

**KARAKTERISASI DAN UJI EFEKTIVITAS ANTIINFLAMASI
GEL ETOSOM METILPREDNISOLON MENGGUNAKAN
VARIASI KONSENTRASI KARBOPOL 940**

SKRIPSI

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



Oleh:

FIKHA AMELIA RACHIM

08061381520053

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

2020

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Proposal : KARAKTERISASI DAN UJI EFEKTIVITAS
ANTIINFLAMASI GEL ETOSOM METILPREDNISOLON
MENGUNAKAN VARIASI KONSENTRASI
KARBOPOL 940

Nama Mahasiswa : FIKHA AMELIA RACHIM

NIM : 08061381520053

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 18 Mei 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai saran yang diberikan.

Inderalaya, 22 Juni 2020

Pembimbing :

1. Herlina, M.Kes, Apt. (.....)

NIP. 197107031998022001

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

NIP. 199201182019032023

Pembahas :

3. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. (.....)

NIP. 195810261987032002

4. Rennie Puspa Novita, M.Farm Klin., Apt. (.....)

NIP. 198711272013012201

5. Dr. Nirwan Syarif, M.Si. (.....)

NIP. 197010011999031003

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Proposal : KARAKTERISASI DAN UJI EFEKTIVITAS ANTIINFLAMASI GEL ETOSOM METILPREDNISOLON MENGGUNAKAN VARIASI KONSENTRASI KARBOPOL 940
Nama Mahasiswa : FIKHA AMELIA RACHIM
NIM : 08061381520053
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 Juli 2020 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 30 Juli 2020

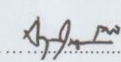
Ketua :

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

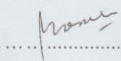
(..........)

Anggota :

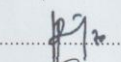
1. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 199201182019032023

(..........)

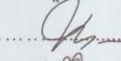
2. Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt.
NIP. 195810261987032002

(..........)

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm Klin., Apt.
NIP. 198711272013012201

(..........)

4. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 197010011999031003

(..........)

5. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIP. 198803082019032015

(..........)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Fikha Amelia Rachim

NIM : 08061381520053

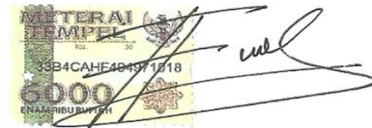
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

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 yang 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, 04 Agustus 2020

Penulis,

A 6000 Rupiah Indonesian postage stamp with a signature over it. The stamp features the text 'METERAI (S) TEMPEL', '33B4CAHE4019118', '6000', and 'ENAM RIBU RUPIAH'.

Fikha Amelia Rachim
NIM.08061381520053

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

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

Nama Mahasiswa : Fikha Amelia Rachim
NIM : 08061381520053
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: “Karakterisasi Dan Uji Efektivitas Antiinflamasi Gel Etosom Metilprednisolon Menggunakan Variasi Konsentrasi Karbopol 940” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/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, 04 Agustus 2020

Penulis,



Fikha Amelia Rachim
NIM:08061381520053

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

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

*My own life has been much more than a fairy tale. I've had my share of
difficult moment, but whatever difficulties I've gone through, I've always gotten
the prize at the end*

(Audrey Hepburn)

In order to be irreplaceable, one must always be different

(Coco Chanel)

Success is not final, failure is not fatal, it os the courage to continue that counts

(Winston Churchill)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Karakterisasi Dan Uji Efektivitas Antiinflamasi Gel Etosom Metilprednisolon Menggunakan Variasi Konsentrasi Karbopol 940”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan maupun bimbingan dari berbagai pihak yang bersifat moral maupun material. Oleh sebab itu, pada kesempatan kali ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, atas berkat rahmat dan karunia-Nya maka penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
2. Ayah (Khoirul Anwar) dan Mama (Fitri Anita Puspawati), dan adikku (Muhammad Ridho Anwar), terimakasih karena selalu sabar serta memberikan do'a, dukungan, semangat dan kasih sayang yang tidak terhingga sehingga membuat kakak bisa terus semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam atas sarana dan prasarana yang telah disediakan selama perkuliahan dan penelitian.

4. Bapak Dr.rer.nat, Mardiyanto, M.Si., Apt selaku Ketua Jurusan Farmasi FMIPA yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
5. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku dosen pembimbing pertama serta Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing kedua yang telah banyak meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan, ilmu, semangat, doa, serta nasihat sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan baik.
6. Dosen pembimbing akademik (Ibu Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.) yang dari awal perkuliahan sudah membimbing serta memberi saran hingga selesai.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas ilmu yang telah diberikan selama masa perkuliahan ini.
8. Seluruh staf (Kak Ria & Kak Adi) serta analis laboratorium Jurusan Farmasi (Kak Hartawan, Kak Putri, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Erwin) atas segala bantuannya.
9. To Aditya Nur Prasetyo, thank you for everything! Every little thing! xoxo
10. Untuk temen seperantauan yang selalu mau nolong di mana pun dan kapan pun, walaupun udah balik ke planet Bekasi, Syafira Halimatuzzahra, thank you sooo much! Nanti ya kita traveling bareng nyelesein keliling-keliling sama Cindy, and ofc we'll be that girl hahaha

11. Untuk temen penelitian sekelompok ku, group *ethosome*, Cindy Yosunarto dan Novi Yulianti, thank you so much karena udah bertahan sampe akhir ya walaupun agak ada drama but I love you guysss!

12. Untuk Kak Alm. Fanny Surviva yang selalu membantu dan care dengan Fikha dari awal perkuliahan, serta Kakak Warkop (Kak Ditria Puteri, Kak Putri Asgaf dan Kak Sonia Octalia), terimakasih banyak ya kak atas masukan dan bantuannya dalam penelitian ini, especially Kak Ditria. Sukses selalu ya!

13. To my girls, Sekar, Friskha, Rifa, Anggit, and Vivi, thank you for being there for me, dengerin cerita dari adaptasi awal perkuliahan sampe akhir dan terus nyemangatin, especially Sekar yang rajin nanya keadaan mencit!

Inderalaya, 04 Agustus 2020

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fikha', with a stylized flourish at the end.

Fikha Amelia Rachim
NIM:08061381520053

Characterization and Testing of Methylprednisolone Ethosome Gel's Antiinflammation Efectivity by Varying Carbopol 940 Concentration

Fikha Amelia Rachim
08061381520053

ABSTRACT

Ethosome methylprednisolone is used for drug delivering system and to enhance the possibility of drug's penetration of methylprednisolone. Ethosome methylprednisolone in usage has several weaknesses, that was why the ethosome was then being made into gel to make it easier to use and for better delivery system in body. The formulation of ethosome methylprednisolone gel was combined by carbopol gel with varying concentration from 0,5%, 1% and 1,5%. The best formula obtained was the 1% variation. The best formula was then being testes for antiinflammation test with Wistar white rat male mixe into 3 divided groups, sample group (ethosome methylprednisolone gel group), positive group (methylprednisolone cream), and negative group (ethosome gel without methylprednisolone). The method used for testing the antiinflammation was carageenan induction. Ethosome methylprednisolone gel is being characterized by observing organoleptic, homogeneity, pH, spreadability, clingability, protection power, washability, viscosity, and stability by centrifugal test method and cycling test. The characterization of the best obtained formula showed it was good at every tests. The result of antiinflammation test was that there was no significant difference in udemic group in sample group and positive group, but a lot of significance in negative group.

Keyword : ethosome methylprednisolone, ethosome gel, carbopol, concentration variations, antiinflammation.

**Karakterisasi Dan Uji Efektivitas Antiinflamasi Gel Etosom
Metilprednisolon Menggunakan Variasi Konsentrasi Karbopol 940**

**Fikha Amelia Rachim
08061381520053**

ABSTRAK

Etosom metilprednisolon ditujukan untuk memperbaiki sistem penghantaran obat dan untuk meningkatkan penetrasi obat dari metilprednisolon. Etosom metilprednisolon dalam penggunaannya memiliki beberapa kekurangan, oleh karena itu maka dibuat ke dalam bentuk gel untuk memudahkan dalam penggunaannya dan untuk memperbaiki penghantaran obat dalam tubuh. Formulasi gel etosom metilprednisolon dilakukan dengan mengkombinasikan basis gel karbopol dengan variasi konsentrasi 0,5%, 1% dan 1,5%. Formula terbaik yang didapatkan lalu diujikan dengan pengujian antiinflamasi dengan menggunakan tikus putih jantan galur Wistar yang dikelompokkan menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok sampel (Gel etosom metilprednisolon), kelompok positif (Krim metilprednisolon), dan kelompok negatif (Gel etosom tanpa zat aktif metilprednisolon). Metode yang digunakan untuk menguji antiinflamasi adalah menggunakan penginduksi karagenan. Gel etosom metilprednisolon dikarakterisasi dengan cara mengamati organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar, daya lekat, daya proteksi, daya tercuci, viskositas dan stabilitas dengan metode *centrifugal test* serta *cycling test*. Karakteristik dari formula terbaik gel etosom metilprednisolon menunjukkan hasil yang baik hampir pada keseluruhan uji. Diperoleh formula terbaik untuk gel etosom metilprednisolon dengan konsentrasi karbopol sebesar 1%. Hasil dari uji antiinflamasi menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam penurunan udem pada kelompok sampel serta kelompok positif, tetapi terdapat perbedaan yang sangat signifikan pada kelompok negatif.

Kata kunci : etosom metilprednisolon, gel etosom, karbopol, variasi konsentrasi, antiinflamasi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Metilprednisolon	7
2.1.1 Sifat Fisikokimia	7
2.1.2 Farmakokinetik	9
2.1.3 Farmakodinamik	9
2.1.3.1 Anti-inflamasi (steroidal)	9
2.1.3.2 Immunosupresan	10
2.1.4 Interaksi Obat	10
2.1.5 Dosis dan Sediaan	11
2.2 Etosom	11
2.2.1 Keuntungan dan Kerugian Etosom	13
2.2.2 Komposisi Etosom	13
2.2.2.1 Fosfatidilkolin (<i>Lecithin</i>)	13
2.2.2.2 Etanol	15
2.2.2.3 Propilen glikol	15
2.2.3 Metode Preparasi Etosom	16
2.2.3.1 Metode Dingin	16
2.2.3.2 Metode Panas	17
2.2.3.3 Dispersi Mekanik Klasik	17

2.2.4	Karakterisasi Etosom	17
2.2.4.1	Morfologi	17
2.2.4.2	Distribusi Ukuran Partikel dan Potensial Zeta	18
2.2.4.3	Daya Jerap Obat (%Efisiensi Penjerapan)	18
2.3	Sediaan Gel	20
2.3.1	Keuntungan Sediaan Gel	21
2.3.2	Komposisi Gel	21
2.3.2.1	Karbopol atau Karbomer	21
2.3.2.2	Trietanolamin (TEA)	23
2.3.3	Sifat dan Karakteristik Gel	24
2.4	Inflamasi	25
2.4.1	Mekanisme Inflamasi	26
2.4.2	Obat Antiinflamasi	27
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	29
3.1	Waktu dan Tempat	29
3.2	Alat dan Bahan	29
3.2.1	Alat-alat	29
3.2.2	Bahan-bahan	29
3.3	Pembuatan Etosom Metilprednisolon dengan Metode Dingin (Putri, 2018)	30
3.4	Karakterisasi Etosom Metilprednisolon	30
3.4.1	Pengukuran pH Etosom	30
3.4.2	Uji Organoleptis Etosom	30
3.4.3	Pembuatan Kurva Kalibrasi	31
3.4.4	Pengukuran Persen Efisiensi Penjerapan	31
3.5	Pembuatan Gel Etosom	31
3.6	Evaluasi Gel Etosom Metilprednisolon	32
3.6.1	Uji Organoleptis Gel	32
3.6.2	Uji Homogenitas Fisik Gel	32
3.6.3	Pengukuran pH Gel	33
3.6.4	Pengukuran Daya Sebar	33
3.6.5	Pengukuran Daya Lekat	33
3.6.6	Pengukuran Daya Proteksi	34
3.6.7	Pengukuran Daya Tercuci	34
3.6.8	Pengukuran Viskositas Gel	34
3.6.9	Pengujian Stabilitas	34
3.6.9.1	Uji Sentrifugasi	34
3.6.9.2	Uji Stabilitas Dipercepat	35
3.7	Uji Antiinflamasi	35
3.7.1	Penentuan Jumlah Hewan Uji	35
3.7.2	Persiapan Hewan Uji	35

3.7.3	Uji Aktivitas Antiinflamasi Dengan Metode Induksi Karagenan Pada Telapak Kaki Tikus	36
3.8	Analisis Data	37
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1	Pembuatan Etosom	38
4.2	Karakterisasi Etosom Metilprednisolon	39
4.2.1	Uji pH Etosom	39
4.2.2	Uji Organoleptis Etosom	40
4.2.3	Persen Efisiensi Penjerapan	40
4.2.3.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi	40
4.2.3.2	Penentuan Efisiensi Penjerapan	40
4.3	Preparasi Gel Etosom Metilprednisolon	41
4.4	Evaluasi Gel Etosom Metilprednisolon	42
4.4.1	Uji Organoleptis	42
4.4.2	Uji Homogenitas Fisik Gel	43
4.4.3	Uji pH	44
4.4.4	Uji Viskositas	46
4.4.5	Uji Daya Sebar	48
4.4.6	Uji Daya Lekat	50
4.4.7	Uji Daya Proteksi	52
4.4.8	Uji Daya Tercuci	52
4.4.9	Uji Stabilitas	54
4.4.9.1	Uji Sentrifugasi	54
4.4.9.2	Uji Stabilitas Dipercepat	55
4.5	Penentuan Formula Terbaik	57
4.6	Uji Antiinflamasi	58
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	63
5.1	Kesimpulan	63
5.2	Saran	63
	DAFTAR PUSTAKA	64
	LAMPIRAN	71
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP	101

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1	Formula etosom metilprednisolon	30
Tabel 2	Formula gel etosom metilprednisolon	32
Tabel 3	Kelompok pengujian	36
Tabel 4	Hasil Uji pH Etosom Metilprednisolon	39
Tabel 5	Hasil Uji Organoleptis Etosom Metilprednisolon	40
Tabel 6	Hasil %Efisiensi Penjerapan Etosom Metilprednisolon	41
Tabel 7	Hasil Uji Organoleptis Gel Etosom Metilprednisolon	43
Tabel 8	Hasil Uji Homogenitas Gel Etosom Metilprednisolon	44
Tabel 9	Hasil Uji pH Gel Etosom Metilprednisolon	44
Tabel 10	Hasil Normalitas Uji pH Gel Etosom Metilprednisolon	45
Tabel 11	Hasil Uji Viskositas Gel Etosom Metilprednisolon	46
Tabel 12	Hasil Normalitas Viskositas Gel Etosom Metilprednisolon	47
Tabel 13	Hasil Uji Daya Sebar Gel Etosom Metilprednisolon	48
Tabel 14	Hasil Normalitas Uji Daya Sebar Gel Etosom Metilprednisolon (Sebelum)	49
Tabel 15	Hasil Normalitas Uji Daya Sebar Gel Etosom Metilprednisolon (Sesudah)	49
Tabel 16	Hasil Uji Daya Lekat Gel Etosom Metilprednisolon	50
Tabel 17	Hasil Normalitas Uji Daya Lekat Gel Etosom Metilprednisolon	51
Tabel 18	Hasil Uji Daya Proteksi Gel Etosom Metilprednisolon	52
Tabel 19	Hasil Uji Daya Cuci Gel Etosom Metilprednisolon	53
Tabel 20	Hasil Normalitas Daya Cuci Gel Etosom Metilprednisolon	53
Tabel 21	Hasil Uji Stabilitas <i>cycling test</i> Etosom Metilprednisolon	56
Tabel 22	Hasil Uji Stabilitas pH Gel Etosom Metilprednisolon	56
Tabel 23	Hasil Rata-Rata Persen Hambatan Udem Kaki Tikus (%)	59
Tabel 24	Hasil Normalitas Rata-Rata Persen Hambatan Udem	61

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1	Struktur Metilprednisolon 8
Gambar 2	Representasi tiga jenis Etosom 12
Gambar 3	Struktur fosfatidilkolin 14
Gambar 4	Struktur etanol 15
Gambar 5	Struktur propilen glikol 16
Gambar 6	Struktur karbopol 21
Gambar 7	Struktur TEA 23
Gambar 8	Etosom Metilprednisolon 39
Gambar 9	Organoleptis Gel F1 (a), F2 (b), F3 (c) 43
Gambar 10	Hasil Uji Sentrifugasi 55
Gambar 11	Grafik Rata-Rata Persen Hambatan Udem 60

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Perhitungan Formula Etosom Metilprednisolon 71
Lampiran 2	Skema Pembuatan Etosom Metilprednisolon 72
Lampiran 3	Skema Pembuatan Gel Etosom Metilprednisolon 73
Lampiran 4	Skema Pembuatan Gel Etosom Metilprednisolon 74
Lampiran 5	Perhitungan Pembuatan Gel Etosom Metilprednisolon 75
Lampiran 6	Perhitungan Jumlah Hewan Uji 76
Lampiran 7	Skema Uji Antiinflamasi 77
Lampiran 8	Efisiensi Penjerapan 78
Lampiran 9	Hasil Uji Organoleptis Gel Etosom Metilprednisolon 80
Lampiran 10	Hasil Uji Homogenitas dengan Mikroskopik 81
Lampiran 11	Hasil Evaluasi Kualitas Gel Etosom Metilprednisolon 82
Lampiran 12	Hasil Perhitungan Viskositas 85
Lampiran 13	Uji Antiinflamasi 86
Lampiran 14	Contoh Perhitungan Persen Radang dan Persen Penghambatan Radang 89
Lampiran 15	Grafik Rata-Rata Persen Radang Kaki Tikus 90
Lampiran 16	Hasil Analisis Statistika Normalitas Dengan SPSS® 16..... 91
Lampiran 17	Hasil Analisis Statistika Dari Evaluasi Gel Etosom 93
Lampiran 18	Hasil Analisis Statistika Uji Antiinflamasi 97
Lampiran 19	Dokumentasi Penelitian 98
Lampiran 20	<i>Certificate of Analysis Methylprednisolone</i> 100

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>analysis of variance</i>
cm	: <i>centimeter</i>
cP	: <i>centipoise</i>
CV	: <i>coefficient of variance</i>
g	: <i>gram</i>
kg	: <i>kilogram</i>
KOH	: <i>kalium hidroksida</i>
L	: <i>liter</i>
mg	: <i>miligram</i>
mL	: <i>mililiter</i>
nm	: <i>nanometer</i>
<i>p-value</i>	: <i>prability value</i>
pH	: <i>potential hydrogen</i>
PP	: <i>fenoftalein</i>
ppm	: <i>part per million</i>
R	: <i>regresi</i>
rpm	: <i>rotation per minute</i>
SD	: <i>standard deviation</i>
Sig.	: <i>signifikansi</i>
SPSS®	: <i>statistical product and service solution</i>
TEA	: <i>trietanolamin</i>
UV-VIS	: <i>ultraviolet-visible</i>
°C	: <i>derajat Celcius</i>
λ maks	: <i>panjang gelombang maksimum</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dermatitis atopik merupakan inflamasi kulit yang bersifat kronis dan sering terjadi kekambuhan. Penyakit kulit ini ditandai oleh inflamasi, pruritus, dan lesi eksematosa. Penyakit ini dapat diderita oleh anak-anak hingga mencapai angka 10 – 20% begitu juga dengan orang dewasa sebanyak 1 – 3%. Gejala dermatitis atopik dapat bervariasi pada setiap orang, gejala yang paling umum adalah kulit tampak kering dan gatal. Peningkatan kemungkinan terjadinya disebabkan oleh beberapa faktor misalnya urbanisasi maupun polusi (Bieber, 2008).

Inflamasi merupakan respon dari pertahanan tubuh untuk mencegah penyebaran kerusakan jaringan dan memperbaiki jaringan yang rusak akibat gejala patologi suatu penyakit. Ketika proses inflamasi berlangsung terjadi reaksi vaskuler dimana cairan, elemen dalam darah, sel darah putih, dan mediator kimia berkumpul pada tempat cedera jaringan. Inflamasi dapat disebabkan oleh mikroorganisme, trauma mekanis, zat-zat kimia dan pengaruh fisika. Penyakit ini ditandai dengan munculnya warna kemerahan, bengkak, nyeri dan disertai panas. Apabila inflamasi tidak terkontrol maka akan mengganggu keseimbangan homeostasis tubuh dan inflamasi akan berkembang menjadi kronis (Voight, 1994).

Dalam upaya untuk mengurangi inflamasi maka digunakan obat yang berefek sebagai antiinflamasi untuk menyembuhkan inflamasi tersebut. Antiinflamasi adalah usaha tubuh menginaktivasi atau merusak organisme yang menyerang, menghilangkan zat iritan dan mengatur perbaikan derajat jaringan.

Penanganan inflamasi biasanya dengan menggunakan obat oral maupun topikal di tempat radang. Bentuk sediaan topikal seperti salep, krim, dan gel menjadi pilihan untuk efek penyembuhan yang lebih baik karena memungkinkan waktu kontak obat yang lebih panjang dan melindungi luka dari kontaminasi lingkungan luar (Mycek dkk., 2001).

Metilprednisolon memiliki efek antiinflamasi, antialergi dan anti anafilaksis yang sangat kuat. Efek glukokortikoid terdapat dalam metilprednisolon yang berfungsi untuk menurunkan respon jaringan terhadap proses inflamasi dan menghambat akumulasi sel inflamasi, termasuk makrofag dan leukosit pada lokasi inflamasi (Asmara dkk., 2012). Berdasarkan hasil penelitian oleh Putri (2018) dapat diketahui bahwa metilprednisolon murni memiliki permeabilitas yang buruk sehingga dibutuhkan suatu sistem penghantaran yang membantu zat aktif masuk ke dalam sistemik dengan cara membuat metilprednisolon ke dalam bentuk sediaan lainnya (Putri, 2018).

Sistem penghantaran obat yang lebih tertarget seperti submikro dibutuhkan untuk mengurangi penurunan sistem imun dan penipisan pada kulit dikarenakan pemakaian obat dalam jangka panjang. Contoh sistem penghantaran submikro yang digunakan untuk topikal yaitu liposom, fitosom, dan ethosome. Ethosome dipilih dikarenakan memiliki *penetration enhancer* berupa etanol yang dapat meningkatkan penetrasi obat sehingga lebih tertarget dan bisa meminimalisir efek samping serta waktu penggunaan (Thohiroh dan Zulkarnain, 2015).

Etosom merupakan vesikel lipid hasil modifikasi dari liposom. Etosom terdiri dari fosfolipid, alkohol (etanol atau isopropil alkohol) dalam konsentrasi tinggi maupun air. Fosfolipid digunakan karena lipid jenis ini dapat membentuk

lapisan ganda yang menyerupai membran biologis, hal tersebut membuat fosfolipid sangat aman dan menjadi pembawa obat yang efektif. Etosom merupakan vesikel *lipid bilayer* yang memiliki celah dibagian intinya dengan komponen penyusunnya menggunakan etanol konsentrasi tinggi. Selain itu, etosom dapat digunakan untuk menghantarkan obat yang bersifat hidrofilik, lipofilik ataupun amfifilik (Rakesh dan Anoop, 2012).

Etosom lebih cepat berpenetrasi ke dalam lapisan kulit sehingga dapat meningkatkan waktu tinggal bahan aktif dalam stratum korneum, epidermis dan mengurangi penyerapan obat sistemik, karena jika semakin banyak obat yang tertinggal maka obat akan semakin mendekati keadaan toksik. Etosom mudah menyebar ke lapisan kulit yang lebih dalam. Penyebaran obat yang baik pada kulit, menunjukkan keefektifan terapi yang lebih baik dan stabilitas penyimpanan yang baik, bioavailabilitas yang lebih baik, meningkatkan nilai fluks dan memberikan perlindungan dari toksisitas (Nikalje dan Tiwari, 2012).

Menurut hasil penelitian oleh Putri (2018) didapatkan bahwa etosom metilprednisolon memiliki kemampuan penetrasi obat pada rute pemberian yang lebih baik dibandingkan dengan metilprednisolon dalam bentuk krim maupun dalam bentuk metilprednisolon murni. Hal tersebut dikarenakan pada etosom metilprednisolon terdapat kandungan etanol 96% yang berfungsi untuk menambah daya permeabilitas dengan cara merusak susunan lapisan stratum korneum, sedangkan pada krim metilprednisolon terdapat eksipien-eksipien yang dapat mengganggu kualitas sediaan tersebut, dan pada metilprednisolon murni memiliki permeabilitas yang buruk sehingga dibutuhkan suatu sistem

penghantaran yang membantu zat aktif masuk ke dalam sistemik. Oleh karena itu, maka metilprednisolon akan lebih baik dibuat dalam bentuk etosom (Putri, 2018).

Penggunaan etosom secara topikal akan lebih mudah digunakan jika dijadikan ke dalam bentuk sediaan topikal seperti gel. Penggunaan topikal memiliki kelebihan tidak melewati efek lintas pertama sehingga sediaan tidak mengalami pengurangan zat aktif, tidak melewati saluran pencernaan, dan tidak memiliki efek samping mengiritasi lambung. Sediaan topikal dalam bentuk gel lebih memberi kenyamanan pada pasien saat pengobatan luka, karena kandungan airnya yang lebih tinggi sehingga dapat membantu meredam inflamasi dan rasa panas. Sediaan gel etosom mudah diaplikasikan di kulit, tidak lengket, mudah tercucikan dengan air, memiliki daya penetrasi yang lebih baik pada perkutan (kulit) serta dapat meningkatkan waktu tinggal obat pada kulit dan memberikan pelepasan zat obat lebih cepat. Dari sisi formulasi, sediaan gel lebih stabil, homogenitasnya tinggi dan viskositasnya mudah diatur (Asmara dkk., 2012).

Basis gel merupakan bahan utama dalam formulasi sediaan gel. Gel etosom yang diformulasikan akan dipengaruhi penetrasinya ke dalam kulit oleh basis gel yang digunakan, dalam penelitian ini digunakan karbopol. Karbopol bersifat tidak toksik, tidak mengiritasi dan sering digunakan sebagai basis gel pada sediaan farmasi atau kosmetik. Ada beberapa jenis karbopol, yaitu karbopol 910, 934, 934P, 940 dan 1342 (Zats dan Gregory, 1996). Pemilihan basis gel karbopol jenis karbopol[®] 940 pada formulasi gel karena karbopol jenis ini memiliki viskositas paling tinggi dibandingkan dengan tipe lainnya, yaitu antara 40.000 – 60.000 cPs pada konsentrasi 0,5% b/v (Rowe *et al.*, 2009). Konsentrasi karbopol[®] 940 umumnya digunakan dalam rentang 0,5 – 2,0%. Karbopol[®] 940

dapat membentuk gel dengan viskositas yang tinggi, dan memiliki kejernihan sangat baik. Karbopol dapat meningkatkan viskositas dengan memerangkap air dan membentuk jaringan struktural sehingga faktor ini menjadi penting didalam sistem gel (Barel *et al.*, 2009).

Pembentukan udem buatan pada telapak kaki tikus dengan menggunakan karagenan sebagai penginduksi udem merupakan metode yang digunakan dalam uji antiinflamasi. Penggunaan karagenan sebagai penginduksi udem memiliki beberapa keuntungan antara lain tidak meninggalkan bekas, tidak menimbulkan kerusakan jaringan dan memberikan respon yang lebih peka terhadap obat antiinflamasi. Berdasarkan latar belakang diatas, maka penelitian ini akan meneliti formula gel yang mengandung etosom metilprednisolon dengan variasi konsentrasi basis gel yang berbeda dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan variasi konsentrasi karbopol[®] 940 terhadap karakterisasi gel etosom metilprednisolon serta mengetahui formula terbaik gel etosom metilprednisolon sebagai antiinflamasi (Fitriani, 2011).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh perbedaan konsentrasi karbopol[®] 940 terhadap karakteristik sediaan gel etosom metilprednisolon?
2. Berapakah konsentrasi karbopol[®] 940 yang dibutuhkan untuk menghasilkan formula terbaik gel etosom metilprednisolon?
3. Bagaimana pengaruh formula terbaik gel etosom metilprednisolon terhadap efek antiinflamasi pada udem kaki tikus?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini, yaitu:

1. Mengetahui pengaruh perbedaan konsentrasi karbopol[®] 940 terhadap karakteristik sediaan gel etosom metilprednisolon.
2. Menghasilkan konsentrasi karbopol[®] 940 yang dibutuhkan untuk menghasilkan formula terbaik gel etosom metilprednisolon.
3. Mengetahui pengaruh formula terbaik gel etosom metilprednisolon terhadap efek antiinflamasi pada udem kaki tikus.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah memberi informasi mengenai manfaat dari penggunaan zat aktif metilprednisolon sebagai sediaan gel etosom. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini diharapkan dapat berguna untuk membantu pengembangan produk obat sediaan gel etosom dengan zat aktif metilprednisolon dan menghasilkan kualitas sediaan yang baik dan aman digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abiyoga, P. & Dian, P.S. 2015, Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan krim ekstrak biji lengkung (*Euphoria Longana Lam.*) dengan komposisi emulgator alam, Universitas Muhammadiyah Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Akhtar, N. & Pathak, K. 2012, Cavamax W7 composite ethosomal gel of Clotrimazole for improved topical delivery: Development and comparison with ethosomal gel, *AAPS Pharm Sci Tech*, **13**: 344 – 355.
- Akib, N.I., Latifah, R. & Marianti, A.M. 2012, Uji permeasi in vitro gel etosom vitamin C, Universitas Hasanuddin Press, Makasar, Indonesia.
- Akib, I.N., Suryani, Halimahtussaddiyah, R. & Prameswati, N. 2014, Preparasi fenilbutazon dalam pembawa vesicular etosom dengan berbagai variasi konsentrasi fosfatidilkolin dan etanol, *Medula*, **2(1)**: 112 – 118.
- Allen, L.V. 2002, *The art, science and technology of pharmaceutical compounding*, 2nd edition, American Pharmaceutical Association, Washington D.C, United States, p 170 – 173, 183, 187.
- Annisa, L. 2017, 'Formulasi dan uji stabilitas fisika-kimia sediaan gel etil pmetoksisinamat dari rimpang kencur (*Kaempferia galanga Linn.*)', *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jakarta, Indonesia.
- Ansari, S.A. 2009, Skin pH and skin flora, In *Handbook of Cosmetics Science and Technology*, 3rd edition, Informa Healthcare USA, New York, United States.
- Ansel, H.C. 1989, *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, edisi ke-4, UI Press, Jakarta, Indonesia, p 255 – 271, 607 – 608, 700.
- Ashwal, A., Kalra, M. & Rout, A. 2013, Preparation and evaluation of polyherbal cosmetic cream, *Der Pharmacia Lettre*, India, p 83 – 88.
- Asmara, A., Daili, S.F., Noegrohowati, T. & Zubaedah, I. 2012, Vehikulum dalam dermatoterapi topikal, Departemen Ilmu Farmasi Kedokteran (FKUI / RSCM), Jakarta, Indonesia, **39(1)**: 25 – 35.
- Barel, A.O., Paye, M. & Maibach, H.I. 2009, *Handbook of cosmetic science and technology*, 3rd edition, Informa Healthcare USA, Inc., New York.
- Barnes, J., Anderson, L. & Philipson J.D. 2002, *Herbal Medicines*, 2nd edition, Pharmaceutical Press, London, England, p 102, 109.
- Barry, B.W., Maghraby, G.M.M.E. & William, A.C. 2001, Skin delivery of 5-fluorouracil from ultradeformable and standard liposomes in-vitro, *J Pharm Pharmacol*, **53**: 1069 – 1077.

- Bhalaria, K.M., Sachin, N. & Misra, A.N. 2009, Ethosome: A novel delivery system for antifungal drugs in the treatment of topical fungal disease, The Maharaja University of Baroda, India, p 368 – 375.
- Bieber, T. 2008, Atopic Dermatitis, *J Med*, Uneversity of Bonn, Germany, **358(14)**: 1483 – 1493.
- Bolton, S. 1997, *Pharmaceutical statistics: Practical and clinical applications*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, United States, p 610 – 619.
- Budiman, M.H. 2008, Uji stabilitas fisik dan aktivitas antioksidan sediaan krim yang mengandung ekstrak kering tomat (*Solanum lycopersicum L.*), *Skripsi*, S.Farm., Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, UI, Depok, Indonesia.
- Cahyani, I.M. & Putri, I.D.C. 2017, Formulation of peel-off gel from extract of *Curcuma heyneana val* & *zizp* using carbopol 940, *JPMS*, **2(2)**: 48-51.
- Dave, M., Dhirendra, K., Shaila, L. & Sarvesh, P. 2010, Ethosome for enhanced transdermal drug delivery of aceclofenac, *International Journal of Drug Delivery* 2, p 81 – 92.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979, *Farmakope indonesia*, edisi ke-3, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia, p 639.
- Diah, P., Nining, S. & Tedjo, Y. 2015, Evaluasi sifat fisik dan uji iritasi sediaan sale minyak atsiri bunga cengkeh dalam basis larut air, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **11(1)**: 9 – 15.
- Ditjen POM. 1985, *Formularium kosmetika indonesia*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia, p 83-86, 195-197.
- Drugbank, 2018, *Propylene Glycol*, diakses tanggal 11 Agustus 2018, <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00959>>.
- Dubey, Y., Mishra, D., Garg, M., Jain, S. & Jain N.K. 2007, Elastic liposomes mediated transdermal delivery of an anti-hypertensive agent: Propranolol hydrochloride, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **96(1)**: 145 – 55.
- Farrokhnia, F. & Arbabi, S. 2008, Effects of oral methylprednisolone and inhaled salbutamol in the decrease of wheezing in patients with asthma after tracheal intubation, *Journal of Pharmaceutical Science*, **16**: 164 – 168.
- Fitriani, S. 2011, *Promosi kesehatan*, cetakan ke-1, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Fitriyani, A., Winarti, L., Muslichah, S. & Nuri. 2011, Uji antiinflamasi metanol daun sirih (*Piper crocatum*) pada tikus putih, *Majalah Obat Tradisional*, **16(1)**: 34 – 42.

- Fost, D.A., Leung, D.Y., Martin, R.J., Brown, E.E., Szeffler, S.J. & Spahn, J.D. 1999, Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of clarithromycin therapy, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **103**: 1031 – 1035.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S. & Singla, A.K. 2002, Spreading of semisolid formulation: An update, *Pharmaceutical Technology*, **9(2)**: 84 – 102.
- Garg, K., Negi L.M. & Chauhan, M. 2010, Gel containing ethosomal vesicles for transdermal delivery of aceclofenac, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2(2)**: 102 – 108.
- Goodman & Gilman. 2007, *Dasar farmakologi terapi*, edisi ke-10, EGC, Jakarta, Indonesia, **2(48)**: 1247 – 1253.
- Hafeez, A., Jain, U., Singh, J., Maurya, A. & Rana, L. 2013, Recent advances in transdermal drug delivery system (TDDS): An overview, *Journal of Scientific and Innovative Research*, India, **2(3)**: 733 – 744.
- Hagerstrom, H. 2003, Polymer gels as pharmaceutical dosage form: Rheological performance and physicochemical interactions at the gel-mucus interface for formulations intended for mucosal drug delivery, *Dissertation*, Department of Pharmacy, Uppsala University, Sweden.
- Harkness, R. 1989, *Interaksi obat*, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia, p 9 – 10.
- Ida, N. & Noer, S.F. 2012, Uji Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe Vera L.*), *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, **16(2)**: 79 – 84.
- Islam, M.T., Nai'r R.H., Susan, C. & Chrisita, A. 2004, Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharmaceutical Research*, **21(7)**: 1192 – 1199.
- Jain, I., Stroka, C., Yan, J., Huang, W.M. & Iovine, M.K. 2007, Bone growth in zebrafish fins occurs via multiple pulses of cell proliferation, *Developmental dynamics*, **236(9)**: 2668 – 2674.
- Jellineck, S. 1970, *Formulation and Function of Cosmetics*, Wiley Interscience, New York, USA.
- Katzung, B.G. 2002, *Farmakologi dasar dan klinik*, edisi ke-3, EGC, Jakarta, Indonesia, p 693 – 694.
- Kee, J. & Hayes E.R. 1993, *Farmakologi pendekatan proses keperawatan*, EGC, Jakarta, Indonesia.
- Kolhe, P., Shah, M. & Rathore, N. 2013, *Sterile product development*, Springer, New York, United State, p 20 – 21.

- Kuncari, E.S., Iskandarsyah, & Praptiwi. 1993, Evaluasi, uji stabilitas fisik dan sineresis sediaan gel yang mengandung minoksidil, apigenin dan perasan herba seledri (*Apium graveolens* L.), *Bul. Penelit. Kesehat*, **42(4)**: 213 – 222.
- Lee, W., Song, M., Kim, H.C. & Kim, E. 2011, Analysis of the cause of failure in nonsurgical endodontic treatment by microscopic inspection during endodontic microsurgery, *Journal of Endodontics*, **37(11)**: 1516 – 1519.
- Lieberman, H.A., Ringer, M.M. & Banker, G.S. 1996, *Pharmaceutical dosage form*, 2nd edition, Marcel Decker Inc, New York, United State, p 308, 400, 408.
- Lucia, E.W. 2011, *Eksperimen farmakologik orientasi preklinik*, Sandira Surabaya, Surabaya, Indonesia.
- Martin, A., James, S. & Artur, C. 1993, *Farmasi fisik jilid II*, edisi ke-3, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Joshita, UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Maryanto, S. & Fatimah, S. 2004, Efek pemberian buah jambu biji merah terhadap produksi SCFA dan kolesterol dalam caecum tikus hiperkolesterolemia, *Agritech*, **39(2)**: 10 – 16.
- Meng, J., Jackson, T., Chen, H., Hu, L., Yang, Z. & Su, Y. 2013, Pain perception in the self and observation of others: An ERP investigation, *Neuroimage*, p 72, 164 – 173.
- Mycek, M.J., Harvey, R.A. & Champe, P.C. 2001, *Farmakologi ulasan bergambar*, 2nd edition, Widya Medika, Jakarta, Indonesia.
- Namita, S., Sheetal, G., & Ravindra, S. 2013, In-situ gels form ocular drug delivery system: an overview, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, **2(6)**: 4901 – 5878.
- Nava, D. & Touitou, E. 2000, Carriers for skin delivery of Trihexyphenidyl HCl: Ethosomes vs liposomes, *Biomaterials*, p 1879 – 1885.
- Nikalje, A.P. & Tiwari, S. 2012, Ethosomes: A novel tool for transdermal drug delivery, *Int J Res Pharm Sci*, **2(1)**: 1 – 20.
- Noer, S. & Wasradji, S. 1996, *Buku ajar ilmu penyakit dalam*, jilid ke-1, Balai Penerbitan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Novia, A. 2015, ‘Uji efek ekstrak etanol dan fraksi ekstrak N-Heksan Etilasetat dan Etanol daun pirdot (*Saurauia Vulcani*, Korth) terhadap penurunan kadar glukosa darah dengan metode tolerensi glukosa, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia, p 22 – 23.
- Osborne, D.W. & Amann, A.H. 1990, *Topical Drug Delivery Formulations*, Marcell Dekker Inc., New York, USA.

- Parashar, U.D., Hummelman, E.G., Breese, J.S. & Miller, M.A. 2003, Global illness and death caused by rotavirus disease in children, *Emerg Infect Dis*, p 565–572.
- Paye, M., Barel, A.O. & Maibach, H.I. 2001, Handbook of Cosmetic Science and Technology, Marcel Dekker Inc, New York, p 485 – 486.
- Pratima, N.A. & Tiwari, S. 2012, Ethosomes: A Novel tool for transdermal drug delivery, *International Journal of Research in Pharmacy and Science*, **2 (1)**: 1 – 20.
- Pubchem, 2004, *Methylprednisolone*, diakses tanggal 10 Agustus 2018, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methylprednisolone>>.
- Pubchem, 2004, *Phosphatidylcholine*, diakses tanggal 10 Agustus 2018, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16219824>>.
- Pubchem, 2004, *Ethanol*, diakses tanggal 10 Agustus 2018, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ethanol>>.
- Putri, D. 2018, Karakterisasi dan optimasi ethosome metilprednisolone menggunakan variasi konsentrasi soya lesitin, propilen glikol, dan etanol 96% dengan desain faktorial, *Skripsi*, S. Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya, Indonesia.
- Rakesh, R. & Anoop, K.R. 2012. Ethosomes for transdermal and topical drug deliver, *Int J Pharm Pharm Sci*, AIMS Health Sciences Campus, India, **4(3)**: 17 – 24.
- Ratna, T. 2009, ‘Uji efek antiinflamasi dari kombinasi ekstrak rimpang jahe merah (*Zingiber officinale Rose.*)’, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Rawlins, E. 2003, *Bentley’s textbooks of pharmaceuticals*, 18th edition, Bailliere Tindall, London, England, p 22, 355.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J. & Queen, M.E. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, London, England.
- Rustam, E., Atmasari, I & Yanwirasti. 2007, Efek anti inflamasi ekstrak etanol kunyit (*Curcuma domestika Val.*) pada tikus putih jantan galur wistar, *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, **12 (2)**: 112 – 115.
- Sheer, A. & Chauhan, M. 2011, Ethosomes as vesicular carrier for enhanced transdermal delivery of ketoconazole formulation and evaluation, *J of Pharm and Cosmetology*, **1(3)**: 1 – 14.

- Sheo, D.M., Shweta, A., Vijay, K.T., Ram, C.D., Aklavya, S. & Ghanshyam, M. 2010, Enhanced transdermal delivery of indinavir sulfate via transfersomes, *Pharmacie Globale (IJCP)*, **1(06)**: 1 – 7, 10.
- Shumilov, M., Bercovich, R., Duchi, S., Ainbinder, D. & Touitou, E. 2010, Ibuprofen transdermal ethosomal gel: Characterization and efficiency in animal models, *J Biomed Nanotechnol*, p 569 – 576.
- Siswandono & Soekardjo, B. 2000, *Kimia medisinal*, edisi ke-2, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia, p 228 – 232, 234, 239.
- Sudarmadji, S., Haryono, B. & Suhardi. 1996, *Analisa bahan makanan dan pertanian*, Liberty, Yogyakarta, Indonesia.
- Sujitha, S.P., Banerjee, M., Lakshmanan, S., Harshavaradhan, S. & Gunasekaran, S.A. 2014, Gopinathan 5 – hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia, *J. Med. Res*, **140(6)**: 736 – 743.
- Swastika, A.N.S.P. & Mufrod, P. 2013, Antioxidant activity of cream dosage form of tomato extract (*Solanum lycopersicum L.*), *Journal Tradicional Medical*, **18(3)**: 132 – 140.
- Thohiroh, A. & Zulkarnain, I. 2015, Pengobatan oral pada pasien dermatitis atopik anak, *BIKKK*, 27(3):191 – 196.
- Topal, E., Ozdemir, R., Barutcu, I., Aksoy, Y., Sincer, I., Akturk, E., *et al.* 2006, The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow, *J Electrocardiol*, p 211 – 218.
- Tranggono, R.I. & Latifah, F. 2007, *Buku pegangan ilmu pengetahuan kosmetik*, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia, p 11, 90 – 93, 167.
- Touitou, E. & Godin, B. 2000, Enhanced delivery into and across the skin by ethosomal carries, *Drug Development Research*, p 406 – 415.
- Vaughn, J.M. & Williams R.O. 2007, ‘Nanoparticle engineering’. In Swarbrick, J. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3rd edition, volume ke-1, Nova Science Publisher, New York, United States, p 48.
- Voight, R. 1994, *Buku pelajaran teknologi farmasi*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Zats, J.L. & Gregory, P.K. 1996, ‘Gel’. In Liebermen, H.A., Rieger, M.M. & Banker, G.S., *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems 2*, Marcel Dekker Inc, New York, United States, p 399, 400 – 403, 405 – 415.
- Zhang, Z., Wo, Y. & Zhang Y. 2012, In vitro study of ethosome penetration in human skin and hypertrophic scar tissue, *Nanomedicine*, **8(6)**: 1026 –1033.

Zulkarnanin, K., Susanti, M. & Lathifa, A.N. 2013, Stabilitas fisik sediaan lotion O/W dan W/O ekstrak buah mahkota dewa sebagai tabir surya dan uji iritasi primer pada kelinci, *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, Indonesia.