

**EFEK PEMBERIAN *SELF-NANO EMULSION* EKSTRAK  
JARAS GAMBIR (*Uncaria gambir Roxb.*) TERHADAP KAKI  
TIKUS OSTEOARTHRITIS**

**SKRIPSI**

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



**Oleh:**

**KEVIN RAYNALDI**

**08061282126024**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2025**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Efek Pemberian *Self-Nano Emulsion* Ekstrak Jaras Gambir (*Uncaria Gambir Roxb.*) Terhadap Kaki Tikus Osteoarthritis

Nama Mahasiswa : Kevin Raynaldi

NIM : 08061282126024

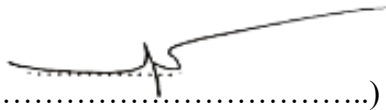
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 18 Desember 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 22 Desember 2024


Pembimbing :

1. Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc  
NIP. 19860528201211005


  
(.....)

Pembahas :

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

  
(.....)

2. Apt. Herlina, M.Kes  
NIP. 197107031998022001

  
(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI

  
Prof. Dr. Miksusanti, M.Si  
NIP. 196807231994032003.

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI


Judul Makalah Hasil : Efek Pemberian *Self-Nano Emulsion* Ekstrak Jaras Gambir (*Uncaria Gambir Roxb.*) Terhadap Kaki Tikus Osteoarthritis  
Nama Mahasiswa : Kevin Raynaldi  
NIM : 08061282126024  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 9 Januari 2025 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 15 Januari 2025


Ketua :

1. Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc  
NIP. 19860528201211005


  
(.....)

Anggota :

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

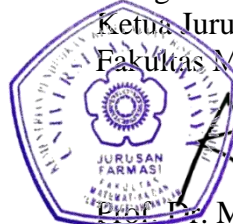
  
(.....)

3. Apt. Herlina, M.Kes  
NIP. 197107031998022001

  
(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



Pw. Miksusanti, M.Si  
NIP. 196807231994032003.

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Kevin Raynaldi

NIM : 08061282126024

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/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, 15 Januari 2025

Penulis,



Kevin Raynaldi

NIM. 08061282126024

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

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Kevin Raynaldi  
NIM : 08061282126024  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Efek Pemberian *Self-Nano Emulsion* Ekstrak Jaras Gambir (*Uncaria Gambir Roxb.*) Terhadap Kaki Tikus Osteoarthritis” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, 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, 15 Januari 2025

Penulis



Kevin Raynaldi

NIM. 08061282126024

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, ibu, ayah, kakak, adik, dan seluruh keluarga terdekat yang turut membantu menyemangati dan mendoakan.**

”Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”

(Q.S Al- Baqarah: 286)

”Cukuplah Allah (menjadi penolong) bagi kami dan Dia sebaik-baik pelindung”

(Q.S Ali ‘Imran: 173)

“Yakinlah ada sesuatu yang menantimu setelah sekian banyak kesabaran (yang telah kau jalani), yang akan membuatmu terpana hingga kau lupa betapa pedihnya rasa sakit”

(Ali bin Abi Thalib)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain). Dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap”

(Q.S Al-Insyirah: 5-8)

Motto :

Jika kamu terjatuh karena manusia, maka bangkitlah karena Allah swt

## **KATA PENGANTAR**

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta atas berkat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Optimasi Formula Nanoenkapsulasi Modifikasi Polimer Kitosan-Alginat Terkonjugasi Asam Folat”. Penyusunan skripsi ini dilakukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan (FMIPA), Universitas Sriwijaya.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak akan dapat berjalan lancar hingga selesai tanpa adanya bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat izin dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan studi S1 Farmasi ini.
2. Keluargaku , yaitu ayah ( Heru Prasongko) dan Ibu (Astin Sri Wahayuni ), Kakak (Nabila Takeshita Dewi), Adik (Nadia Pricilia), Ciyo, Ciya, Mbrot, Wilie, dan Mochi yang selalu memberikan motivasi dan doa untuk terus maju menggapai Impian menyelesaikan studi SI Farmasi UNSRI.
3. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, SE. M.Si. selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi yang telah mengizinkan penggunaan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga skripsi ini dapat selesai dengan lancar.
4. Bapak Apt. Dr. Shaum Shiyon, M.Sc selaku dosen pembimbing Tugas Akhir yang banyak membimbing penulis dalam prosesnya dan memberikan ilmu pelajaran hidup yang bermakna terhadap penulis
5. Ibu Apt. Indah Solihah, M.Sc dan Prof.Dr.Miksusanti, M.Si selaku dosen PA yang senantiasa membimbing dari awal kuliah hingga menuju sarjana SI Farmasi.

6. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu apt. Herlina, M.Kes., Ibu apt. Indah Soliha, M.Si., Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si., Prof. Dr. Miksusanti, M.Si., Ibu Prof. Dr Elfita, M.Si., Ibu apt. Viva Starlista, M.Farm., Ibu apt. Sternatami Liberitera, M. Farm., Ibu Laida Netti Mulyani, M.Si., Ibu Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt, Ibu Rennie Puspa N., M. Farm. Klin., Apt., Ibu Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D., Apt., Ibu Elsa Fitri Apriani, M. Farm., Apt., Bapak Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si. Apt., Bapak Dr. apt. Shaum Shiyan, M.Sc., Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. dan Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si., yang telah memberikan pengetahuan, wawasan dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
7. Seluruh staff administrasi (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan. Terimakasih telah mempermudah urusan penulis dari awal perkuliahan hingga penulis mendapatkan gelar S.Farm.
8. Terimakasih kepada Melinda Syafitri yang senantiasa membantu dan bekerjasama semenjak awal kuliah hingga menjadi rekan organisasi dan tim tugas akhir. Semoga senantiasa sehat dan sukses selalu kedepannya
9. Terimakasih kepada kakak Tingkat farmasi kepada kak Nadiya, kak rifdah, kak athira, annisa ,kak adinda dan kak arif sebagai kasuh yang selalu memberikan waktunya untuk mengarahkan penulis untuk terus bersemangat dan rajin mengerjakan.
10. Teman teman farmasi terdekat yaitu sheva, arif, masthom,noven, abi, angel, aisyah malau, faris, dan semuanya yang belum bisa disebutkan oleh penulis.
11. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2021 terutama Farmasi shift C terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 3,5 tahun ini.
12. Teman teman dari grup tugas banyak nian sattu yang selalu memberikan bantuan baik dari segi tugas, berbagi suka dan duka,



13. Teman teman penulis yang membantu penulis survive di awal perkuliahan (MAU PINGUIN) yaitu Ibenk, Cipa, Arif, Kevin, Noven, Sheva, Abi dan thomas. Terimakasih telah memberikan cerita di awal perkuliahan penulis hingga akhir perkuliahan.
14. Para BPH dan BPPO HKMF kabinet Ekselensia, terimakasih telah memberikan cerita berkesan selama 1 periode kepengurusan dan senantiasa menjadi tempat pelarian disaat penulis jenuh dengan perkuliahan

Penulis sangat berterima kasih dan bersyukur atas segala hal bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari berbagai pihak yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang.

Inderalaya, 15 Januari 2025

Penulis,



Kevin Raynaldi

NIM. 08061282126024

**Efek Pemberian *Self-Nano Emulsion* Ekstrak Jaras Gambir (*Uncaria  
Gambir Roxb.*) Terhadap Kaki Tikus Osteoarthritis**

**Kevin Raynaldi**

**08061282126024**

**ABSTRAK**

Osteoarthritis (OA) sebagai penyakit degeneratif yang bersifat kronis yang berkaitan dengan degradasi kartilago pada sendi. Potensi bahan alam yang digunakan yaitu jaras gambir karena terdapat kandungan senyawa berupa katekin dengan sifat anti-inflamasi yang dapat membantu meredakan gejala OA. Katekin mempunyai kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah. Formulasi ekstrak jaras gambir dalam bentuk *self nano emulsion* (SNE) menjadi salah satu alternatif untuk meningkatkan bioavailabilitas secara lipofilik. Tujuan dilakukannya penelitian ini untuk mengetahui perbandingan efek pemberian SNE ekstrak dan ekstrak jaras gambir terhadap tikus osteoarthritis terkait biomarker stress oksidatif berupa kadar *superoxide dismutase* (SOD), *malondialdehyde* (MDA), edema, dan histopatologi kartilago. Proses ekstraksi jaras gambir dilakukan dengan metode maserasi dalam pelarut etanol 96% perbandingan volume 1:2, kemudian dilanjutkan analisis data LC-HRMS untuk memberikan informasi mengenai senyawa-senyawa dalam ekstrak. Pembuatan Formulasi Optimum SNE Ekstrak Jaras Gambir dengan karakteristik berupa uji pH, viskositas, ukuran partikel, dan indeks *polydispersity* (PDI). Parameter pengujian ke tikus berupa pengukuran kadar SOD, MDA, edema dan histopatologi kartilago. Hasil ekstrak jaras gambir berwarna coklat gelap, khas ekstrak, kental dengan rendeman ekstrak 17,3%. Komponen senyawa terbanyak berupa katekin dengan nilai *retention area* 55,75. Ukuran SNE 11,25 nm, PDI 0,127, pH 6, viskositas 50,37 cP. Hasil perbandingan pemberian SNE ekstrak dan ekstrak jaras gambir memiliki kadar SOD dan MDA sebesar 81,25% dengan 69,3% dan 1,84 nmol/mL dengan 2,99 nmol/mL. Perlakuan keduanya memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok positif ( $p < 0,05$ ) serta memberikan pengaruh ke edema lutut tikus dengan diameter lutut  $0,82 \pm 0,02$  *scoring* 0 dibuktikan dengan penilaian histopatologi kartilago yang memiliki nilai *grade* 1 yang hampir mendekati tikus normal dengan *grade* 0.

**Kata Kunci : Jaras gambir, Katekin, Osteoarthritis, SNE**

**Effect Of Giving *Self-Nano Emulsion* Of Gambir Sap Extract (*Uncaria  
Gambir Roxb.*) On Osteoarthritis Rats' Feet**

**Kevin Raynaldi**

**08061282126024**

**ABSTRACT**

Osteoarthritis (OA) as a chronic degenerative disease associated with cartilage degradation in the joints. The potential of natural materials used is the gambir tract because it contains compounds in the form of catechins with anti-inflammatory properties that can help relieve OA symptoms. Catechins have low solubility and bioavailability. The formulation of gambir tract extract in the form of self nano emulsion (SNE) is one alternative to increase bioavailability lipophilically. The purpose of this study was to determine the comparison of the effects of administering SNE extract and gambir tract extract to osteoarthritis rats related to oxidative stress biomarkers in the form of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), edema, and cartilage histopathology. The extraction process of gambir tract was carried out using the maceration method in 96% ethanol solvent with a volume ratio of 1:2, then continued with LC-HRMS data analysis to provide information about the compounds in the extract. Making Optimum Formulation of SNE Jaras Gambir Extract with characterization in the form of pH, viscosity, particle size, and polydispersity index (PDI) tests. Testing parameters on mice include measuring SOD, MDA, edema and cartilage histopathology levels. The results of the jaras gambir extract are dark brown, typical of extracts, thick with an extract yield of 17.3%. The largest compound component is catechin with a retention area value of 55.75. SNE size 11.25 nm, PDI 0.127, pH 6, viscosity 50.37 cP. The results of the comparison of SNE extract and jaras gambir extract have SOD and MDA levels of 81.25% with 69.3% and 1.84 nmol/mL with 2.99 nmol/mL. Both treatments had significant differences with the positive group ( $p < 0.05$ ) and had an effect on the knee edema of mice with a knee diameter of  $0.82 \pm 0.02$  scoring 0 as evidenced by the histopathological assessment of cartilage which had a grade 1 value which was almost close to normal mice with grade 0.

**Keywords : Gambir sap, Catchecin, Osteoarthritis, SNE**

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	19
1.1 Latar Belakang.....	19
1.2 Rumusan Masalah.....	19
1.3 Tujuan.....	22
1.4 Manfaat.....	23
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1 Tanaman Gambir.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.1 Taksonomi Tanaman dan Morfologi Jaras Gambir.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.2 Kandungan Kimia Jaras Gambir ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1.3 Efek Farmakologi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2 Teknologi <i>Self Nano Emulsion</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3 Osteoarthritis.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.4 Patologi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5 Patofisiologi Osteoarthritis.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6 Klasifikasi Osteoarthritis.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.7 Faktor Resiko.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.7.1 Umur.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.7.2 Obesitas.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.7.3 Riwayat Cedera Sendi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.7.4 Genetik.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

2.7.5 Jenis Kelamin .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.8 Nyeri.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.9 Mekanisme Nyeri Pada Osteoarthritis.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.10 Edema.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.11 Complete Freund's Adjuvant (CFA)..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.12 Histopatologi Kartilago .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.13 Obat Antiinflamasi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.13.1 Antiinflamasi Golongan Steroid...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.13.2 Antiinflamasi Golongan Non Steroid .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1 Waktu dan Tempat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2 Alat dan Bahan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2.1 Alat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2.2 Bahan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3 Metode Penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3.1 Ekstraksi Jaras Gambir.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3.2 Analisis LC-HRMS.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3.3 Formulasi Optimum SNE Ekstrak Jaras Gambir.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Bookmark not defined.</b>	
3.4 Karakterisasi SNE Jaras Gambir .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.1 Uji Pengukuran pH .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.2 Uji Viskositas .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.3 Pengujian Ukuran Partikel .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.4 <i>Polidespersity Indeks</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4.5 Persiapan Hewan Uji .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5 Preparasi Bahan Uji.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5.1 Preparasi Sediaan Ekstrak Jaras Gambir .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
3.5.2 Preparasi Na-Diklofenak dan Pemberian Hewan Uji Tikus	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
3.6 Prosedur Pengujian Kelompok Perlakuan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
3.7 Pengukuran Parameter Stress Oksidatif .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
3.7.1 <i>Superoksida Dismutase (SOD)</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

3.7.2	<i>Malondialdehyde</i> (MDA).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.8	Pengukuran Edema.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.9	Pengamatan Histopatologi.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.10	Analisis Data .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1	Efek Pemberian SNE Jaras Gambir Terhadap Biomarker Stres Oksidatif .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.1	Karakterisasi Ekstrak Jaras Gambir.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.2	Formulasi Optimum <i>Self-Nano Emulsion</i> (SNE) Ekstrak Jaras Gambir.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.3	Evaluasi SNE Ekstrak Jaras Gambir.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.4	<i>Superoksida Dismutase</i> (SOD) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1.5	<i>Malondialdehyd</i> (MDA) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2	Evaluasi Edema dan Struktur Mikroskopis Kartilago.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2.1	Edema Lutut Tikus.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2.2	Histopatologi Kartilago .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....		<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.1	Kesimpulan.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.2	Saran.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DAFTAR PUSTAKA .....		24
LAMPIRAN .....		<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Tanaman gambir berbunga.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 2 Jaras gambir.....	7
Gambar 3 Senyawa Katekin.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 4 Struktur khas SNEDDS setelah dispersi berair ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 5 Skema penelitian .....	11
Gambar 6 Perubahan sendi saat osteoarthritis lutut .....	12
Gambar 7 Perbandingan antara normal dengan osteoarthritis .....	19
Gambar 8 Struktur MDA .....	21
Gambar 9 Alur diagram pelaksanaan kegiatan .....	28
Gambar 10 Jaras gambir (a), Ekstrak jaras gambir (b) .....	36
Gambar 11 Profil kromatogram LC-HRMS dari ekstrak jaras gambir.....	38
Gambar 12 <i>Self-nano emulsion</i> (SNE) ekstrak jaras gambir (a), Hasil emulsifikasi SNE menggunakan media air (b) .....	39
Gambar 13 Pelepasan zat aktif SNE dalam tubuh .....	41
Gambar 14 Nilai <i>polydispersity indeks</i> formula SNE.....	43
Gambar 15 Interaksi nanoemulsi dengan mukosa dan pengaruh pH pada respon imun.....	44
Gambar 16 Grafik kadar SOD pada tikus normal (1), kontrol negatif (2), kontrol positif (3), perlakuan basis SNE (4), perlakuan SNE ekstrak (5), perlakuan ekstrak jaras gambir (6) .....	46
Gambar 17 Ilustrasi peran SOD .....	47
Gambar 18 Grafik kadar MDA pada tikus normal (1), kontrol negatif (2), kontrol positif (3), perlakuan basis SNE (4), perlakuan SNE ekstrak (5), perlakuan ekstrak jaras gambir (6) .....	51
Gambar 19 Hasil histopatologi kartilago.....	54

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Klasifikasi grade OA.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 2 Tahapan nyeri pada osteoarthritis .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tabel 3 Klasifikasi penelitian <i>Osteoarthritis Research Society Internasional</i> (OARSI) .....	24
Tabel 4 Formula optimum SNE ekstrak jaras gambir.....	29
Tabel 5 Kelompok hewan uji dan perlakuan.....	32
Tabel 6 Karakteristik ekstrak jaras gambir .....	37
Tabel 7 Senyawa hasil LC-HRMS dengan area max tertinggi .....	39
Tabel 8 Data pengukuran edema lutut tikus.....	52



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Pembuatan ekstrak jaras gambir .....	65
Lampiran 2 Skema kerja pembuatan dan evaluasi SNE ekstrak jaras gambir .....	66
Lampiran 3 Skema kerja penelitian .....	67
Lampiran 4 Perhitungan rendeman ekstrak jaras gambir .....	69
Lampiran 5 Perhitungan persiapan hewan uji .....	70
Lampiran 6 Perhitungan dosis .....	71
Lampiran 7 Data hasil penelitian .....	73
Lampiran 8 Hasil analisis menggunakan SPSS .....	75
Lampiran 9 Hasil PSA SNE jaras gambir .....	80
Lampiran 10 Sertifikat etik .....	81
Lampiran 11 Histopatologi kartilago .....	82

## DAFTAR ISTILAH

- CFA : *Complete Freund's Adjuvant*, adjuvan yang digunakan dalam penelitian imunologi untuk meningkatkan respons imun terhadap antigen tertentu.
- SOD 3 : *Superoxide Dismutase -3* atau ECSOD, terdapat di ruang ekstraseluler dan memiliki kofaktor tembaga (Cu) dan seng (Zn), enzim ini berperan dalam melindungi jaringan dari kerusakan akibat radikal bebas yang dapat mempengaruhi fungsi seluler dan jaringan.
- SOD 1 : *Superoxide Dismutase 1* atau CuZnSOD berupa enzim pertama yang dikarakteristik dan merupakan homodimer yang mengandung tembaga dan seng. Ditemukan pada sitoplasma intraseluler
- SOD-2 : *Superoxide Dismutase -2* atau MnSOD, terdapat di dalam mitokondria dan memiliki kofaktor mangan (Mn), enzim ini berperan dalam melindungi mitokondria dari kerusakan akibat radikal bebas yang dihasilkan selama proses respirasi seluler
- TNF- $\alpha$*  : *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* , sitokin yang diproduksi terutama oleh makrofag dan sel T dalam respons terhadap rangsangan seperti infeksi bakteri atau virus.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit degeneratif kronis yang dikenal sebagai osteoarthritis (OA) dikaitkan dengan kerusakan tulang rawan sendi. Ketidakseimbangan homeostasis sendi menyebabkan kerusakan tulang rawan dan peradangan sinovial (Rachman, 2019). Di Indonesia, 12,7% wanita (32 juta) dan 15,5% pria (39 juta) menderita OA lutut (Partan *et al.*, 2023). Osteoarthritis dapat menimbulkan dampak sosial dan ekonomi karena dapat menyebabkan nyeri, kecacatan, dan penurunan produktivitas. Oleh karena itu, osteoarthritis harus ditangani secara agresif dan segera.

Peradangan pada sendi yang meningkatkan produksi radikal bebas yang termasuk dalam kelompok *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) secara langsung berkaitan dengan osteoarthritis (OA) (Robin, 2016). *Superoxide dismutase* (SOD) sebagai salah satu antioksidan seluler yang secara fisiologis menekan peningkatan ROS normal (Yulianti *et al.*, 2015). Sebagai antioksidan, SOD berperan dalam pembuangan radikal anion superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Peroksidasi lipid yang ditimbulkan oleh radikal bebas akan mengakibatkan produksi *malondialdehid* (MDA). Jika bereaksi dengan komponen asam lemak ROS pada membran sel, dapat terjadi reaksi berantai yang memecah rantai asam lemak menjadi beberapa zat kimia berbahaya dan merusak membran sel, sehingga terbentuklah MDA (Rachman, 2019).

Proses peradangan kronis pada penderita OA dapat menimbulkan tanda-tanda peradangan terutama pada daerah persendian. Dari penelitian *in vivo*,

pemberian isolat katekin gambir dapat menurunkan persentase edema sebesar 33,57% pada hari ke 6 dengan dosis 80 mg/kgBB. Penghambatan inflamasi pada dosis 80 mg/kg BB merupakan dosis terbaik yang digunakan untuk antiinflamasi karena aktivitasnya dalam mengurangi edema (Rahmaddiansyah *et al.*, 2023).

Peningkatan produksi *sitokin pro-inflamasi* seperti *TNF- $\alpha$*  dan *IL-1*, yang merusak matriks ekstraseluler tulang rawan menjadi penyebab umum edema pada jaringan kartilago. Peningkatan permeabilitas vaskular yang disebabkan oleh mekanisme ini membantu penumpukan cairan di dalam jaringan tulang rawan. Edema dapat memperburuk gejala klinis seperti nyeri sendi dan keterbatasan mobilitas dengan mengganggu fungsi biomekanik tulang rawan. Selain itu, edema juga menurunkan jumlah kondrosit, yang menurunkan kemampuan tulang rawan untuk beregenerasi. Tikus dengan OA memiliki histopatologi tulang rawan yang mengungkapkan degenerasi struktur tulang rawan, termasuk peningkatan edema dan penipisan lapisan tulang rawan. Pengukuran histopatologi kartilago dapat memberikan wawasan tentang hubungan antara kerusakan kartilago dan edema. Penelitian menunjukkan bahwa derajat kerusakan kartilago yang diukur secara histopatologis dapat berkorelasi dengan tingkat edema dan gejala klinis seperti nyeri dan keterbatasan gerak (Lintong *et al.*, 2019).

Kortikosteroid dan NSAID menjadi salah satu pengobatan terapi terkini. Namun, penggunaan jangka panjang dapat mengakibatkan pengeroposan tulang, perubahan metabolisme, dan masalah gastrointestinal. Oleh karena itu, diperlukan terapi alternatif yang dapat mengurangi gejala OA dan aman untuk penggunaan jangka panjang (Sella *et al.*, 2017). Potensi bahan alam yang dapat digunakan

sebagai agen pencegahan ini yaitu jaras gambir. Komponen utama senyawa polifenol dalam ekstrak jaras gambir berupa katekin, senyawa flavonoid dengan sifat anti-inflamasi yang dapat membantu meredakan gejala OA. Katekin mempunyai kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah. Belum ada penelitian sebelumnya yang dapat menyelesaikan permasalahan ekstrak jaras gambir dalam formulasinya. Oleh karena itu, melalui penelitian ini ekstrak jaras gambir diformulasikan menggunakan sistem penghantaran teknologi obat berupa *self-emulsion* (SE) yang dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas ekstrak jaras gambir. Formulasi berbasis lipid, khususnya sistem penghantaran obat *self-emulsifying* (SE), terutama ukuran nano dan mikro, telah dilaporkan dapat meningkatkan bioavailabilitas oral (Shiyan *et al.*, 2023).

Formulasi ekstrak jaras gambir dalam bentuk SNE menjadi salah satu alternatif untuk meningkatkan bioavailabilitas secara lipofilik. *Self-nano emulsion* adalah formulasi yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dalam proporsi yang tepat untuk membentuk kombinasi isotropik yang stabil. SNE menggunakan teknologi partikel nano untuk meningkatkan penyerapan dan ketersediaan hayati di dalam tubuh, terutama untuk senyawa dengan kelarutan dalam air yang terbatas (Erliyana *et al.*, 2022). Oleh karena itu, diperlukan pengembangan teknologi untuk pengobatan osteoarthritis agar dapat menjadi upaya pencegahan untuk meredakan nyeri pada sendi lutut tikus.

Pengolahan ekstrak jaras gambir sebagai formulasi farmasi telah banyak dilakukan, termasuk di dalamnya adalah pembuatan *self nano emulsion* (SNE) dari ekstrak jaras gambir, yang telah diujikan oleh (Utami & Shiyan, 2022). Namun,

untuk dalam pencegahan osteoarthritis sediaan SNE masih belum dimanfaatkan dengan baik. SNE secara otomatis membentuk emulsi minyak dalam air dengan ukuran droplet kurang dari 200 nm ketika terjadi agitasi ringan dalam saluran pencernaan (Siqueira Jorgensen *et al.*, 2018).

Potensi jaras gambir sebagai anti-inflamasi untuk penanganan osteoarthritis dan pembuatan sediaan SNE ekstrak jaras gambir belum pernah dilaporkan sebelumnya. Oleh karena itu, kami sebagai mahasiswa farmasi tertarik untuk mengembangkan suatu sediaan baru. Sediaan tersebut berupa *self-nano emulsifying system* (SNEs) untuk mencegah nyeri pada osteoarthritis yang menggunakan ekstrak jaras gambir.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana perbandingan efek pemberian SNE ekstrak jaras gambir dan ekstrak jaras gambir terkait biomarker stres oksidatif terhadap tikus osteoarthritis ?
2. Bagaimana gambaran edema dan histopatologi kartilago tikus osteoarthritis setelah dilakukan pemberian SNE ekstrak jaras gambir ?

## **1.3 Tujuan**

1. Mengetahui perbandingan efek pemberian SNE ekstrak jaras gambir dan ekstrak jaras gambir terkait biomarker stress oksidatif terhadap tikus osteoarthritis.
2. Mengetahui gambaran edema dan histopatologi kartilago tikus osteoarthritis setelah dilakukan pemberian SNE ekstrak jaras gambir.

#### **1.4 Manfaat**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan baru kepada pembaca mengenai penggunaan jaras gambir sebagai potensi bahan alam untuk mengatasi osteoarthritis sebagai upaya preventif berupa antiinflamasi. Pengembangan *self nano emulsion* dari ekstrak jaras gambir ini diharapkan dapat menjadi inovasi baru dalam meningkatkan sistem penghantaran obat ke osteoarthritis serta dapat dijadikan pengembangan selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adi, R., Aulanniam, Sasangka, P.(2014). Potensi Ekstrak Rumput Laut Coklat (Sargassum Prismaticum) Untuk Meningkatkan Aktifitas Superoxide Dismutase (SOD) Dan Gambaran Histologi Jaringan Hepar Tikus (Rattus Norvegicus) Diabetes Melitus Tipe I. Fakultas Matematika Dan Ilmu Penjarasuan Alam. Universitas Brawijaya. *Kimia Student Journal*, 5(3),414– 420.
- Aditya M, Ariyanti PR. (2016). Khasiat gambir (Uncaria gambir Roxb) sebagai antioksidan. *J Kedok Univ Lampung Mayoritas* ;5(3):129-33.
- Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2017). Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint bone spine*, 74(4), 324-329.
- Ansari, M. Y., Ahmad, N., & Haqqi, T. M. (2020). Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 129, 110452.
- Aprely, K. J., Misfadhila, S., & Asra, R. A. (2021). Review: The Phytochemistry, Pharmacology and Traditional Use of Gambir (Uncaria gambir (Hunter) Roxb.). *EAS J. Pharm. Pharmacol*, 3, 21-25.
- Arif, M. N., Lumbantobing, C. J. E., & Chiuman, L. (2023). Potential of gambier leaf ethanol extract cream for incised wound healing. *Jurnal Prima Medika Sains*, 5(2), 139-146.
- Aryal, B., Adhikari, B., Aryal, N., Bhattarai, B. R., Khadayat, K., & Parajuli, N. (2021). LC-HRMS profiling and antidiabetic, antioxidant, and antibacterial activities of Acacia catechu (Lf) Willd. *BioMed research international*, 2021(1), 7588711.
- Balakumar, K., et al. (2017). Self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of Rosuvastatin calcium: design, formulation, bioavailability and pharmacokinetic evaluation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 159, 349-360.
- Basalious, E. B., et al. (2018). SNEDDS containing bioenhancers for improvement of dissolution and oral absorption of lacidipine. I: Development and optimization. *International Journal of Pharmaceutics*, 466(1-2), 258-269
- Buya, A.B., Beloqui, A., Memvangga, P.B., and Preat, V. (2020). Self-nano emulsifying drug-delivery systems: From the development to the current applications and challenges in oral drug delivery. *Journal Pharmaceutics*. 12(2): 255.



- Cherrak, S. A., Mokhtari-Soulimane, N., Berroukeche, F., Bensenane, B., Cherbonnel, A., Merzouk, H., & Elhabiri, M. (2016). In vitro antioxidant versus metal ion chelating properties of flavonoids: A structure-activity investigation. *PloS one*, *11*(10).
- Devireddy, S and Jonnalagadda,L.2021, A Literature Review on Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS), *International Journal Pharm*, *70*(1): 85-94.
- Djafar, F., Yamlean, P. V., & Siampa, J. P. (2021). Formulasi Mouthwash Ekstrak Eceng Gondok (*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms) Sebagai Antibakteri Karies Gigi (*Streptococcus mutans*). *PHARMACON*, *10*(4), 1169-1177.
- Duarsa, G. W. K. 2020. Luts, Prostatitis, BPH dan Kanker Prostat Peran Inflamasi dan Tata Laksana. Airlangga University Press: Surabaya.
- Escudero FR, Morales MT, Escudero MR, Munoz AM, Chavez KC, Asuero AG. (2020). Assessment of phenolic and volatile compounds of commercial Sacha inchi oils and sensory evaluation. *Food Research International*, *4*(2), 123-135.
- Fajriyani, A., Mursal, I. L. P., Nurfirzatulloh, I., Insani, M., & Shafira, R. A. (2023). Jenis-Jenis dan Ukuran Nanopartikel Dalam Sistem Penghantaran Obat Yang Baik: Literature Review Articiel. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, *9*(16), 457-462.
- Farry, F., Ismiarto, Y. D., Chaidir, M. R., & Ismono, D. (2020). Histopathological Effects of Omega-3 in Reducing Cartilage Destruction Progression in Mice with Knee Joint Osteoarthritis. *Majalah Kedokteran Bandung*, *52*(2), 107-112.
- Gan HS, Tan TS, Wong LX, Tham WK, dkk. (2014). Ekstraksi tulang rawan lutut interaktif menggunakan perangkat lunak segmentasi yang efisien: Data dari inisiatif osteoarthritis. *Bioma. Materi. bahasa Inggris* *24*: 3145-3157.
- Gupta, S., Mishra, K. P., Kumar, B., Singh, S. B., & Ganju, L. (2020). Andrographolide attenuates complete freund's adjuvant induced arthritis via suppression of inflammatory mediators and pro-inflammatory cytokines. *Journal of ethnopharmacology*, *261*, 113022.
- Hidayat, T., Octavia, D. R., Aliifah, M. W., Febriyanti, F., Dewi, R. N., & Cahya, R. P. (2024). Review Artikel: Formulasi Ekstrak Tanaman Dengan Khasiat Sebagai Hepatoprotektor. *Jurnal Kesehatan Republik Indonesia*, *1*(5), 68-78.

- Hilmi, H. L., & Rahayu, D. (2018). Review artikel: aktivitas farmakologi gambir (Uncaria Gambir ROXB.). *Farmaka*, 16(2).
- Indratmoko, S., & Issusilaningtyas, E. (2021). Formulasi, Karakterisasi Dan Evaluasi Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (Snedds) Ekstrak Etanol Kulit Buah Nanas Sebagai Antibakteri Streptococcus Mutans. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(1), 12-22.
- Iskandar, B., Karsono., danSilalahi, J., (2016). Preparation of Spray Nanoemulsionand Cream Containing Vitamin E as Anti-Aging Product Tested In Vitro And In Vivo Method. *Int J PharmTech*. 9(6): 308-315.
- Jasmiadi, J., Musdalifah, M., & Alim, N. (2024). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Nilam (Pogostemon Cablin Benth.) Terhadap Streptococcus Mutans Secara In Vitro: Actiivity Test Of Patchouli Leaf Ethanol Extract (Pogostemon Cablinbenth.) Against Streptococcus Mutans In Vitro. *AlGhazali Journal of Chemistry and Science Technology*, 1(01), 36-43.
- Khodir, S. A., Al-Gholam, M. A., & Salem, H. R. (2020). L-Carnitine potentiates the anti-inflammatory and antinociceptive effects of diclofenac sodium in an experimentally-induced knee osteoarthritis rat model. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(8), 1035.
- Kusumaningrum, AG., Prijadi, B., Widodo, MA. Efek Ekstrak Kacang Tunggak (Vigna unguiculate) Terhadap Kadar Superoksida Dismutase (SOD) Serum Tikus Galur Wistar (Rattus norvegicus) Yang Dipapar Dengan Asap Mesin Berbahan Bakar Bensin. *Majalah Kesehatan FKUB*. Vol 4, No.1. Maret. 2017.
- Kusumawardani, G. U. S. T. I., Dyahariesti, N., &Resti Erwiyani, A. (2020). Optimasi dan Karakterisasi Nanoemulsi Ekstrak Daun Karika (LenneK. Koch) Sebagai Kandidat Skin AntiAging. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*.
- Lestari, T. (2023). Description Of The Use Of Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug Diclophenac Sodium As Pain Relief In Osteoarthritis Patients. *Medimuh: Jurnal Kesehatan Muhammadiyah*, 4(1), 59-68.
- Lintong, P., Kairupan, C., & Saul, M. (2019). Gambaran Histopatologi Kartilago Sendi Lutut Tikus Wistar Setelah Pemberian Siprofloksasin. *Jurnal Biomedik: Jbm*, 1(1).
- Li, X. D., Sun, G. F., Zhu, W. B., & Wang, Y. H. (2015). Effects of high intensity exhaustive exercise on SOD, MDA, and NO levels in rats with knee osteoarthritis. *Genet Mol Res*, 14(4), 12367-76.
- McClements, D. J. (2017). Edible lipid nanoparticles: Digestion, absorption, and potential toxicity. *Progress in lipid research*, 52(4), 409-423.

- Michael, J. W.-P., Schlüter-Brust, K. U., & Eysel, P. (2020). The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 107(15), 247-258
- Partan, R.U., Putra, K.M., and Kusuma, N.F. 2023. Umbilical cord mesenchymal stem cell secretome improves clinical outcomes and changes biomarkers in knee osteoarthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(22), 71-38.
- Prihantini, M., Zulfa, E., Prastiwi, L. D., & Yulianti, I. D. (2020). Pengaruh Waktu Ultrasonikasi Terhadap Karakteristik Fisika Nanopartikel Kitosan Ekstrak Etanol Daun Suji (*Pleomele angustifolia*) Dan Uji Stabilitas Fisika Menggunakan Metode Cycling Test. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 16(02), 125-133.
- Primorac, D., Molnar, V., Rod, E., Jeleč, Ž., Čukelj, F., Matišić, V., ... & Borić, I. (2020). Knee osteoarthritis: a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. *Genes*, 11(8), 854.
- Puspitasari, D. A., Rahmawati, N., Putri, N. K., & Fajar, M. (2022). Nanoemulsi Ekstrak Wortel dan Virgin Coconut Oil sebagai suplemen ProVitamin A untuk Mencegah Kekurangan Vitamin A. *agriTECH*, 42(1), 65-74.
- Putri, N. E., Nurahmanto, D., & Rosyidi, V. A. (2021). Optimasi Tween 80 dan Propilen Glikol dalam Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*). *Pustaka Kesehatan*, 9(2), 78-83.
- Putri, N. S. (2019). Pengaruh Kombinasi Dekokta *Zingiber Officinale* Var *Rubrum* Dan *Imperata Cylindrica* Terhadap Kadar Serum Tgf-B Dari Tikus Osteoarthritis Yang Diinduksi Complete Freund's Adjuvant. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 6(3).
- Rachman, D. F. (2019). Efek Kombinasi Dekokta Rimpang *Zingiber Officinale* Var *Rubrum* Dan Rimpangimperata *Cylindrica* Terhadap Kadar Superoxide Dismutase (Sod) Serum Dan Malondialdehyde (Mda) Serum Tikus Osteoarthritis. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 6(3).
- Rahmaddiansyah, R., Rahmi, W., & Rita, R. S. (2023). Anti-inflammatory Effect of Gambier Catechin (Roxb) on Rheumatoid Arthritis: A Review. *South East European Journal of Immunology*, 6(1), 92-97.
- Rezende M, Campos G, Pailo A. 2023. Current concepts in osteoarthritis. *Acta Ortoped Brasil*.;21(2):120-2.

- Robin, D.M.C. (2016). Establishment of a Rat Model of Temporomandibular Joint Osteoarthritis Using Intraarticular Injection of Complete Freund's Adjuvant. *Proceeding ICMHS*.
- Rusdi, M. (2017). Karakteristik Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas Formulasi Nanoemulsi Pewarna Alam Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan* Linn). *Jurnal Pertanian Terpadu*, 5(2), 114-127.
- Scott, J. L., Gabrielides, C., Davidson, R. K., Swingler, T. E., Clark, I. M., Wallis, G. A., ... & Young, D. A. (2020). Superoxide dismutase downregulation in osteoarthritis progression and end-stage disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(8), 1502-1510.
- Sebayang, L., & Hardyani, M. A. (2020). The Morphology Characteristics of Plant Gambir (*Uncaria gambire* Roxb.) in Pakpak Barat District. *Jurnal Online Pertanian Tropik*, 7(2), 213-218.
- Seka, O. A., Roni, I. K. A., & Elfidiah, I. (2023). Optimizing the Effect of Gambir Sap Extract as an Organic Inhibitor to Reduce Scale Formation at Pertamina Hulu Energi (OK/RT) Peninjauan District, OKU Regency. *International Journal of Advanced Multidisciplinary Research and Studies*, 3(5):73-77.
- Sella, D. A., Sahrudin, & Ibrahim, K. (2017). Hubungan Intensitas Sholat, Aktivitas Olahraga dan Riwayat Kebiasaan Mandi Malam dengan Penyakit Osteoarthritis Pada Lansia di Panti Sosial Tresna Werdha Minaula Kota Kendari Tahun 2017. *Jurnal Mahasiswa Kesehatan Masyarakat*. 2(6), 1-9.
- Shiyan, S., Safitri, I.N., Nathasia, J., Fitrotunnisa, L., Ledy, O., Salsaillah, T., and Pratiwi, G. (2023). FTIR spectroscopy combined with chemometrics for evaluation of gambir extract – Self nano emulsifying formulation from *uncaria gambir roxb*. *Journal Biointerface Research in Applied Chemistry*. 13 (2):1-11.
- Sidik, M. dan Ariani, S. 2019. Prospek pengembangan jaras gambir (*Uncaria gambir*) sebagai komoditi ekspor di Desa Toman Kecamatan Babat Toman Kabupaten Musi Banyuasin. *Jurnal Societa*. 8(2):142-151.
- Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*, 86(1), 715-748.
- Simanjuntak, E. J., & Zulham, Z. (2020). Superoksida Dismutase (Sod) Dan Radikal Bebas. *Jurnal Keperawatan Dan Fisioterapi (JKF)*, 2(2), 124-129.
- Sinsuebpol, C., & Changsan, N. (2020). Effects of ultrasonic operating parameters and emulsifier system on sachal inchi oil nanoemulsion characteristics. *Journal of Oleo Science*, 69(5), 437-448.

- Situmorang, N., & Zulham, Z. (2020). Malondialdehyde (mda)(zat oksidan yang mempercepat proses penuaan). *Jurnal Keperawatan Dan Fisioterapi (JKF)*, 2(2), 117-123.
- Suciati, T., A. Aliyandi dan Satrialdi, 2014, Development of Transdermal Nanoemulsion Formulation For Simultaneous Delivery of Protein Vaccine And Artin-M Adjuvant, *Internasional J Pharm Pharm Sci.* 6(6): 536-546.
- Sudirman, M. S., Purba, E. D. R., & Pratiwi, A. P. (2023). The Effect of Gambir Leaves on Cholesterol Levels in Bangka Regency. *International Journal of Scientific Multidisciplinary Research*, 1(8), 1063-1076.
- Sudoyo, A. W., Adji, D. O., & Makin, I. R. (2014). *Buku Ajar Ilmu Reumatologi*. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Sunaryo, H., Rahmania, R. A., Dwitiyanti, D., & Siska, S. (2017). Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Jahe Gajah (*Zingiber Officinale Rosc.*) Dan Zink Berdasarkan Pengukuran Mda, Sod Dan Katalase Pada Mencit Hiperkolesterolemia Dan Hiperglikemia Dengan Penginduksi Streptozotosin. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 13(2), 187-193.
- Syukri, Y., Kholidah, Z., & Chabib, L. (2020). Fabrikasi dan Studi Stabilitas Self Nano Emulsifying Propolis menggunakan Minyak Kesturi sebagai Pembawa. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 265.
- Tiku ML, Allison GT, Naik K, Karry SK. Malondialdehyde oxidation of cartilage collagen by chondrocytes. *Osteoarthr Cartil.* 2003;11:159–66
- Tong, L., Yu, H., Huang, X., Shen, J., Xiao, G., Chen, L., & Chen, D. (2022). Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches. *Bone research*, 10(1), 60.
- Tungadi, R., Thomas, N. A., & Van Gobel, W. G. (2021). Formulasi, karakterisasi, dan evaluasi drops liquid self nano-emulsifying drug delivery system (snedds) astaxanthin. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(3), 168-178.
- Utami, W.F., Shiyan, S., 2022. Stabilitas Self-Nanoemulsifying Sistem Pembawa Ekstrak Teh Putih (*Camellia Sinensis L.*) Pada Beberapa Minyak Dan Surfaktan Yang Berbeda. Sriwijaya University.
- Waldstein, W., Perino, G., Gilbert, S. L., Maher, S. A., Windhager, R., & Boettner, F. (2016). OARSI osteoarthritis cartilage histopathology assessment system: a biomechanical evaluation in the human knee. *Journal of Orthopaedic Research*, 34(1), 135-140.
- Wijaya, S. (2018). Osteoarthritis Lutut. *Cermin Dunia Kedokteran*, 45(6), 424-429.

- Yulianti, BA., Sumarsono, SH., Ridwan, A., Yusuf, AT. (2015). Hubungan Reactive Oxygen Species (ROS) dan Superoxide Dismutase (SOD) Dengan Protein  $\alpha$ -Sinuklein-larut Air Pada Batang Otak Tikus Yang Diinduksi Rotenon. *Global Medical and Health Communication*.Hal 83-92. Vol.3 No.2.
- Yunus, M. H. M., Nordin, A., & Kamal, H. (2020). Pathophysiological perspective of osteoarthritis. *Medicina*, 56(11), 614.
- Zahan, O. M., Serban, O., Gherman, C., & Fodor, D. (2020). The evaluation of oxidative stress in osteoarthritis. *Medicine and Pharmacy Reports*, 93(1), 12.