

**KAJIAN POTENSI LIPOSOM EKSTRAK DAUN DAN TANGKAI CIPLUKAN
(*Physalis minima*) DALAM SEDIAAN PATCH SEBAGAI ANTIINFLAMASI
PADA MODEL HEWAN INFLAMASI AKUT DAN KRONIK**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh :

Marika Mauludiyah

NIM : 145070500111007

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak.....	v
Abstract.....	vi
Daftar Isi.....	vii
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 <i>Physalis minima</i> L.....	5
2.2 Inflamasi.....	8
2.2.1 Inflamasi Akut.....	10
2.2.2 Inflamasi Kronik.....	12
2.3 Model Hewan Inflamasi.....	14

2.4 Rute Transdermal.....	14
2.4.1 Patch.....	15
2.5 Peningkatan Permeabilitas Obat.....	17
2.5.1 Liposom.....	19
2.6 Monografi Bahan Sediaan Patch Ekstrak Ciplukan.....	20
2.6.1 Lesithin.....	20
2.6.2 Aquades.....	22
2.6.3 HPMC.....	24
2.6.4 Etanol.....	25
2.6.5 Kitosan.....	26
2.6.6 Asam Asetat.....	27
2.6.7 Propilen Glikol.....	28
2.6.8 Gliserin.....	30
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep.....	32
3.2 Hipotesis Penelitian.....	34
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian.....	35
4.2 Populasi dan Sampel.....	35
4.3 Variabel Penelitian.....	37
4.3.1. Variabel Bebas.....	37
4.3.2. Variabel Terikat.....	37
4.3.3. Variabel Kontrol.....	37
4.4. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	37

4.5. Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian.....	38
4.6. Definisi Operasional.....	38
4.7. Prosedur Penelitian/ Pengumpulan Data.....	39
4.7.1 Pembuatan Liposom Ekstrak <i>Physalis minima</i> L.....	39
4.7.2 Pembuatan <i>Patch</i> Liposom Ekstrak <i>Physalis minima</i> L.....	40
4.7.3 Pengkondisian Hewan Coba.....	41
4.7.4 Uji Aktivitas Antiinflamasi <i>Patch</i> Liposom Ekstrak <i>Physalis minima</i>	41
4.7.4.1 Pembagian Kelompok Tikus.....	41
4.7.4.2 Penentuan Dosis.....	42
4.7.4.3 Pembuatan Suspensi Karagenan 1%.....	42
4.7.4.4 Perlakuan terhadap Hewan Coba Inflamasi Akut.....	42
4.7.4.5 Perlakuan terhadap Hewan Coba Inflamasi Kronis.....	42
4.7.4.6 Perhitungan Volume Radang dan AUC.....	43
4.7.5. Skema Kerja.....	44
4.8. Analisis Data.....	46
BAB V HASIL DAN ANALISA DATA	
5.1. Hasil Penelitian pada Model Hewan Inflamasi Akut.....	47
5.2. Hasil Penelitian pada Model Hewan Inflamasi Kronik.....	52
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1. Pembahasan.....	56
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1. Kesimpulan.....	64
7.2. Saran.....	64

DAFTAR PUSTAKA

65

LAMPIRAN

69



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**KAJIAN POTENSI LISOPOM EKSTRAK DAUN DAN
TANGKAI CIPLUKAN (*Physalis minima*) DALAM SEDIAAN
PATCH SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA MODEL HEWAN
INFLAMASI AKUT DAN KRONIK**

Oleh:

Marika Mauludiyah
NIM 145070500111007

Telah diuji pada
Hari : Rabu
Tanggal : 28 Februari 2018
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

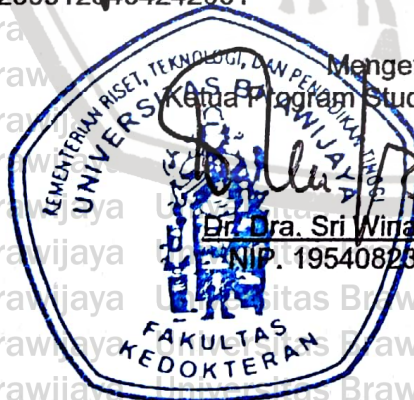
Rudy Salam, M.Biomed., Apt.
NIP. 2009128506121001

Pembimbing-I/Penguji-II

Dahlia Permatasari, M.Si., Apt.
NIP. 2009128404242001

Pembimbing-II/Penguji-III

Ferri Widodo, M.Biomed., Apt.
NIP. 2009127503151001



Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi

Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt., M.Si
NIP. 195408261981032001

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT karena dengan rahmat dan hidayah-Nya telah menuntun penulis sehingga dapat menyelesaikan penulisan tugas akhir yang berjudul “Kajian Potensi Liposom Ekstrak Daun dan Tangkai Ciplukan (*Physalis Minima*) dalam Sediaan *Patch* sebagai Antiinflamasi pada Model Hewan Inflamasi Akut dan Kronik”. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dra. dr. Sri Andarini, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
2. Dra. Diana Lyrawawi, M.Si., Ph.D., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi FKUB
3. Dr. Dra. Sri Winarsih, M.Si., Apt. sebagai Ketua Program Studi Sarjana Farmasi FKUB
4. Dahlia Permatasari, M. Si., Apt. selaku pembimbing pertama dan dosen ketua penelitian ciplukan yang memberi kesempatan untuk melakukan penelitian ini serta selalu memberikan bimbingan dan dukungannya dalam menyelesaikan penulisan Tugas Akhir
5. Ferri Widodo, M.Biomed., Apt. selaku pembimbing kedua atas segala arahan dan bimbingannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan Tugas Akhir
6. Rudy Salam, M.Biomed., Apt, selaku penguji atas segala saran yang diberikan
7. Kedua orang tua, Ibu Siti Muzamzah dan Bapak Naso’l, serta keluarga besar yang selalu memberikan dukungan untuk menyelesaikan Tugas

Akhir

8. Ima dan Adibah sebagai teman penelitian yang berkerja bersama untuk menyelesaikan penelitian ini

9. Desrizal W. A. yang selalu mendukung dan membantu dalam berbagai kesulitan dalam mengerjakan penelitian

10. Sahabatku, Yulita, Indah Budi, Hasti Nurmahani, dan Kingkin, yang selalu mendukung untuk mengerjakan dan menyelesaikan Tugas Akhir.

11. Fadillah, Hamidah, Margareta, Arya, dan teman-teman seperjuangan farmasi 2014 yang selalu memberikan dukungan

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan ridho-Nya kepada pihak-pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan pada penulis dalam menyelesaikan Tugas Akhir. Penulis berharap semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi banyak pihak dan memberikan sumbangan pemikiran dalam kemajuan ilmu pengetahuan

Malang, 24 Februari 2018

Penulis

ABSTRAK

Mauludiyah, Marika. 2018. Kajian Potensi Liposom Ekstrak Daun Dan Tangkai Ciplukan (*Physalis Minima*) Dalam Sediaan Patch Sebagai Antiinflamasi Pada Model Hewan Inflamasi Akut Dan Kronik. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dahlia Permatasari, M.Si., Apt (2) Ferri Widodo, S. Si., M.biomed., Apt

Inflamasi adalah respon biologi kompleks dari jaringan tubuh karena adanya iritan atau stimulus. Inflamasi dibagi menjadi inflamasi akut dan kronik. Inflamasi kronik dapat mengarah ke kerusakan jaringan yang mengalami inflamasi. *Physalis minima* Linn atau ciplukan telah diketahui dapat menghambat respon inflamasi. Saat ini pengobatan untuk inflamasi dengan rute oral sebagian memiliki efek samping yang tidak diinginkan sehingga mengurangi kepatuhan dari pasien. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi liposom ekstrak ciplukan dalam sediaan patch untuk menghambat respon inflamasi akut dan kronik pada model hewan inflamasi akut dan kronik. Penelitian eksperimental murni dilakukan menggunakan *pre-post test* dan *controlled group* pada tikus jantan galur *Wistar*. Sampel diacak dan dibagi menjadi 5 kelompok (n=6) dan 6 kelompok (n=5). Variabel terukur pada penelitian ini adalah volume radang kaki tikus yang diukur tiap jam selama 8 jam untuk inflamasi akut dan setiap hari dan 3 hari sekali setelah hari ke 8 selama 29 hari untuk inflamasi kronik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa liposom ekstrak dapat menghambat respon inflamasi pada dosis 200mg/KgBB, 400mg/KgBB, dan 600mg/KgBB pada model hewan inflamasi akut dengan AUC volume radang masing-masing adalah 0.045, 0.076, dan 0.062 serta pada dosis 200mg/KgBB dan 600mg/KgBB pada model hewan inflamasi kronik dengan AUC volume radang 0.792 dan 0.790. Terdapat perbedaan signifikan dari AUC volume radang antara kelompok kontrol negatif dan kelompok yang lain (Anova, $p < 0.05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa liposom ekstrak ciplukan dalam pembawa liposom dengan sediaan *patch* dapat menurunkan respon inflamasi diukur dari volume radang pada inflamasi akut maupun kronik. Penelitian ini selanjutnya menyarankan bahwa liposom ekstrak ciplukan dalam sediaan patch memiliki potensi yang besar untuk diteliti lebih lanjut sebagai pengobatan inflamasi baik akut maupun kronik.

Kata Kunci : inflamasi, akut, kronik, *patch*, liposom, *Physalis minima*

ABSTRACT

Mauludiyah, Marika. 2018. Effect of Liposome Leaf Extract Ciplukan in Patch Formulation to Inhibit Inflammation Response in Animal Model of Acute and Chronic Inflammation. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dahlia Permatasari, M.Si., Apt (2) Ferri Widodo, S. Si., M.biomed., Apt

Inflammation is a complex biological feedback of body tissue because of irritant or harmful stimuli. Inflammation can be classified as either acute or chronic. Chronic inflammation leads to a progressive shift in the type of cells present at the site of inflammation. *Physalis minima* Linn (Solanaceae) or Ciplukan is known can inhibit inflammation. Current inflammatory medications have many side effect which causing non-compliance patient. The main purpose of the article was proving whether liposome extract ciplukan in patch formulation could inhibit acute and chronic inflammation response. An experimental study using pre-post test control group was conducted to male rats (Wistar strain). The samples were selected and divided into 5 groups (n=6) and 6 groups (n=5). The variable measured was paw volume per hour for eight hour (acute) and 29 days (chronic). The result of this research indicates that liposome extract ciplukan in patch formulation could inhibit acute inflammation response at 200mg/KgBB, 400mg/KgBB and 600mg/KgBB (acute model) with AUC result 0.045, 0.076, dan 0.062 and inhibit chronic inflammation response with 200mg/KgBB and 600mg/KgBB (AUC 0.792 and 0.790). There was evidence of significant different change of rat paw volume on control negative group and other groups (Anova test, $p < 0.05$). Thus, it is concluded that liposome extract ciplukan in patch formulation can inhibit inflammation response (acute and chronic). Based on this research, it is suggested that liposome extract ciplukan in patch formulation has great potential to be development of a new inflammatory medicine in acute and chronic inflammation.

Keywords : inflammation, acute, chronic, patch, liposome, *Physalis minima*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Physalis minima Linn (Solanaceae) atau ciplukan adalah tanaman dari genus *Physalis* yang telah menunjukkan beberapa aktivitas farmakologi seperti antiinflamasi, imunomodulator, antitumor, antioksidan, dan antikarsinogenik (Chotani, 2012). Ekstrak daun ciplukan diketahui dapat menurunkan respon inflamasi pada model hewan inflamasi akut (Khan *et al*, 2009). *Physalis minima* yang telah diketahui mempunyai efek antiinflamasi bisa dikembangkan lebih lanjut agar bisa menggantikan pengobatan konvensional dan sebagai alternatif pengobatan yang lebih murah dan aman.

Inflamasi atau peradangan merupakan suatu respon biologi kompleks dari jaringan tubuh terhadap substansi asing dengan gejala yang dapat diamati berdasarkan 5 parameter utama, yaitu *Tumor, Dolor, Rubor, Calor, dan Functio Lesa*. Gejala-gejala ini seringkali mengganggu dan dapat menimbulkan nyeri yang hebat (Silveira *et al.*, 2013). Inflamasi dibedakan menjadi inflamasi akut dan kronik yang dalam prosesnya menyebabkan *remodeling* seperti kerusakan sendi pada rheumatoid arthritis. Arthritis memerlukan pengobatan jangka lama untuk mengatasi gejala sehingga muncul ketidakpatuhan pasien dalam penggunaan obat (Campanella, 2004).

Kondisi inflamasi kronik juga dapat menyebabkan penurunaan kepatuhan pasien karena adanya efek samping obat. Pemberian obat antiinflamasi non steroid akan menyebabkan efek samping seperti ketidaknyamanan lambung,

mual, muntah, erosi lambung, dan sakit kepala. Maka dari itu penggunaan rute transdermal dapat menjadi pilihan. Rute ini dapat melepaskan obat secara kontinyu, mempunyai cara penggunaan yang mudah, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat (Puspitasari, 2012). Bentuk sediaan yang dapat dikembangkan adalah patch yang dapat mengeliminasi *first-pass metabolisme*, memastikan level plasma yang lebih seragam, serta mengurangi efek samping seperti iritasi lambung dan kepatuhan pasien. Namun sediaan transdermal memerlukan sistem penghantaran obat

Sistem penghantaran obat antara lain yaitu mikroemulsi, misel, atau liposom.

Liposom telah diketahui mempunyai potensi dalam biokompatibilitas, tidak imunogenik dan bisa ter-biodegradasi sebagai pembawa obat. Selain itu liposom dapat membawa obat dengan sifat hidrofil maupun hidrofob yang sesuai dengan karakteristik ekstrak (Taghizadeh, 2011). Sehingga liposom merupakan pilihan yang menjanjikan untuk dapat menghantarkan senyawa ke dalam tubuh.

Keterbaruan penelitian ini yaitu untuk meneliti potensi ekstrak ciplukan yang diformulasikan dalam pembawa liposom untuk meningkatkan permeabilitasnya menjadi sediaan patch transdermal yang diuji dengan model hewan inflamasi akut maupun inflamasi kronik. Berdasarkan uraian diatas perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas penggunaan liposom ekstrak ciplukan dalam sediaan *patch* sebagai antiinflamasi.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch* dapat menurunkan respon inflamasi akut dan kronik yang diukur berdasarkan AUC volume radang kaki tikus?

1.2.2 Berapakah dosis optimum liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch* untuk menurunkan respon inflamasi akut dan kronik yang diukur berdasarkan AUC volume radang kaki tikus?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

1.3.1.1 Mengetahui efek liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch* dalam menurunkan respon inflamasi akut dan kronik yang diukur berdasarkan AUC volume radang kaki tikus

1.3.1.2 Mengetahui dosis optimum liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch* dalam menurunkan respon inflamasi akut dan kronik yang diukur berdasarkan AUC volume radang kaki tikus.

1.3.2. Tujuan Khusus

Menganalisis AUC volume radang pada model hewan inflamasi akut dan kronik akibat pemberian liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch*.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Manfaat akademik dari penelitian ini adalah menjadi rujukan mengenai efek dan dosis antiinflamasi pemberian liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch* terhadap inflamasi akut dan kronik.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah dapat menunjukkan potensi liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch* sebagai terapi alternatif pada inflamasi akut dan kronik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Physalis minima* L.

Physalis minima Linn. merupakan tanaman yang biasa ditemukan di India, Afghanistan, Malaysia, Singapura, Australia, dan Indonesia dengan tinggi sekitar 0,5-1,5 m serta memiliki daun dan batang berwarna ungu yang sangat halus. Tanaman ini termasuk dalam family Solanaceae dan telah dilaporkan sebagai salah satu tanaman herbal penting dalam Sistem Pengobatan Tradisional India (Chotani dan Vaghasiya, 2012).

Physalis minima Linn (Solanaceae) memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Division : Spermatophyta
Subdivision : Angiospermae
Class : Dicotyledonae
Order : Solanales
Family : Solanaceae
Genus : *Physalis*
Species : *Physalis minima* L.

Tanaman dengan genus *Physalis* telah menunjukkan beberapa aktivitas farmakologi seperti antiinflamasi, induksi quinone reductase, imunomodulator, antitumor, antioksidan, antikarsinogenik, dan aktivitas hipoglikemi dengan adanya kandungan steroidal lakton, physalins termasuk *leishmanicidal*, *physalins* and *withanolid* (Chotani, 2012)

Physalis minima Linn (Solanaceae) memiliki rasa pahit dan secara tradisional digunakan sebagai tonik, diuretik, pencahar, dioleskan untuk mengurangi peradangan, pembesaran limpa, asites, dan sebagai obat yang bermanfaat dalam ulserasi kandung kemih. Dalam sistem pengobatan tradisional, tanaman ini digunakan secara luas untuk pengobatan kanker karena aktivitas sitotoksik dan dapat diaplikasikan di atas tempat gigitan ular. Buah dari tanaman ini digunakan untuk menyembuhkan kelainan limpa. Ekstrak alkohol daun dan kalus tanaman juga menunjukkan aktivitas antimikroba yang signifikan. Dosis oral

Physalis minima Linn dapat menyebabkan infertilitas pada tikus albino betina dan menunjukkan aktivitas antigonorrhoeal yang signifikan. Aktivitas abortifacient Physalin-x yang diberikan pada tikus albino betina juga telah menunjukkan hasil signifikan. Penelitian terdahulu (Khan et al, 2007, menunjukkan ekstrak metanol mentah dan fraksi kloroform seluruh tanaman *Physalis minima* Linn (Solanaceae) memiliki aktivitas antiinflamasi, analgesik dan antipiretik pada mencit dan tikus Wistar (dosis 200 dan 400 mg/kg). Penelitian tersebut menggunakan model hewan (*in-vivo*) yang sesuai yaitu model hewan inflamasi, analgesik, dan antipiretik pada dua jenis kelamin. Ekstrak kasar dan fraksi kloroform menunjukkan aktivitas anti-inflamasi dan analgesik yang signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif pada dosis yang diuji (dosis 200 dan 400 mg/kg). Namun, potensi antipiretik ekstrak kasar dan kloroform tidak signifikan pada hewan model demam. Oleh karena itu, seluruh tanaman

Physalis minima Linn dapat dianggap sebagai calon obat potensial untuk

agen antiinflamasi dan analgesik yang dapat dipatenkan secara bioaktif (Khan *et al*, 2009).

Pada penelitian lain (Li *et al*, 2016) menunjukkan *Physalis minima* secara tradisional digunakan sebagai obat herbal rakyat di China untuk pengobatan berbagai penyakit inflamasi. Namun, sedikit yang diketahui tentang konstituen anti-inflamasi dan mekanisme molekuler terkait.

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa *withaphysalin A* (WA) dan 2, 3-*dihydro-withaphysalin C* (WC) merupakan dua senyawa utama yang diperoleh dari fraksi *P. minima*. Baik WA dan WC secara signifikan menghambat produksi nitrit oksida (NO), prostaglandin E2 (PGE2), dan beberapa sitokin pro-inflamasi, seperti *interleukin-1 β* (IL-1 β), IL-6, dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) di lipoprakeakarida (LPS) makrofag. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa mereka menurunkan ekspresi LPS yang diinduksi dari *inducible nitrit oxide* (iNOS) dan siklooksigenase-2 (COX-2) pada tingkat mRNA dan protein. Selain itu, mereka juga menekan translokasi nuklir NF- κ B p65, fosforilasi STAT3, dan ekspresi HO-1 yang diregulasi. Secara keseluruhan, data ini memberikan bukti ilmiah bahwa penggunaan *P. minima* dengan konstituen WA dan WC dapat menjadi kandidat terapi yang menarik untuk berbagai penyakit peradangan (Li *et al*, 2017).



Gambar 2.1 *Physalis minima* (Xu *et al.*, 2016).

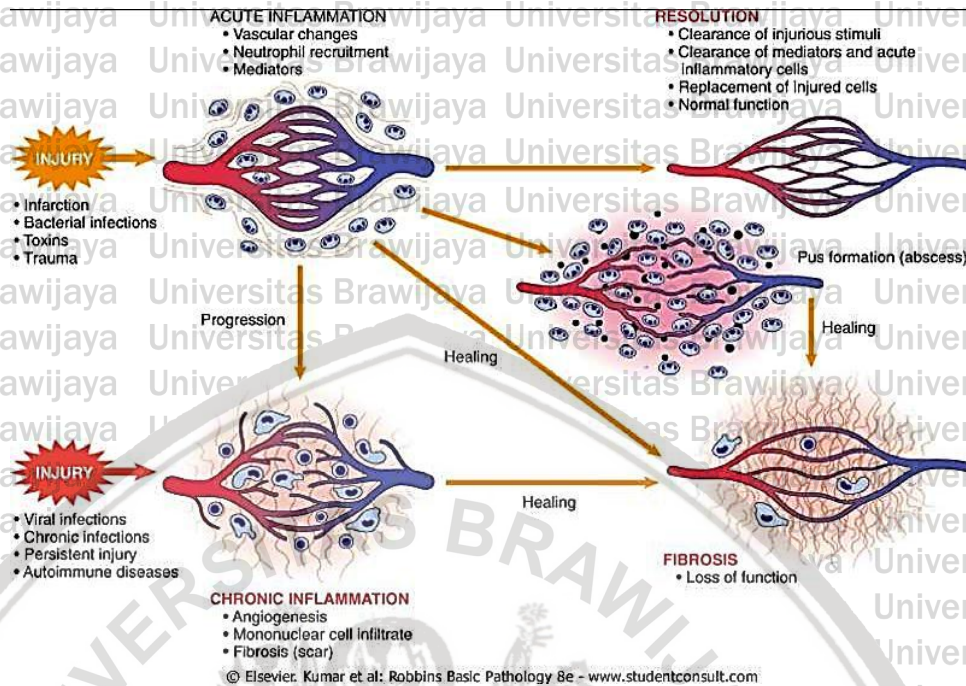
2.2. Inflamasi

Inflamasi atau peradangan merupakan suatu respon biologi kompleks dari jaringan tubuh terhadap substansi asing maupun substansi agresif yang masuk ke dalam tubuh seperti patogen, iritan, dan sel-sel tubuh normal yang mengalami kerusakan. Gejala inflamasi dapat diamati berdasarkan 5 parameter utama, yaitu *Tumor* (bengkak), *Dolor* (rasa nyeri atau sakit), *Rubor* (kemerahan), *Calor* (panas), dan *Functio Lesa* (penurunan sebagian fungsi kerja jaringan). Gejala-gejala ini seringkali mengganggu dan dapat menimbulkan nyeri yang membahayakan (Silveira *et al.*, 2013). Keempat tanda tersebut diperantarai oleh mediator yang disebut prostaglandin yang memiliki peran kunci terhadap perkembangan inflamasi. Produksi prostaglandin bergantung pada enzim siklooksigenase (COX) terutama COX-2. Oleh karena itu umumnya terapi antiinflamasi bekerja dengan menghambat enzim COX-2 (Stankov, 2012).

Proses Inflamasi secara umum terdiri dari banyak tahapan penting yang merupakan bagian dari respon imunologis dan fisiologis serta diatur oleh suatu agen mediator proinflamasi lainnya seperti prostaglandin.

Mediator proinflamasi ini kemudian menstimulasi leukosit seperti neutrofil dan monosit untuk menuju ke daerah jaringan yang rusak atau terinfeksi

dan terinvasi oleh substansi asing. Proses ini kemudian berkontribusi pada munculnya gejala-gejala khas inflamasi seperti yang telah disebutkan diatas (Ashley *et al.*, 2012). Inflamasi merupakan masalah kompleks yang menimbulkan kerusakan jaringan dari pertahanan tubuh melalui sistem imun. Respons inflamasi terjadi dalam tiga fase yaitu fase akut (terjadi vasodilatasi lokal dan peningkatan permeabilitas kapiler), reaksi lambat atau tahap subakut (infiltrasi sel leukosit dan fagosit), dan fase proliferaif kronik (terjadi degenerasi dan fibrosis) (Punchard, 2004). Inflamasi juga dibedakan menjadi inflamasi akut yang dikaitkan dengan infeksi bakteri pada kulit dan kronik yang dalam prosesnya menyebabkan *remodeling* dinding arteri pada arteriosklerosis, dinding bronkus pada asma dan kerusakan sendi pada rheumatoid arthritis. Peradangan akut adalah respon awal tubuh terhadap rangsangan yang berbahaya dan dicapai dengan peningkatan pergerakan plasma dan leukosit (terutama granulosit) dari darah ke jaringan yang terluka. Serangkaian peristiwa biokimia akan terjadi dan menimbulkan respons inflamasi yang melibatkan sistem vaskular lokal, sistem kekebalan tubuh, dan berbagai sel di dalam jaringan yang terluka. Peradangan yang berkepanjangan, yang dikenal sebagai peradangan kronis, menyebabkan pergeseran progresif dalam berbagai jenis sel yang ada di tempat peradangan, seperti sel mononuklear, dan ditandai dengan penghancuran simultan dan penyembuhan jaringan dari proses inflamasi (Cotran, 1998).



Gambar 2.2 Patofisiologi Inflamasi Akut dan Kronik (Kumar et al, 2012)

2.2.1 Inflamasi Akut

Peradangan akut adalah proses jangka pendek, biasanya muncul dalam beberapa menit atau beberapa jam dan mulai berhenti setelah terjadi rangsangan yang merugikan. Inflamasi ini melibatkan respons mobilisasi yang terkoordinasi dan sistemik secara lokal dari berbagai mediator imun, endokrin dan neurologis peradangan akut. Dalam respons normal, sistem imun menjadi aktif, membersihkan patogen dan memulai proses perbaikan kemudian berhenti. Hal ini ditandai dengan lima tanda kardinal yaitu *Tumor* (bengkak), *Dolor* (rasa nyeri atau sakit), *Rubor* (kemerahan), *Calor* (panas), dan *Functio Lesa* (penurunan sebagian fungsi kerja jaringan) (Cotran, 1998). Proses peradangan akut dimulai oleh sel kekebalan tubuh yang sudah ada di jaringan, terutama makrofag, sel

dendritik, histiosit, sel Kupffer dan sel mast. Sel-sel ini memiliki reseptor permukaan yang dikenal sebagai reseptor pengenalan pola molekul terkait patogen (PAMPs) dan pola molekul terkait kerusakan (DAMPs). PAMP adalah senyawa yang terkait dengan berbagai patogen, namun dapat dibedakan dari molekul inang. DAMPs adalah senyawa yang terkait dengan cedera yang berhubungan dengan host dan kerusakan sel (Kumar *et al*, 2004).

Pada saat timbulnya infeksi, luka bakar, atau luka lain, sel sel dendritik, histiosit, sel Kupffer dan sel mast teraktivasi (mengenali PAMP atau DAMP) dan melepaskan mediator inflamasi yang bertanggung jawab terhadap timbulnya peradangan. Vasodilatasi mengakibatkan peningkatan aliran darah dan menyebabkan kemerahan (*rubor*) serta panas yang meningkat (*calor*). Peningkatan permeabilitas pembuluh darah mengakibatkan eksudasi (kebocoran) protein plasma dan cairan ke dalam jaringan (edema), yang memanifestasikan dirinya sebagai pembengkakan (*tumor*). Beberapa mediator yang dilepaskan seperti bradykinin meningkatkan kepekaan terhadap rasa sakit (*hyperalgesia*, *dolor*). Molekul mediator juga mengubah pembuluh darah untuk memungkinkan migrasi leukosit, terutama neutrofil dan makrofag, di luar pembuluh darah (ekstravasasi) ke dalam jaringan. Neutrofil bermigrasi dalam tubuh untuk mencapai lokasi luka. Hilangnya fungsi (*functio laesa*) mungkin akibat refleks neurologis sebagai respons terhadap rasa sakit. Respon inflamasi akut memerlukan stimulasi konstan untuk dipertahankan. Mediator inflamasi berumur pendek dan cepat terdegradasi dalam jaringan. Oleh

karena itu, peradangan akut mulai berhenti begitu stimulus telah dihilangkan (Kumar *et al*, 2004).

2.2.2. Inflamasi Kronik

Inflamasi kronik adalah peradangan berkelanjutan yang diperantarai oleh berbagai sitokin autokrin dan parakrin, yang bekerja pada sel-sel di dalam lesi. Lingkaran setan bisa dirusak dengan cara menetralkan aktivitas biologis mediator inflamasi ekstraseluler atau dengan menghambat produksi sitokin (Simmonds dan Foxwell, 2008).

Peradangan kronis akan menyebabkan kerusakan jaringan bahkan organ tubuh karena mediator inflamasi akan secara terus-menerus menginduksi kerusakan sel sehingga menyebabkan kerusakan jaringan dan organ.

Salah satu contoh dari inflamasi kronik adalah rheumatoid arthritis/ Arthritis Reumatoid atau *Rheumatoid arthritis* (RA) adalah penyakit autoimun sistemik. RA merupakan salah satu kelainan multisistem yang etiologinya belum diketahui secara pasti dan dikarakteristikan dengan destruksi sinovitis. Penyakit ini merupakan peradangan sistemik yang paling umum ditandai dengan keterlibatan sendi yang simetris (seperti tangan dan kaki). Penyakit RA ini merupakan kelainan autoimun yang menyebabkan inflamasi sendi yang berlangsung kronik dan mengenai lebih dari lima sendi (poliartritis) (Dipiro *et al*, 2008).

Penyebab penyakit rheumatoid arthritis belum diketahui secara pasti, namun faktor predisposisinya adalah mekanisme imunitas (antigen-antibodi), faktor metabolik, dan infeksi virus (Suratun dkk, 2008).

Penyebab rheumatoid arthritis adalah sistem kekebalan tubuh yang

seharusnya melawan infeksi, tetapi justru menyerang sel normal pada persendian dan membuat sendi terasa nyeri, bengkak, dan kaku. Walau alasan kenapa sistem kekebalan tubuh keliru menyerang tubuh dalam rheumatoid arthritis masih belum diketahui, ada beberapa faktor yang bisa meningkatkan risiko, seperti faktor usia, hormon, genetika, dan kebiasaan merokok. Berdasarkan beberapa hipotesis menunjukkan bahwa rheumatoid arthritis dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu mekanisme imun (antigen-antibody), seperti interaksi antara Ig G dan rheumatoid faktor, gangguan metabolisme proses infeksi (mycoplasma dan virus), dan genetik (Suratun dkk, 2008).

Pada rheumatoid arthritis, terjadi reaksi autoimun terutama dalam jaringan sinovial. Proses fagositosis menghasilkan enzim - enzim dalam sendi. Enzim - enzim tersebut akan memecah kolagen sehingga terjadi edema, proliferasi membran sinovial dan akhirnya pembentukan pannus. Pannus akan menghancurkan tulang rawan dan menimbulkan erosi tulang. Akibatnya adalah hilangnya permukaan sendi yang akan mengganggu gerak sendi. Otot akan turut terkena karena serabut otot akan mengalami perubahan degeneratif dengan hilangnya elastisitas otot dan kekuatan kontraksi otot (Dipiro *et al*, 2008).

Lamanya rheumatoid arthritis berbeda pada setiap orang ditandai dengan adanya masa serangan dan tidak adanya serangan. Ada orang yang sembuh dari serangan pertama dan selanjutnya tidak terserang lagi. Namun pada sebagian kecil individu terjadi perkembangan yang cepat ditandai dengan kerusakan sendi yang terus menerus (Dipiro *et al*, 2008).

2.3. Model Hewan Inflamasi

Model hewan dengan penyakit tertentu sangat diperlukan dalam penelitian ilmiah untuk membuktikan efektivitas obat secara *in vivo*. Model hewan inflamasi dapat dilakukan dengan berbagai cara dan protocol.

Model hewan inflamasi akut dapat dilakukan dengan induksi karagenin, *calcium pyrophosphate*, dan reaksi hipersensitif (Morris, 2003).

Sedangkan pembuatan model inflamasi kronik bisa diinduksi menggunakan CFA (*Complete Freund Adjuvant*) atau CIA (*Collagen-Induced Arthritis*) untuk menghasilkan model hewan artritis (Bendele, 2001).

2.4. Rute Transdermal

Sediaan transdermal merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat dengan cara ditempel/dioles melalui kulit. Rute penghantaran obat secara transdermal merupakan rute pilihan alternatif untuk beberapa obat, karena mempunyai beberapa keuntungan antara lain dapat memberikan efek obat dalam jangka waktu yang lama, pelepasan obat dengan dosis konstan, cara penggunaan yang mudah, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat (R Khan, et al., 2015).

Melalui bentuk sediaan transdermal jumlah pelepasan obat yang diinginkan dapat dikendalikan, durasi penghantaran aktivitas terapeutik dari obat, dan target penghantaran obat ke jaringan yang dikehendaki. Tujuan dari pemberian obat secara transdermal adalah obat dapat berpenetrasi ke jaringan kulit dan memberikan efek terapeutik yang diharapkan (Barhate, et al., 2009)

Keterbatasan penghantaran obat transdermal sebagian besar disebabkan oleh anatomi kulit. Sebagai organ tubuh manusia terbesar, kulit memberikan rute tidak menyakitkan dan sesuai untuk pemberian obat sistemik. Namun, kulit telah didesain untuk menghambat fluks racun ke dalam tubuh dan meminimalkan kehilangan air, yang berarti secara alami memiliki permeabilitas yang sangat rendah terhadap penetrasi molekul asing. Struktur hierarkis unik dari matriks kaya lipid dengan korneosit yang tertanam di lapisan atas (15 μm) kulit (stratum korneum) bertanggung jawab atas penghalang ini (Patel, 2012).

Sistem penghantaran obat transdermal menyediakan sarana untuk mempertahankan pelepasan obat serta mengurangi intensitas tindakan dan dengan demikian mengurangi efek samping yang terkait dengan terapi oral. Obat transdermal bersifat self-contained, bentuk sediaan diskrit. Sistem Penghantaran Obat Transdermal adalah sistem di mana penyampaian bahan aktif obat terjadi dengan cara melewati kulit. Kulit adalah media efektif dari mana penyerapan obat terjadi dan memasuki sistem peredaran darah. Berbagai jenis tambalan transdermal digunakan untuk memasukkan bahan aktif ke dalam sistem peredaran darah melalui kulit. *Patch* telah terbukti efektif karena kelebihanannya dibandingkan sistem rute penghantaran obat lainnya (Saroha, 2011).

2.4.1 Patch

Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch*. Sediaan patch ada dua tipe yaitu patch tipe membran dan patch tipe matriks. Efektifitas suatu sediaan farmasi ditentukan oleh jumlah obat yang

terlepas dari pembawa dan selanjutnya terpenetrasi. Jumlah obat yang terlepas dari sediaan patch tipe membran ditentukan oleh reservoir dan polimer yang berfungsi sebagai membran pengontrol pelepasan. Sedangkan sediaan tipe matriks ditentukan oleh komposisi matriks pembentuknya (Dhiman *et al.*, 2011)..

Patch transdermal digunakan untuk menghantarkan suatu dosis obat tertentu melalui kulit dan menuju aliran darah. Produk *patch* transdermal pertama kali disetujui pada tahun 1981 oleh FDA. Komponen utama *patch* transdemal sebagai berikut (Dhiman *et al.*, 2011).

a. Matriks polimer

Matriks polimer adalah *backbone* sistem penghantaran obat transdermal yang mengontrol pelepasan obat. Polimer tersebut merupakan bahan kimia non reaktif, stabil, tidak rusak saat penyimpanan, tidak toksik, inert, iokompatibel, dan harganya tidak mahal, contohnya derivat selulosa, gelatin, poliisobutilen, neopren, polivinil alkohol, dan polietilen.

b. Obat

Rute transdermal merupakan pilihan rute obat yang menarik dengan farmakologi dan fisiko-kimia yang tepat. *Patch* transdermal digunakan untuk obat-obat yang mengalami metabolisme lintas pertama, memiliki indeks terapi sempit, atau memiliki waktu paruh yang pendek, seperti fenatil dan nitrogliserin.

c. *Permeation enhancer*

Permeation enhancer meningkatkan permeabilitas stratum korneum sehingga dapat mencapai kadar terapi obat yang lebih

tinggi. *Permeation enhancer* terdiri dari tiga tipe pelarut lipofilik, *surface active agent*, dan dua sistem komponen, seperti DMSO.

d. Adhesif

Adhesif dapat meningkatkan permeabilitas stratum korneum sehingga dapat mencapai kadar terapi obat yang lebih tinggi.

e. *Backing laminate*

Backing laminate harus memiliki modulus rendah atau fleksibilitas yang tinggi, seperti vinil dan polietilen.

f. Pelepasan liner

Liner melindungi *patch* selama penyimpanan. Sebelum penggunaan, liner dihilangkan terlebih dahulu.

2.5. Peningkatan Permeabilitas Obat

Peningkatan permeabilitas obat dapat dilakukan dengan cara menggunakan sistem penghantaran obat. Penghantaran obat mengacu pada pendekatan formulasi, teknologi, dan sistem untuk mengangkut senyawa farmasi ke dalam tubuh sesuai kebutuhan untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan dengan aman. Hal ini melibatkan target lokasi kerja obat di dalam tubuh, atau memfasilitasi farmakokinetik sistemik.

Upaya untuk meningkatkan permeabilitas biasanya berkaitan dengan kuantitas dan lamanya ketersediaan obat. Penghantaran obat sering dilakukan melalui formulasi kimia obat, namun juga melibatkan perangkat medis atau produk kombinasi obat-alat. Penghantaran obat adalah

sebuah konsep yang sangat terintegrasi dengan bentuk sediaan dan rute pemberian (Kumar, 2008).

Teknologi penghantaran obat mengubah profil pelepasan obat, penyerapan, distribusi dan eliminasi untuk meningkatkan efikasi dan keamanan produk, serta kenyamanan dan kepatuhan pasien. Pelepasan obat berasal dari: difusi, degradasi, pembengkakan, dan mekanisme berbasis afinitas. Rute administrasi yang paling umum termasuk rute non-invasif peroral (melalui mulut), topikal (kulit), transmucosal (nasal, bukal / sublingual, vagina, okular dan rektal) dan rute inhalasi. Banyak obat-obatan seperti peptida dan protein, antibodi, vaksin dan obat berbasis gen, pada umumnya tidak dapat disampaikan dengan menggunakan rute ini karena mereka mungkin rentan terhadap degradasi enzimatik atau tidak dapat diserap ke dalam sirkulasi sistemik secara efisien karena masalah ukuran dan muatan molekul. Untuk menjadi efektif terapeutik. Untuk alasan ini banyak obat protein dan peptida harus dikirim melalui suntikan atau rangkaian *nanoneedle*. Misalnya, banyak imunisasi yang didasarkan pada penghantaran obat protein dan sering dilakukan dengan suntikan (Nick, 2011).

Upaya saat ini di bidang pemberian obat meliputi pengembangan penghantaran yang ditargetkan di mana obat hanya aktif di area target tubuh (misalnya di jaringan kanker), formulasi pelepasan yang berkelanjutan di mana obat dilepaskan selama periode waktu tertentu dengan cara yang terkendali dari formulasinya, dan metode untuk meningkatkan kelangsungan hidup agen peroral yang harus melewati lingkungan asam lambung. Agar dapat mencapai tempat penghantaran

yang ditargetkan secara efisien, sistem yang dirancang harus bisa menghindari mekanisme pertahanan host dan beredar ke lokasi target.

Jenis formulasi pelepasan yang berkelanjutan meliputi liposom, mikrosfer biodegradable yang memuat obat dan konjugat polimer obat. Kestabilan sistem penghantaran saat melewati lambung biasanya merupakan masalah bagi sistem penghantar yang tidak dapat diformulasikan dalam bentuk tablet padat (Bertrand, 2012)

2.5.1 Liposom

Liposom terdiri dari fosfolipid yang merupakan komponen dasar dinding sel manusia. Enkapsulasi liposom dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, yang akan memperpanjang efek pengobatan dan mengurangi dosis obat. Keuntungan terapeutik pemberian obat liposomal yaitu seperti kemampuan liposom yang beredar luas untuk terakumulasi secara istimewa pada tempat penyakit (*disease sites*), termasuk tumor dan tempat peradangan. Efisiensi enkapsulasi obat telah meningkat seiring berjalannya waktu, sehingga membuat pengembangan sistem penghantaran obat dengan liposom layak dilakukan (Allison, 2007).

Liposom adalah struktur yang terbentuk secara spontan dari senyawa amphiphilic yang terdispersi dalam media air. Kelompok kepala polar berinteraksi dengan air sedangkan bagian hidrofobik molekul lipid cenderung berasosiasi sendiri, memisahkan diri dari lingkungan polar dan membentuk struktur bilayer. Lapisan bilayer merupakan penghalang fisik yang efektif melawan difusi molekul besar dan molekul kecil bermuatan atau polar. Bergantung pada kelarutan relatif dalam air dan lipid, molekul

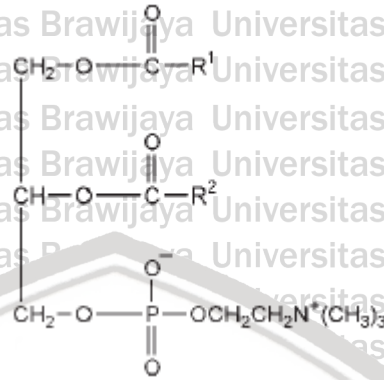
kecil nonpolar dapat melewati membran untuk mengisi volume aquous internal dari liposom atau, jika tidak larut dalam air, ia dapat dimasukkan ke dalam membran, yang pada dasarnya larut dalam lingkungan hidrofobik. Lipida alami meliputi fosfolipid (misalnya lesitin) dan kolesterol (Allison, 2007).

Liposom adalah *nanocarier* yang paling umum dan baik untuk penghantaran obat tertarget. Liposom telah memperbaiki terapi untuk berbagai aplikasi biomedis dengan menstabilkan senyawa terapeutik, mengatasi hambatan terhadap penyerapan seluler dan jaringan, dan meningkatkan biodistribusi senyawa ke tempat yang ditargetkan secara in vivo. Liposom didefinisikan sebagai vesikula fosfolipid yang terdiri dari satu atau lebih bilayer lipid konsentris yang melapisi ruang berair diskrit. Kemampuan sistem liposomal yang unik untuk menjerat senyawa lipofilik dan hidrofilik memungkinkan beragam obat untuk dienkapsulasi oleh vesikula ini. Molekul hidrofobik dimasukkan ke dalam membran bilayer, dan molekul hidrofilik dapat terperangkap di lingkungan polar. Sebagai sistem pengiriman obat, liposom menawarkan beberapa keuntungan termasuk biokompatibilitas dan kemampuan untuk membawa muatan obat-obatan yang besar, dan berbagai sifat fisikokimia dan biofisik yang dapat dimodifikasi untuk mengendalikan karakteristik biologisnya (Sercombe *et al.*, 2015).

2.6. Monografi Eksipien Sediaan Patch Ekstrak Ciplukan (*Physalis minima* Linn.)

2.6.1 Lesitin (Rowe *et al.*, 2009)

Rumus struktur dari Lesitin ditunjukkan pada gambar 2.3



Gambar 2.3 Rumus Struktur Kimia Lesitin

Nama Kimia : *Lecithin*

Sinonim : *Soybean phospholipid; soybean lecithin; vegetable lecithin*

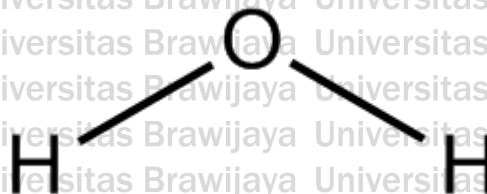
Pemerian : Lesitin memiliki bentuk fisik beragam, mulai dari semilikuid kental hingga serbuk, hal tersebut didasarkan pada kandungan asam lemak bebas di dalamnya. Warnanya juga bervariasi mulai dari coklat hingga kuning terang, berdasarkan pada tingkat kemurniannya. Lesitin praktis tidak berbau dan merupakan turunan dari sumber alami, serupa dengan minyak kedelai.

Kelarutan : Lesitin larut dalam hidrokarbon alifatik dan aromatik, hidrokarbon halogenasi, minyak mineral, dan asam lemak. Lesitin praktis tidak larut dalam minyak hewan dan sayuran dingin, pelarut polar, dan air. Ketika dicampur dengan air, lesitin hidrat akan membentuk emulsi.

- Fungsi** : Sebagai *emollient, emulsifying agent, solubilizing agent*, pada liposom berfungsi mengenkapsulasi substansi obat dan merupakan sistem penghantaran obat potensial.
- Densitas** : 0,97 g/cm³ pada lesitin likuid; 0,5 g/cm³ pada lesitin serbuk.
- Stabilitas** : Lesitin terdekomposisi pada pH ekstrim dan bersifat higroskopis. Ketika dipanaskan lesitin teroksidasi, menjadi lebih gelap, dan terdekomposisi. Temperatur 160-180°C dapat menyebabkan degradasi dalam waktu 24 jam.
- Inkompatibilitas** : Inkompatibel dengan esterase yang menyebabkan hidrolisis.
- Wadah dan Penyimpanan** : Lesitin cair atau *waxy* harus disimpan pada suhu ruang atau lebih; suhu di bawah 10°C dapat menyebabkan pemisahan. Lesitin disimpan dalam wadah yang tertutup rapat dan terindungi dari cahaya serta oksidasi.

2.6.2 Aquades (Rowe et al., 2009)

Rumus struktur dari aquades ditunjukkan pada gambar 2.4



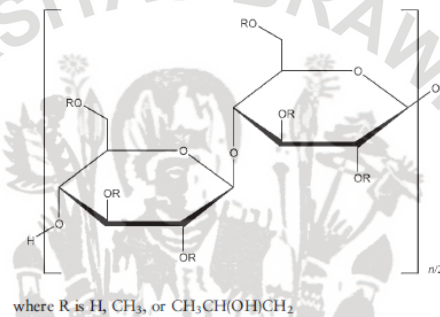
Gambar 2.4 Rumus Struktur Kimia Aquades

Nama Kimia	: <i>Water</i>
Sinonim	: <i>Aqua; aqua purificata</i> ; hidrogen oksida
Rumus Molekul	: H_2O
Berat Molekul	: 18,02
Pemerian	: Cairan jernih, tidak berbau, tidak berwarna, dan tidak berasa.
Kelarutan	: Dapat bercampur dengan kebanyakan pelarut polar.
Fungsi	: Digunakan secara luas sebagai <i>raw material</i> , pelarut, pembuatan produk farmasi, dan reagen analitik.
Titik Didih	: $100^{\circ}C$
Titik Leleh	: $0^{\circ}C$
Stabilitas	: Air secara kimia stabil baik dalam bentuk es, cairan, dan uap air.
Inkompatibilitas	: Air dapat bereaksi dengan obat dan eksipien lainnya yang mudah mengalami hidrolisis (terdekomposisi dengan adanya air atau kelembapan) pada suhu lingkungan dan suhu tinggi. Air dapat bereaksi dengan logam alkali dan logam alkalin serta oksidanya, seperti kalsium oksida dan magnesium oksida.
Wadah dan Penyimpanan	: Sistem penyimpanan dan distribusi harus memastikan bahwa air terlindungi dari kontaminasi ionik dan organik, dimana dapat menyebabkan meningkatnya konduktivitas dan total karbon organik. Selain itu, juga harus terlindungi dari partikel asing

dan mikroorganisme sehingga dapat mencegah atau meminimalkan tumbuhnya mikroba. Air dengan tujuan penggunaan khusus harus disimpan dalam wadah yang sesuai.

2.6.3 HPMC (Hidroksipropil metilselulosa) (Rowe *et al.*, 2009)

Rumus struktur dari HPMC ditunjukkan pada gambar 2.5.



Gambar 2.5. Rumus Struktur Kimia HPMC

Nama Kimia	: <i>Cellulose hydroxypropyl methyl</i>
Sinonim	: <i>MHPC; HPMC; hypromellose; Methocel; Metolose; Pharmacoat.</i>
Pemerian	: Serbuk granul tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau krem berserat.
Kelarutan	: Dapat larut dalam air dingin, membentuk larutan koloid kental; praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, namun larut dalam campuran air dan alkohol, metanol dan diklorometana, serta etanol dan diklorometana.
Fungsi	: Sebagai bahan bioadesif, agen pelepasan terkontrol;

stabilizer emulsi; pembentuk film; agen yang meningkatkan viskositas.

pH : 5-8 untuk 2% w/w larutan aqueous

Titik Leleh : Kering (berwarna coklat) pada suhu 190-200°C;
hangus pada suhu 225-230°C.

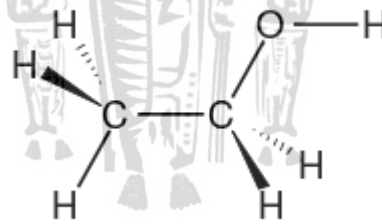
Stabilitas : HPMC merupakan bahan yang stabil, meskipun higroskopis setelah proses pengeringan. Larutan stabil pada pH 3-11.

Inkompatibilitas : Inkompatibel dengan beberapa agen oksidasi

Wadah dan Penyimpanan : Serbuk HPMC disimpan di wadah yang tertutup rapat pada tempat yang sejuk dan kering.

2.6.4 Etanol (Rowe *et al.*, 2009)

Rumus struktur dari etanol ditunjukkan pada gambar 2.6



Gambar 2.6. Rumus Struktur Kimia Etanol

Nama Kimia : Etil alkohol

Sinonim : Etil alkohol

Rumus Molekul : C_2H_5OH

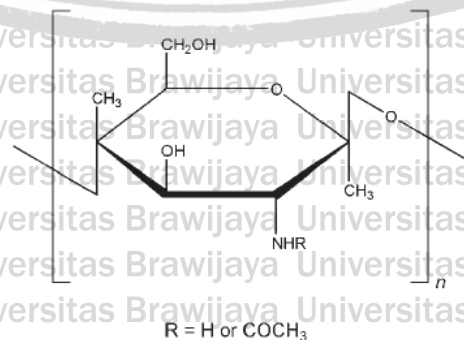
Berat Molekul : 46,0414

Pemerian : Cairan tidak berwarna, berbau alkohol dan berbau menyenangkan.

Kelarutan	: Larut dalam air, eter, aseton, kloroform, minyak atau lemak, metanol, dan asam.
Fungsi	: Pelarut
Titik Didih	: 78°C
Titik Leleh	: -115°C
Stabilitas	: Bersifat higroskopis secara kimia, stabil di bawah temperatur normal.
Inkompatibilitas	: Inkompatibel dengan agen oksidasi kuat, asam, logam alkali, amonia, peroksida, natrium, asam anhidrat, kalsium hipoklorit, kromil klorida, asam permanganat, dan kalium dioksida.
Wadah dan Penyimpanan	: Dijauhkan dari pemanasan, cahaya, dan api. Disimpan dalam wadah tertutup rapat pada tempat yang sejuk, kering, dan area ventilasi yang baik, tidak boleh disimpan berdekatan dengan perklorat, peroksida, asam kromat atau asam nitrat.

2.6.5 Kitosan (Rowe *et al.*, 2009)

Rumus struktur dari kitosan ditunjukkan pada gambar 2.7.

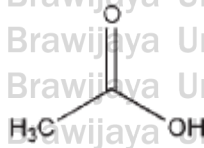


Gambar 2.7. Rumus Struktur Kimia Kitosan

Nama Kimia	: <i>Poly-β-(1,4)-2-Amino-2-deoxy-D-glucose</i>
Sinonim	: <i>2-Amino-2-deoxy-(1,4)-β-D-glucopyranan; chitosani hydrochloridum; deacetylated chitin; deacetylchitin; β-1,4-poly-D-glucosamine; poly-D-glucosamine; poly-(1,4-β-D-glucopyranosamine)</i>
Pemerian	: Serbuk berwarna putih dan tidak berbau
Kelarutan	: Sedikit larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol (95%), pelarut organik lainnya, dan pelarut alkali pada pH di atas 6,5.
Fungsi	: Agen pembentuk film, mukoadesif, meningkatkan viskositas, dan disintegran.
pH	: 4-6 untuk 1% w/v larutan
Stabilitas	: Serbuk kitosan merupakan bahan stabil pada suhu ruang, bersifat higroskopis setelah proses pengeringan.
Inkompatibilitas	: Inkompatibel dengan agen oksidasi kuat
Wadah dan Penyimpanan	: Kitosan disimpan dalam wadah tertutup rapat pada tempat yang sejuk dan kering. PhEur 6.5 menetapkan bahwa kitosan harus disimpan pada suhu 2-8°C.

2.6.6 Asam Asetat (Rowe *et al.*, 2009)

Rumus struktur dari Asam Asetat ditunjukkan pada gambar 2.8.

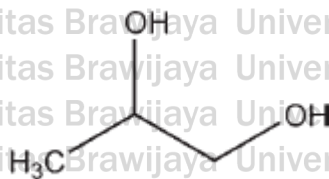


Gambar 2.8. Rumus Struktur Kimia Asam Asetat

Nama Kimia	: Asam etanolat
Sinonim	: asam asetat glasial; E260; asam etanolat; asam vinegar; <i>methane carboxylic acid</i> .
Pemerian	: Asam asetat glasial merupakan larutan jernih, tidak berwarna, dan volatil dengan bau yang tajam
Kelarutan	: Dapat bercampur dengan etanol, eter, gliserin, air, dan minyak volatil.
Fungsi	: <i>Acidifying agent</i>
Titik didih	: 118°C
Titik Leleh	: 17°C
Stabilitas	: -
Inkompatibilitas	: Asam asetat bereaksi dengan substansi alkalin.
Wadah dan Penyimpanan	: Asam asetat disimpan dalam wadah tertutup rapat pada tempat yang sejuk dan kering.

2.6.7 Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

Rumus struktur dari Propilen Glikol ditunjukkan pada gambar 2.9.

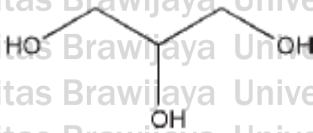


Gambar 2.9. Rumus Struktur Kimia Propilen Glikol

Nama Kimia	: 1,2-Propanediol; (-)-1,2-Propanediol; (+)-1,2-Propanediol
Sinonim	: metil etilen glikol; metil glikol; propilenglikolum; 1,2-Dihidroksiopropana; 2-hidroksiopropanol.
Pemerian	: Cairan jernih, tidak berwarna, kental, praktis tidak berbau, rasanya manis dan tajam seperti gliserin.
Kelarutan	: Dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air; larut pada 1 dalam 6 bagian eter; tidak bercampur dengan minyak mineral, namun dapat melarutkan beberapa minyak esensial.
Fungsi	: <i>Plasticizer</i> dalam formulasi salut film; Pengawet antimikroba, pelarut, agen penstabil.
Titik didih	: 188°C
Titik Leleh	: -59°C
Stabilitas	: Bersifat higroskopis. Propilen glikol stabil dalam wadah tertutup rapat pada suhu sejuk, namun pada suhu tinggi dapat menyebabkan terjadinya oksidasi. Propilen glikol secara kimia stabil ketika bercampur dengan etanol (95%), gliserin, atau air.
Inkompatibilitas	: Inkompatibel dengan reagen oksidasi seperti kalium permanganat.
Wadah dan Penyimpanan	: Disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya pada tempat yang sejuk dan kering.

2.6.8 Gliserin (Rowe et al., 2009)

Rumus struktur dari Gliserin ditunjukkan pada gambar 2.10.



Gambar 2.10. Rumus Struktur Kimia Gliserin

Nama Kimia	: Propane-1,2,3-triol
Sinonim	: Croderol; gliserol; gliserin; gliserolum; 1,2,3-propanatriol; trihidroksiopropana gliserol.
Pemerian	: Cairan jernih, kental, tidak berbau, higroskopis, dan memiliki rasa manis 0,6 kali lebih manis daripada sukrosa.
Kelarutan	: Larut dalam etanol (95%) dan air; praktis tidak larut dalam minyak, benzena, dan kloroform; serta sukar larut dalam aseton.
Fungsi	: <i>Emollient</i> , humektan, pelarut, <i>plasticizer</i> , kosolven, dan pengawet antimikroba.
Titik didih	: 290°C (dengan dekomposisi)
Titik Leleh	: 17,8°C
Stabilitas	: Gliserin bersifat higroskopis. Gliserin murni tidak mudah teroksidasi oleh udara di bawah kondisi penyimpanan biasa, namun dapat terdekomposisi pada pemanasan dengan evolusi akrolein toksik. Campuran gliserin dengan air, etanol (95%) dan propilen glikol secara kimia stabil.
Inkompatibilitas	: Kontaminan besi pada gliserin responsibel menjadi

berwarna gelap dalam campuran yang mengandung fenol, salisilat, dan tanin. Gliserin membentuk kompleks asam borat dan asam gliseroborat, dimana merupakan asam yang lebih kuat dibanding asam borat.

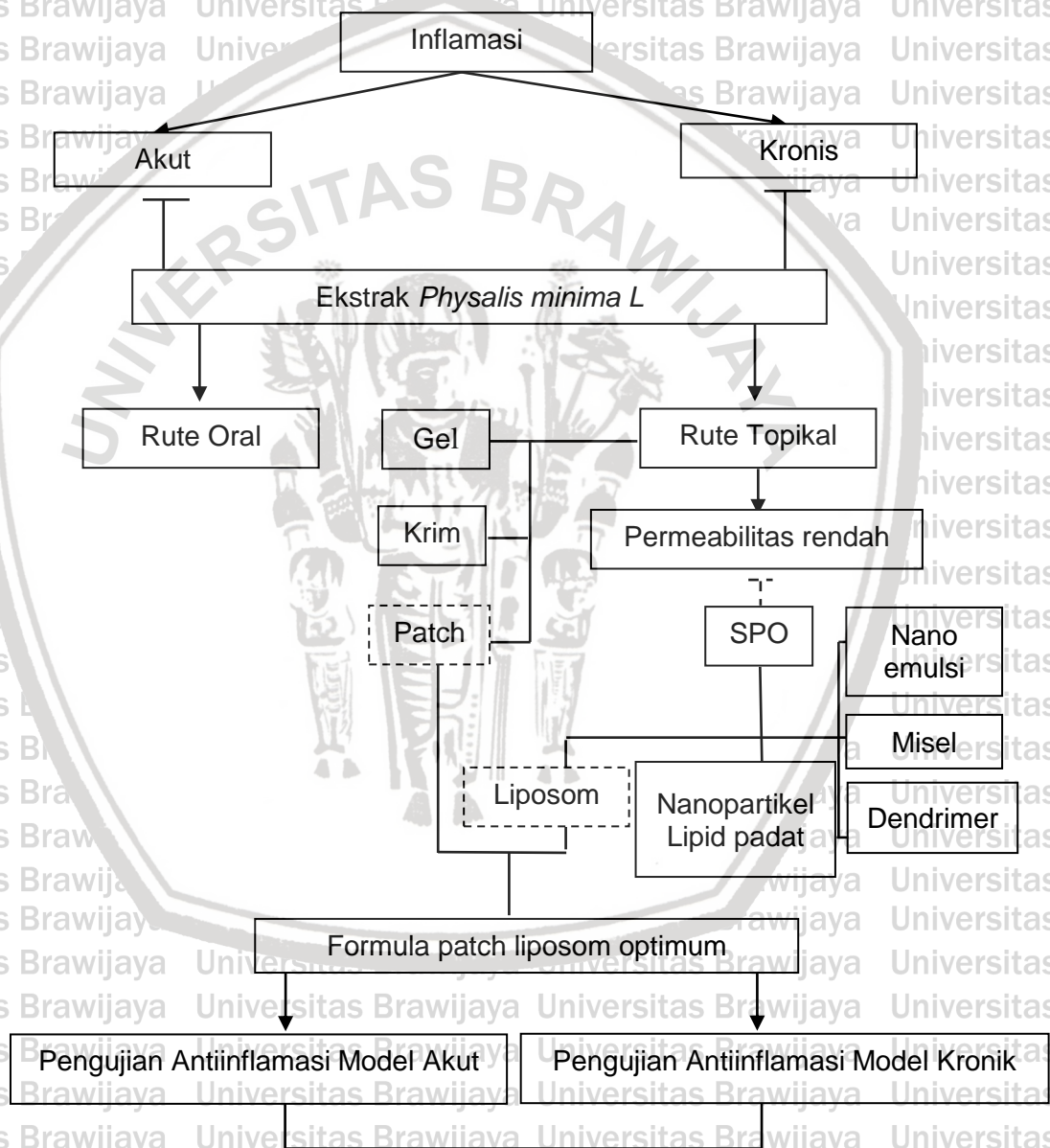
Penyimpanan : Disimpan pada wadah kedap udara, tempat yang sejuk dan kering.

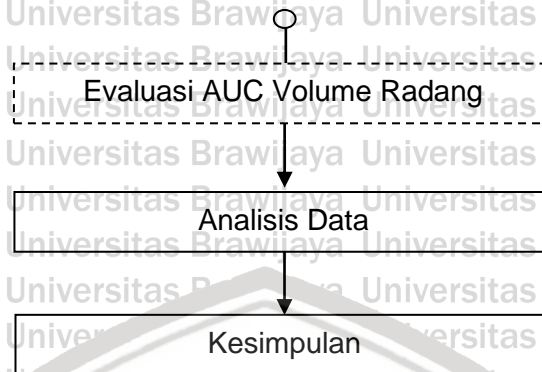


BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep





Ket :

- : Memperbaiki
- - - : Meningkatkan
- - - : Yang diteliti

Inflamasi atau peradangan merupakan suatu respon biologi kompleks dari jaringan tubuh terhadap substansi asing maupun substansi agresif yang masuk ke dalam tubuh seperti patogen, iritan, dan sel-sel tubuh normal yang mengalami kerusakan. Inflamasi dibagi menjadi dua yaitu inflamasi akut dan inflamasi kronis.

Ekstrak *Physalis minima* L dapat digunakan untuk menghambat inflamasi akut maupun kronik. Penggunaan ekstrak *Physalis minima* L yaitu secara oral dan topikal. Penggunaan secara oral secara umum mengurangi kepatuhan karena digunakan dalam jangka waktu yang lama, sehingga dikembangkan penggunaannya melalui rute topikal. Pemilihan rute secara transdermal memiliki beberapa permasalahan, antara lain permeabilitasnya rendah. Permeabilitas dapat ditingkatkan melalui penghantaran obat berupa liposom. Liposom yang diformulasikan ke dalam patch akan mempermudah penggunaan obat dengan rute topikal. Setelah diperoleh formula patch liposom yang optimum selanjutnya dilakukan pengujian antiinflamasi dengan model hewan coba inflamasi akut dan

kronik. Diharapkan pemberian *patch* liposom *Physalis minima* L dapat mengurangi inflamasi yang terjadi. Pengujian efektivitas antiinflamasi menggunakan evaluasi hasil AUC volume radang kaki tikus yang diperoleh dari pengukuran volume kaki tikus.

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan uraian mengenai latar belakang, tinjauan pustaka, dan kerangka konsep diatas maka hipotesis dari penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch* dapat menurunkan respon inflamasi pada hewan dengan model inflamasi akut dan kronik yang diukur berdasarkan AUC volume radang.
2. Dosis optimum liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch* untuk menurunkan respon inflamasi pada hewan dengan model inflamasi akut dan kronik yang diukur berdasarkan volume radang dan pemeriksaan gejala inflamasi diperoleh 600mg/kgBB.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan kuantitatif menggunakan desain eksperimental murni (*true experimental design*) di laboratorium secara *in vivo* dengan *pre-post-test* dan *controlled group design* untuk mengetahui efek liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch* dan dosis optimumnya dalam menurunkan respon inflamasi pada model hewan inflamasi akut dan kronik yang diukur berdasarkan volume radang kaki tikus.

4.2. Populasi dan Sampel

Penelitian ini menggunakan tikus sebagai sampel hewan coba dengan kriteria:

1. Kriteria inklusi:

- a. Tikus putih Wistar
- b. Jantan
- c. Usia 2-3 bulan
- d. Berbadan sehat
- e. Berat badan 200-300 gram
- f. Tidak memiliki kecacatan

2. Kriteria eksklusi:

- a. Memiliki kelainan anatomi
- b. Tikus dengan inflamasi sebelum diinduksi inflamasi

Penelitian ini menggunakan 6 kelompok untuk inflamasi akut dan kronik.

Dimana dalam tiap kelompok inflamasi terdapat 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Jumlah masing-masing kelompok dihitung menggunakan

rumus Federer (Federer, 1995):

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

$$(6-1)(r-1) \geq 15$$

$$5r-5 \geq 15$$

$$5r \geq 20$$

$$r \geq 4$$

Keterangan:

t : jumlah perlakuan

r : jumlah tiap kelompok

Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan bahwa jumlah tiap kelompok minimal adalah 4 kali untuk masing-masing kelompok, sehingga jumlah total mencit yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 30 ekor. Pembagian kelompok penelitian dari 30 tikus dalam 6 kelompok secara acak. Pembagian kelompoknya adalah sebagai berikut:

1. Kelompok Kontrol Negatif
2. Kelompok Kontrol Positif dengan *Patch* Na Diklofenak
3. Kelompok Kontrol Positif dengan Gel Na Diklofenak
4. Kelompok Perlakuan 1 dengan *Patch* Ekstrak Ciplukan Dosis 200mg/KgBB

5. Kelompok Perlakuan 1 dengan *Patch* Ekstrak Ciplukan Dosis 400mg/KgBB

6. Kelompok Perlakuan 1 dengan *Patch* Ekstrak Ciplukan Dosis 600mg/KgBB

4.3. Variabel Penelitian

4.3.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis sediaan *patch* liposom ekstrak tangkai dan daun ciplukan.

4.3.2. Variabel terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah AUC volume radang kaki tikus,

4.3.3. Variabel Kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, jenis spesies, frekuensi, jumlah, waktu pemberian, dan kondisi lingkungan.

4.4. Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian ini di Laboratorium Farmasi dan Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Penelitian direncanakan selama 3 bulan, dimulai bulan Oktober tahun 2017 hingga Desember tahun 2017.

4.5. Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah ekstrak Ciplukan (*Physalis minima* Linn.) (Materia Medika), asam asetat 1% (Brata Chem), lesitin (Fischer Scientific), kitosan (Bio Chitosan Corp Asia), larutan asam asetat 1%, etanol 70% (Brata Chem), gliserol (Brata Chem), HPMC (Sinnebord Rafine), propilen glikol (Brata Chem), *aluminium foil*, *lamda* karagenan (Sigma Aldrich), ketamin 100mg (PT. Lucap Djaya), natrium diklofenak (CV. Cipta Anugrah) Aquades (Hydrobatt) dan CFA 0,1% (Sigma Aldrich).

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik (Mettler Toledo), *beaker glass*, batang pengaduk, gelas ukur, vial, lemari es, corong, pipet tetes, pipet ukur, mikropipet, cawan petri, gelas arloji, *stirring hot plate* (Fisher Scientific), *magnetic stirrer* (Arec Velp Scientific), *magnetic stirrer*, pinset, ultra turrax, sonikator, oven, labu ukur,.

4.6. Definisi Operasional

Definisi operasional yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. Inflamasi atau peradangan merupakan suatu respon biologi kompleks dari jaringan tubuh terhadap substansi asing maupun substansi agresif yang masuk ke dalam tubuh seperti patogen, iritan, dan sel-sel tubuh normal yang mengalami kerusakan. Gejala inflamasi dapat diamati berdasarkan 5 parameter utama, yaitu *Tumor* (bengkak), *Dolor* (rasa nyeri atau sakit), *Rubor* (kemerahan), *Calor* (panas), dan *Functio Lesa* (penurunan sebagian fungsi kerja jaringan). Inflamasi pada tikus dapat diinduksi dengan carageenan untuk inflamasi akut dan CFA untuk inflamasi kronis. Gejala

inflamasi yang diamati pada penelitian ini adalah bengkak dan kemerahan, untuk panas, nyeri, dan penurunan fungsi tidak diamati.

2. Liposom merupakan sistem penghantaran obat yang dipilih dalam penelitian ini. Liposom terdiri atas struktur hidrofobik dan hidrofilik, dimana dapat dibentuk dengan bahan contohnya lesitin sehingga digunakan dalam penelitian ini.
3. *Patch* adalah bentuk sediaan transdermal yang dapat menempel pada kulit untuk waktu tertentu karena memiliki bagian perekat.
4. Evaluasi AUC volume radang adalah evaluasi yang dilakukan untuk mengetahui efek pemberian *patch* ekstrak ciplukan pada tikus. Cara pengukuran volume kaki adalah dengan menandai kaki tikus yang akan diukur, lalu dimasukkan ke plestismometer yang di dalamnya terdapat raksa.. AUC diperoleh berdasarkan perhitungan luas area dibawah kurva volume radang tikus.
5. Induksi yang digunakan pada penelitian ini adalah karagenan 1% untuk menyebabkan model hewan inflamasi akut dan CFA 1mg/ml yang bersi suspensi *Mycobacterium tuberculosis* untuk membuat model hewan inflamasi kronik

4.7. Prosedur Penelitian/ Pengumpulan Data

4.7.1 Pembuatan Liposom Ekstrak *Physalis minima* L

Pembuatan liposom ekstrak ciplukan menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Simplisia daun dan tangkai *Physalis minima* diperoleh dari UPT Materia Medica Kota Batu, Jawa Timur. Proses identifikasi dan verifikasi dilakukan oleh UPT Materia Medica Kota Batu, Jawa Timur. Simplisia daun dan tangkai *Physalis*

minima dikeringkan dan ditimbang sejumlah 2000 gram yang kemudian dibungkus dengan kertas saring serta direndam sehari semalam dengan etanol 95%. Hasil rendaman kemudian dilanjutkan dengan proses ekstraksi menggunakan sokhlet. Destilat etanol yang diperoleh kemudian dimasukkan dalam rotary evaporator untuk menguapkan pelarut etanol (Tarannita, 2006).

Ekstrak dicampurkan dengan lesitin sesuai dengan perbandingan yang telah ditetapkan yaitu 1:2 (berdasarkan optimasi sediaan yang dilakukan oleh peneliti sebelumnya) dan menggunakan aquades sebagai pelarutnya.

Pengadukan memakai *magnetic stirrer* selama 40 menit dengan kecepatan 700 rpm. Kemudian diaduk menggunakan ultraturax selama 30 menit dengan kecepatan 15000 rpm untuk memperkecil dan menghomogenkan campuran ekstrak dan lesitin. Tahap terakhir yaitu sonikasi selama 30 menit untuk memperoleh ukuran liposom dibawah 100 mikrometer. Pemilihan metode pembuatan liposom yaitu berdasarkan penelitian sebelumnya tentang optimasi pembuatan liposom ekstrak ciplukan (Maisaroh, 2018).

4.7.2 Pembuatan *Patch* Liposom Ekstrak *Physalis minima* L

Patch liposom ekstrak ciplukan dibuat memakai kombinasi chitosan dan HPMC untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat. Digunakan juga gliserol untuk *plasticizer*. Tahapan pembuatannya yaitu dilakukan pencampuran chitosan dan HPMC (telah dilarutkan dengan pelarutnya) sesuai perbandingan yang ditentukan, lalu ditambahkan gliserol, propilen glikol dan ekstrak ciplukan. Campuran diaduk dengan magnetic stirrer selama 30 menit dan dituang ke cawan petri. Cawan disimpan dalam oven dengan suhu 40 °C hingga bobotnya

konstan. Pemilihan suhu 40 C untuk pengeringan adalah karena ekstrak tidak rusak pada suhu tersebut (Sadhasivam, 2015).

4.7.3 Pengkondisian Hewan Coba

Tikus dikondisikan terlebih dahulu dengan lingkungan baru, kurang lebih 7 hari dalam kandang Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Selama masa pengkondisian, dilakukan pemberian makanan, minum *ad libitum* dan dilakukan penimbangan berat badan rutin. Tikus yang kondisinya menurun (sakit) memiliki tidak digunakan dalam penelitian. Tikus yang digunakan telah mendapatkan kelaikan etik oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan nomor 306/EC/KEPK/08/2017.

4.7.4 Uji Aktivitas Antiinflamasi Patch Liposom Ekstrak *Physalis minima* L

4.7.4.1 Pembagian Kelompok Tikus

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok untuk perlakuan inflamasi akut (2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan) dan 6 kelompok yaitu 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok eksperimen. Kelompok kontrol dibagi menjadi kontrol positif (2 kelompok) dan kontrol negatif. Kelompok kontrol positif diberikan patch dengan bahan aktif Na diklofenak yang sudah diketahui mempunyai aktifitas antiinflamasi dengan menghambat enzim COX-2. Kelompok kontrol negatif yaitu kelompok yang tidak mendapatkan terapi namun tetap diberikan karagenan 1% atau CFA. Kelompok eksperimen dibagi menjadi 3 dengan perbedaan dosis ekstrak *Physalis minima* L (Ciplukan) yaitu, 200mg/KgBB, 400mg/KgBB, dan 600mg/KgBB.

4.7.4.2 Penentuan Dosis

Berdasarkan penelitian sebelumnya, dosis ekstrak *Physalis minima* yang digunakan yaitu 200 mg/kgbb dan 400 mg/kgbb, dosis ini sudah cukup menurunkan inflamasi pada tikus (Khan, 2009). Sehingga berdasarkan penelitian tersebut, pada penelitian ini dosis ekstrak *Physalis minima* yang digunakan dibuat dalam tiga perlakuan dengan dosis berbeda.

4.7.4.3 Pembuatan Suspensi Karagenan 1%

Sejumlah 0,1 gram karagenan ditimbang lalu dilarutkan dalam 10 ml larutan Natrium Klorida 0,9% steril di dalam beaker glass. Kemudian diaduk selama \pm 5 menit untuk menghomogenkan suspensi.

4.7.4.4 Perlakuan terhadap Hewan Coba Inflamasi Akut

Masing- masing tikus diberikan bahan uji (*patch* liposom ekstrak ciplukan). Tiga puluh menit setelah pemberian obat ,disuntikkan larutan karagenin 1% pada telapak kaki kiri tikus sebanyak 0,1 mL. Penyuntikan karagenin dilakukan secara subplantar. Tiga puluh menit kemudian volume kaki yang disuntik karagen diukur pada alat (pletismometer air raksa) dengan cara mencelupkan telapak kaki tikus ke dalam alat pletismometer air raksa sampai tanda spidol dan dicatat. Volume kaki tikus diukur tiap interval 60 menit selama 7 jam (Fehrenbacher, *et al.*, 2012).

4.7.4.5 Perlakuan terhadap Hewan Coba Inflamasi Kronis

Tikus kondisikan terlebih dahulu selama 7 hari kemudian diberikan *Complete Freund's Adjuvant* (CFA) 1mg/mL sebanyak 0,25mL secara *subplantar*

yang berfungsi untuk menginduksi rheumatoid arthritis pada tikus (Widodo, 2016) (Bendele, 2012). Kemudian masing-masing tikus diberikan bahan uji (*patch* liposom ekstrak ciplukan) sesuai kelompok yang ditentukan dimulai pada hari ke 8 hingga hari ke 29. Mulai hari ke-8 pengamatan, pada kaki tikus diaplikasikan *patch* dengan ukuran *patch* 2,5 cm x 2 cm untuk dosis 40 mg/200 gramBB tikus, 80 mg/200 gramBB tikus, dan 120 mg/200 gramBB tikus. Volume kaki tikus diukur tiap hari pada hari ke 1 hingga 8 dan 3 hari sekali pada hari ke 8 hingga 29 menggunakan platismometer.

4.7.4.6 Perhitungan Volume Radang dan AUC

Perhitungan rata-rata volume kaki tikus yang diinduksi karagenin maupun CFA dihitung dengan beberapa formula. Volume radang dihitung dengan formula:

$$V = (V_t - V_0)$$

V_t = volume kaki tikus pada waktu yang ditentukan (t)

V_0 = Volume kaki tikus pada waktu 0

Perhitungan AUC yaitu dengan formula:

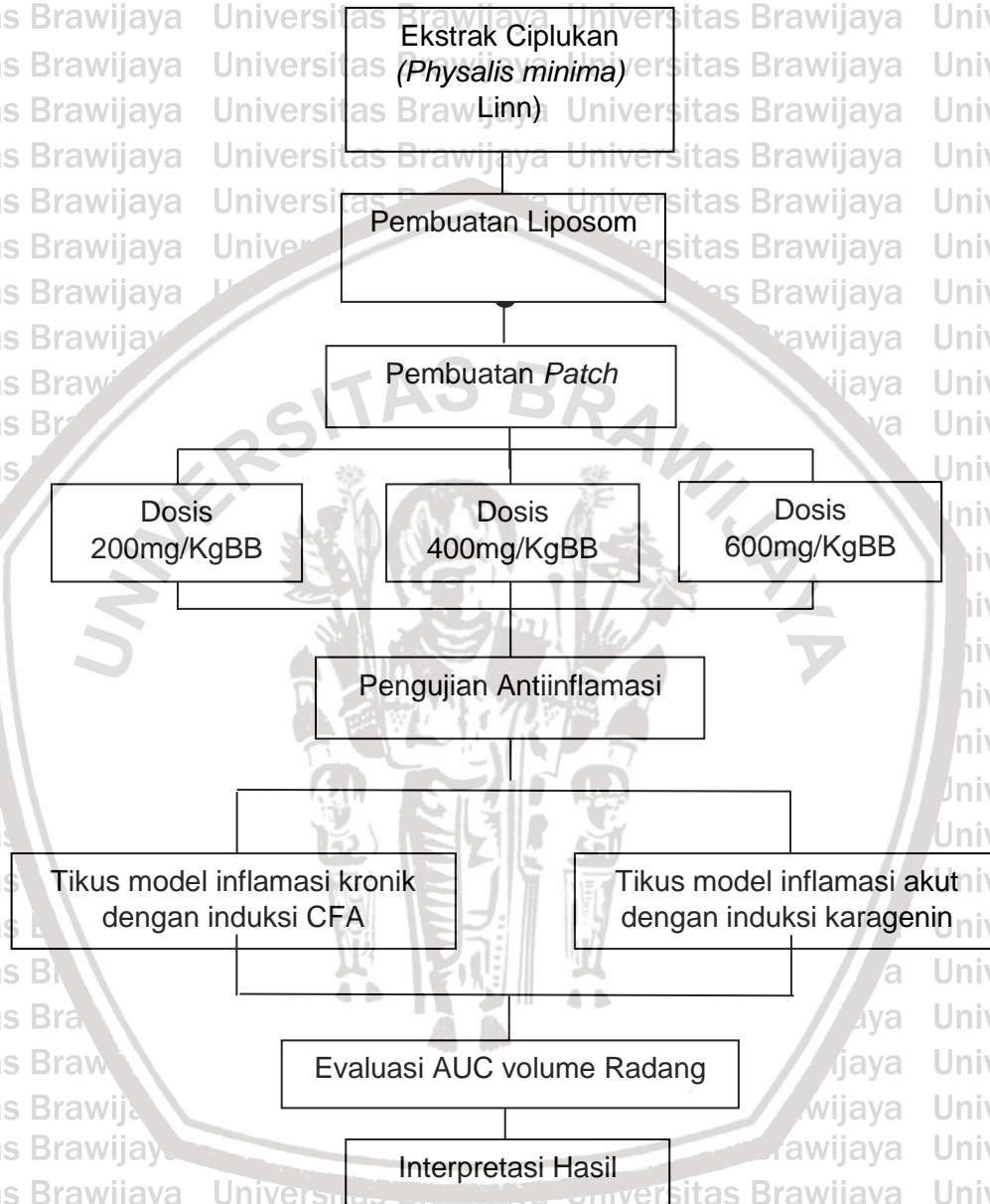
$$AUC = (\Sigma \text{luas segitiga} + \Sigma \text{luas trapesium})$$

$$\text{luas segitiga} = \frac{1}{2} \times a \times t$$

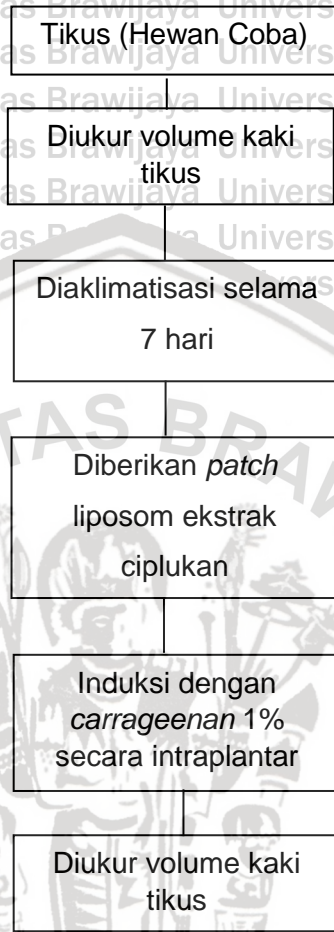
$$\text{luas trapesium} = \frac{1}{2} \times \text{jumlah sisi sejajar} \times t$$

4.7.5. Skema Kerja

4.7.5.1 Skema Kerja Penelitian Secara Garis Besar



4.5.7.2 Skema Perlakuan Model Hewan Inflamasi Akut



4.5.7.3 Skema Perlakuan Model Hewan Inflamasi Kronik



Diukur volume kaki
setiap hari selama 8
hari

Diberikan patch
liposom ekstrak
setiap hari pada hari
ke 8 sampai 29

Diukur volume kaki
setiap 3 hari sampai
hari ke 29

4.8. Analisis Data

Data yang diperoleh akan dianalisis dengan uji statistik data menggunakan *One-way Anova* (Uji varians) untuk mengetahui pengaruh pemberian patch liposom ekstrak daun dan tangkai ciplukan dalam sediaan *patch* dalam menurunkan respon inflamasi pada model hewan inflamasi akut dan kronik yang diukur berdasarkan evaluasi AUC volume radang apabila persebaran data yang diperoleh normal dan homogen. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* sedangkan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Jika normalitas atau homogenitas tidak normal dapat digunakan analisa statistik nonparametrik dengan uji *Kruskal-Wallis*. Lalu dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk mengetahui nilai p yang diperoleh, prosedur yang digunakan yaitu metode *Tukey* (Dahlan, 2009).

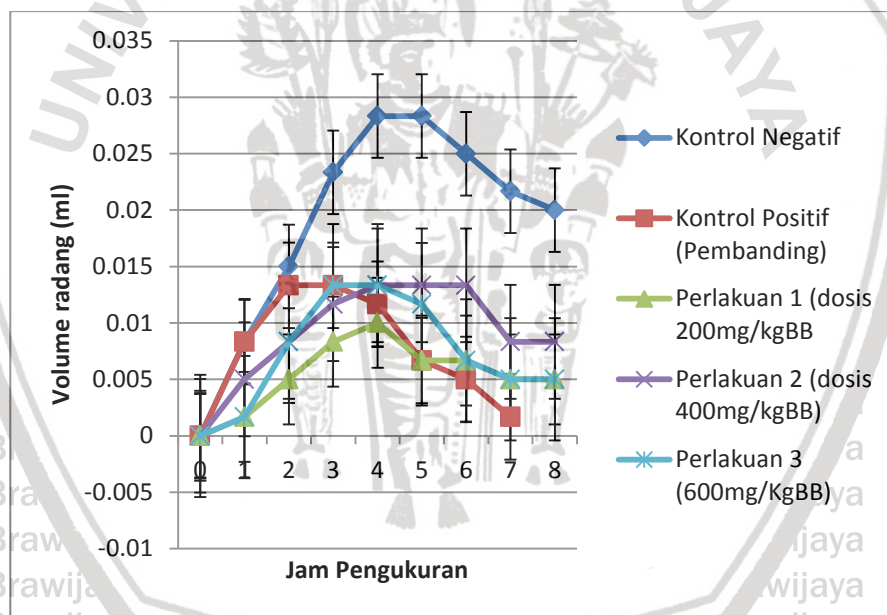
BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian pada Model Hewan Inflamasi Akut

Penelitian ini menggunakan ekstrak ciplukan sebagai bahan aktif dengan pembawa liposom yang selanjutnya diformulasi dalam bentuk sediaan *patch*. Uji aktivitas antiinflamasi yang pertama dilakukan menggunakan model hewan inflamasi akut dengan hewan coba tikus galur Wistar jantan yang diinduksi dengan larutan lamda karagenan 1%. Hewan coba di aklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan dan ditimbang setiap hari, tikus yang mengalami penurunan berat badan tidak dipergunakan selama penelitian. Selama 7 hari masa aklimatisasi, berat badan tikus tidak mengalami banyak penurunan dan masih dalam rentang kriteria inklusi sehingga seluruh tikus dapat digunakan untuk penelitian.

Percobaan ini menggunakan 5 kelompok yaitu, kontrol negatif, kontrol positif dengan menggunakan *patch* Na Diklofenak, perlakuan 1 (dosis 200mg/kgBB), perlakuan 2 (dosis 400mg/kgBB), dan perlakuan 3 (dosis 600mg/kgBB). Setiap kelompok masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus. Pembagian tikus dalam tiap kelompok dilakukan secara acak. Bahan uji yang berupa *patch* diberikan pada masing-masing tikus sesuai dengan pembagian kelompok 30 menit sebelum diinduksi dengan larutan lamda karagenan 1%. Sebelum induksi, bobot tikus ditimbang dan volume kaki diukur menggunakan plestismometer sebagai data ke-0.

Larutan lamda karagenan yang digunakan sebesar 1% yang dibuat pada hari percobaan dilakukan. Pembuatan larutan lamda karagenan 1% yaitu dengan mencampurkan serbuk lamda karagenan sebanyak 0,1 gram dan aquades ad 10ml dalam labu ukur hingga homogen. Selanjutnya tiap tikus diinjeksikan 1ml larutan lamda karagenan 1% pada telapak kaki kanan tikus. Selanjutnya diukur volume kaki tikus setiap jam hingga 7 jam setelah pemberian induksi larutan lamda karagenan 1%. Data volume radang untuk setiap kelompok terdapat pada Gambar 5.1.



Gambar 5.1 Kurva rata-rata volume radang akut

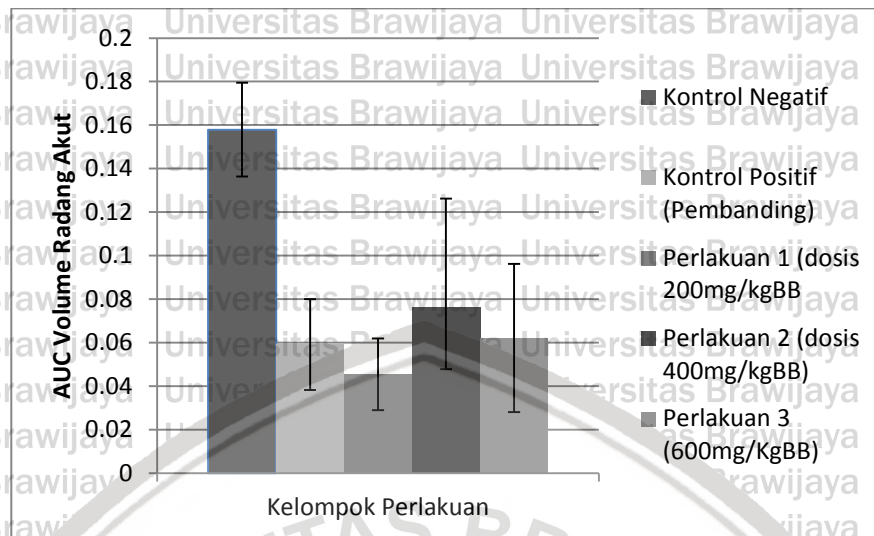
Berdasarkan kurva diatas diketahui bahwa pada jam ke 4 hingga 5 setelah pemberian karagenin adalah puncak terjadinya inflamasi. Kelompok kontrol negatif menunjukkan ekspresi inflamasi paling tinggi yang ditunjukkan dari volume radang kaki tikus yang terukur. Kelompok kontrol negatif memiliki volume radang tertinggi 0,028 ml pada jam ke 4 dan 5.

Sampai dengan jam ke-8 setelah induksi volume kaki tikus pada kelompok kontrol negatif mengalami penurunan namun masih lebih besar dibanding kelompok yang lain. Pada jam ke-8 kelompok kontrol positif yang digunakan sebagai pembanding menunjukkan volume rata-rata terkecil dan mendekati volume awal pada waktu ke-0. Kelompok perlakuan menunjukkan volume radang yang serupa dengan kelompok kontrol positif dan memiliki selisih yang besar dengan kelompok kontrol negatif.

Hasil volume radang tersebut selanjutnya digunakan untuk menghitung *AUC (Area Under Curve)* untuk melihat keseluruhan volume radang dari waktu ke 0 hingga terakhir. Data nilai *AUC* untuk setiap kelompok terdapat pada Gambar 5.2 dan Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Data rata-rata *AUC* volume radang akut

Perlakuan	Rata-rata <i>AUC</i> volume radang akut \pm SD
Kelompok Kontrol Negatif	0.1579 \pm 0.0216
Kelompok Kontrol positif	0.0591 \pm 0.0209
Kelompok Perlakuan 1	0.0454 \pm 0.0165
Kelompok Perlakuan 2	0.0762 \pm 0.0284
Kelompok Perlakuan 3	0.0621 \pm 0.0340



Gambar 5.2 Histogram AUC rata-rata volume radang akut

Gambar histogram diatas memperlihatkan nilai AUC dari seluruh kelompok dengan nilai AUC tertinggi yaitu kelompok kontrol negatif dan yang paling rendah yaitu kelompok perlakuan 1. Nilai AUC pada kelompok kontrol positif dan perlakuan tidak jauh berbeda yaitu antara 0,04-0,08 dimana pada kelompok kontrol negatif jauh berada diatasnya yaitu 0,16.

Secara visual kaki tikus yang diinduksi oleh larutan lamda karagenan 1% terlihat lebih besar dan berwarna kemerahan pada telapak kakinya. Hal ini menunjukkan adanya inflamasi yang terjadi setelah induksi caragenan.

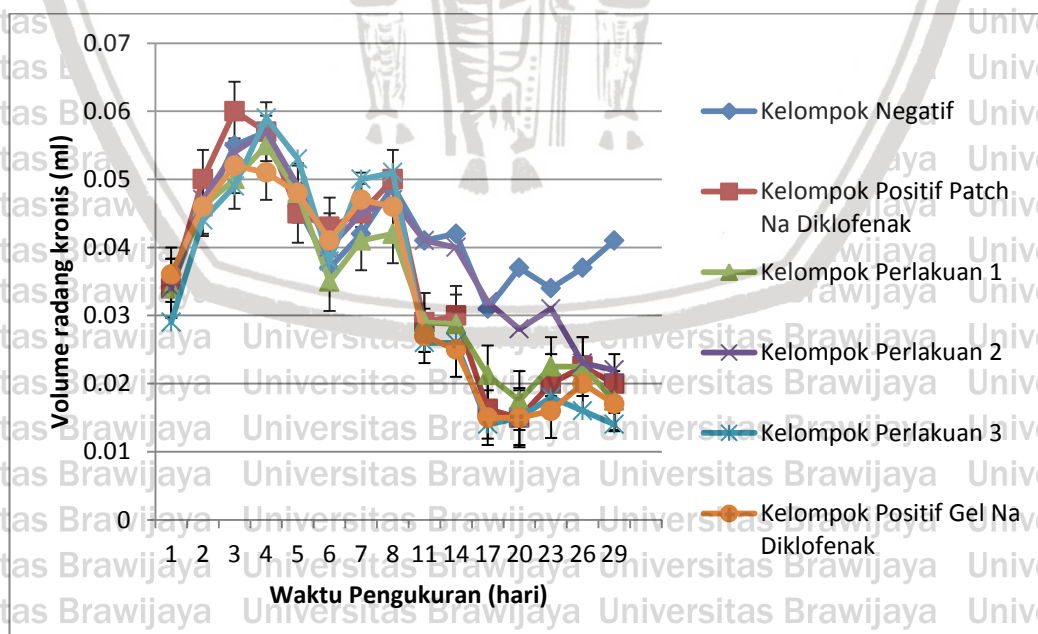
Nilai AUC volume radang akut dianalisis homogenitasnya menggunakan metode *Levene* dan memperoleh nilai $p > 0,05$ sehingga memenuhi syarat bahwa varians data homogen, selanjutnya dilakukan uji normalitas dengan metode *Shapiro-Wilk* dan diperoleh nilai $p > 0,05$ sehingga memenuhi syarat bahwa varians data normal. Karena syarat varians data homogen dan normal dilanjutkan uji statistik *One Way Anova* pada hasil AUC, untuk melihat perbedaan data antar kelompok.

Hasil analisa data menunjukkan bahwa $p < 0,05$ yang berarti bahwa minimal ada satu kelompok yang berbeda signifikan dengan kelompok yang lain. Uji analisa data dilanjutkan dengan metode *Post-Hoc Tukey* untuk mengetahui nilai p dan kelompok mana yang berbeda signifikan. Hasil analisa *Tukey* menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan seluruh kelompok yang lain. Sedangkan kelompok kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 tidak berbeda signifikan antara satu dengan yang lain ($p > 0,05$).

5.2 Hasil Penelitian pada Model Hewan Inflamasi Kronik

Penelitian inflamasi kronik menggunakan 6 kelompok tikus masing-masing terdiri dari 5 tikus. Pembagian 6 kelompok tersebut yaitu kontrol negatif, kontrol positif menggunakan *patch* Na Diklofenak, kontrol positif menggunakan gel Na Diklofenak, perlakuan 1 (dosis 200mg/kgBB), perlakuan 2 (dosis 400mg/kgBB), dan perlakuan 3 (dosis 600mg/kgBB). Tikus yang akan diinduksi dengan CFA (*Complete Freud Adjuvant*) 0,1% diaklimatisasi selama 7 hari, kemudian dilakukan induksi CFA 0,25 ml yang diinjeksikan pada telapak kaki kanan tikus. Sebelum diinjeksi dilakukan pengukuran volume kaki tikus untuk mengetahui volume kaki awal.

Pengukuran kaki tikus dilakukan selama 29 hari, dimana hari pertama hingga ke 8 dilakukan pengukuran setiap hari pada hari ke 8 hingga 29 dilakukan pengukuran tiap 3 hari sekali. Pada hari ke-8 tikus diberikan *patch* atau substansi uji sesuai kelompoknya dan diganti *patch* yang diberikan setiap hari.

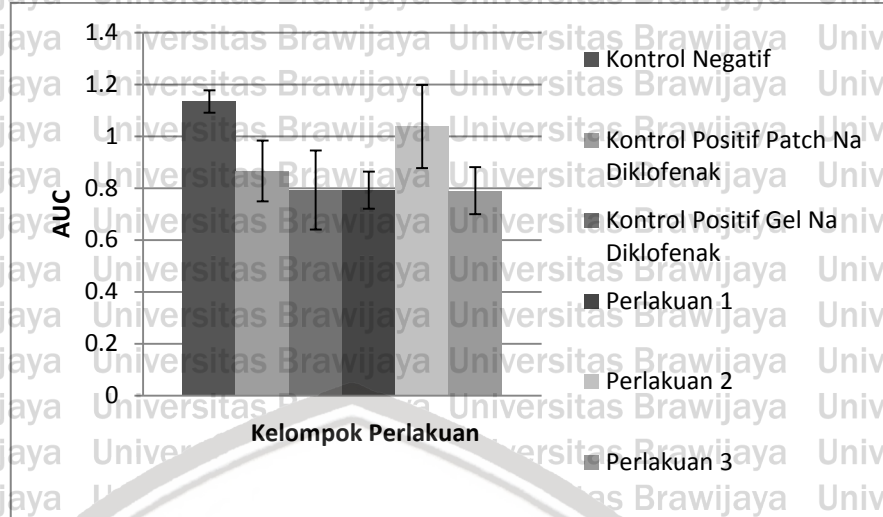


Gambar 5.3 Kurva rata-rata volume radang kronik

Setelah injeksi dilakukan kaki tikus mengalami pembengkakan sampai hari ke-4, kemudian turun hingga hari ke 7 dan bengkak kembali pada hari ke 8. Gambar diatas menunjukkan pada hari pertama hingga hari ke-8 rata-rata volume radang kaki tikus tidak terlihat berbeda antar kelompok karena hingga hari ke-8 tidak ada perbedaan perlakuan. Kemudian hari selanjutnya yaitu hari ke-11 dilakukan pengukuran volume dan diperoleh volume radang kaki tikus kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan 2 terlihat lebih besar nilainya dibanding dari kelompok yang lain. Pola ini terus berlanjut hingga hari ke 20, dimana hari ke 20 menunjukkan bahwa kelompok perlakuan 2 tidak sama polanya dengan kelompok kontrol negatif. Pada hari terakhir kelompok kontrol negatif memiliki selisih yang besar dengan nilai volume radang kelompok yang lain.

Data volume radang tersebut kemudian diolah untuk memperoleh AUC dari tiap kelompok. Hasil nilai AUC tersebut menunjukkan jumlah area dibawah kurva yang menunjukkan besarnya volume radang yang terjadi selama penelitian yaitu 29 hari. Nilai rata-rata AUC dan SD tiap kelompok terdapat pada Gambar 5.4 dan Tabel

5.2.



Gambar 5.4 Histogram AUC rata-rata volume radang kronik

Tabel 5.2 Data rata-rata AUC volume radang kronik

Kelompok Perlakuan	Rata-rata AUC volume radang kronik	SD
Kontrol Negatif	1.1435	0.0373
Kontrol Positif Patch Na Diklofenak	0.8662	0.1177
Kontrol Positif Gel Na Diklofenak	0.7925	0.1523
Perlakuan 1	0.8512	0.0714
Perlakuan 2	1.0380	0.1606
Perlakuan 3	0.790	0.0906

Hasil AUC selanjutnya dianalisis secara statistik untuk memperoleh adanya perbedaan bermakna antar kelompok atau tidak. Nilai AUC volume radang kronik dianalisis homogenitasnya menggunakan metode Levene dan memperoleh nilai $p > 0,05$ sehingga memenuhi syarat bahwa varians data homogen, selanjutnya dilakukan uji normalitas dengan metode *Shapiro-Wilk* dan diperoleh nilai $p > 0,05$ sehingga memenuhi syarat bahwa varians data normal. Karena syarat varians data homogen dan normal dilanjutkan uji statistik *One Way Anova* pada hasil AUC.

Hasil analisa data menunjukkan bahwa $p < 0,05$ yang berarti bahwa minimal ada satu kelompok yang berbeda signifikan dengan kelompok yang lain. Uji analisa data dilanjutkan dengan metode *Post-Hoc Tukey* untuk mengetahui nilai p dan kelompok mana yang berbeda signifikan. Hasil analisa Tukey menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan beberapa kelompok yaitu kelompok kontrol positif *patch* Na Diklofenak, kelompok kontrol positif gel Na Diklofenak, kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 3. Sedangkan kelompok kontrol positif *patch* Na Diklofenak, kelompok kontrol positif gel Na Diklofenak, perlakuan 1, dan perlakuan 3 tidak berbeda signifikan antara satu dengan yang lain ($p > 0,05$).



BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. Pembahasan

Ekstrak ciplukan (*Physalis minima*) merupakan bahan aktif dalam penelitian ini yang diformulasi dalam sediaan *patch* dengan pembawa liposom. Liposom merupakan pembawa yang memiliki potensi untuk membawa bahan aktif yang hidrofilik maupun hidrophobik, selain itu liposom biokompatibilitasnya baik dan toksisitasnya rendah (Moghimpour and Monjezi, 2015). Formula liposom dan *patch* yang digunakan adalah formula optimum yang telah didapatkan dari penelitian sebelumnya. Formula optimum tersebut diuji secara *in vivo* untuk mengetahui efektifitasnya dalam mengurangi volume radang yang menunjukkan adanya inflamasi dengan menggunakan tikus *Wistar* jantan.

Inflamasi atau peradangan merupakan suatu respon biologi kompleks dari jaringan tubuh terhadap substansi asing maupun substansi agresif yang masuk ke dalam tubuh seperti patogen, iritan, dan sel-sel tubuh normal yang mengalami kerusakan. Gejala inflamasi dapat diamati berdasarkan 5 parameter utama, yaitu *Tumor* (bengkak), *Dolor* (rasa nyeri atau sakit), *Rubor* (kemerahan), *Calor* (panas), dan *Functio Lesa* (penurunan sebagian fungsi kerja jaringan) (Silveira *et al.*, 2013).

Inflamasi dibedakan menjadi inflamasi akut dan kronik yang dalam prosesnya menyebabkan *remodeling* seperti kerusakan sendi pada rheumatoid arthritis (Campanella, 2004). Penelitian ini menggunakan dua model hewan yaitu model hewan inflamasi akut dan kronis. Model hewan

inflamasi akut dilakukan selama sehari dengan rentang waktu selama kurang lebih delapan jam. Sedangkan model inflamasi kronik dilakukan selama 29 hari. Parameter yang dapat digunakan untuk mengukur inflamasi pada model hewan inflamasi antara lain volume radang, IL-6, tnf-alpha dan sebagainya. Parameter yang digunakan pada penelitian ini yaitu volume radang. Volume radang diperoleh dari pengurangan antara volume kaki tikus sebelum induksi dan setelah induksi.

Kelompok yang digunakan dalam model hewan inflamasi akut adalah lima kelompok. Volume kaki pada tikus model inflamasi akut kelompok kontrol negatif menunjukkan adanya selisih volume saat sebelum dan sesudah dilakukan penyuntikan larutan lamda karagenan 1%. Hal ini menunjukkan bahwa model hewan coba inflamasi akut berhasil dibuat. Karagenann merupakan polisakarida yang saat masuk ke tubuh tikus akan diangap sebagai iritan sehingga memicu terjadinya infamasi. Karagenan akan memicu munculnya mediator inflamasi berupa serotonin, histamine dan bradikinin. Selanjutnya akan muncul prostaglandin dan beberapa sitonik pro-inflamasi. Selain itu, NO sebagai salah satu mediator inflamasi yang penting dapat dipicu prodksinya oleh karagenan. NO akan di supresi setelah 4,5 hingga 8 jam setelah injeksi karagenan (Necas and Bartosikova, 2013).

Menurut Salvemini, *et. al* (1996), edema pada tikus yang diinduksi oleh karagenin akan meningkat setelah pemberian injeksi *subplantar* dan mencapai volume maksimal kurang lebih pada waktu 6 jam. Hasil volume kaki tikus kelompok kontrol negatif pada penelitian ini mencapai volume maksimal pada jam antara jam ke 4 dan 5. Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yaitu diperoleh volume maksimal pada jam ke 5 (Morris, 2003).

Data volume radang diperoleh pada waktu delapan jam dan rata-rata volume radang antar kelompok menunjukkan kelompok kontrol negatif menunjukkan ekspresi inflamasi paling tinggi dibandingkan dengan kelompok yang lain. Secara statistik nilai AUC volume radang kelompok kontrol negatif juga berbeda secara signifikan dengan seluruh kelompok yang lain. Sehingga menunjukkan bahwa kelompok yang lain memiliki efek antiinflamasi karena dapat mengurangi volume radang yang terjadi. Sedangkan kelompok kontrol positif tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok perlakuan yang lain. Hal ini menunjukkan liposom ekstrak ciplukan dalam sediaan patch memiliki efektifitas yang sama dengan pemberian *patch* Na Diklofenak. Nilai AUC pada kelompok kontrol negatif juga menunjukkan nilai yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok yang lain. Ekstrak ciplukan diketahui memiliki komponen withaphysalin A (WA) and 2, 3-dihydro-withaphysalin C (WC) yang diketahui memiliki efek untuk menurunkan produksi mediator pro inflamasi sehingga akan dapat menurunkan respon inflamasi.

Berdasarkan hasil uji statistik dapat diketahui bahwa pemberian dosis 200mg/kgBB merupakan dosis yang optimum karena merupakan dosis terkecil namun memiliki efektifitas yang sama dengan kelompok pembanding *patch* Na Diklofenak. Pada penelitian yang dilakukan Khan *et al.* dosis ekstrak yang dibutuhkan untuk menghambat inflamasi pada model hewan inflamasi akut minimal adalah 200mg/kgBB melalui rute oral dan menunjukkan hasil lebih baik pada dosis 400mg/kgBB melalui rute oral. Peningkatan dosis dapat meningkatkan efek terapeutik dari suatu senyawa

karena semakin banyak senyawa yang bekerja maka respon biologisnya juga akan meningkat.

Rute pemberian obat secara transdermal merupakan alternatif pengobatan inflamasi kronik yang penting karena mempunyai beberapa keuntungan antara lain dapat memberikan efek obat dalam jangka waktu yang lama, pelepasan obat dengan dosis konstan, cara penggunaan yang mudah, dan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat (R Khan, et al., 2015).

Uji antiinflamasi selanjutnya menggunakan model hewan inflamasi kronik dengan menggunakan induksi CFA (*Complete Freud Adjuvant*). CFA berisi *M. tuberculosis* yang dimatikan dengan panas dan dapat digunakan untuk menginduksi terjadinya *arthritis*. Konsentrasi CFA yang digunakan yaitu 1mg/ml dan digunakan sebanyak 0,25ml untuk setiap tikus. Induksi CFA pada penelitian ini digunakan untuk membuat model hewan inflamasi kronik dan untuk mengetahui efektivitas liposom ekstrak ciplukan dalam menurunkan respon inflamasi kronik.

Kelompok yang digunakan untuk model hewan inflamasi kronik adalah 6 kelompok. Pertimbangan pembagian kelompok dengan menambahkan satu kontrol pembanding positif gel Na Diklofenak yaitu karena pada inflamasi kronik diperlukan tambahan pembanding yang telah diketahui efektivitasnya dalam menurunkan respon inflamasi. Gel Na Diklofenak yang digunakan adalah gel yang telah dipasarkan di Indonesia. Konsentrasi Na diklofenak pada gel adalah 1%. Kontrol positif *patch* menggunakan

konsentrasi sebesar 1,3% karena merujuk pada konsentrasi *patch* Na Diklofenak yang ada dipasaran.

Volume radang diukur setiap hari hingga hari ke 8 untuk melihat apakah induksi CFA dapat menghasilkan model hewan inflamasi kronik. Perbedaan antara induksi CFA dan karagenan yaitu pada induksi karagenan setelah 4.5 hingga 8 jam setelah induksi NO akan tersupresi dan tidak akan menimbulkan inflamasi kronik sedangkan pada induksi CFA fase inflamasi akan terjadi lebih lama dan dapat menimbulkan inflamasi kronik. Volume kaki tikus pada saat sebelum induksi dan setelah induksi terdapat perbedaan.

Volume radang kaki tikus maksimal pada hari ke-4 dan ke-5, kemudian turun hingga hari ke 7 dan bengkak kembali pada hari ke 8. Menurut Bendele, pembengkakan pada kaki tikus akan terjadi langsung setelah induksi dan semakin buruk hingga hari ke 9. Hasil diatas menunjukkan bahwa model hewan inflamasi kronik berhasil dibuat (Bendele, 2001). Terjadinya penurunan gejala inflamasi setelah hari ke 5 dapat disebabkan oleh adanya aktivitas sitokin anti-inflamasi.

Sitokin anti-inflamasi yang berperan untuk mensupresi respon inflamasi antara lain yaitu IL-4, IL-10 dan IL-13. IL-10 akan mengurangi aktifitas nitrit oksida sehingga dapat menghambat terjadinya inflamasi. Selain itu, IL-13 akan menghambat produksi PGE2 yang berperan dalam proses terjadinya inflamasi sehingga respon inflamasi akan menurun (Wojdasiewicz *et al*, 2014). Setelah hari ke 5 terjadi penurunan respon inflamasi karena fase akut telah terlewati dan adanya sitokin anti-inflamasi. Namun, setelah itu karena induksi CFA berisi *M. tuberculosis* yang merupakan substansi asing

dan memicu bertambahnya mediator pro inflamasi maka respon inflamasi kronik akan terlihat.

Rata-rata volume radang pada hari pertama hingga hari ke-8 tidak terlihat berbeda antar kelompok karena hingga hari ke-8 tidak ada perbedaan perlakuan. Kemudian hari selanjutnya yaitu hari ke-11 dilakukan pengukuran volume dan diperoleh volume radang kaki tikus kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan 2 terlihat lebih besar nilainya dibanding dari kelompok yang lain. Pola ini terus berlanjut hingga hari ke 20, dimana hari ke 20 menunjukkan bahwa kelompok perlakuan 2 tidak sama polanya dengan kelompok kontrol negatif. Pada hari terakhir selisih nilai volume radang kelompok kontrol negatif dengan nilai volume radang kelompok yang lain besar. Namun, AUC volume radang pada kelompok perlakuan 1 menunjukkan lebih baik dari perlakuan 2, hal ini dapat disebabkan adanya keterbatasan penelitian yaitu perbedaan individu tikus atau adanya infeksi lain pada hewan coba.

Berdasarkan uji statistik terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif hal ini menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif memiliki efek antiinflamasi. Selain itu kelompok perlakuan dengan dosis 200mg/KgBB dan dosis 600mg/KgBB tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol positif dan berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dengan dosis 200mg/KgBB dan dosis 600mg/KgBB juga memiliki efek antiinflamasi. Berdasarkan hasil uji statistik dapat diketahui bahwa pemberian dosis 200mg/kgBB merupakan dosis yang optimum karena merupakan dosis terkecil namun memiliki efektifitas yang

sama dengan kelompok kontrol positif. Namun efek anti inflamasi yang lebih baik yaitu pada dosis 600mg/KgBB karena memiliki nilai AUC yang paling rendah. Peningkatan dosis dapat meningkatkan efek terapeutik dari suatu senyawa karena semakin banyak senyawa yang bekerja maka respon biologisnya juga akan meningkat.

Target obat pada penelitian ini adalah lapisan kulit dermis dimana pada inflamasi akut pengobatannya ditujukan secara lokal pada dermis sedangkan pada inflamasi kronis ditujukan untuk masuk pembuluh darah yang juga terdapat pada lapisan kulit dermis. Oleh karena itu, diperlukan sistem penghantaran obat untuk menembus lapisan kulit dan membawa obat ke dermis secara transdermal. Penggunaan pembawa liposom yang memiliki ukuran kecil dan bersifat amphifilik mampu menembus lapisan kulit sehingga memudahkan obat untuk masuk ke lapisan dermis dan pembuluh darah.

Parameter obat yang dibutuhkan untuk kandidat obat yang ideal pada penghantaran obat transdermal dapat dibagi menjadi sifat fisikokimia dan sifat biologisnya. Sifat fisika kimia obat meliputi obat harus memiliki berat molekul kurang dari sekitar 500 Dalton, harus memiliki afinitas untuk kedua-fase lipofilik dan hidrofilik, memiliki pH 4,2 - 5,6 untuk menghindari kerusakan kulit. Hal yang dapat dipertimbangkan untuk penggunaan rute transdermal yaitu sifat biologis obat yaitu obat memiliki dosis harian beberapa mg/hari, waktu paruh $t_{1/2}$ obat harus pendek, tidak menyebabkan iritasi dan alergi, obat yang memiliki efek first-pass metabolisme dan efek menurun di saluran gastrointestinal (GI) (Gaikwad, 2013). Liposom ekstrak ciplukan memiliki ukuran yang kecil dan liposom memiliki sisi lipofilik maupun hidrofilik.

Konstituen dalam ekstrak *Physalis minima* yang bertanggung jawab untuk menurunkan respon inflamasi menurut penelitian yang pernah dilakukan oleh Li *et al* adalah withaphysalin A (WA) and 2, 3-dihydro-withaphysalin C (WC). Dua komponen besar dari withalonolide tersebut dapat menghambat produksi nitrit oksida (NO), prostaglandin (PG), dan beberapa sitokin pro-inflamasi. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa komponen *Physalis minima* merupakan kandidat yang kuat untuk dapat menjadi terapi berbagai penyakit inflamasi (Li *et al*, 2017)



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Liposom ekstrak *Physalis minima* dalam sediaan *patch* memiliki potensi sebagai anti inflamasi dalam menurunkan respon inflamasi yang diukur melalui volume radang kaki tikus jantan galur *Wistar* model hewan inflamasi akut dan kronik
2. Dosis ekstrak *Physalis minima* dalam sediaan *patch* liposom yang diberikan melalui rute transdermal yang optimum untuk menurunkan respon inflamasi adalah 200mg/KgBB, sedangkan dosis ekstrak yang maksimal dalam menurunkan respon inflamasi adalah 600mg/KgBB.

7.2. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek toksisitas liposom ekstrak *Physalis minima* untuk menunjang tingkat keamanan penggunaan ekstrak *Physalis minima*.
2. Perlu uji lebih lanjut untuk membuktikan apakah SPO liposom (dengan perbandingan kontrol liposom kosong) dapat meningkatkan efek antiinflamasi.
3. Perlu penelitian lebih lanjut dengan rute pemberian lain sebagai perbandingan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ashley, Noah T., Zachary M. Weil., Randy J. Nelson. 2012. Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variations. *The Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. 43 : 385-406
- Barhate, S.D. (2009). Formulation and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of Carvedilol. *Journal of Pharmacy Research*, Vol.2, No.4, (April 2009), pp. 663-665, ISSN 0974-6943
- Bendele, A., 2001. Animal models of rheumatoid arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 1(4), pp.377-385.
- Bertrand, N. and Leroux, J.C., 2012. The journey of a drug-carrier in the body: an anatomico-physiological perspective. *Journal of Controlled Release*, 161(2), pp.152-163.
- Betageri, G.V. and Yatvin, M.B., Betageri Guru V and Yatvin Milton B, 2008. *Liposome Drug Delivery*. U.S. Patent Application 12/135,759.
- Campanella, L., Persio, G.D., Pintore, M., Tonnina, D., Caretto, N., Martini, E. and Lelo, D., 2009. Determination of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Milk and Fresh Cheese Based on the Inhibition of Cyclooxygenase. *Food Technology & Biotechnology*, 47(2).
- Chothani, D.L. and Vaghasiya, H.U., 2012. A phyto-pharmacological overview on *Physalis minima* Linn.
- Cotran, Kumar, Collins (1998). *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: W.B Saunders Company.
- Dahlan, M. S. (2009). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan (Edisi 4)*. Jakarta: Salemba Medika
- Dhiman, S., Singh, T.G. and Rehni, A.K., 2011. Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(5), pp.26-34.
- Hendrardi, E., Isnaeni, D., Khotib, J. and Kes, M., 2011. Optimasi efektivitas sediaan transdermal patch natrium diklofenak.

Dipiro, J.T., et al., 2008, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Seventh Edition*. Mc-Graw Hill. Hal 268

Fehrenbacher, J.C., Vasko, M.R. and Duarte, D.B., 2012. Models of Inflammation: Carrageenan-or Complete Freund's Adjuvant (CFA)-Induced Edema and Hypersensitivity in the Rat. *Current protocols in pharmacology*, pp.5-4. Afriyanti,

F.N., 2012. Tingkat Pengetahuan Lansia Tentang Penyakit Rheumatoid Arthritis Di Panti Sosial Tresna Werdha (PSTW) Budi Mulia 1 Cipayang Jakarta Tahun 2009.

Gaikwad, Archana K. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol.1(1), pp. 1-10, Feb.2013

Khan, M.A., Khan, H., Khan, S., Mahmood, T., Khan, P.M. and Jabar, A., 2009. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of *Physalis minima* Linn. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 24(3), pp.632-637.

Kumar, M. N. V. Ravi (2008), *Handbook of Particulate Drug Delivery (2-Volume Set)*, American Scientific Publishers.

Kumar, Rukmini; Clermont, Gilles; Vodovotz, Yoram; Chow, Carson C. (2004-09-21). "The dynamics of acute inflammation". *Journal of Theoretical Biology*. 230 (2): 145–155.

Li, R.J., Gao, C.Y., Guo, C., Zhou, M.M., Luo, J. and Kong, L.Y., 2017. The Anti-inflammatory Activities of Two Major Withanolides from *Physalis minima* Via Acting on NF- κ B, STAT3, and HO-1 in LPS-Stimulated RAW264. 7 Cells. *Inflammation*, 40(2), pp.401-413.

Moghimpour, E., Salami, A. and Monjezi, M., 2015. Formulation and Evaluation of Liposomes for Transdermal Delivery of Celecoxib. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*, 10(1).

Morris, C.J., 2003. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. *Inflammation protocols*, pp.115-121.

Necas, J. and Bartosikova, L., 2013. Carrageenan: a review. *Veterinarni Medicina*, 58(6).

Nick X. Wang, Horst A. von Recum, Wang, Nick X., von Recum, Horst A. 2011. Affinity-Based Drug Delivery. *Macromolecular Bioscience*

Patel, D., Chaudhary, S.A., Parmar, B. and Bhura, N., 2012. Transdermal drug delivery system: a review. *The pharma innovation*, 1(4).

Prausnitz, M.R., Mitragotri, S. and Langer, R., 2004. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nature reviews Drug discovery*, 3(2), pp.115-124.

Punchard, N.A., Whelan, C.J. and Adcock, I., 2004. The journal of inflammation. *Journal of Inflammation*, 1(1), p.1.

Puspitasari, A.W., 2012, *Analisis Efektivitas pemberian Booklet Obat Terhadap Tingkat Kepatuhan Ditinjau Dari Kadar Hemoglobin Terглиkasi (HbA1c) dan Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)-8 Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Bakti Jaya Kota Depok*, Tesis Program Studi Magister Ilmu Kefarmasian, Universitas Indonesia, Depok.

R Khan, N., S Harun, M., Nawaz, A., Harjoh, N. and W Wong, T., 2015. Nanocarriers and their actions to improve skin permeability and transdermal drug delivery. *Current pharmaceutical design*, 21(20), pp.2848-2866.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Weller, P.J. eds., 2006. *Handbook of pharmaceutical excipients* (Vol. 6). London: Pharmaceutical press.

Sadhasivam, L.I.N.G.H.E.S.W.A.R., Dey, N., Francis, A.P. and Devasena, T., 2015. Transdermal patches of chitosan nanoparticles for insulin delivery. *Int J Pharm Pharm Sci*, 7(5), pp.84-88.

Salvemini, D., Wang, Z.Q., Wyatt, P.S., Bourdon, D.M., Marino, M.H., Manning, P.T. and Currie, M.G., 1996. Nitric oxide: a key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. *British journal of pharmacology*, 118(4), pp.829-838.

Saroha, K., Yadav, B. and Sharma, B., 2011. Transdermal patch: A discrete dosage form. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3), pp.98-108.

Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S.Y., Sood, A.K. and Hua, S., 2015. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Frontiers in pharmacology*, 6.

Silveira, Rita de Cassia., Luciana Nalone Andrade., Damiao Pergentino de Sousa. 2013. *A Review on Anti Inflammatory Activity of Monoterpenes. Molecules MDPI Open Access Journal*. 18 : 1227-1254

- Simmonds, R.E. and Foxwell, B.M., 2008. Signalling, inflammation and arthritis: NF- κ B and its relevance to arthritis and inflammation. *Rheumatology*, 47(5), pp.584-590.
- Soares, M.B., Bellintani, M.C., Ribeiro, I.M., Tomassini, T.C. and dos Santos, R.R., 2003. Inhibition of macrophage activation and lipopolysaccharide-induced death by seco-steroids purified from *Physalis angulata* L. *European journal of pharmacology*, 459(1), pp.107-112.
- Stankov, V., Srdan. 2012. Definition of Inflammation, Causes of Inflammation and Possible Anti-Inflammatory Strategies. *The Open Inflammation Journal*. 5 : 1-9
- Suratun, Heryati, Manurung, S., Raenah. 2008. *Klien Gangguan Sistem Muskuloskeletal*. EGC . Jakarta
- Taghizadeh SM, Bajgholi S. 2011. A new liposomal drug in adhesive patch for transdermal delivery of sodium diclofenac. *Int J Biomat Nanobiotech*; 2: 576-581
- Widodo, F., Lyrawati, D. and Suryana, B.P.P., 2016. Potential of Topical Curcumin in Reduction of TNF- α expression and Synovium Hyperplasia on Wistar Rats of Rheumatoid Arthritis Model. *Research Journal of Life Science*, 3(1), pp.40-48.
- Wojdasiewicz, P., Poniatoski, Ł.A. and Szukiewicz, D., 2014. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*, 2014.
- Allison, S.D., 2007. Liposomal drug delivery. *Journal of Infusion Nursing*, 30(2), pp.89-95.