



**PENGARUH PERBEDAAN BENTUK SEDIAAN EMULGEL DAN
KRIM ASAM MEFENAMAT TERHADAP AKTIVITAS
ANTIINFLAMASI SECARA *IN VIVO***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh

SITI ROCHMATIA

21901102024

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

2023

RINGKASAN

Siti Rochmatia. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 19 Agustus 2023.
Pengaruh Perbedaan Bentuk Sediaan Emulgel dan Krim Asam Mefenamat Terhadap Aktivitas Antiinflamasi Secara *In-Vivo*.

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

Pendahuluan: Inflamasi ialah respon ketahanan tubuh terhadap cedera atau infeksi. Salah satu penyakit yang erat kaitannya dengan inflamasi ialah *osteoarthritis* (OA). Terapi OA saat ini menggunakan NSAID rute oral namun memiliki efek samping maka memilih alternatif NSAID rute topikal. Tujuan penelitian ini untuk membandingkan sediaan emulgel dan krim dengan bahan aktif asam mefenamat terhadap aktivitas antiinflamasi.

Metode: Pengujian dilakukan dengan uji sifat fisika (organoleptis, daya sebar, homogenitas, viskositas) dan kimia (pH). Selanjutnya pengujian aktivitas antiinflamasi menggunakan karagenan 1%, diukur tebal edema menggunakan jangka sorong Pada penelitian ini menggunakan hewan coba tikus jantan sebanyak 24 ekor dan dibagi menjadi 4 kelompok (basis emulgel, emulgel asam mefenamat, krim basis dan krim asam mefenamat) dengan jumlah tikus setiap kelompok 6 ekor. Pengukuran tebal edema dilakukan setiap 1 jam selama 6 jam. Kemudian dianalisa menggunakan *kruskal-wallis* dilanjutkan *mann-whitney*

Hasil: Hasil sediaan emulgel dan krim asam mefenamat dari pengujian organoleptis memiliki konsistensi semisolid, warna putih, aroma lemah. Pengujian homogenitas dihasilkan semua sediaan homogen. Pengujian viskositas nilai viskositas emulgel (741,5 mPa.s), krim (344,0 mPa.s). Pengujian daya sebar dengan formula TB, B1, B2 menghasilkan rata-rata tertinggi B2. Derajat keasaman (pH) nilai rata-rata formula emulgel ($6,30 \pm 0,17$) dan krim ($6,96 \pm 0,13$). Aktivitas antiinflamasi emulgel asam mefenamat dan krim asam mefenamat ($p > 0,05$) tidak memiliki beda signifikan.

Kesimpulan: Sediaan emulgel asam mefenamat dan krim asam mefenamat keduanya sediaan memiliki aktivitas antiinflamasi secara *in-vivo*, dengan hasil analisa statistik ($p > 0,05$) yang tidak memiliki beda makna. Sedangkan emulgel basis dan krim basis hanya sebagai pembanding karena tidak memiliki aktivitas antiinflamasi.

Kata Kunci: *Osteoarthritis*, asam mefenamat, emulgel, krim, *kruskal-wallis*, *mann-whitney*.

SUMMARY

Siti Rochmatia. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 19 August 2023. The Effect of Different Dosage Forms of Emulgel and Mefenamic Acid Cream on In-Vivo Anti-Inflammatory Activity.

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

Introduction: Inflammation is the body's immune response to injury or infection. One disease that is closely related to inflammation is osteoarthritis (OA). Current OA therapy uses oral route NSAIDs but has side effects, so choosing an alternative to topical route NSAIDs. The purpose of this study was to compare emulgel and cream preparations with the active ingredient mefenamic acid against anti-inflammatory activity.

Methods: The test was carried out by testing the physical properties (organoleptic, spreadability, homogeneity, viscosity) and chemical (pH). Then tested the anti-inflammatory activity using 1% carrageenan, measured the thickness of the edema using a caliper. In this study, 24 male rats were used and divided into 4 groups (emulgel base, mefenamic acid emulgel, base cream and mefenamic acid cream) with the number of mice each group of 6 tails. The thickness of the edema was measured every 1 hour for 6 hours. Then analyzed using Kruskal-Wallis followed by Mann-Whitney.

Results: The results of emulgel and mefenamic acid cream preparations from organoleptic testing had a semisolid consistency, white color, weak aroma. The homogeneity test resulted in all homogeneous preparations. Viscosity testing of the viscosity value of emulgel (741.5 mPa.s), cream (344.0 mPa.s). Spreadability test with the formula TB, B1, B2 produced the highest average B2. The degree of acidity (pH) average value of emulgel formula (6.30 ± 0.17) and cream (6.96 ± 0.13). The anti-inflammatory activity of mefenamic acid emulgel and mefenamic acid cream ($p > 0.05$) had no significant difference.

Conclusion: Mefenamic acid emulgel and mefenamic acid cream can reduce inflammation with the results of statistical analysis ($p > 0.05$) which have no different meaning.

Keywords: *Osteoarthritis*, mefenamic acid, emulgel, cream, *kruskal-wallis*, *mann-whitney*.

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat, taufik dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan Proposal Skripsi yang berjudul: **“Pengaruh Perbedaan Bentuk Sediaan Emulgel dan Krim Asam Mefenamat Terhadap Sifat Fisika dan Kimia Serta Aktivitas Antiinflamasi Secara *In Vivo*”** dan penulisan Proposal ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh Gelar Sarjana.

Saya mengucapkan terimakasih banyak kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan Proposal Skripsi ini. Saya menyadari bahwa dalam penyusunan Proposal Skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat diperlukan agar dapat memperbaiki sekaligus mengevaluasi penyusunan Proposal Skripsi ini.

Harapan penyusunan Proposal Skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan dapat dikembangkan kembali, untuk memajukan potensi sumberdaya di Indonesia dalam mencegah maupun mengobati suatu penyakit.

Malang, 19 Agustus 2023

Siti Rochmatia

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	i
Lembar Identitas Tim Penguji Skripsi	ii
Pernyataan Orisinalitas Skripsi	iii
Ucapan Terima Kasih.....	v
RINGKASAN	viii
SUMMARY	ix
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar Belakang	Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan Masalah	Error! Bookmark not defined.
1.3 Tujuan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.4 Manfaat Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.4.1 Manfaat Teoritis	Error! Bookmark not defined.
1.4.2 Manfaat Praktis	Error! Bookmark not defined.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....Error! Bookmark not defined.

2.1 Inflamasi**Error! Bookmark not defined.**

 2.1.1 Klasifikasi**Error! Bookmark not defined.**

 2.1.2 Mediator Inflamasi**Error! Bookmark not defined.**

 2.1.3 Tanda–Tanda Inflamasi.....**Error! Bookmark not defined.**

 2.1.4 Patofisiologi Inflamasi**Error! Bookmark not defined.**

 2.1.5 Metode Uji Antiinflamasi**Error! Bookmark not defined.**

 2.1.6 Obat Antiinflamasi**Error! Bookmark not defined.**

2.2 Osteoarthritis.....**Error! Bookmark not defined.**

 2.2.1 Definisi Osteoarthritis**Error! Bookmark not defined.**

 2.2.2 Patogenesis Osteoarthritis**Error! Bookmark not defined.**

2.3 Bentuk Sediaan**Error! Bookmark not defined.**

 2.3.1 Emulgel**Error! Bookmark not defined.**

 2.3.2 Krim**Error! Bookmark not defined.**

2.4 Basis Krim**Error! Bookmark not defined.**

2.5 Formulasi Sediaan.....**Error! Bookmark not defined.**

 2.5.1 Bahan Aktif**Error! Bookmark not defined.**

 2.5.2 Bahan Tambahan.....**Error! Bookmark not defined.**

2.6 Sifat Fisiko Kimia Formula**Error! Bookmark not defined.**

2.7 Stabilitas Sediaan**Error! Bookmark not defined.**

2.8 Evaluasi Fisik Sediaan**Error! Bookmark not defined.**

2.9 Kerangka Teori	Error! Bookmark not defined.
BAB III KERANGKA KONSEP	Error! Bookmark not defined.
3.1 Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
3.1.1 Penjelasan Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
3.2 Hipotesis Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3 Variabel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3.1 Variabel bebas	Error! Bookmark not defined.
3.3.2 Variabel Terikat	Error! Bookmark not defined.
3.4 Definisi Operasional	Error! Bookmark not defined.
BAB IV METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
4.1 Rancangan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.3 Metode Pengambilan Sampel	Error! Bookmark not defined.
4.3.1 Perhitungan Rumus <i>Feederer</i>	Error! Bookmark not defined.
4.3.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	Error! Bookmark not defined.
4.4 Alat dan Bahan	Error! Bookmark not defined.
4.4.1 Alat	Error! Bookmark not defined.
4.4.2 Bahan	Error! Bookmark not defined.
4.5 Formulasi Sediaan	Error! Bookmark not defined.
4.6 Tahapan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.6.1 Pembuatan Sediaan Emulgel	Error! Bookmark not defined.

4.6.2 Pembuatan Sediaan Krim**Error! Bookmark not defined.**

4.7 Pengujian Sifat Fisika dan Kimia**Error! Bookmark not defined.**

4.7.1 Pengujian Sifat Fisik**Error! Bookmark not defined.**

4.7.2 Pengujian Sifat Kimia**Error! Bookmark not defined.**

4.7.3 Pengujian Aktivitas Antiinflamasi ...**Error! Bookmark not defined.**

4.8 Analisis Data**Error! Bookmark not defined.**

4.9 Alur Penelitian**Error! Bookmark not defined.**

BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATAError! Bookmark not defined.

5.1 Hasil Evaluasi Sifat Fisika Organoleptis**Error! Bookmark not defined.**

5.2 Hasil Evaluasi Sifat Fisika Homogenitas.....**Error! Bookmark not defined.**

5.3 Hasil Evaluasi Sifat Fisika Viskositas**Error! Bookmark not defined.**

5.4 Hasil Evaluasi Sifat Fisika Daya Sebar.....**Error! Bookmark not defined.**

5.5 Hasil Evaluasi Sifat Kimia pH.....**Error! Bookmark not defined.**

5.6 Hasil Pengujian Aktivitas Antiinflamasi**Error! Bookmark not defined.**

BAB VI PEMBAHASAN.....Error! Bookmark not defined.

6.1 Pengaruh Bentuk Sediaan Pada Sifat Fisika Organoleptis ..**Error! Bookmark not defined.**

6.2 Pengaruh Bentuk Sediaan Pada Sifat Fisika Homogenitas..**Error! Bookmark not defined.**

6.3 Pengaruh Bentuk Sediaan Pada Sifat Fisika Viskositas **Error! Bookmark not defined.**

6.4 Pengaruh Bentuk Sediaan Pada Sifat Fisika Daya Sebar.....**Error! Bookmark not defined.**

6.5 Pengaruh Bentuk Sediaan Pada Sifat Kimia pH..... **Error! Bookmark not defined.**

6.6 Pengaruh Bentuk Sediaan Pada Aktivitas Antiinflamasi.....**Error! Bookmark not defined.**

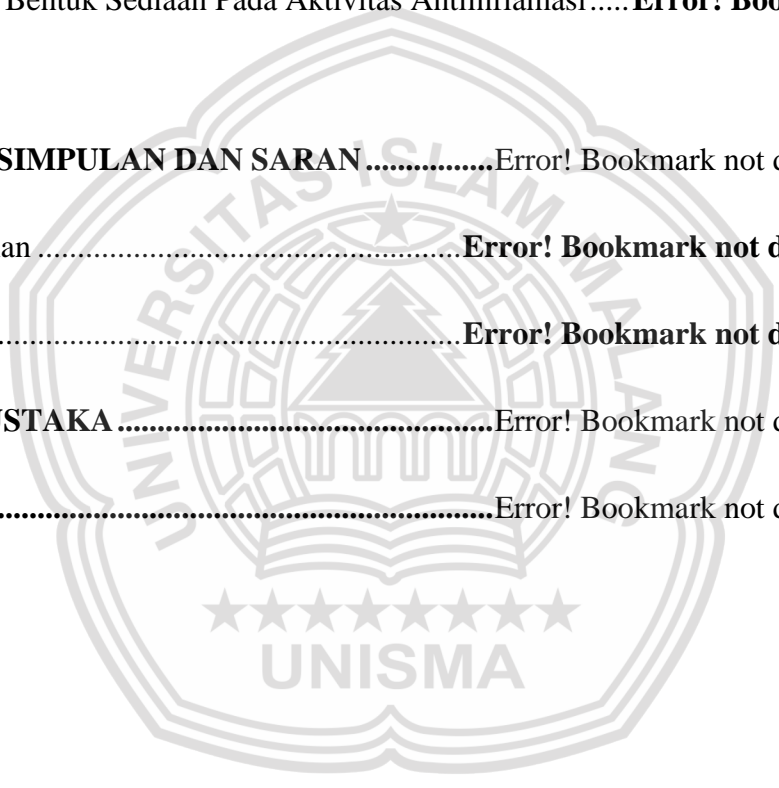
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....Error! Bookmark not defined.

7.1 Kesimpulan**Error! Bookmark not defined.**

7.2 Saran**Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR PUSTAKAError! Bookmark not defined.

LAMPIRAN.....Error! Bookmark not defined.



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Formulasi Acuan Emulgel Asam Mefenamat.....	49
Tabel 4.2 Formulasi Sediaan Emulgel Asam Mefenamat.....	49
Tabel 4.3 Formulasi Acuan Krim Asam Mefenamat.....	50
Tabel 4.4 Formulasi Sediaan Krim Asam Mefenamat.....	50
Tabel 5.1 Penilaian Hasil Organoleptis.....	56
Tabel 5.2 Penilaian Hasil Homogenitas.....	57
Tabel 5.3 Penilaian Hasil Viskositas.....	57
Tabel 5.4 Penilaian Hasil Daya Sebar TB.....	58
Tabel 5.5 Penilaian Hasil Daya Sebar B1.....	58
Tabel 5.6 Penilaian Hasil Viskositas B2.....	58
Tabel 5.7 Penilaian Hasil pH.....	59
Tabel 5.8 Penilaian Hasil Uji Aktivitas Antiinflamasi.....	60
Tabel 5.9 Penilaian Hasil Aktivitas Antiinflamasi Total AUC.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Bagan Mekanisme Terjadinya Inflamasi	10
Gambar 2.2 Patofisiologi Osteoarthritis.....	20
Gambar 2.3 Struktur Asam Mefenamat	29
Gambar 2.4 Struktur Molekul Setil Alkohol.....	34
Gambar 2.5 Struktur Molekul Carbomer	35
Gambar 2.6 Struktur Molekul Gliserin	36
Gambar 2.7 Struktur Molekul Tween 80	37
Gambar 2.8 Struktur Span 80	38
Gambar 2.9 Struktur Propil Paraben	39
Gambar 2.10 Struktur Metil Paraben	40
Gambar 2.11 Ketidakstabilan Sediaan	42
Gambar 2.12 Kerangka Teori.....	44
Gambar 3.1 Kerangka Konsep	45
Gambar 4.1 Alur Penelitian	55
Gambar 5.1 Hasil Organoleptis Sediaan	56
Gambar 5.2 Hasil Homogenitas Sediaan	56
Gambar 5.3 Histogram Viskositas Sediaan.....	57



Gambar 5.4 Histogram Rata-rata Daya Sebar Sediaan 59

Gambar 5.5 Histogram Rata-rata pH Sediaan..... 59

Gambar 5.6 Grafik Rata-Rata % Inflamasi Tiap Jam 60



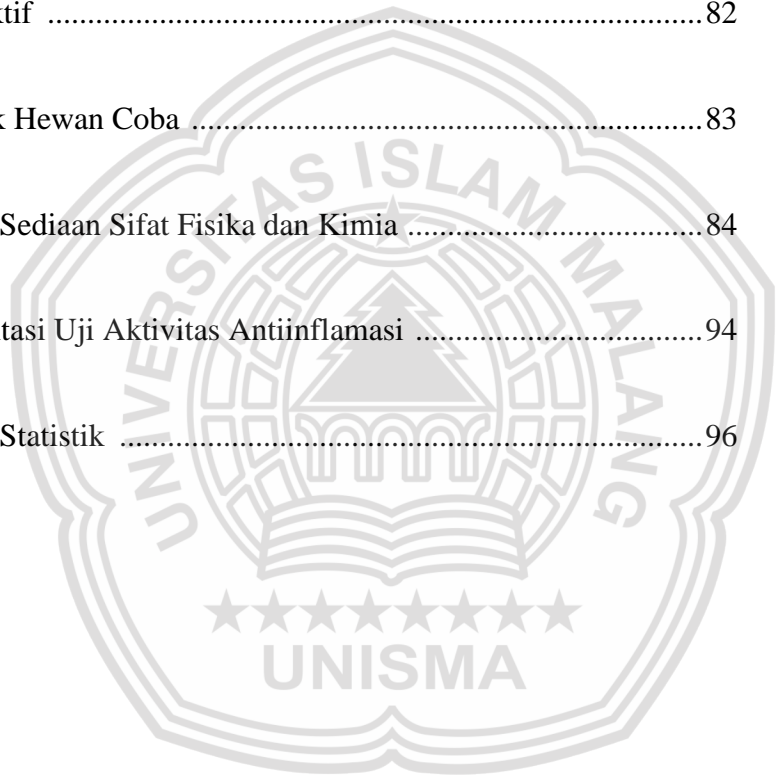
DAFTAR SINGKATAN

M/A	: Minyak dalam Air
A/M	: Air dalam Minyak
pH	: Potential Hydrogen
MMP	: Matrix Metalloproteases
IL-1	: Interleukin-1 beta
TNF-alfa	: Tumor Necrosis Factor
NO	: Nitric Oxide
SRSA	: Slow Substance Of Anaphylaxis
NSAID	: Non Steroid Antiinflammatory Disease
M/A	: Minyak Dalam Air
A/M	: Air Dalam Minyak
O/W	: Minyak Dalam Air
W/O	: Air Dalam Minyak
AINS	: Anti Inflamasi Nonsteroid
$C_{15}H_{15}NO_2$: Asam Mefenamat
LPRK	: Laboratorium Pusat Riset Kedokteran
AUC	: Area Under the Curve



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Bahan	78
Lampiran 2. Data Mentah % Inflamasi Tebal Edema.....	80
Lampiran 3. Data Mentah Total AUC	81
Lampiran 4. Bahan Aktif	82
Lampiran 5. Kode Etik Hewan Coba	83
Lampiran 6. Hasil Uji Sediaan Sifat Fisika dan Kimia	84
Lampiran 7. Dokumentasi Uji Aktivitas Antiinflamasi	94
Lampiran 8. Hasil Uji Statistik	96



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflamasi adalah respon guna melawan berbagai macam rangsangan (Soenarto, 2014). Klasifikasi inflamasi ada beberapa yaitu akut dan kronik. Beberapa tanda inflamasi adalah rubor, calor, dolor, tumor, function laesa. Salah satu penyakit yang ditandai dengan inflamasi adalah *osteoarthritis* (OA). OA merupakan suatu gangguan kesehatan degeneratif yang ditandai peradangan dan kekakuan pada sendi sehingga terjadi kerusakan rawan sendi yang menyebabkan nyeri pada sendi pinggang, punggung, tangan, leher dan sangat sering pada sendi lutut (Kalim dan Wahono, 2019).

Terapi OA yang umum digunakan adalah asam mefenamat. Secara umum asam mefenamat menggunakan rute oral namun memiliki efek samping seperti, gejala iritasi lain terhadap mukosa lambung, diare sampai diare berdarah dan dispepsia (Wilmana dan Gan, 2012). Pencegahan terjadinya hal tersebut dibuat sediaan rute topikal. Rute topikal adalah formulasi yang mengandung obat yang langsung diaplikasikan di kulit untuk mendapatkan efek lokal obat. Sediaan topikal ada beberapa macam yaitu salep, gel, krim dan emulgel. Namun, pada penelitian ini dibuat bentuk sediaan krim dan emulgel yang mempunyai kelebihan yaitu stabil secara lipofil, transparan, termodinamik, dan isotropik (Jafar *et al.*,2015). Kedua sediaan tersebut memiliki pelepasan obat yang lebih cepat dibandingkan sediaan topikal lainnya (Magdy *et al.*,2014).

Emulgel memiliki kelebihan seperti konsistensi yang baik, transparan, waktu kontak yang lebih lama, larut dalam air, mudah penyebarannya, dapat melembabkan, mudah dihilangkan dan bisa bercampur dengan eksipien lain (Haneefa *et al.*, 2013). Sedangkan krim banyak dipilih karena memiliki kelebihan sediaan yaitu mudah dicuci dengan air, lebih nyaman karena tidak lengket, mudah diaplikasikan pada kulit.

Oleh karena itu dibuat sediaan emulgel dan krim karena asam mefenamat termasuk dalam BCS 2 yang kelarutannya rendah, permeabilitas tinggi dan sukar larut dalam air, asam mefenamat biasanya di fase minyak pada sediaan emulgel dan krim. Akan tetapi krim merupakan emulsi yang semi padat. Basis sediaan biasanya merupakan fase minyak. Sedangkan emulgel fase minyak dalam gel, dimana gel secara umum bersifat hidrofilik. Bahan-bahan tambahan seperti humektan dan emolien meningkatkan proses absorpsi maupun penetrasi sehingga sediaan emulgel dan krim lebih cepat menembus komponen kulit menghantarkan bahan aktif kelapisan kulit dermis melalui stratum korneum.

Berdasarkan pemaparan tersebut, pada penelitian ini dilakukan pembuatan asam mefenamat dengan bentuk sediaan emulgel dan krim. Adapun parameter yang akan diamati meliputi evaluasi mutu (organoleptis, daya sebar, homogenitas dan viskositas), kimia (pH) dan *in vivo* antiinflamasi. Selanjutnya metode yang digunakan adalah *paw edema*, pembentukan edema buatan pada telapak kaki tikus dengan menggunakan karagenan sebagai penginduksi (Fitriyani *et al.*, 2011; Taufiq, 2018).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan sifat fisik (organoleptis, homogenitas, viskositas dan daya sebar) sediaan krim dan emulgel asam mefenamat ?
2. Apakah terdapat perbedaan sifat kimia (pH) sediaan krim dan emulgel asam mefenamat ?
3. Apakah terdapat perbedaan antiinflamasi sediaan krim dan emulgel asam mefenamat pada hewan coba dengan metode *paw inflamasi* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui terdapat perbedaan sifat fisik (organoleptis, homogenitas, viskositas dan daya sebar) sediaan krim dan emulgel asam mefenamat.
2. Mengetahui terdapat perbedaan sifat kimia (pH) sediaan krim dan emulgel asam mefenamat
3. Mengetahui terdapat perbedaan afinitas antiinflamasi sediaan krim dan emulgel asam mefenamat pada hewan coba dengan metode *paw edema*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Dengan dilakukan penelitian mengenai pembuatan sediaan emulgel dan krim didapatkan informasi mengenai mutu sediaan yang baik dengan melakukan pengamatan sifat fisika dan kimia.

1.4.2 Manfaat Praktis



Penelitian ini memiliki manfaat untuk membuktikan bentuk sediaan emulgel dan krim dengan bahan aktif asam mefenamat yang dapat menunjukkan sifat fisika dan kimia yang baik, serta dapat memberikan aktivitas antiinflamasi pada hewan coba dengan in vivo.



BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Sediaan emulgel asam mefenamat dan krim asam mefenamat pada evaluasi mutu sifat fisika tidak memiliki perbedaan signifikan pada organoleptis, homogenitas, daya sebar akan tetapi memiliki perbedaan signifikan pada viskositas, pH.
2. Sediaan emulgel asam mefenamat dan krim asam mefenamat evaluasi mutu sifat kimia (pH) memiliki perbedaan signifikan.
3. Sediaan emulgel asam mefenamat dengan krim asam mefenamat tidak memiliki perbedaan yang signifikan pada aktivitas antiinflamasi secara *in-vivo*.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil pembahasan penelitian memberikan saran melakukan:

1. Dilakukan uji penetapan kadar pada sediaan emulgel dan krim asam mefenamat
2. Dilakukan uji stabilitas sediaan emulgel dan krim asam mefenamat.
3. Dilakukan uji lebih lanjut pada krim basis dan krim asam mefenamat karena total AUC krim asam mefenamat lebih besar daripada krim basis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdi, Z. 2015. The culture of patient safety in an Iranian intensive care unit. *Journal of Nursing Management*, 23(3), pp.333–345
- 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.
- Afianti, H.P., Murrukmihadi, M. 2015. Pengaruh Variasi Kadar Gelling Agent HPMC Terhadap Sifat Fisik Dan Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Etanolik Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L. Forma citratum Back). *Majalah Farmaseutik*, vol. 11 No. 2. Yogyakarta, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada
- Aghamolki, M.T.K., M.K. Yusop, H.Z. Jaafar. 2015. “Preliminary Analysis of Growth and Yield Parameters in Rice Cultivars When Exposed to Different Transplanting Dates”. *Electronic J Biol*. 11(4):147-153.
- Ahmad, I. W., Rahmawati, L. D., dan Wardhana, T. H. 2018. *Demographic Profile, Clinical and Analysis of Osteoarthritis Patients* in Surabaya. *Biomolecular and Health Science Jurnal*, 1(1): 34 - 39.
- Aisyah, A., Zulbam dan Yusuf, N., 2017. Formulation of Emulgel Ethanol Extract of Mullberry (*Morus alba* L.) with Various Concentration of Span 80 and Tween 80. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences* 2017, 2(2)
- Albort-Morant, G., Leal-Millán, A. and Cepeda-Carrión, G. 2016. The antecedents of green innovation performance: A model of learning and capabilities', *Journal of Business Research*. Elsevier Inc., 69(11), pp. 4912-4917.
- Amanati , L., dan Sukmawati. 2019. Isolasi Zat Warna Alami Dari Labu Kuning (*Cucurbita maschata*) dan Penerapannya Untuk Pewarna Makanan. *Jurnal Teknologi Proses dan Inovasi Industri* , 4(2), 71-78.
- Amrulloh., Putri, M. D., dan Wirama, D. G. 2016. Pengaruh Mekanisme Corporate Governance, Ukuran KAP, Audit Tenure, dan Audit Report Lag Pada Integritas Laporan Keuangan. *E-Jurnal Ekonomi dan Bisnis Universitas Udayana* Vol. 5 No. 8 ISSN: 2305-2328.
- Anggraini, Juwita VJ Glory. 2013. *Deskriptif Kualitatif*. Bandung : Alfabeta.
- Anief, M. 2015. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Ansel, H.C., 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi: Beberapa Macam Preparat: Tinktur, Ekstrak encer, Ekstrak Air, Amonia, Asam Encer, Spirtus, dan Radiofarmasi*, Edisi 4, Jakarta., UI Press, p. 607-608.

- Ariyanti, *et al.*, 2015. Optimast komposisi cetyl alcohol sebagai emulsifying agent dan gliserin sebagai humectant dalam krim sunscreen ekstrak kental apel Injau dengan aplikasi desain factorial. *Jurnal Farmaselis* Vol. 4(1): 17-27
- 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.
- Athiyah, U., Kusuma, P. A., Tutik, Lestari, M. L. A. D., Isadiartuti, D., Paramita, D. P., dan Setyawan, D. 2019. Crystal Engineering Of Quercetin By Liquid Assisted Grinding Method. *Jurnal Teknologi*, 81(1), 39–45.
- BNF. 2018. British National Formulary 74th Edition London BMJ Group and The Royal Pharmaceutical Society
- Brandt, KD., Doherty, M., Lohmander, LS. 2013. Osteoarthritis. 2nd ed. Oxford University Press. New York hal: 299-308.
- Brunton L, John, S.L., Keith, L.P., 2018. Goodman dan Gilman: Manual Farmakologi dan Terapi. Terjemahan: Sukanda YE, dkk. Buku Kedokteran EGC: Jakarta.
- Carter, S.J., 2015, Dispensing for Pharmaceutical Students, Twelfth Edition, Pitman Medical Publishing Co, Ltd, London, 214.
- Corwin, Elizabeth J. 2019. Buku Saku Patofisiologi. Jakarta : Buku Kedokteran EGC..
- Denton, P. dan Rostron, C. 2013. *Pharmaceutics the science of medicine design*. Oxford University Press
- Depkes RI, 1979. Farmakope Indonesia, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 6-7.
- Depkes RI, 1995. Farmakope Indonesia, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 4-5, 107, 286-288, 488-489, 515, 771, 1061, 1082.
- Ellyna Hafizah. 2011. Uji Normalitas dan Homogenitas Data: Academia Edu, (Online)
- Fatimah, N., 2017. Buku Ajar Asuhan Kebidana Kehamilan. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta.
- Fatmawati, A., Ermina P., dan Michrun, N. 2012. Sains dan Teknologi Kosmetik. Makassar.
- Fazal, S.S., Singla R.K., 2012. Review on the Pharmacognostical dan Pharmacological Characterization of *Apium Graveolens* Linn, India
- Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, *et al.* Breast Cancer Development And Progression: Risk Factors, Cancer Stem Cells, Signaling Pathways, Genomics, And Molecular Pathogenesis. *Genes dan Diseases*. 2018;5(2):77–106.

- Fitria, 2013. Karakterisasi Pektin Hasil Ekstraksi dari Limbah Kulit Pisang Kepok (*Musa balbisiana* ABB). UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Jakarta.
- Fitriyani, Winarti, Muslichah, dan Nuri. 2011. Uji Antinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz dan Pav*) pada Tikus Putih. Fakultas Farmasi Universitas Jember. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), 34-42.
- Garg A, Deepeka A, Garg S, Singla AK. 2002. Spreading of semisolid formulation. *Pharmaceutical Technology* :9;84–104.
- Goodman and Gilman, 2018. *Manual Farmakologi dan Terapi*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Goodman dan Gilman, 2012. *Dasar Farmakologi Terapi*, Edisi 10, Editor Joel. G. Hardman dan Lee E. Limbird, Konsultan Editor Alfred Goodman Gilman, Diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Gustavo, V., dan Canovas B. 2015. *Food Powders: Physical Properties, Processing and Functionality*. Spinger Publisher. Texas
- Guyton dan Hall. 2017. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Elsevier Singapore Pte Ltd.
- Helmi, Zairin Noor. 2012 *Buku Ajar Gangguan Muskuloskeletal* Jakarta Salemba Medika
- Inyinbor, A. A., F. A. Adekola, dan G. A. Olatunji. 2015. "Adsorption of rhodamine b dye from aqueous solution on *Irvingia gabonensis* biomass: Kinetics and thermodynamics studies". *South African Journal of Chemistry*. 68(1) : 115–125.
- 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*. 8th ed. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., dan Trevor, A.J. 2012. *Basic dan Clinical Pharmacology*. Edisi ke-12. New York: McGraw Hill Medical.
- Kementerian Kesehatan RI, 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)*. 2018. Diakses : 20 Juli 2023.
- Khullar, R., D. Kumar., N. Seth and S.Saini. 2012. Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery, *Saudi Pharm. J.*, 20:63-67.
- Lacy, F. C., Armstrong, L. L., Goldman, P. M. and Lance, L. L., 2019. *Drug Information Handbook*, ed. 17th. American Pharmacists Association, North American.

- Leal, K.D., Leopoldino, R.W., Martins R.R., Veríssimo, L.M. (2016). Potential intravenous drug incompatibilities in a pediatric unit, *Einstein*, 14(2), 185-9. DOI: 10.1590/S1679-45082016AO3723 Indonesian Rheumatologist Association. (2014). Rekomendasi IRA untuk *Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis*. ISBN 978-979-3730-24-0.
- Lelo, Aznan, Hidayat, D.S., Juli, Sake. 2004. Penggunaan Anti-Inflamasi Non Steroid Yang Rasional Pada Penanggulangan Nyeri Rematik. FK USU. Medan.
- Ma, Joseph K.H. dan Hadzija, B.W. 2013. Basic physical Pharmacy. Chennai: William Brottmiller. Hal. 354-355
- Mansjoer, Arif. 2019. Kapita Selekta Kedokteran Jilid I. Jakarta: Media Aesculapius FKUI.
- McEvoy, G. K., 2011. AHFS Drug Information Essential. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, Maryland.
- Mitchell R., Kumar V., Abbas A. K. *et al.*, 2015, Inflammation and Repair, In : Robbins and Cotran Pathologic Basis Of Disease, Philadelphia: Elsevier Saunders, pp.31-40.
- Mitsui T, 2017, New Cosmetic Science, Dalam Elsevier Science B.V., Amsterdam.
- Mohamed, Magdy I. 2014. Optimization of Chlorphenesin Emulgel Formulation, The AAPS Journal.
- Mohammed, B.; Gabel, M.; Karlsson, L. M, 2013. Nutritive values of the drought tolerant food and fodder crop enset. *Afr. J. Agric. Sci.*, 8 (20): 2326-2333
- Mohammed, M. I. 2004. Optimization of Chlorphenesin Emulgel Formulation, The AAPS Journal 4, 6:3 Article 26:3.
- Mutschler, Ernst. 2011. Dinamika Obat edisi 5. Bandung. ITB.
- Mycek, Mary J., Richard A. Harvey, and Pamela C. Champe, 2011 Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 2 Jakarta: Widya Medika.
- Naibaho Olivia H, Yamlean Paulina, dan Wiyono W. 2013. Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum L.*) Pada Kulit Punggung Kelinci yang Dibuar Infeksi *Staphylococcus aureus*. Fakultas MIPA: UNSRAT Manado
- Panwar, A.S. et.al. 2011. Emulgel *Asian Journal of Pharmacy and Life Science*, July-Sept, Vol. 1, No. 3. hal. 334,336,337.
- Parmar, N.S. & Prakash, S. 2006. Screening Methods in Pharmacology. Oxford: Apha Science International, 47, 225 & 226.
- Permata, F. S., dan Febrianto, A. 2019. Salep Ekstrak Kulit Buah Naga (*H. costaricensis*) Menurunkan Ekspresi Interleukin- 2) dan Jumlah Sel Radang

Mononuklear terhadap Luka Terbuka di Kulit Tikus Strain Wistar The Ointment of Peel Dragon Fruit (*Hylicereus costaricensis*) Extract Dec. *Journal Veterinary Biomedical dan Clinical*, 1(2), 24–34.

Rowe, R.C. *et al.* 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed, The Pharmaceutical Press, London.

Santoso, S.D., Suryanto, I., 2017. 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.

Sellam, J., Berenbaum, F. 2013. Is *osteoarthritis* a metabolic disease. *Joint Bone Spine.*, 80, 568-573.

Sinko, Patrick J. 2011. *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.

Sukari, Sharif, Yap, Tang, Neoh, Rahman, Taufiq, Yap, dan Yusof. 2018. Chemical Constituents Variations of essential Oil From Rhizome of Four Zingiberacea Spesies. *The Malaysian Journal of Analytical Science*. Vol 12 (3): 638-64

Sweetman, S. C., 2019. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press.

Tan Hoan Tjay, Kirana Rahardja. 2002. *Obat-obat Penting : Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Jakarta : PT. Gramedia. h. 488-490. Diperbarui 2012

Tome JF, Huczko E, Pearce M, Kessler RE, 1988. Frequency of in vitro resistance to *Pseudomonas aeruginosa* to cefepime, ceftazidime, and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother*, 32(9)p.1443-1445

Tranggono RI dan Latifah F, 2007, *Buku Ilmu Pengetahuan Kosmetik*, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta; Hal. 11, 90-93, 167.

Turner, A. 2015. Generation Z: Technology and Social Interest. *The Journal of Individual Psychology*, 71, 103-113.

Vogel, 2012. *Analisis Anorganik Kualitatif Makro dan Semimikro*. Edisi Kelima. Jakarta.

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.



Yubo, M., 2017. *Clinical Efficacy and Safe Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Osteoarthritis treatment: a meta-analysis.*

Zukhrullah Mukhtasyam. 2012. Kajian beberapa senyawa anti-inflamasi : docking terhadap siklooksigenase-2 secara in silico Farmasi dan Farmakologi. hal. 37-44.

