationik (192,4 mPas) dan untuk krim nonionik (147,2 mPas). Derajat keasaman pH mendapatkan nilai rata rata krim kationik ( $7,60 \pm 0,024$ ) dan krim nonionik ( $4,64 \pm 0,032$ ). Pengujian daya sebar krim kationik dan krim nonionik Formula TB, B1, B2 menghasilkan rata rata tertinggi B2. Aktivitas antiinflamasi krim asam mefenamat kationik dan nonionik ( $p > 0,05$ ) tidak memiliki perbedaan bermakna.

**Kesimpulan:** Hasil penelitian krim asam mefenamat kationik dan nonionik dapat menurunkan aktivitas antiinflamasi dengan hasil Analisa statistik ( $p > 0,05$ ) artinya tidak berbeda makna

**Kata Kunci:** Asam mefenamat, krim, surfaktan, inflamasi, osteoarthritis, *kruskal-wallis*, *mann-whitney*

## SUMMARY

**Sita Aminah.** Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, February 24, 2024 Effect of Different Surfactants of Mefenamic Acid Cream on Physical and Chemical Properties on Anti-inflammatory Activity in Vivo

**Advisor 1:** Ike Widyaningrum. **Advisor 2:** Andri Tilaqza

**Introduction:** Inflammation is the immune system's response to harmful stimuli and is a vital defence mechanism for health. (OA). OA therapy generally uses oral route NSAIDs which, if used over a long period of time, cause side effects. The aim of this study is to compare the differences between cationic and nonionic surfaces in the preparation of mefenamate cream to anti-inflammatory activity.

**Method:** These tests are physics tests (homogeneity, uniformity, organoleptic, viscosity tests) and chemical tests. (pH). Then a test of anti-inflammatory activity was performed which measured the thickness of the edema using the spindle range. The study used 24 male mice divided into 4 groups (cationic cream base, nonionic cream basis, cationic acid mefenamate cream and nonionics cream base) each of 6 groups. Measurements are done every 1 hour for 6 hours and then analyzed using kruskal-wallis continued mann-whitney

**Results:** The results of the preparation of the mefenamate cream on the organoleptic test is that it has a semi-solid consistency, white with a distinctive aroma. Test homogeneity of all homogeneous preparations. Viscosity testing obtained the value of cationic cream (192.4 mPas) and for nonionic cream (147,2 mPas). The pH level obtained average mean values of cationic cream ( $7.60 \pm 0.024$ ) and nonionic Cream ( $4.64 \pm 0.032$ ). Testing the strength of a bar of cations and nonions Formula TB, B1, B2 yielded the highest average B2. The anti-inflammatory activity of Cationic and Nonionic Acid Mefenamate Cream ( $p > 0.05$ ) had no meaningful difference.

**Conclusion :** Research results of cationic and non-ionic mefenamate acid creams can decrease anti-inflammatory activity with statistical analysis results ( $p > 0.05$ ) means there is no difference in meaning

**Keywords:** Mefenamic acid, creams, surfactants. inflammation, osteoarthritis, *kruskal-wallis, mann-whitney*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Inflamasi adalah suatu respons protektif normal terhadap luka jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, zat kimia yang merusak, atau aktivitas mikrobiologik. Ciri khas dari inflamasi adalah kemerahan (rubor), panas (kalor), pembengkakan (edema), nyeri (dolor), dan gangguan fungsi jaringan (fungsi laesa) (Price *et al.*, 2000). Begitu banyak penyakit yang melibatkan proses inflamasi di dalam tubuh seperti infeksi saluran pernafasan, dermatitis, asma, diabetes melitus, hepatitis, tumor dan kanker (Depkes, 2013). Salah satu penyakit inflamasi yang sering terjadi adalah osteoarthritis (OA).

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif dan kronis yang ditandai dengan gejala klinis akibat gangguan pada jaringan sendi. Hal ini disebabkan oleh kerusakan tulang rawan sendi yang menyebabkan rasa sakit, bengkak, dan kekakuan di sekitar sendi (Jang *et al.*, 2021). Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2018 prevalensi penderita osteoarthritis didunia mencapai 240 per 100.000 orang tiap tahun dan di Indonesia meningkat seiring bertambahnya usia, yaitu pada individu berusia <40 tahun sebesar 5%, usia 40-60 tahun sebesar 30%, dan pada usia > 61 tahun sebesar 65. Pada umumnya terapi OA menggunakan obat - obatan kimia seperti *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID).

NSAID merupakan kelompok obat yang digunakan untuk mengurangi peradangan, meredakan nyeri (Singh *et al.*, 2015). Salah satu jenis obat NSAID yang banyak digunakan adalah asam mefenamat sebagai suatu senyawa analgesik,

asam mefenamat digunakan untuk meredakan nyeri akibat reumatik, cedera jaringan lunak, dan kondisi nyeri pada otot rangka (Roberts, 2008). Asam mefenamat merupakan asam fenilntranilat yang mengalami N-substitusi. Senyawa fenamat mempunyai sifat anti radang, antipiretik dan analgesik (Goodman dan Gilman, 2008). Asam mefenamat adalah obat yang di klasifikasikan sebagai obat BCS kelas II (kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi) yang di gunakan secara oral untuk pengobatan osteoarthritis (Khuranaa, 2013). Penggunaan obat asam mefenamat secara berlebih akan mengakibatkan gastritis. Oleh karena itu, perlu pengembangan dengan rute topikal untuk meminimalisir efek samping gastrointestinal asam mefenamat secara oral dan untuk memberikan kadar obat yang relative konsisten di tempat aplikasi untuk waktu yang lama (Kaur *et al.*, 2014).

Rute topikal merupakan pemberian obat secara lokal dengan cara mengoleskan obat pada permukaan kulit atau membran area mata, hidung, lubang telinga, vagina dan rectum (Pratiwi, 2015). Kelebihan rute topikal adalah kemudahan dalam penggunaannya sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam penggunaannya. Selain itu, rute topikal memberikan keunggulan tersendiri dalam pengobatan terlokalisir (Nicolas *et al.*, 2011). Diketahui belum ada penelitian dengan bentuk sediaan semisolida bahan aktif asam mefenamat terutama untuk sediaan krim. Krim merupakan sediaan yang mengandung fase minyak dan fase air. Fase air merupakan komponen yang akan meningkatkan hidrasi dari membrane dimana sediaan krim mengandung fase air lebih kecil daripada emulgel sehingga krim terserap lebih lama dibandingkan dengan emulgel (Maulida, 2010). Kelebihan krim sendiri yaitu kemampuan penyebarannya yang baik pada kulit, memberikan

efek dingin karena lambatnya penguapan air pada kulit dan mudah dicuci dengan air (Yanhendri, 2012).

Krim merupakan sediaan yang memiliki 2 fase yang tidak saling bercampur maka diperlukan adanya surfaktan yang berfungsi sebagai emulgator untuk menurunkan tegangan permukaan. Terdapat beberapa jenis surfaktan, akan tetapi surfaktan yang umum digunakan adalah surfaktan kationik dan nonionik. Surfaktan non ionik tidak bermuatan, memiliki aktivitas permukaan yang lebih tinggi dibandingkan surfaktan kationik, lebih kompatibel dengan berbagai jenis bahan, dan surfaktan nonionik lebih mudah terdegradasi secara biologis dibandingkan kationik. (Yuan *et al.*, 2015). Sedangkan untuk kationik sendiri yaitu surfaktan yang bermuatan positif yang mempunyai keunggulan yaitu cenderung memiliki tegangan yang lebih rendah daripada nonionik, lebih kompatibel dengan material bermuatan negatif, tetapi kationik memiliki biodegradabel yang lebih rendah (Mittal, 2014). Kombinasi surfaktan pada nonionik menggunakan tween 80 dan span 80 sedangkan pada kationik menggunakan asam stearate dan TEA. Pada surfaktan nonionik memiliki keseimbangan lipofilik dan hidrofilik dalam molekulnya sedangkan pada surfaktan kationik merupakan bahan pengemulsi yang baik (Esumi K, 2015)

Berdasarkan pemaparan di atas pada penelitian ini akan dilakukan formulasi sediaan krim asam mefenamat dengan menggunakan jenis golongan surfaktan yang berbeda. Selanjutnya akan dilakukan evaluasi mutu sediaan krim asam mefenamat meliputi organoleptis, homogenitas, uji daya sebar, uji pH dan lain - lain. Selain itu, akan dilanjutkan dengan pengujian secara in Vivo dengan metode Paw edema.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan pada sediaan krim asam mefenamat dengan menggunakan jenis surfaktan kationik dan surfaktan nonionik terhadap mutu fisik (organoleptis, homogenitas, daya sebar, dan viskositas), dan mutu kimia (pH)?
2. Apakah terdapat perbedaan potensi anti inflamasi terhadap sediaan krim dengan perbedaan kationik dan nonionik asam mefenamat metode *in vivo*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan antara lain:

1. Untuk mengetahui perbedaan pada sediaan krim surfaktan kationik dan surfaktan nonionik terhadap karakterisasi fisik (organoleptis, homogenitas, daya sebar, dan viskositas) dan kimia (uji pH)
2. Untuk mengevaluasi pengaruh surfaktan nonionik dan surfaktan kationik terhadap sifat fisik (organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar, dan viskositas) dan kimia (uji pH) sediaan krim asam mefenamat metode *in vivo*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Dengan dilakukan penelitian mengenai pembuatan sediaan krim asam mefenamat yang menggunakan perbedaan surfaktan kationik dan surfaktan nonionik, didapatkan informasi mengenai sediaan krim yang baik dengan melakukan pengamatan sifat fisika (organoleptis, homogenitas, daya sebar, dan viskositas) dan kimia (pH).

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis golongan surfaktan yang optimal untuk membuat sediaan krim asam mefenamat. Krim surfaktan kationik

dan nonionik yang optimal dapat menunjukkan sifat dan kimia krim asam mefenamat yang baik.





## BAB VII

### PENUTUP

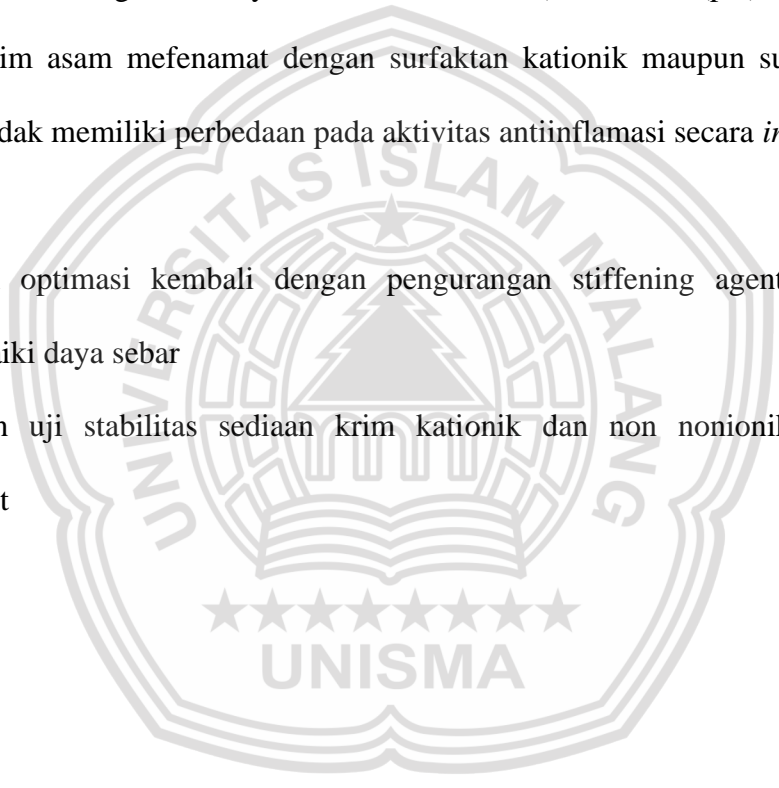
#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Pada sediaan krim asam mefenamat dengan surfaktan kationik dan surfaktan nonionik memiliki perbedaan yang signifikan terhadap karakteristik fisik (organoleptis, homogenitas, daya sebar dan viskositas) dan kimia (pH)
2. Sediaan krim asam mefenamat dengan surfaktan kationik maupun surfaktan nonionik tidak memiliki perbedaan pada aktivitas antiinflamasi secara *in-vivo*.

#### 7.2 Saran

1. Dilakukan optimasi kembali dengan pengurangan stiffening agent untuk memperbaiki daya sebar
2. Dilakukan uji stabilitas sediaan krim kationik dan non nonionik asam mefenamat



## DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkhaleq L. A., Assi M., Abdullah R, 2018, *The Crucial Roles of Inflammatory Mediators in Inflammation: A Review*, Vet World, Volume 11 (5), pp. 627-635.
- Afifah, E. R. (2013). Studi pada pasien osteoarthritis usia lanjut di instalasi rawat jalan rumah sakit dr. H Koesnadi Bondowoso.
- Ananthapadmanabhan, K. P. (2019). *Amino-acid Surfactants in Personal Cleansing*. Tenside Surfactants Detergents, 56(5), 378-386.
- Anief, M. 2015. Farmasetika. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Ansel H.C., Popovich N.G. and Allen L. V., 2011, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Journal of Chemical Information and Modeling, 9, 160.
- Ansel, H.C., 2008. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi: Beberapa Macam Preparat: Tinktur, Ekstrak encer, Ekstrak Air, Amonia, Asam Encer, Spirtus, dan Radio farmasi, Edisi 4, Jakarta., UI Press, p. 607-608.
- Aria. M., Verawati, A. Arel dan Monika. 2015. Uji Efek Antiinflamasi Fraksi Daun Piladang (*Solenostemonscutellarioides* (L.) Cood) terhadap Mencit Putih Betina. Scientia, 5(2): 84-91.
- Aryantini, D., Kristianingsih, I., dan Kurniawati, E. 2020. Sifat Fisik dan Uji Iritasi Akut Dermal Soothing Gel Kombinasi Lidah Buaya dan Buah Naga. 9 (1): 7±13.
- Bagiana, K. I., Suwarni, Inayah. 2015. Optimasi Tween 80 Dan Span 80 Dalam Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Iler (*Coleus Atropurpureus* (L) Benth)

Dan Aktivitas Antibakteri *Staphylococcus Aureus* Atcc 25923. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi, Semarang.

Bono, A., Anisuzzaman, S.M., dan Mariapan W. 2012. *Effect of Process Conditions on the Gel Viscosity and Gel Strength of Semi-Refined Carrageenan (SRC)*. Jurnal of King Soud University. Universiti Malaysia Sabah (UMS), 88400 Kota Kinabalu, Sabah, Malaysia.

Brandt, KD., Doherty, M., Lohmander, LS. 2013. *Osteoarthritis*. 2nd ed. Oxford University Press. New York hal: 299-308.

Carrillo J. L., Garcia F. P. 2017. Coronado et al. *Physiology and Pathology of Innate Immune Response Against Pathogens*, In: *Physiology and Pathology of Immunology*. Intechopen. 99-134.

Corwin, Elizabeth J. 2018. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.

Denton, P. dan Rostron, C. 2013. *Pharmaceutics the science of medicine design*. Oxford University Press

Departemen Kesehatan RI, 1979. *Farmakope Indonesia, Edisi III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 6-7.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013, *Farmakope Herbal Indonesia*. Edisi I, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.

Departemen Kesehatan RI, 2014. *Farmakope Indonesia, Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 4-5, 107, 286-288, 488-489, 515,771, 1061, 1082.

- Edy, H.J., Marchaban., S. Wahyuono., A.E. Nugroho. 2016. Formulasi dan Uji Sterilitas Hidrogel Herbal Ekstrak Etanol Daun Tagetes erecta L. *Pharmac.* 5(2): 9-16.
- Erwiyani, A.R., Destiani, D. dan Kabelen, S.A. (2018). Pengaruh Lama Penyimpanan Terhadap Sediaan Fisik Krim Daun Alpukat (*Persea Americana* Mill) dan daun sirih hijau (*Piper betle* Linn). *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, Volume 1(1): 23-29
- Esumi, K. (2015). *Toxicology and Risk Assessment: A Comprehensive Introduction*. John Wiley & Sons.
- Fainerman, V. B. (Ed.). (2014). *Surfactants at the Liquid-Liquid Interface* (Vol. 20). Springer.
- Fatmawati, A., Ermina P., dan Michrun, N. 2012. *Sains dan Teknologi Kosmetik*. Makassar.
- Felson, D.T., 2008. Osteoarthritis. Dalam: Fauci, A., Hauser, L.S., Jameson, J.L., Ed. *HARRISON's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition*. New York, United States of America. McGraw-Hill Companies Inc.: 2158-2165.
- Futatsugi, T., & Surgery, O. (2009). Optimasi HPMC Sebagai Gelling Agent Dalam Formula Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) *Arikumalar*. 719–720.
- Gergio Feriadi. 2013 “Formulasi Krim Ekstrak Etanol Daun Lamun (*Syringodium isoetifolium*),” *J. Ilmu. Farmasi, Universitas Sam Ratulangi*, vol. 2, no. 02, pp. 8–13.

- Goodman dan Gilman. 2008. Dasar Farmakologi dan Terapi, Volume satu, Edisi kesepuluh, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Goodman dan Gilman. 2017. Manual Farmakologi dan Terapi, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Goodman and Gilma. 2018, Manual Farmakologi dan Terapi, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Gustavo, V., dan Canovas B. 2015. Food Powders: Physical Properties, Processing and Functionality. Springer Publisher. Texas
- Gusti, Mulyani. S, Suhendra, L. Pengaruh Nilai Hydrophile-Liphophile Balance (HLB) dan Jenis Ekstrak terhadap Karakteristik Krim Kunyit-Lidah Buaya (*Curcuma domestica* Val.- *Aloe vera*) Program Studi Teknologi Industri Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Udayana
- Hasruddin dan Pratiwi, N. 2015. Mikrobiologi Industri. Bandung: Alfabeta.
- Hidayat R, Suryana BPP, Wijaya LK, Ariane A, Hellmi RY, Adnan E. 2015. Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid (Rheumatoid Arthritis Diagnosis and Management) Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 1–80.
- Huczko, S.J.R., 2019. Histofisiologi Kulit. J. Biomedik 5, 12–20.
- Indriani, S., 2021. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.), Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia. 11(1): 13 – 17.
- James-Smith, M. A., Hellner, B., Annunziato, N., & Mitragotri, S. (2011). Effect of Surfactant Mixtures on Skin Structure and Barrier Properties. *Annals of biomedical engineering*, 39(4), 1215-1223.

- Jang, S., Lee, K., & Ju, J. H. (2021). Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 1– 15. <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>
- Juliani Rosman., Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Tabir Surya Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum Sanctum L.*) Program Study Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Alauddin, Semarang, Indonesia
- Juwita, Anisa Puspa., Yamlean, Paulina V.Y., dan Edy, Hosea Jaya. 2013. “Formulasi Krim Ekstrak Etanol Daun Lamun (*Syngodium isoetifolium*)”. *Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*. (2): 8-12.
- Kalim, H., dan Wahono, C. S. 2019. *Penyakit Sendi Degeneratif Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: UB Press.
- Katzung, B.G. 2011. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., dan Trevor, A.J. 2012. *Basic dan Clinical Pharmacology*. Edisi ke-12. New York: McGraw Hill Medical.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., dan Trevor, A.J. 2018. *Basic dan Clinical Pharmacology*. Edisi ke-12. New York: McGraw Hill Medical.
- Kaur et al. 2014. *Isolation and Characterization of Antibiotic Producing Microorganisms from Soil Samples of Certain Area of Punjab Region of India*. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2014; 6(4): 312- 315.

- Khangar B, Mallya V, Khurana N, Sachdeva P, Kashyap S. 2013. Incidence of oral lichen planus in perimenopausal women. *J Midlife Health*. 9:185-190.  
doi: [10.4103/jmh.JMH](https://doi.org/10.4103/jmh.JMH)
- Khurana, S., Jain, N.K., Bedi, P.M.S., 2013. Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: Physico- chemical, mechanisc
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. 1995. *Robbins and cotran pathologic basis of disease.7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.* p. 48-85  
<http://robbinspathology.com>.
- Kurniasih. 2016. Formulasi Sediaan Krim Tipe M/A Ekstrak Biji Kedelai (*Glycine max* L): Uji Stabilitas Fisik dan Efek Pada Kulit. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.
- Kusuma, T. M., Azalea, M., Septie Dianita, P., & Syifa, N. 2018. Pengaruh Variasi Jenis Dan Konsentrasi Gelling Agent Terhadap Sifat Fisik Gel Hidrokortison. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. 4(1): 44-49.
- Leopoldino A, Gc M, Ph F, Mb P, Aj M, Dj H. 2019 Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2):1–51.
- Lubis, E.S& Reveny, J., 2012. Pelembab Kulit Alami Dari Sari Buah Jeruk Bali [Citrus maxima (Burm.) Osbeck Natural Skin Moisturizer From Pomelo Juice Citrus maxima (Burm.) Osbeck. *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, 1(2), pp.104–111.
- Ma, Joseph K.H. dan Hadzija, B.W. 2013. *Basic physical Pharmacy*. Chennai: William Brottmiller. Hal. 354-355

- Maulida, A. N. (2010). Uji Efektivitas Krim Ekstrak Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val.) sebagai Tabir Surya secara In Vitro.
- McEvoy, G. K., 2011. *AHFS Drug Information Essential*. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, Maryland.
- Meyla C.M. Pratasik, P. V. (2019). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Sesewanua (*Clerodendron squamatum* Vahl.) Pharmacon.
- Mitchell R., Kumar V., Abbas A. K. 2015, Inflammation and Repair, In: Robbins and Cotran Pathologic Basis Of Disease, Philadelphia: Elsevier Saunders, pp.31-40.
- Mittal, K. L. (2014). Micellization, Solubilization, and Microemulsions. CRC Press.
- Monica, W.S., Mahatmi, H. & Besung, K., 2016. Pola Resistensi *Salmonella typhi* yang Diisolasi dari Ikan Serigala (*Hoplias malabaricus*) terhadap Antibiotik. *Jurnal Ilmu Kesehatan Hewan*, 1(2), pp.64–69
- Muniroh, L., Martini, S., Nindya, T. S., & Solfaine, R. (2021). Curcuma Domestica Volatile Oil (*Curcuma domestica*, Val) as Anti Inflammation Agent on Gout Arthritis Patient with High Purin Diet. *Makara Journal of Health Research*, 14(2).
- Mudhana, R. A, Pujiastuti, A. 2021. Pengaruh Trietanolamin Dan Asam Stearat Terhadap Mutu Fisik Dan Stabilitas Mekanik Krim Sari Buah Tomat. Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo.
- Murdiana, E.H., Kristariyanto, A.Y., Kurniawaty, Y.A., Putri, K. M., Rosita, E.M. 2022. Optimasi Formula Sediaan Krim Beras (*Oryza Sativa. L*) Tipe M/A



dengan Variasi Asam Stearat, Cetyl alcohol dan Trietanolamin. Program Study Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Kristen Immanuel, Yogyakarta, Indonesia

- Mutschler, Ernst. 2011. *Dinamika Obat* edisi 5. Bandung. ITB.
- Myers D. 2006. *Surfactant Science and Technology* (3rd ed). United States of America: Wiley Interscience A John Wiley & Sons, Inc., Publication.
- Nicolas JF. (2011) Review Article: Pathophysiology of Allergic and Irritant Contact Dermatitis. *Eur J Dermatol*.
- Nisya, F. N., Prijono, D., & Nurkania, A. 2017. *Application of Diethanolamide Surfactant Derived from Palm Oil to Improve the Performance of Biopesticide from Neem Oil*. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 65(1).
- Noor, Helmi Z. 2012. *Buku Ajar Gangguan Muskuloskeletal*. Salemba Medika. Jakarta.
- Nurlely, 2021. Uji Karakterisasi Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Krinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan Variasi Karbopol dan HPMC. Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan.
- Octasari, P. M., & Ayuningtyas, F. (2016). Anti-inflammatory Effect of cream and ointment from 2,5- bis- (4-Nitrobenzilidine) cyclopentanone against Edema in Mice Induced by Formalin. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1(2), 102. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v1i2.1942>.

- Persson MSM, Stocks J, Walsh DA, Doherty M, Zhang W. 2018. The relative efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and capsaicin in osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*.26(12):1575–82.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA). (2014). Rekomendasi IRA untuk Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis. Jakarta: IRA.
- Pratiwi. 2015. Evaluasi Mutu Fisik Sediaan Krim Hidrokortison Generik dan Generik Berlogo. *Jurnal Para Pemikir* Volume 7 Nomor 2 Juni 2015.
- Price S. A., & Wilson, L. M. (2000). Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Edisi 6, Indonesia: Penerbit buku kedokteran EGC.
- Puente, B. De la, Romero-Alejo, E., Vela, J.M., Merlos, M., Zamanillo, D., dan Portilo-Salido, E. 2015. “Changes in Saccharin Preference Behavior as a Primary Outcome to Evaluate Pain and Analgesia in Acetic Acid-Induced Visceral Pain in Mice.” *Journal Of Pai Research*.
- Rahmatullah, S., Slamet., Ningrum, W.A., Dewi, N.K. 2020. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Sebagai Antiseptik Tangan Dengan Variasi Basis Karbopol 940 dan TEA. *Chmk Pharmaceutical Scientific Journal*, vol 3 (3).
- Riski, R., dan Sami, F, J. 2016. Formulasi Krim Anti Jerawat Dari Nanopartikel Kitosan Cangkang Udang Windu (*Penaeusmonodon*), *JF FIK UINAM*. 3(4). 153-161.
- Rivai, H., Misfadhila, S., & Sari, L. K. (2019). Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Kandungan Kimia dari Ekstrak Heksan, Aseton, Etanol dan Air dari Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val). 1–16.

- Robbins dan Kumar. 1995. Buku Ajar Patologi 1. Edisi 4. Jakarta. EGC. 290- 293
- Robert L. & Morrow, J.D. 2008. Senyawa Analgesik-Antipiretik dan Antiradang serta Obat-obat yang digunakan dalam Penanganan Pirai dalam buku Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi vol. 1 edisi 10. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Robert L. & Morrow, J.D. 2015. Senyawa Analgesik-Antipiretik dan Antiradang serta Obat-obat yang digunakan dalam Penanganan Pirai dalam buku Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi vol. 1 edisi 10. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Roberts, M. 2013, Mekanisme Aksi Antiinflamasi. [www. Thecalgaryguide.com](http://www.Thecalgaryguide.com)
- Rochmatia, S. 2023. Pengaruh Perbedaan Bentuk Sediaan Emulgel Dan Krim Asam Mefenamat Terhadap Aktivitas Antiinflamasi Secara *In Vivo*. Program Study Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Malang, Indonesia
- Rosen, M. J., & Kunjappu, J. T. (2012). *Surfactants and Interfacial Phenomena* (4th ed.). Wiley.
- Rowe, R.C. *et al.* 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed, The Pharmaceutical Press, London.
- Santoso, S.D., Suryanto, I., 2018. Komparasi Efek Pemberian Minyak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Dengan Minyak Zaitun (*Olea europea*) Terhadap Penurunan Glukosa Darah Pada Mencit (*Mus musculus*) Strain Balb/c. *J. SainHealth* 1, 36.

- Sari, Amelia, Maulidya, Amy. (2019). Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma Longa* Linn) Poltekkes Kemenkes Aceh, Lampeneurut, Aceh Besar. *SEL* Vol. 3 No 1 Juli 2016: 16-23
- Selviani, I. (2018). Penatalaksanaan Fisioterapi Pada Kasus Osteoarthritis Genue Bilateral Dengan Intervensi Neuromuskuler Taping Dan Strengthening Exercise Untuk Meningkatkan Kapasitas Fungsional. Pekanbaru: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Abdurrah. 1 (2)., 39-41.
- Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y., De, B., 2010. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International journal of pharmaceutical sciences review and research* 3, 91–100.
- Setyawati, N., Anindya, A. L., Adi, A. C, Rachmawati, H. 2019. Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Nanoemulsi Vitamin A. *Media Gizi Indonesia*. 14(1): 1-13.
- Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., McAlindon, T. (2015). American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 68(1), 1–25.
- Sinko, Patrick J. 2012. *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika Martin*, Edisi ke 5. Alih bahasa: Joshita Djajadisastra, Amalia H. Hadinata, Jakarta: EGC.
- Siswandono dan Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal*, Edisi 2, 228-232, 234, 239, Airlangga University Press, Surabaya.
- Soenarto, 2014, *Inflamasi*, In: Siti Setiati, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi IV Jilid 1, Jakarta: Interna Publishing, pp. 93-108.

- Solans, C., & Solé, I. (2012). *Nanoemulsions: Formulation, Applications, and Characterization*. CRC Press.
- Spance, S. 2012. Patofisiologi Osteoarthritis. [www. Thecalgaryguide.com](http://www.Thecalgaryguide.com)
- Sriamornsak, P., Limmatvapirat, S., Piriyaprasarth, S., Mansukmanee, P., & Huang, Z. (2015). A new self-emulsifying formulation of mefenamic acid with enhanced drug dissolution. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(2), 121-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.10.003>.
- Sukmawati, A., Laeha, N., Suprpto. (2019). Efek gliserin sebagai humektan terhadap sifat fisik dan stabilitas vitamin c dalam sabun padat Surakarta: *Pharmaccon: Jurnal Farmasi Indonesia*.
- Suralkar, Aupama A. 2008. In - *Vivo Animal Models For Evaluation of Antiinflammatory Activity*. Vol.6, Article Review, Issue 2.
- Sweetman, S. C., 2019. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press. Arsin, A. A. *Malaria di Indonesia*.
- Tjay, T.H & Rahardja, K., 2007, *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Tsabitah, et al., (2020). Optimasi Carbomer, Propilenglikol, dan Trietanolamin Dalam Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*). *Majalah Farmaseutik*, 16(2), 111–118.
- Turner, A. 2015. Generation Z: Technology and Social Interest. *The Journal of Individual Psychology*, 71, 103-113.
- Verkleij, S., Luijsterburg, P., Willemsen, S., Koes, B., Bohnen, A., dan BiermaZeinstra, S. 2011. Effectiveness of Diclofenac Versus Paracetamol

- in Knee Osteoarthritis: A Randomised Controlled Trial in Primary Care. *Br J Gen Pract.* 65(637):530-7.
- Wahyuni, S., Hambali, E dan Marbun, B.T.H., 2016. Esterifikasi Gliserol dan Asam Lemak Jenuh Sawit dengan Katalis MESA. *Jurnal Teknologi Industri Pertanian Institut Pertanian Bogor, Bogor.*
- Wijaya, B.A., Citraningtyas, G., Wehantouw, F. (2015). Potensi Ekstrak Etanol Tangkai Daun Talas (*Colocasia esculenta* (L) Sebagai Alternatif Obat Luka Pada Kulit Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*, 3(3), 216-218.
- Wilmana P.F. and Gan S., 2012, Analgesik-Antipiretik, Analgesik Antiinflamasi Nonsteroid, dan Obat Gangguan Sendi Lainnya, Dalam Gan, S. et al., eds. *Farmakologi dan Terapi*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- World Health Organization. 2018. *Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity*. Switzerland: Department of Nutrition for Health and Development (NHD) World Health Organization.
- Yanhendri, Yenny, S.W., 2012, Berbagai Bentuk Sediaan Topikal dalam Dermatologi, *Jurnal Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*, 39(6):423 - 429.
- Yuan, C. L., Xu, Z. Z., Fan, M. X., Liu, H. Y., Xie, Y. H., & Zhu, T. (2014). Study on Characteristics and Harm of Surfactants. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(7), 2233–2237.
- Yubo, M., 2017. *Clinical Efficacy and Safe Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Osteoarthritis treatment: a meta-analysis.*

Zulkifli, L 2014. Pemilihan Antibiotik yang Rasional. *Medicinus*: 40-45, Vol.27.

No.3.

