

**AKTIVITAS ANTIINFLAMASI TRANSDERMAL PATCH EKSTRAK  
DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) TERHADAP TIKUS PUTIH  
GALUR WISTAR DENGAN VARIASI PROPYLENGLIKOL SEBAGAI  
*PLASTICIZER***

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Farmasi (S.Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**OLEH:**

**ADDIENASSYIFA NURUL AMALIA**

**08061381924103**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2023**

## **HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL**

Judul Makalah Hasil : Aktivitas Antiinflamasi Transdermal Patch Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) terhadap Tikus Putih Galur Wistar dengan Variasi Konsentrasi Propilenglikol sebagai *Plasticizer*

Nama Mahasiswa : Addienassyifa Nurul Amalia

NIM : 08061381924103

Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 28 Maret 2023 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai saran yang diberikan

Inderalaya, 30 Maret 2023

Pembimbing:

1. Dina Permata Wijaya, M.Si.,Apt  
NIP. 199201182019032023

(.....)

2. Herlina, M.Kes.,Apt  
NIP. 197107031998922001

(.....)

Pembahas:

1. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt  
NIP. 199204142019032031

(.....)

2. Sternatami Liberitera, M.Farm., Apt  
NIP. 199403182022032018

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi

Fakultas MIPA, UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.

NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : AKTIVITAS ANTIINFLAMASI TRANSDERMAL PATCH EKSTRAK DAUN MELINJO (*Gnetum gnemon L.*) TERHADAP TIKUS PUTIH GALUR WISTAR DENGAN VARIASI PROPYLENGLIKOL SEBAGAI PLASTICIZER  
Nama Mahasiswa : ADDIENASSYIFA NURUL AMALIA  
NIM : 08061381924103  
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 05 April 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan yang diberikan.

Indralaya, 05 April 2023

Ketua :

1. Herlina, M.Kes., Apt

NIP. 197107031998922001

(.....)

Anggota :

2. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt

NIP.199201182019032023

(.....)

3. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt

NIP. 199204142019032031

(.....)

4. Sternatami Liberitera, M.Farm., Apt

NIP. 199403182022032018

(.....)

Mengetahui,



Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA, UNSRI

Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt  
NIP.197103101998021002

## **HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH**

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama mahasiswa : Addienassyifa Nurul Amalia

NIM : 08061381924103

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 10 April 2023

Yang menyatakan,



Addienassyifa Nurul Amalia

NIM. 08061381924103

## **HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Addienassyifa Nurul Amalia  
NIM : 08061381924103  
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Aktivitas Antiinflamasi Transdermal Patch Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Terhadap Tikus Putih Galur Wistar Dengan Variasi Konsentrasi Propilenglikol Sebagai Plasticizer” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 10 April 2023

Yang menyatakan,



Addienassyifa Nurul Amalia

NIM. 08061381924103

## **HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO**



“Dengan Menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang”

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah Subhanahu wa Ta’ala, Nabi Muhammad Shallallahu ‘Alaihi wa Sallam, Papi, Mami, Shafa, Keluarga besar, serta sahabat, almamater dan orang disekelilingku yang selalu memberikan doa dan semangat.**

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan yang lain)”

(Q.S Al-Insyirah: 6-7)

“Jadikanlah sabar dan shalat sebagai penologmu, dan sesungguhnya yang demikian itu sungguh berat, kecuali bagi orang-orang yang khusyu.”

(Q.S Al-Baqarah: 45)

“Hatiku tenang karena mengetahui bahwa apa yang melewatkanku tidak akan pernah menjadi takdirku, dan apa yang ditakdirkan untukku tidak akan pernah melewatkanku”

(Umar bin Khattab)

“Apapun yang menjadi takdirmu, akan mencari jalannya menemukanmu”

(Ali bin Abi Thalib)

### **Motto:**

**“You are more than what you think”**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia yang diberikan sehingga penulis dapat menjalani proses perkuliahan dari awal sampai tahap penyelesaian skripsi serta upaya penulis untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diberi judul “**Aktivitas Antiinflamasi Transdermal Patch Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Terhadap Tikus Putih Galur Wistar dengan Variasi Konsentrasi Propilenglikol Sebagai Plasticizer**”.

Dalam penulisan Skripsi ini penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dan hasil masih jauh dari sempurna dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih jika ada kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan Skripsi ini. Penulis juga mengucapkan banyak terimakasih kepada para pihak yang telah membantu selama penggerjaan Skripsi ini sampai selesai, melalui kesempatan ini penulis berbangga hati mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT yang mana berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi ini. Tak lupa, kepada Nabi Muhammad saw. yang telah menjadi suri tauladan terbaik untuk umatnya.
2. Teruntuk diriku sendiri, Addienassyifa. Terima kasih telah bertahan sampai di titik ini. Terima kasih untuk tidak berhenti dan selalu kuat dalam menjalani hidup walaupun banyak halangan rintangan dan rasa putus asa yang sering menghampiri. *Every flowers blooms at its own pace.*
3. Kedua orang tua tercinta, Papi (Khairul Amri, S.T) dan Mami (Herlinda Amir, S.E) yang selalu menjadi motivasi saya dan mendoakan saya untuk menyelesaikan studi farmasi di Universitas Sriwijaya ini serta yang selalu mendukung saya untuk setiap menjalani kehidupan.
4. Adik Penulis (Shafa Noermedina Magfirah), yang memberi semangat dan mendoakanku, tak lupa Cimol dan Ocad yang selalu menghiburku selama masa perkuliahan.

5. Terkasihi (Muhammad Adil Ginting, S.H.,M.Kn), yang telah memberikan semangat dan membantuku dalam penggerjaan skripsi ini sehingga skripsi dapat selesai di waktu yang tepat.
6. Sahabat terbaikku, *Idiot Reborn* (Tri Rahma Dinda, S.Ak ; dr. Safira Amilia Ramadani ; Nezha Naufaldilla Nugraha, S.T dan Yasmine Fachira, S.M) yang selalu ada untuk penulis mendengarkan keluh kesah dan menemani hari-hari penulis sejak SMP hingga hari ini.
7. Bapak Dr. rer. Nat. Mardiyanto., M.Si., Apt selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
8. Dosen pembimbing penulis, Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku dosen pembimbing kedua. Terima kasih banyak karena sudah memberikan waktu, tenaga dan bantuannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
9. Dosen pembimbing akademik Ibu Herlina, M.Kes., Apt. Terima kasih banyak telah menyempatkan waktunya untuk memberikan saran dan diskusi terkait perkuliahan dan akademik penulis.
10. Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt dan Ibu Sternatami Liberitera, M.Farm., Apt selaku Dosen Pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
11. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi UNSRI yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan pengetahuan, wawasan dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
12. Seluruh staf di Farmasi UNSRI (Kak Ria dan Kak Erwin) serta seluruh analis di Farmasi UNSRI (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fit dan Kak Fitri) atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
13. Rekan penelitian ku (Leli Utari) yang sudah berjuang bersama dalam penelitian hingga sidang sarjana.

14. Teman-teman perkuliahanku (Naisa, Fenty, Ama, Leli, Cindy, Sabil, Rafii, Wanda, Dilla, Jerry, Zeza, Cece, Kinan, Alfi, Fahdella, Adam, Linri, Amel, Fadhil, Fariz, Hady) yang telah menemani masa perkuliahan penulis hingga saat ini.
15. Kakak asuh (Cut Mutiara Azzahra) yang telah banyak memberikan bantuan sejak awal perkuliahan hingga selesai, dan adik asuh (Rahmi Novianti dan Nikhen Abira Ulfiya) yang telah memberikan dukungan, doa dan semangat untuk penulis.
16. Seluruh BPH HKMF HARMONI yang telah berjuang bersama memajukan HKMF.
17. Seluruh keluarga Farmasi 2019 terutama teman-teman Farmasi A 2019 terima kasih untuk kebersamaan dan kenangan manis yang telah kita lewati selama 4 tahun ini.
18. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Demikian yang dapat penulis sampaikan. Bila ada kesalahan dan kekurangan dalam Skripsi ini penulis mohon maaf yang sebesar-besarnya. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi semua masyarakat yang membaca dan membutuhkannya. Atas perhatian penulis ucapan terimakasih.

Inderalaya, 10 April 2023

Penulis



Addienassyifa Nurul Amalia

NIM. 08061381924103

**Anti-Inflammatory Transdermal Patch of Melinjo Leaf Extract (*Gnetum gnemon L.*) Against White Rat Wistar Strain with Variation Propyleneglycol as Plasticizer**

**Addienassyifa Nurul Amalia  
08061381924103**

***ABSTRACT***

Inflammation can cause an uncomfortable response due to pain. Plants that can be used as anti-inflammatory come from melinjo leaf at dose of 563 mg/kg BB. Delivering the active substance is carried out as a transdermal patch. The use of plasticizers can improve the mechanical properties of patch preparations. This study aims to obtain the best formula for transdermal patch preparations for anti-inflammatory effects. Transdermal patches of ethanol extract from melinjo leaves were formulated with various concentrations of propylene glycol as a plasticizer of 20%, 25% and 30%. The best formula results obtained a propylene glycol concentration of 30%; then anti-inflammatory tests were performed on rats with four treatment groups. Consists of negative control, positive control, transdermal treatment group melinjo leaf extract patch, and treatment group melinjo leaf ethanol extract orally. Observation of the activity test of the preparation was carried out by measuring the volume of rat foot oedema every 1 hour for 6 hours. The results of testing the transdermal anti-inflammatory activity of melinjo leaf extract patches and oral melinjo leaf extract were not significantly different from the positive control ( $p>0.05$ ) with a per cent inflammation value of 48.35% and inflammation inhibition of 45.75% and compared to oral melinjo leaf extract with the percentage value of inflammation was 63.44% and inhibition of inflammation was 52.21%. Based on the study results, it was concluded that the transdermal patch of melinjo leaf extract is effective as an anti-inflammatory because it has a faster effect than the ethanol extract of melinjo leaves orally.

**Keywords:** plasticizer, propyleneglycol, transdermal patch, antiinflammatory, melinjo leaf

**Aktivitas Antiinflamasi *Transdermal Patch* Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Terhadap Tikus Putih Galur Wistar Dengan Variasi Propilenglikol Sebagai *Plasticizer***

**Addienassyifa Nurul Amalia  
08061381924103**

**ABSTRAK**

Inflamasi dapat menyebabkan respon yang tidak nyaman akibat nyeri. Tanaman yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi berasal dari daun melinjo dengan dosis 563mg/kg BB. Proses penghantaran zat aktif dilakukan dalam bentuk sediaan *transdermal patch*. Penggunaan *plasticizer* dapat memperbaiki sifat mekanik sediaan patch. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula terbaik sediaan transdermal patch terhadap efek antiinflamasi. Sediaan *transdermal patch* ekstrak etanol daun melinjo diformulasikan dengan variasi konsentrasi propilenglikol sebagai *plasticizer* dengan konsentrasi 20%, 25% dan 30%. Hasil formula terbaik didapatkan konsentrasi propilenglikol 30%, lalu dilakukan uji antiinflamasi pada tikus dengan 4 kelompok perlakuan. Terdiri dari kontrol negatif, kontrol positif, kelompok perlakuan *transdermal patch* ekstrak daun melinjo, dan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun melinjo peroral. Pengamatan uji aktivitas sediaan dilakukan dengan pengukuran volume udema kaki tikus tiap 1 jam selama 6 jam. Hasil pengujian aktivitas antiinflamasi *transdermal patch* ekstrak daun melinjo dan ekstrak daun melinjo peroral tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif ( $p>0,05$ ) dengan nilai persen radang 48,35% dan inhibisi radang 45,75% dan dibandingkan dengan ekstrak daun melinjo peroral dengan nilai persen radang 63,44% dan inhibisi radang 52,21%. Berdasarkan hasil penelitian maka disimpulkan bahwa *transdermal patch* ekstrak daun melinjo efektif dan sebagai antiinflamasi karena lebih cepat memberikan efek dibandingkan ekstrak etanol daun melinjo peroral.

**Kata Kunci:** *plasticizer*, *propilenglikol*, *transdermal patch*, *antiinflamasi*, *daun melinjo*

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tanaman Melinjo ( <i>Gnetum gnemon L.</i> ).....	6
2.1.1 Morfologi .....	7
2.1.2 Kandungan Kimia .....	7
2.1.3 Manfaat Daun Melinjo.....	8
2.2 Ekstraksi.....	9
2.3 Inflamasi .....	10
2.3.1 Mekanisme Terjadinya Inflamasi .....	10
2.4 Antiinflamasi.....	12
2.4.1 Antiinflamasi Golongan Steroid (Kortikosteroid) .....	13
2.4.2 Antiinflamasi Golongan Nonsteroid .....	13
2.5 Kulit .....	13
2.5.1 Anatomi Kulit .....	14
2.5.2 Rute Penetrasi Obat Melalui Kulit.....	16
2.6 Transdermal Patch .....	18
2.6.1 Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Transdermal Patch .....	18
2.6.2 Faktor yang Mempengaruhi Sediaan Transdermal Patch .....	19
2.6.3 Komponen Transdermal Patch.....	20
2.7 Metode Uji Antiinflamasi .....	22
2.7.1 Karagenan .....	22
2.8 Tikus Putih.....	23
BAB III METODE PENELITIAN .....	25
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	25
3.2 Alat dan Bahan.....	25
3.2.1 Alat.....	25
3.2.2 Bahan .....	25

3.3 Hewan Percobaan.....	25
3.4 Metode Penelitian .....	26
3.4.1 Pengambilan dan Preparasi Sampel .....	26
3.4.2 Ekstraksi Daun Melinjo .....	26
3.4.3 Karakterisasi Ekstrak .....	27
3.4.4 Pembuatan Sediaan <i>Transdermal Patch</i> .....	28
3.5 Evaluasi Sediaan .....	29
3.5.1 Organoleptis.....	29
3.5.2 Uji Ketebalan .....	29
3.5.3 Uji Keseragaman Bobot.....	29
3.5.4 Uji Kelembaban ( <i>Moisture Content</i> ) .....	29
3.5.5 Uji Elongasi .....	30
3.5.6 Uji Daya Tahan Lipat ( <i>Folding Endurance</i> ).....	30
3.5.7 Uji pH .....	30
3.6 Evaluasi Formula Terbaik.....	31
3.6.1 Stabilitas Fisik.....	31
3.6.2 Keseragaman Kandungan .....	31
3.7 Pengujian In-Vivo .....	32
3.7.1 Preparasi Larutan Karagenan 1% b/v .....	32
3.7.2 Pengujian Antiinflamasi .....	32
3.8 Analisis Data.....	33
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>34</b>
4.1 Pengambilan dan Preparasi Sampel .....	34
4.2 Ekstraksi Daun Melinjo .....	35
4.3 Karakterisasi Ekstrak .....	36
4.3.1 Organoleptis .....	36
4.3.2 Kadar Air .....	36
4.3.3 Susut Pengeringan.....	37
4.4 Formulasi Sediaan <i>Transdermal Patch</i> .....	37
4.5 Hasil Evaluasi Sediaan <i>Transdermal Patch</i> .....	39
4.5.1 Hasil Pengamatan Organoleptis.....	39
4.5.2 Hasil Uji Ketebalan.....	40
4.5.3 Hasil Uji Keseragaman Bobot .....	41
4.5.4 Hasil Uji Kelembaban ( <i>Moisture Content</i> ).....	42

4.5.5 Hasil Uji Elongasi .....	43
4.5.6 Hasil Uji Daya Tahan Lipat .....	45
4.5.7 Hasil Uji pH .....	45
4.6 Penentuan Formula Terbaik .....	46
4.7 Evaluasi Formula Terbaik Sediaan Transdermal Patch .....	47
4.7.1 Keseragaman Kadar .....	47
4.7.2 Stabilitas Fisik.....	48
4.8 Pengujian Antiinflamasi Secara <i>In Vivo</i> .....	49
4.8.1 Persen Radang.....	50
4.8.2 Persen Inhibisi.....	53
BAB V <u>KESIMPULAN DAN SARAN</u> .....	57
5.1 Kesimpulan .....	57
5.2 Saran .....	57
DAFTAR PUSTAKA .....	58
LAMPIRAN .....	66

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Daun Melinjo ( <i>Gnetum gnemon L.</i> ).....	6
Gambar 2. Bagan Mekanisme Terjadinya Inflamasi.....	12
Gambar 3. Anatomi Kulit.....	14
Gambar 4. Struktur Kulit.....	17
Gambar 5. Tikus Putih.....	23
Gambar 6. Hasil Pengamatan Organoleptis <i>Transdermal Patch</i> .....	39
Gambar 7. Grafik Elongasi <i>Transdermal Patch</i> Ekstrak Daun Melinjo.....	44
Gambar 8. Grafik Hubungan Rata-Rata Persen Radang Kelompok Perlakuan...51	
Gambar 9. Grafik Hubungan Rata-Rata Inhibisi Radang Kelompok Perlakuan..53	

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Kandungan Unsur Gizi Melinjo per 100 g Bahan.....	8
Tabel 2. Monografi HPMC.....	20
Tabel 3. Monografi Polivinil Pirolidon.....	21
Tabel 4. Monografi Propilenglikol.....	21
Tabel 5. Monografi Etanol.....	22
Tabel 6. Formula <i>Transdermal Patch</i> Ekstrak Etanol Daun Melinjo.....	28
Tabel 7. Rancangan Hewan Uji Antiinflamasi.....	32
Tabel 8. Hasil Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Melinjo.....	36
Tabel 9. Hasil Evaluasi Mutu Formula Terbaik Sediaan <i>Transdermal Patch</i> ....	46
Tabel 10. Hasil Uji Stabilitas Fisik.....	48
Tabel 11. Rata-Rata Persen Radang pada Tikus.....	50
Tabel 12. Rata-Rata Persen Inhibisi Radang pada Tikus.....	52

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	65
Lampiran 2. Skema Pembuatan Sediaan.....	66
Lampiran 3. Uji Aktivitas.....	67
Lampiran 4. Perhitungan Rancangan Hewan Uji.....	68
Lampiran 5. Perhitungan Dosis Natrium Diklofenak.....	69
Lampiran 6. Perhitungan dan Pembuatan Sediaan Uji.....	70
Lampiran 7. Identifikasi Tanaman Daun Melinjo.....	72
Lampiran 8. Data Hasil Karakterisasi Ekstrak.....	73
Lampiran 9. Sertifikat Persetujuan Komite Etik.....	75
Lampiran 10. Sertifikat Hewan Uji.....	76
Lampiran 11. <i>Certificate of Analysis</i> Natrium Diklofenak.....	77
Lampiran 12. <i>Certificate of Analysis</i> HPMC.....	78
Lampiran 13. <i>Certificate of Analysis</i> Propilen Glikol (PG).....	79
Lampiran 14. Dokumentasi Evaluasi Transdermal Patch.....	80
Lampiran 15. Hasil Evaluasi Transdermal Patch.....	82
Lampiran 16. Analisis Statistik Evaluasi Sediaan.....	84
Lampiran 17. Keseragaman Kadar Formula Terbaik Transdermal Patch.....	89
Lampiran 18. Evaluasi Stabilitas Fisik Formula Terbaik Sediaan <i>Transdermal Patch</i> .....	91
Lampiran 19. Analisa Statistik Stabilitas Sediaan.....	94
Lampiran 20. Tabel Rata-Rata Volume Edema Telapak Kaki Tikus.....	96
Lampiran 21. Contoh Perhitungan Persen Radang dan Persen Inhibisi Rada.....	97
Lampiran 22. Data Persentase Radang.....	98
Lampiran 23. <i>Dummy Table</i> Hasil Perhitungan Persen Inhibisi Radang.....	99
Lampiran 24. Analisis Statistik Pengujian Antiinflamasi.....	100
Lampiran 25. Dokumentasi Penelitian.....	102

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Tubuh memiliki suatu reaksi alami sebagai pertahanan tubuh terhadap masuknya organisme ataupun infeksi didalam sel tubuh atau yang disebut dengan inflamasi (Soenarto, 2014). Respon inflamasi terjadi karena timbulnya mediator seperti histamin, bradikinin, serotonin, leukotrin dan prostaglandin. Salah satu mediator yang berperan besar dalam proses inflamasi adalah prostaglandin yang berasal dari metabolisme asam arakidonat. Selain menghasilkan prostaglandin, proses metabolisme asam arakidonat juga menghasilkan leukotrin. Prostaglandin dan leukotrin termasuk mediator yang berperan besar terhadap terjadinya gejala peradangan (Chen *et al.* 2018).

Salah satu gejala yang terjadi saat radang timbulnya rasa nyeri. Nyeri merupakan respon sensori yang tidak menyenangkan akibat dari kerusakan jaringan yang aktual atau potensial. Nyeri muncul sebagai akibat adanya kerusakan jaringan dalam tubuh seperti panas berlebih, trauma fisik, dan peradangan (Tjay, 2007). Menghilangkan peradangan dan nyeri dapat diberikan obat antiinflamasi. Obat antiinflamasi terbagi menjadi dua yaitu, antiinflamasi nonsteroid dan antiinflamasi steroid. Tetapi, penggunaan obat antiinflamasi dapat memberikan efek samping pada sistem pencernaan seperti nyeri lambung, gangguan pada ginjal dan dapat menyebabkan luka pada lambung (Ramadhani dan Sumiwi, 2013). Untuk meminimalisir efek samping yang tidak diinginkan, dilakukan pengembangan obat

antiinflamasi dari bahan alami seperti tanaman. Salah satu tanaman yang memiliki khasiat sebagai antiinflamasi adalah melinjo.

Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) merupakan tanaman yang tumbuh subur di Asia Tenggara. Tanaman ini termasuk dalam genus Gnemon (*Gnetaceae famili*). Selama bertahun-tahun, melinjo telah digunakan sebagai obat tradisional (Rachmawati *et al.* 2020). Bagian tanaman melinjo yang dapat digunakan sebagai antiinflamasi adalah daunnya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dewi *et al* (2012) di dalam daun melinjo terdapat kandungan senyawa aktif berupa flavonoid. Senyawa flavonoid yang terkandung didalam daun melinjo memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat siklookksigenase atau lipooksigenase dan akan menghambat produksi prostaglandin oleh asam arakidonat, sehingga rasa nyeri akan berkurang (Ramadhani dan Sumiwi, 2016). Penelitian yang dilakukan Widarto *et al* (2021) ekstrak daun melinjo dengan dosis 563mg/kgBB memiliki aktivitas antiinflamasi terhadap tikus putih galur wistar.

Senyawa flavonoid memiliki banyak manfaat dalam kesehatan, tetapi memiliki bioaktivitas yang rendah (Rupasinghe *et al.* 2013). Oleh sebab itu, diperlukan pengembangan penghantaran obat yang dapat meningkatkan bioaktivitas senyawa ini. Salah satu pilihan sediaan yaitu dengan penghantaran sistem transdermal dalam bentuk *patch* (Khan *et al.* 2012). *Transdermal patch* didefinisikan sebagai suatu sistem penghantaran obat melalui kulit untuk memberikan dosis tertentu (Shet dan Mistry, 2011).

Pemberian sediaan *transdermal patch* dapat menjaga bioavailabilitas obat dalam plasma selama pemakaian dibandingkan dengan pemberian peroral.

Disamping itu, penghantaran obat secara transdermal menghantarkan obat langsung menuju sirkulasi sistemik dengan cara menembus hingga lapisan kulit terdalam (Alkilani *et al.* 2015). Oleh sebab itu, penghantaran obat antiinflamasi secara *transdermal* memiliki keuntungan dibandingkan sediaan topikal yang umumnya hanya memberikan efek lokal. Akibat peradangan dan nyeri yang diderita akan memberikan rasa yang tidak nyaman pada penderitanya, sehingga perlu diberikan obat dengan memberikan efek terapi yang cepat. Untuk mendapatkan penghantaran obat melalui *transdermal patch* secara baik, perlu diketahui komponen penting dalam *patch* itu sendiri. Komponan pembentuk *transdermal patch* adalah polimer, *penetration enhancer* dan *plasticizer* (Boateng *et al.* 2008).

Polimer menjadi salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* karena fungsi polimer untuk mengontrol pelepasan obat dengan baik. Polimer yang digunakan pada penelitian ini adalah PVP dan HPMC. Polivinil pirolidon (PVP) merupakan polimer hidrofilik dan bersifat higroskopis. Penggunaan PVP akan terjadi pembentukan pori dan mencegah kristalisasi obat dalam matriks sehingga dapat meningkatkan pelepasan obat. Sedangkan Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) memiliki karakteristik pengembangan yang lebih baik dibanding polimer lain, hal ini menyebabkan pelepasan obat dari matriks relatif cepat (Bharkatiya *et al.* 2010). Kombinasi PVP dan HPMC yang digunakan pada formula ini adalah 1:2. Dengan perbandingan ini, HPMC mampu menahan sifat higroskopis PVP, sehingga patch yang dihasilkan nantinya tidak pecah atau terlalu kering (Ismiyati *et al.* 2019).

Komponen penting selanjutnya yaitu *penetration enhancer*, penambahan *enhancer* dapat meningkatkan penetrasi obat sehingga mampu menembus kulit dan mencapai target pengobatan (Pragya dan Rastogi, 2012). Banyak pilihan *enhancer* yang bisa digunakan dalam pembuatan sediaan *transdermal patch*, salah satunya adalah propilen glikol (PG). Pada literatur lain dinyatakan bahwa penggunaan propilen glikol juga dapat digunakan sebagai *plasticizer* (Yadav, 2012). Menurut Mishra dan Pathak (2017) usaha untuk memperbaiki sifat mekanik film transdermal dapat dicapai dengan penambahan *plasticizer* pada formulasinya. Penambahan *plasticizer* dapat memberikan sifat elastis terhadap *patch* sekaligus meningkatkan fleksibilitas *transdermal patch*, sehingga *patch* yang dihasilkan akan memiliki sifat yang lentur dan elastis yang dapat memudahkan penggunaan tanpa menimbulkan trauma selama penggantian (Bharkatiya *et al.* 2010)

Berdasarkan uraian diatas, maka pada penelitian ini ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) akan digunakan sebagai zat aktif pada formulasi sediaan transdermal dengan menggunakan 3 variasi konsentrasi berbeda dari propilen glikol sebagai *plasticizer*, yang bertujuan untuk mengetahui karakterisasi, stabilitas sediaan *transdermal patch*, serta efektivitas *transdermal patch* ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) sebagai antiinflamasi pada tikus putih jantan.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol sebagai *plasticizer* terhadap karakterisasi sediaan *transdermal patch* ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*)?

2. Bagaimana pengaruh konsentrasi propilen glikol sebagai *plasticizer* terhadap stabilitas *transdermal patch* ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*)?
3. Bagaimana efektivitas sediaan *transdermal patch* ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) sebagai antiinflamasi pada tikus putih jantan?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi propilen glikol sebagai *plasticizer* terhadap karakteristik sediaan *transdermal patch* ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*).
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi propilen glikol sebagai *plasticizer* terhadap stabilitas *transdermal patch* ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*).
3. Mengetahui efektivitas sediaan *transdermal patch* ekstrak daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) sebagai antiinflamasi pada tikus putih jantan.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai efek daun melinjo (*Gnetum gnemon L.*) sebagai antiinflamasi. Penelitian ini juga dapat dijadikan sebagai bahan rujukan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi propilenglikol sebagai *plasticizer* pada sediaan *transdermal patch* dan dapat menjadi referensi dalam penentuan formulasi dan metode pembuatan sediaan *transdermal patch* dengan pengaruh *plasticizer* untuk menghasilkan sediaan yang baik. Hasil pengujian aktivitas sediaan *transdermal patch* ekstrak daun melinjo ini dapat menjadi landasan dalam pengembangan sediaan untuk antiinflamasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alkilani, A. Z., McCrudden, M, T, C., dan Donelly, R, F. 2015, Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of The Stratum Corneum. *Pharmaceutics*, 7, 438 – 470.
- Amatia, N. T., Tri, R. S., dan Saifullah. 2018, Formulasi Patch Bukal Minyak Atsiri Daun Sirih (*Piper Betle L.*) dengan Variasi Kadar CMC-Na dan Karbopol sebagai Polimer Mukoadhesif. *Majalah Farmasetika*, **14(1)**.
- Aminah, R. 2004, *Pengembangan Model Kesehatan Koloni Tikus dan Mencit Percobaan Ditinjau dari Aspek Hematologis, Parasitologis, dan Histologis*, Center for research and Development of Disease Control, Jakarta, Indonesia.
- Anggraeni, Nimas A. 2018, *Potensi Ekstrak Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) Terenkapsulasi Sebagai Antioksidan dan Antibakteri Escherichia coli dan Bacillus subtilis*. Skripsi Jurusan Teknologi Hasil Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Jember. Tidak dipublikasikan.
- Annisa, V. 2020, Review Artikel: Metode untuk Meningkatkan Absorpsi Obat Transdermal. *Journal Islamic Pharmaceutical*, **5(3)**, 18 – 27.
- Arifin, Arfiani., Sartini., dan Marianti. 2019, Evaluasi Karakteristik Fisik dan Uji Permeasi pada Formula Patch Aspirin Menggunakan Kombinasi Etilselulosa dengan Polivinilpirolidon, *Jurnal Sains Kesehatan*, **2(1)**, 40 – 49.
- Bharkatiya, M., Nema, R.K., dan Bhatnagar, M. 2010, Development and Characterization of Transdermal Patches of Metaprolol Tartrate. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **3(2)**, 130 – 134.
- Bhaskar, Hemant., Kapoor, Pranav., dan Ragini. 2010, Comparison of Transdermal Diclofenac Patch with Oral Diclofenac as an Analgesic Modality Following Multiple Premolar Extractions in Orthodontic Patients: A Cross Over Efficacy Trial. *Contemporary Clinical Dentistry*, **1(3)**, 158 – 163.
- Boateng, J., Kerr H, M., Howard N, S., dan Gillian, E. 2008, Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems. *A Review Journal of Pharmaceutical Sciences*, **97(8)**, 2892-2923.
- Chen, L., Kim, N., dan Khan, I. 2016, Anti-Inflammatory Potential of Quercetin Isolated from *Diospyros kaki* calyx via Supression of MAP Signaling Molecules in LPS-induced RAW 264.7 Macrophages, *Journal of Food Science*, **1**, 1 – 10.
- Departemen Kesehatan RI. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Cetakan Pertama*, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Jakarta, Indonesia.

- Departemen Kesehatan RI. 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Direktorat Gizi Departemen Kesehatan RI. 2003, *Daftar Komposisi Bahan Makanan*, Bharata, Jakarta, Indonesia.
- Dewi, C., Utami, R., dan Riyadi, N.H. 2012, Aktivitas Antioksidan dan Antimikroba Ekstrak Melinjo (*Gnetum gnemon L.*). *Jurnal Teknologi Hasil Pertanian*, **5(2)**.
- Dwiastuti, R. 2010, Pengaruh Penambahan CMC (Carboxymethyl Cellulose) sebagai Gelling Agent dan Propilenglikol sebagai Humeutan dalam Sediaan Gel Sunscreen Ekstrak Kering Polifenol Teh Hijau (*Camellia sinensis L.*). *Jurnal Penelitian*, **13(2)**, 227 – 240.
- Dyatmiko, W., Maat, S., Kusumawati, I., dan Wiyoto, G.B. 2003, Efek Antiinflamasi Perasan Kering Buah Morinda citrifolia Linn Secara Peroral Pada Tikus Putih. *Berkala Penelitian Hayati*, **vol. 9**, 53 – 55.
- Elevitch, C.R. 2006, *Traditional Trees of Pacific Islands: Their Culture, Environment, and Use*. Permanent Agriculture Resources, Holualoa, Hawaii.
- Ferreira, M. A. D., Osmar, D. R. H., Juvenia, B. F., Pessoa, O. D. L., Lemos, T. L. G., dan Viana, G. S. B. 2004, Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of a Fraction Rich in Oncocalyxone a Isolated From *Auxemma Oncocalyx*. *Phytomedicine*, **11**, 315 – 322.
- Gaikwad, A.K. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation: Reviewed Article. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1(1)**, 1 – 10.
- Galgatte, U., Khanchandan, S., Jadhav, Y., & Chaudhari, P. 2013, Investigation of Different Polymers, Plasticizers and Super Disintegrating Agents Alone and In Combination For Use In The Formulation of Fast Dissolving Oral Films. *International Journal of PharmTech Research*, **5(4)**, 1465 – 1472.
- Ganiswara, S. G. 2016, *Farmakologi dan Terapi Edisi 6*, Gaya Baru, Jakarta, Indonesia.
- Garvie-Cook, H., Frederiksen, K., Petersson, K., Guy, R.H., dan Gordeev, S.N. 2015, Biophysical Elucidation of the Mechanism of Enhanced Drug Release and Topical Delivery From Polymeric Film-Forming Systems. *Journal of Controlled Release*.
- Haryani, S., Aisyah, Y., dan Yunita, I. 2016, Kandungan Senyawa Kimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*): Pengaruh Jenis Pelarut dan Metode Ekstraksi. *Prosiding Seminar Nasional BKS PTN Wilayah Barat Bidang Ilmu Pertanian*, Lhokseumawe.

- Hasanah, N. dan Novian, D. R. 2020, Analisis Ekstrak Etanol Buah Labu Kuning (*Cucurbita moschata D.*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **9(1)**, 54 – 59.
- Hermawati, Fitri. 2017, *Pengaruh Terapi Ekstrak Albedo Semangkan Merah (Citrullus Vulgaris) Pada Tikus Putih Model Diabetes Melitus Tipe I yang Diinduksi Streptozotocin Terhadap Sel Kupffer dan Ekspresi II-1 $\beta$  Hepar*. Skripsi Jurusan Pendidikan Dokter Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya. Tidak dipublikasikan.
- Hima Bindu TVL. 2010, Preparational and Evaluation of Ciprofloxacin Loaded Chitosan-gelatin Composite Films for Wound Healing Activity. *International Journal of Drug Delivery*, **2(2)**, 175.
- Ismiyati, N., Widiastuti, R., Wahyuni T., dan Medika, N. 2019, Formulasi dan Uji Sifat Fisik Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Binahong (Anredera cardifolia (Tenore) Steenis) Dengan Matriks HPMC – PVP. *Jurnal Ilmu Kesehatan Bhakti Setya Medika*, **Vol.4**, 29 – 35.
- Kadam, A.S., Ratnaparkhi, M.P., dan Chaudhary, S.P. 2014, Transdermal Drug Delivery: An Overview. *International Journal of research and Development in Pharmacy and Life Science*, **vol.3**, 1042 – 1053.
- Kalangi, S.J.R. 2014, Histofisiologi Kulit. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, **5(3)**, 12 – 20.
- Kathe, K. dan Kathpalia, H. 2017, Review: Film Forming Systems for Topical and Transdermal Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 487 – 497.
- Kato, H., Samizo, R., Kawabata, F., Takano, T., dan Ohta. 2011, Stilbenoids from the Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Fruit Modulate Cytokine Production in Murine Peyer's Patch Cells Ex Vivo. *Planta Med*, **77(10)**, 1027 – 1034.
- Katzung, B. G. 2010, *Farmakologi Dasar dan Klinik (Terjemahan) Edisi 10*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Katzung, B. G., Masters, S.B., dan Trevor, A.J. 2014, *Farmakologi Dasar dan Klinik Vol.2 Edisi.12*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2017, *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*, Kementrian Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Khan, N.R., Khan, G.M., Khan, A.R., Wahab, A., Asghar, M.J., Akhlaq M., dan Hussain, A. 2012, Formulation Physical, In Vitro and Ex Vivo Evaluation of Diclofenac Diethylamine Matrix Patches Containing Turpentine Oil as Penetration Enhancer. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **6(6)**, 434 – 439.
- Khandavilli, S., dan Panchagnula, R. 2008, Review: Dermal Drug Delivery: Revisited. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **2(2)**, 64 – 73.
- Kumar, S. D., Sairam, R., Anandabu, S., Karpagavalli, L., Maheswara, A., dan Narayanan, N. 2012, Formulation and Evaluation of Transdermal Patches

- of Salbutamol, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **3(3)**.
- Kusmiati, A., Haryani, T.S., dan Triastinurmiatiningsih. 2019, Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Kulit Biji Melinjo (*Gnetum gnemon*) Sebagai Antibakteri *Salmonella enteritidis*. *Jurnal Ilmiah Ilmu dasar dan Lingkungan Hidup*, **19(1)**, 27 – 33.
- Komang, M. S., Putu, T. N., dan Nengah, A. I. 2014, Studi Pengaruh Lamanya Pemaparan Medan Magnet Terhadap Jumlah Sel Darah Putih (Leukosit) Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Buletin Fisika*, **15(1)**, 31 – 38.
- Lahamendu, B., Bodhi, W., dan Siampa, J.P. 2019, Uji Efek Analgetik Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Putih (*Zingiber officinale Rosc.var. Amarum*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon-Program Studi Farmasi UNSRAT*, **8(4)**, 928 – 935.
- Lakhani, P., Bahl, R., dan Bafna, P. 2015, Transdermal Patches: Physiochemical and In-Vitro Evaluation Methods. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Research*, **6(5)**, 1826 – 1836.
- Latheeshjhal, L., Phanitejaswini, P., Soujanya, Y., Swapna, U., Sarika, V., dan Moulika, G. 2011, Transdermal Drug Delivery Systems: An Overview. *International Journal of PharmTech Research*, **3(4)**, 2140 – 2148.
- Mansjoer, Arif. 2009, *Kapita Selekta Kedokteran Jilid 2 Edisi ke-3*, Media Aesculapius, Jakarta, Indonesia.
- Mansouri, M. T., Hemmati, A. A., Naghizadeh, B., Mard, S. A., Rezaie, A., dan Ghorbanzadeh, B. 2015, A Study of The Mechanism Underlying the Anti-Inflammatory Effects of Ellagic Acid in Carrageenan-Induced Paw Edema in Rats. *Indian Journal Pharmacol*, **47(3)**, 292 – 298.
- Marwah, H., Garg, T., Goyal, A.K., dan Rath, G. 2014, Permeation Enhancer Strategies in Transdermal Drug Delivery. *Department of Pharmaceutics*, 1 – 15.
- Mishra, A., dan Pathak, A.K. 2017, Plasticizers: A Vital Excipient in Novel Pharmaceutical Formulations. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*, **7(1)**, 1 – 10.
- Misnamayanti. 2019, *Pengaruh Variasi Konsentrasi Propilen Glikol Sebagai Enhancer Terhadap Sediaan Transdermal Patch Ibuprofen In Vitro*. Skripsi Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Tidak dipublikasikan.
- Morales, J. O., dan McConville, J. T. 2011, Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **77(2)**, 187 – 189.

- Muadifah, A., Astutik, T.K., dan Amini, H.W. 2019, Studi Aktivitas Ekstrak Etanol dan Sediaan Gel Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Sebagai Antibakteri Terhadap *Staphylococcus Aureus*. *Chempublish Journal*, **4(2)**, 89 – 100.
- Mukhlisah, A. N., 2014, *Pengaruh Level Ekstrak Daun Melinjo (Gnetum gnemon L.) dan Lama Penyimpanan yang Berbeda Terhadap Kualitas Telur Itik*. Skripsi Jurusan Teknologi Hasil Ternak, Fakultas Peternakan, Universitas Hasanuddin. Tidak dipublikasikan.
- Mukhriani. 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 8(2), 361 – 367.
- Mulyati, A. H., Sutanto., dan Apriyani, D. 2011, Validasi Metode Analisis Kadar Ambroksol Hidroklorida Dalam Sediaan Tablet Cystelis Secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. *Ekologia*, **11(2)**, 36 – 45.
- Myers, M. J., Deaver, C. M., dan Lewandowski, A. J. 2019, Molecular Mechanism of Action Responsible for Carrageenan-Induced Inflammatory Response. *Molecular Immunology*, **109**, 38 – 42.
- Nur'aini, T. 2013, *Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia di Dalam Ekstrak Etanol dari Kulit Luar, Kulit Keras dan Daging Buah pada Melinjo*. Skripsi Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia. Tidak dipublikasikan.
- Paramitha, Noorma. 2018, *Ekskresi Flavonoid Dalam Urin Setelah Pemberian Ekstrak Daun Pepaya (Carica papaya Linn.) Secara Oral*. Skripsi Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang. Tidak dipublikasikan.
- Pragya, Y., dan Rastogi, V. 2012, Transdermal Drug Delivery System: An overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*, **3(3)**, 451 – 457.
- Pratiwi, G., Susanti, S., dan Shiyan, S. 2021, Application of Factorial Design for Optimization of PVP-HPMC Polymers in Matrix Film Ibuprofen Patch-Transdermal Drug Delivery System. *Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis*, **1(1)**, 11 – 21.
- Prausnitz, M. R., dan Langer, R. 2009, Review: Transdermal Drug Delivery. *Nature Biotechnology*, 26(11), 1261 – 1268.
- Pujiatiningsih, A.S. 2014, *Pemberian Ekstrak Daun Putri Malu (Mimosa pudica Linn) Secara Oral Menurunkan Kadar Gula Darah Post Prandial pada Tikus (Rattus Norvegicus) Jantan Galur Wistar Prediabetes*. Tesis Jurusan Ilmu Biomedik, Universitas Udayana. Tidak dipublikasikan.
- Rachmawati, H., Larasati, A., Adi A.C., Shegokar, R. 2020, Role of nanocarriers and their surface modification in targeting delivery of bioactive compounds. *Nanopharmaceuticals Journal*, 19 – 20.

- Rais, Ichwan R. 2015, Isolasi dan Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanolik Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* (BURM.F.) NESS). *Pharmaciana*, **5(1)**, 101 – 106.
- Ramadhani, N dan Sumiwi, S.A. 2013, Artikel Review: Aktivitas Antiinflamasi Berbagai Tanaman Diduga Berasal Dari Flavonoid. *Farmaka*, **14(2)**.
- Reo, A, R., Berhimpon, S., dan Montolalu, R. 2017, Metabolit Sekunder Gorgonia (*Paramuricea clavata*). *Jurnal Ilmiah Platax*, **5(1)**, 42 – 48.
- Rokhati, N., Pramudono, B., Widiasa, I. N., dan Susanto, H. 2012, Karakterisasi Film Komposit Alginat dan Kitosan, *Reaktor*, **14(2)**: 158.
- Rowe, R.C. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6<sup>th</sup> Edition*, The Pharmaceutical Press, London.
- Rukmono. 2000, *Kumpulan Kuliah Patologi*, Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Rupasinghe, V., Thilakarathna., dan Surangi, H. 2013, Flavonoid Bioavailability and Attempts for Bioavailability Enhancement. *Nutrients*, **5**, 3367 – 3387.
- Rusliandi, Rousdy. D. W., dan Mukarlina. 2020, The Anti-Inflammatory Activity of Humic Acid from Borneo Peat Soil in Mice, *Traditional Medicine Journal*, **25(1)**, 22 – 28.
- Safwan, Adikusuma, W., dan Ananda, D.R. 2016, Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanol Daun Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Pada Mencit Putih (*Mus musculus L.*) Jantan. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, **1(1)**, 71 – 78.
- Sangi, M. S., Angraeni, D., dan Fatimah, F. 2020, Aktivitas Anti-Inflamasi Ekstrak Etanol Tepung Pelepas Aren (*Arenga pinnanta*). *Chemistry Progress*, **13 (2)**, 123 – 127.
- Sari, Diana. 2011, *Optimasi Karboksimetilselulosa Natrium Sebagai Matriks dan Tween 60 Sebagai Enhancer Terhadap Penetrasi Propanolol HCl Dalam Sediaan Patch Transdermal*. Skripsi Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Tidak dipublikasikan.
- Senduk, T, W., Montolalu, L, A, D, Y., dan Dotulong, V. 2020, Rendemen Ekstrak Air Rebusan Daun Tua Mangrove (*Sonneratia alba*). *Jurnal Perikanan dan Kelautan Tropis*, **11(1)**, 9 – 15.
- Sharma, A., Saini, S., dan Rana, A. C. 2013, Transdermal Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*, **4**, 286 – 292.
- Sharma, N., Parashar, B., Sharma, S., dan Mahajan, U. 2012, Blooming Pharma Industry with Transdermal Drug Delivery System. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2(3)**, 262 – 278.

- Shet, N.S. dan Mistry, R.B. 2011, Formulation and Evaluation of Transdermal Patches and to Study Permeation Enhancement Effect of Eugenol. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **1(3)**, 96 – 101.
- Simanjuntak, M.R. 2008, *Ekstraksi dan Fraksinasi Komponen Ekstrak Daun Tumbuhan Senduduk (Melastoma malabathricum L.) Serta Pengujian Efek Sediaan Krim Terhadap Penyembuhan Luka Bakar*. Skripsi Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara. Tidak dipublikasikan.
- Singh, A., Maholtra, S., dan Subban, R. 2008, Antiinflammatory and Analgesic Agents from Indian Medicinal Plants. *International Journal of Integrative Biology*, **3(1)**, 57 – 72.
- Soenarto. 2014, *Inflamasi: Ilmu Penyakit Dalam*, Interna Publishing, Jakarta, Indonesia.
- Stankov, S.V. 2012, Definition of Inflammation, Causes of Inflammation and Possible Anti-inflammatory Strategies. *The Open Inflammation Journal*, **5(1)**, 1 – 9.
- Tanwar, H. 2016, A Review: Physical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, **11(1)**, 101 – 105.
- Tanamal, M. T., Papilaya, P. M., dan Smith, A. 2017, Kandungan Senyawa Flavonoid Pada Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Berdasarkan Perbedaan Tempat Tumbuh, *Biopendix*, **3 (2)**, 142 – 147.
- Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja. 2007, *Obat – Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek – Efek Sampingnya* ed.6, Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Tominik, V. I., dan Haiti, M. 2020, Limbah Air AC Sebagai Pelarut Media Sabouraud Dextrose Agar (SDA) Pada Jamur Candida albicans. *Jurnal Masker Medika*, **8(1)**, 15 – 20.
- Wardani, V. K., dan Saryanti, D. 2021, Formulasi Transdermal Patch Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Basis *Hydroxypropyl Metilcellulose* (HPMC). *Smart Medical Journal*, **4(1)**, 38 – 44.
- Widarto, M., Khuluq, H., dan Rahayu, T.P. 2021, Study of Anti-Inflammatory Activity Test of 70% Ethanol Extract of Melinjo Leaves (*Gnetum gnemon* L.) on Wistar Strain White Rats that Carrageenan Induced. *University Research Colloquium*, 918 – 931.
- Widiyantoro, A., Lia, D., Indri, K., Supardi, Dedy G.H., dan Niwick. 2012, Aktivitas Antiinflamasi Senyawa Bioaktif dari Kulit Batang Pauh Kijang (*Irvingia malayana* Oliv. Ex. A. Benn) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karagenan. *Kaunia*, **8(2)**, 118 – 126.

- Wulandari, Widya. 2018, *Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Daun Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa (Aiton) Hassk.) Terhadap Tikus Putih Jantan Terinduksi Karagenan*. Skripsi Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Tidak dipublikasikan.
- Yadav, V., Bhai M, S.A., Mamatha Y, dan Prasanth V.V. 2012, Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, **1(1)**, 5 – 12.
- Yamin, M., Ayu, D, F., dan Hamzah F. 2017, Lama Pengeringan terhadap Aktivitas Antioksidan dan Mutu The Herbal Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata L.*). *Jom Faperta*, **4(2)**, 9 – 12.
- Yang, R., Wei, T., Goldberg, H., Wang, W., Cullion, K., dan Kohane, D.S. 2017, Getting Drugs Across Biological Barriers: Review. *Advanced Materials*, 1 – 25.
- Yuda, P, E., Cahyaningsih, E., dan Winariyanti, Ni Luh Putu. 2017, Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbia hirta L.*). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, **3(2)**, 61 – 70.
- Zakaria, Nurmalia. 2020, *Formulasi Transdermal Patch Natrium Diklofenak Sebagai Analgesik dan Antiinflamasi*. Tesis Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara. Tidak dipublikasikan.