

FORMULASI SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL EKSTRAK DAUN BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) DAN UJI AKTIVITAS ANTIPIRETIK

Disa Andriani^{1*}, Ovikariani², Eka Wisnu Kusuma³

¹⁻³Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional

Email: disa.andriani@stikesnas.ac.id

ABSTRAK

Daun Belimbing wuluh mempunyai aktivitas antipiretik karena mengandung flavonoid, terpenoid, steroid. Pemilihan sediaan patch pada penelitian kali ini karena sediaan patch dapat mengontrol penghantaran obat, menghindari first pass metabolisme dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat aktivitas antipiretik daun belimbing wuluh dalam sediaan patch transdermal yang dibuat dalam 2 konsentrasi yaitu 0,5% dan 1%. Ekstraksi daun belimbing wuluh menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% dan dibuat 2 formula sediaan patch transdermal. Uji sifat fisik yang dilakukan meliputi uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji pH, uji ketebalan, uji daya tahan lipatan dan uji daya serap kelembapan. Uji aktivitas antipiretik dilakukan dengan hewan uji mencit yang diinduksi dengan ragi brewer. Data yang diperoleh diolah dengan statistik *Analysis of Variance*. Hasil Uji menunjukkan Patch Transdermal ekstrak daun belimbing wuluh memenuhi kontrol kualitasnya. Hasil uji antipiretik Patch transdermal ekstrak etanol daun belimbing wuluh pada formula 1 dengan konsentrasi ekstrak 0,5% dan formula 2 dengan konsentrasi ekstrak 1% memiliki efek antipiretik yang hampir sama, tetapi pada formula 2 memberikan efek daya antipiretik yang lebih tinggi dibanding dengan formula 1.

Kata Kunci: daun belimbing wuluh, patch, antipiretik

ABSTRACT

Starfruit leaves have antipyretic activity because they contain flavonoids, terpenoids, steroids. The patch preparation was chosen in this study because the patch preparation can control drug delivery, avoid first pass metabolism and prevent irritation of the digestive tract. This study aims to examine the antipyretic activity of starfruit leaves in transdermal patch preparations made in 2 concentrations, namely 0.5% and 1%. Extraction of starfruit leaves using the maceration method with 96% ethanol solvent and 2 transdermal patch preparation formulas were made. Physical property tests carried out include organoleptic tests, weight uniformity tests, pH tests, thickness tests, fold resistance tests and moisture absorption tests. The antipyretic activity test was carried out using mice induced with brewer's yeast. The data obtained was processed using Analysis of Variance statistics. Test results show that the Transdermal Patch of starfruit leaf extract meets quality control. Antipyretic test results Transdermal patches of ethanol extract of starfruit leaves in formula 1 with an extract concentration of 0.5% and formula 2 with an extract concentration of 1% have almost the same antipyretic effect, but formula 2 provides a higher antipyretic effect compared to formula 1.

Keywords: starfruit leaves, patch, antipyretic

LATAR BELAKANG

Demam didefinisikan sebagai suatu perubahan mekanisme pengaturan suhu tubuh yang mengakibatkan naiknya temperatur tubuh di atas normal. Demam merupakan salah satu tanda utama penyakit paling umum yang diketahui dan juga merupakan suatu bagian penting dari mekanisme pertahanan tubuh melawan infeksi, namun jika suhu terlalu tinggi akan membahayakan tubuh. Apabila melebihi 43⁰C, timbul heat stroke dan sering mematikan (Syarifah, 2010).

Demam atau suhu tubuh yang tinggi dapat diturunkan dengan berbagai cara, cara yang paling sering digunakan adalah mengonsumsi obat golongan antipiretik. Obat golongan antipiretik yang biasa digunakan untuk menurunkan demam antara lain paracetamol, aspirin, dan ibuprofen (Leosis, dkk., 2013). Namun pemberian obat antipiretik sintetik sering kali muncul efek samping seperti mual, muntah, dan kerusakan organ terutama hati atau hepatotoksitas. Dengan adanya efek samping tersebut maka diperlukan alternatif lain dalam proses pengobatan demam yaitu dengan memanfaatkan tumbuhan yang ada di sekitar kita (Wan J, dkk., 2011).

Daun belimbing wuluh merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang dapat diperoleh di lingkungan sekitar dan memiliki efek antipiretik. Berdasarkan hasil penelitian bahwa ekstrak etanol daun belimbing wuluh dengan dosis 3,6 mg/200 gramBB, 7,2 mg/200 gramBB, 14,4 mg/200 gramBB memiliki efek antipiretik pada tikus Wistar yang diinduksi demam (Jansen dkk., 2015). Efek antipiretik daun belimbing wuluh disebabkan karena kandungan flavonoid didalamnya.

Flavonoid mempunyai struktur yang mirip dengan asetaminofen, yaitu sama-sama merupakan golongan fenol dan memiliki cincin benzen. Flavonoid mampu menghambat enzim siklooksigenase yang berperan dalam metabolisme asam arakhidonat menjadi prostaglandin. Prostaglandin sendiri berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh, apabila prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Suwertayasa, Bodhy, and Edy, 2013).

Patch transdermal merupakan sediaan *drug delivery system* yang berupa patch dengan perekat yang mengandung senyawa obat yang diletakkan dikulit untuk melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit menuju aliran darah, sediaan dalam bentuk patch transdermal dapat memberikan pelepasan yang terkendali ke dalam tubuh pasien. Efektifitas patch ditentukan oleh kemampuan pelepasan obat dari matriks patch dan berpenetrasi ke dalam stratum korneum. Partikel obat pertama-tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati matriks, kemudian obat akan berpenetrasi melewati kulit. Pemilihan sediaan patch pada penelitian kali ini karena sediaan patch dapat mengontrol penghantaran obat, menghindari first pass metabolisme dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan, meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi, dan meminimalkan efek samping overdosis, serta memperoleh konsentrasi yang tepat untuk memberikan efek terapeutik pada daerah yang sakit (Nurmesa dkk., 2019).

Berdasarkan uraian di atas, diketahui bahwa daun belimbing wuluh berpotensi sebagai antipiretik. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan dikembangkan lebih lanjut mengenai potensi ekstrak etanol daun belimbing wuluh dengan memformulasikan dalam bentuk sediaan *patch transdermal* sebagai antipiretik.

METODE PENELITIAN

Ekstrak Sampel Penelitian

Proses ekstraksi daun belimbing wuluh dilakukan dengan metode maserasi yaitu sebanyak 1 kg serbuk simplisia dimasukkan ke dalam wadah, kemudian dengan ditambahkan etanol 70% sebanyak 7.500 mL dengan perbandingan (1:7,5). Selanjutnya, wadah di tutup dan di amkan selama 3x24 jam sambil sesekali di aduk. Sampel yang di rendam tersebut di saring menggunakan kertas saring dan menghasilkan filtrat 1 dan residu 1. Residu yang di dapat, di remaserasi dengan larutan etanol 70% sebanyak 2.500 mL dengan perbandingan (1:2,5). Kemudian di tutup wadah di tutup dan di biarkan selama 2x24 jam dengan sesekali di aduk. Setelah 2x24 jam, di lakukan penyaringan dengan menggunakan kertas saring. Hasil dari penyaringan kedua ini di peroleh filtrat 2 dan residu 2. Filtrat 1 dan 2 yang di peroleh di kumpulkan menjadi satu kemudian di uapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 40°C (<50°C) hingga di peroleh ekstrak kental. Kemudian, ekstrak kental di hitung randemennya, dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Randemen} = \frac{\text{Bobot ekstrak}}{\text{Bobot simplisia}} \times 100\%$$

Pembuatan Patch

a. Rancangan formula

Tabel 1. Rancangan Formula Patch Ekstrak Etanol Daun belimbing wuluh

Bahan	K (+)	K (-)	F1	F2	Fungsi
Ekstrak daun belimbing wuluh	-	-	0,5 %	1 %	Zat aktif
Paracetamol	0,0030 %	-	-	-	Antipiretik
HPMC	-	10 %	10 %	10 %	Basis
Gliserol	-	10 %	10 %	10 %	Plasticizer
Metil paraben	-	0,1 %	0,1 %	0,1 %	Pengawet
Asam Oleat	-	5 %	5 %	5 %	Enhancer
Tween 80	-	1,2 %	1,2 %	1,2 %	Enhancer
Etanol 70% ad	-	100 %	100 %	100 %	Pelarut

b. Pembuatan asediaan patch antipiretik

HPMC dikembangkan menggunakan air panas dengan perbandingan 1:20, HPMC yang sudah dikembangkan dicampur dengan gliserol, diaduk sampai homogen, lalu ditambahkan ekstrak etanol daun srikaya yang sebelumnya sudah ditambahkan etanol sebagian untuk melarutkan ekstrak, kemudian diaduk sampai homogen. Metil paraben dilarutkan dengan sedikit etanol, diaduk sampai homogen, ditambahkan asam oleat dan tween 80. Campuran diaduk sampai homogen kemudian ditambahkan etanol 70% sisa sedikit demi sedikit aduk sampai homogen. Dimasukkan kedalam cetakan *patch* berukuran 2x2cm diuapkan 3jam pada suhu kamar dan di oven selama 5 jam pada suhu 50°C, setelah kering *patch* dilepas dari cetakan.

c. Pengujian Karakteristik Patch Antipiretik

1) Pengujian organoleptis

Pengamatan dilakukan secara visual berupa bentuk, warna, tekstur, dan transparansi (Balasubramanian, dkk., 2012).

2) Pengujian keseragaman bobot

Uji ini dilakukan untuk mengetahui bobot sediaan *patch*. Lima *patch* ditimbang keseimbangan digital. Berat rata-rata dan dinilai standar deviasi dihitung dari masing-masing bobot (Madhulatha dan Naga, 2013). Syarat keseragaman bobot *patch* memiliki standar deviasiasi tidak boleh menyimpang dari 5% (Nurmesa, 2019).

3) Pengujian pH

Pengujian dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch*. Uji ini dilakukan dengan menambahkan 10mL aquadest bebas CO₂ kedalam *patch* dan didiamkan selama 1 jam (Bharkatiya, dkk., 2010). pH ditentukan dengan meletakkan kertas pH pada permukaan *patch*, kemudian dihitung nilai rata-ratanya dan dihitung standar deviasinya (Wardani, 2021). Nilai pH yang diinginkan dalam dalam rentang pH yang tidak mengiritasi kulit, yaitu 5 - 6,5 (Hermanto, dkk., 2019).

4) Pengujian ketebalan

Pengujian ketebalan *patch* transdermal pada tiap formula adalah dengan mengukur ketebalan satu persatu 3 *patch*. Pengukuran tebal *patch* menggunakan alat mikrometer dan dilakukan pada 3 titik yang berbeda (Parivesh, dkk, 2010). Persyaratan ketebalan *patch* transdermal yaitu tidak lebih dari 1mm (Shirsand, dkk., 2012).

5) Uji daya tahan lipatan

Pengujian dilakukan dengan cara melipat secara berulang satu *patch* pada tempat yang sama hingga *patch* patah atau dilipat hingga 300 kali secara manual. Jumlah lipatan yang dapat dilipat pada tempat yang sama tanpa patah memberikan nilai daya tahan lipatan (Bindu, 2010). *Patch* dikatakan memenuhi kriteria bila tahan terhadap lipatan sebanyak lebih dari 300 kali (Lakhani, dkk., 2015).

6) Daya serap kelembapan (*moisture up take*)

Patch ditimbang kemudian disimpan pada suhu ruangan didalam desikator selama 24 jam. Setelah itu, disimpan pada suhu 40°C didalam oven selama 24 jam dan ditimbang kembali (Hermanto, 2019). Syarat daya serap kelembapan pada *patch* yaitu dengan rentang <10% (Khumar, 2012).

Perlakuan Hewan Uji

a. Sebelum dilakukan penelitian,

Hewan uji perlu diadaptasi selama 1 minggu untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan sehingga meminimalkan terjadinya kematian saat penelitian. Kandang mencit berbentuk bak yang terbuat dari plastik dengan ukuran 20cm x 40cm dilengkapi sekam padi untuk menjaga kandang tetap kering. Pakan dan minum diberi secukupnya dan diganti setiap hari. Kebersihan kandang dilakukan dengan penggantian sekam setiap 3 hari sekali. Penempatan kandang berada pada suhu kamar 25°C-30°C dengan pencahayaan yang cukup.

b. Pengelompokkan hewan uji

Hewan uji dikelompokkan menjadi 4 kelompok yang terdiri dari 6 mencit tiap kelompok dengan perlakuan :

- 1) Kelompok I : Pemberian kontrol negatif (-) *patch* kosong.
- 2) Kelompok II: Pemberian kontrol positif (+) parasetamol 0,75 mg / 30grBB mencit.
- 3) Kelompok II : Pemberian ekstrak etanol meniran 0,5g/30gBB mencit.
- 4) Kelompok IV : Pemberian ekstrak etanol meniran 1g/30gBB mencit.

Pengujian Efek Antipiretik

Pengujian efek antipiretik dilakukan dengan menggunakan mencit yang berjumlah 24, lalu mencit dibagi dalam empat kelompok perlakuan yang dibagi secara acak masing-masing kelompok terdiri dari enam ekor mencit. Masing-masing mencit pada tiap kelompok diberi tanda pengenal. Mencit diadaptasikan selama 7 hari. Pada hari ke 8, dilakukan persiapan yaitu dengan mencukur bulu pada punggung tikus sampai permukaan kulit. Selanjutnya, dioleskan krim perontok bulu untuk menghilangkan bulu yang masih tersisa, sehingga bulu benar-benar hilang. Setelah itu didiamkan selama 1 hari untuk menghindari adanya inflamasi yang disebabkan oleh pencukuran.

Pada hari ke 10, mencit dilakukan pengukuran suhu awal sebagai suhu normal ($\pm 36^{\circ}\text{C}$) dibagian badan 1 jam sebelum penyuntikan vaksin DPT-HB-Hib kemudian disuntik vaksin DPT-HB-Hib 0,2 mL secara intraperitoneal pada bagian perut untuk menginduksi terjadinya demam. Setelah 1 jam maka kembali dilakukan pengukuran suhu pada bagian badan mencit. Setelah didapatkan suhu demam yaitu $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Kemudian, hewan uji diberikan patch yang di aplikasikan pada punggung mencit yang telah dicukur bulunya sesuai dengan kelompok perlakuan. Setelah itu pengukuran suhu pada badan tikus kembali dilakukan setiap 15 menit pada 2 jam pertama lalu selanjutnya pengukuran dilakukan setiap 30 menit hingga 1 jam.

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Ekstraksi

Ekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% menghasilkan berat ekstrak 437,6 gram. Bobot awal simplisia yang digunakan untuk ekstraksi adalah 3 kg, sehingga diperoleh persen rendemen adalah 14,59%.

$$\begin{aligned}\% \text{ Rendemen} &= (\text{Bobot ekstrak kental(gram)} : \text{Bobot simplisia awal(gram)}) \times 100\% \\ &= (437,6 \text{ gram} : 3000 \text{ gram}) \times 100\% \\ &= 14,59\%\end{aligned}$$

% Rendemen yang didapat sudah memenuhi syarat, dikarenakan syarat rendemen ekstrak kental yaitu nilainya tidak kurang dari 10% (FHI, 2017).

b. Uji Sifat Fisik Sediaan Patch

1) Pengujian organoleptis

Uji organoleptis adalah cara pengujian dengan indera manusia sebagai alat utama untuk pengukuran penerimaan terhadap produk. Pengamatan dilakukan secara visual berupa bentuk, warna, tekstur, dan transparansi (Balasubramanian., dkk., 2012). Sediaan *patch* yang dihasilkan juga bertekstur halus dan kering serta tidak retak. Sediaan *patch transdermal* dapat dikatakan baik apabila memiliki penampakan permukaan yang kering dan tidak retak (Puspitasari, 2016). Hasil Uji organoleptis dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Organoleptis

Keterangan	Bentuk	Warna	Tekstur	Transparansi
Kontrol -	Bulat elastis	Tidak bewarna	Halus	Transparan
Kontrol +	Bulat elastis	Tidak berwarna	Halus	Transparan
Formula 1	Bulat elastis	Hijau muda	Sedikit bergelembung	Transparan
Formula 2	Bulat elastis	Hijau tua	Halus	Transparan

2) Pengujian keseragaman bobot

Tujuan dari dilakukannya uji keseragaman bobot yaitu untuk mengetahui bobot sediaan *patch*, bobot formula yang sama mengindikasikan bahwa formulasi *patch* memiliki jumlah komponen yang sama atau tidak berbeda jauh. Jika jumlah komponen yang ditimbang dalam formula sama diharapkan dalam satu formula akan memiliki bobot yang seragam, hal ini mengindikasikan keseragaman kandungan zat aktif (Shams, dkk., 2010). Uji ini dilakukan dengan menimbang 5 *patch* setiap kelompok formula. Berat rata-rata dan nilai standar deviasi dihitung dari masing-masing bobot. Dimana pada pengujian kali ini didapatkan keseragaman bobot yang sesuai. Syarat keseragaman bobot *patch* memiliki standar deviasi tidak boleh menyimpang dari 5% (Madhulatha, A., dan Naga, T.R., 2013). Uji Keseragaman Bobot dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Uji Keseragaman Bobot Patch Transdermal Ekstrak Belimbing Wuluh

Keterangan	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 4	Rep 5	Rata rata	SD
Kontrol -	0,06	0,06	0,07	0,06	0,07	0,064	0,5%
Kontrol+	0,07	0,06	0,07	0,06	0,06	0,064	0,5%
Formula 1	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,068	0,4%
Formula 2	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,068	0,4%

3) Pengujian pH

Uji pH bertujuan untuk mengetahui apakah sediaan *patch* yang diformulasikan telah sesuai dengan pH kulit atau tidak. Uji pH pada penelitian ini dilakukan dengan cara menambahkan 10mL aquadest bebas CO₂ kedalam *patch transdermal* dan didiamkan selama 1 jam (Nurmesa., dkk, 2019). pH ditentukan dengan meletakkan kertas pH pada permukaan *patch*, kemudian dihitung nilai rata-ratanya dan dihitung standar deviasinya (Bharkatiya dkk., 2010). Pemeriksaan pH perlu dilakukan, karena jika pH sediaan terlalu asam (terlalu rendah) dapat menyebabkan iritasi kulit dan jika pH terlalu basa (terlalu tinggi) dapat menyebabkan kulit menjadi bersisik sehingga mengurangi nilai estetika kulit. Hasil pengujian *patch* pada penelitian ini sesuai dengan persyaratan dimana nilai pH dalam rentang pH yang tidak mengiritasi kulit yaitu 5-6,5 (Wardani, V.K., Dwi Saryanti, 2021). Hasil Pengujian pH Patch Transdermal Ekstrak Belimbing Wuluh dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Uji pH Patch Transdermal Ekstrak Belimbing Wuluh

Keterangan	Nilai pH
Kontrol -	6
Kontrol +	6

Formula 1	6
Formula 2	6

4) Pengujian Ketebalan

Uji ketebalan *patch* bertujuan untuk mengetahui keseragaman ketebalan *patch* yang dihasilkan, ketebalan yang diperoleh menunjukkan adanya keseragaman larutan *patch* yang dituang pada cetakan. Uji ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur ketebalan satu persatu 3 *patch*. Pengukuran ketebalan *patch* menggunakan alat mikrometer yang dilakukan pada 3 titik yang berbeda (Hermanto, F.J., dkk, 2019). Rata-rata ketebalan dan standar deviasi dihitung untuk memastikan ketebalan yang sama pada tiap *patch* (Parivesh, dkk., 2010). Uji ketebalan *patch* dilakukan 3 kali replikasi. Hasil pengujian *patch* memenuhi persyaratan dimana persyaratan ketebalan *patch transdermal* yaitu tidak lebih dari 1mm (Lakhani P., dkk., 2015). Hasil pengujian ketebalan *patch* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Uji Ketebalan Patch Transdermal Ekstrak Belimbing Wuluh

Keterangan	Replikasi 1 (mm)	Replikasi 2 (mm)	Replikasi 3 (mm)	Rata rata (mm)
Kontrol -	0,20	0,20	0,19	0,196
Kontrol+	0,18	0,18	0,18	0,18
Formula 1	0,19	0,19	0,19	0,19
Formula 2	0,21	0,22	0,22	0,216

5) Uji daya tahan lipatan

Uji daya tahan lipatan bertujuan untuk menentukan kapasitas lipat dari *plastisizer* yang digunakan dalam sediaan *patch* (Shirsand, dkk., 2012). Pengujian ini dapat menunjukkan kemampuan dari *plastisizer* yang digunakan yaitu gliserol. Pengujian dilakukan dengan cara melipat secara berulang satu *patch* pada tempat yang sama hingga *patch* patah atau dilipat hingga 300 kali secara manual, jumlah lipatan yang dapat dilipat pada tempat yang sama tanpa patah memberikan nilai daya tahan lipatan (Sharma M, 2019). *Patch* dikatakan memenuhi kriteria bila tahan terhadap lipatan sebanyak lebih dari 300 kali (Bindu T. V. L, dkk., 2010). Pengujian pada penelitian ini dilakukan 3 kali replikasi, lalu dihitung rata-ratanya. Hasil yang didapat bahwa semua formula memiliki daya tahan lipat yang baik, hal ini sesuai dengan persyaratan bahwa *Patch* dikatakan memenuhi kriteria bila tahan terhadap lipatan sebanyak lebih dari 300 kali. Hasil pengujian daya tahan lipatan dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Uji Daya Tahan Lipatan Patch Transdermal Ekstrak Belimbing Wuluh

Keterangan	Jumlah Lipatan
Kontrol -	416 lipatan (>300 lipatan)
Kontrol +	410 lipatan (>300 lipatan)
Formula 1	402 lipatan (> 300 lipatan)
Formula 2	398 lipatan (>300 lipatan)

6) Daya serap kelembapan (*moisture up take*)

Uji daya serap kelembapan bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan. Apabila kandungan air terlalu tinggi maka akan menyebabkan kontaminasi mikroorganisme sehingga stabilitas sediaan akan berkurang. Pengujian daya serap kelembapan dilakukan dengan cara *patch* diimbang kemudian disimpan pada suhu ruangan didalam desikator selama 24jam. Setelah itu, disimpan pada suhu 40°C didalam oven selama 24jam dan ditimbang kembali. Hasil yang didapatkan pada pengujian kali ini untuk semua *patch* memenuhi persyaratan daya serap kelembapan *patch* yang baik. Syarat daya serap kelembapan pada *patch* yaitu dengan rentang <10% (Kumar, dkk., 2012). Faktor yang dapat mempengaruhi daya serap kelembapan yaitu sifat fisik kimia dari bahan yang digunakan, seperti *enhancer* dan polimer (Fitriyani, 2020). Hasil Uji daya serap kelembapan dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil Uji Daya Serap Kelembaban

Formula	Daya Serap Kelembapan (%)			Rata-Rata(%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
Kontrol -	6,89	7,14	7,64	7,22
Kontrol +	7,43	7,14	7,18	7,25
F 1	9,68	8,82	9,09	9,19
F 2	8,10	8,33	8,55	8,33

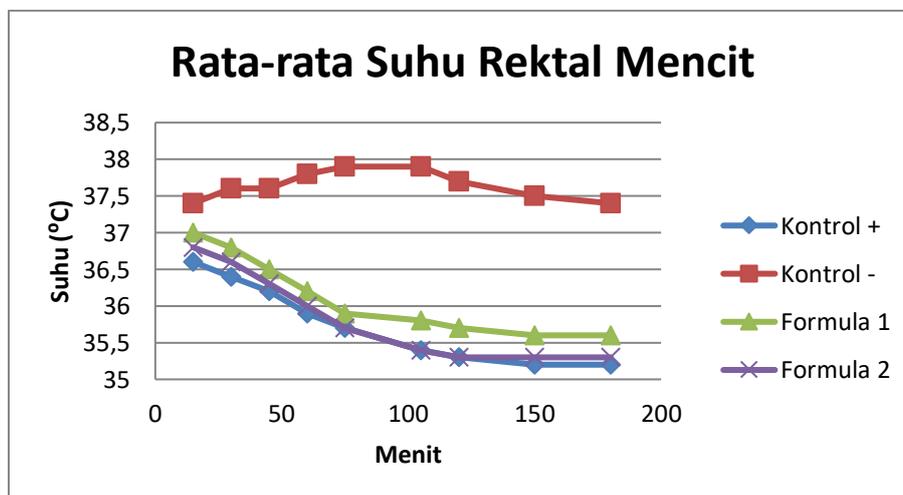
c. Uji Antipiretik

Rata-rata suhu rektum pada kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 7. Pada kelompok perlakuan Kontrol positif yaitu dengan pemberian paracetamol secara sonde oral pada mencit dengan dosis 3,024mg/200grBB dari beberapa titik waktu menunjukkan penurunan suhu yang lebih besar dibanding dengan formula 1, formula 2, dan kontrol negatif. Pada tabel 7 juga terlihat bahwa formula 1 dan formula 2 mengalami penurunan suhu yang hampir sama dengan kontrol positif, sedangkan kontrol negatif mengalami penurunan suhu pada menit ke- 120 sampai menit ke-180. Penurunan suhu terbesar terjadi pada kelompok perlakuan kontrol positif (pemberian paracetamol peroral dengan dosis 3,024mg/200grBB). Paracetamol sebagai kontrol positif mampu menurunkan suhu tubuh demam. Kandungan zat antipiretik akan menurunkan suhu tubuh langsung di pusat pengatur suhu, yaitu di daerah otak tepatnya di hipotalamus dengan cara menghambat enzim siklooksigenase yang berperan pada sintesis prostaglandin. Penurunan suhu mulai terlihat pada menit ke-45. Hal ini dikarenakan kadar serum puncak pada paracetamol dicapai dalam 30-60 menit (Gosal, dkk., 2020).

Pada formula 1 dan formula 2 juga memberikan efek antipiretik dengan terjadinya penurunan suhu mulai menit ke-30 sampai pada menit ke-180. Formula 1 dan formula 2 dapat memberikan efek antipiretik karena terdapat zat aktif berupa ekstrak etanol daun belimbing wuluh. Daun Belimbing Wuluh mengandung beberapa senyawa aktif salah satunya yaitu flavonoid (Kesumawardhany, dkk., 2016). Flavonoid memiliki berbagai macam bioaktivitas yang ditunjukkan salah satunya yaitu efek antipiretik (Mradu, dkk., 2013). Senyawa flavonoid bekerja sebagai inhibitor cyclooxygenase (COX) yang berfungsi memicu pembentukan prostaglandin, prostaglandin berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh, apabila prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Suwertayasa, I Made Putra, dkk., 2013). Patch transdermal bekerja dengan cara sangat sederhana yaitu obat diaplikasikan dalam dosis yang relative tinggi ke dalam bagian patch, selanjutnya patch tersebut digunakan dalam jangka waktu tertentu, kemudian karena adanya perbedaan konsentrasi yang tinggi dalam patch dan konsentrasi rendah dalam darah maka obat akan berdifusi kedalam darah dalam jangka waktu lama dan memiliki konsentrasi obat yang konstan dalam aliran darah (Premjeet, dkk., 2012). Penurunan suhu pada formula 2 lebih besar dari formula 1 karena konsentrasi ekstrak etanol daun belimbing wuluh pada formula 2 (1%) lebih besar daripada konsentrasi ekstrak etanol daun belimbing pada formula 1 (0,5%). Pada kontrol negatif terjadi penurunan demam tetapi pada menit ke-180 mengalami kenaikan suhu, karena pada kontrol negatif tidak terdapat zat aktif yang berperan sebagai antipiretik. Penurunan suhu bisa terjadi akibat faktor lingkungan dan faktor patologik.

Tabel 7. Hasil Uji Pengukuran Suhu Rektal Mencit

Kelompok	Rata-Rata Suhu Rektal Mencit (°C)									
	15'	30'	45'	60'	75'	105'	120'	150'	180'	
Kontrol (+)	36,6	36,4	36,2	35,9	35,7	35,4	35,3	35,2	35,2	
Kontrol (-)	37,4	37,6	37,6	37,8	37,9	37,9	37,7	37,5	37,4	
Formula 1	37	36,8	36,5	36,2	35,9	35,8	35,7	35,6	35,6	
Formula 2	36,8	36,6	36,3	36,0	35,7	35,4	35,3	35,3	35,3	



Gambar 1. Rata-rata Suhu Rektal Mencit

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Hasil Uji menunjukkan Patch Transdermal ekstrak daun belimbing wuluh memenuhi kontrol kualitasnya. Hasil uji antipiretik *Patch* transdermal ekstrak etanol daun belimbing wuluh pada formula 1 dengan konsentrasi ekstrak 0,5% dan formula 2 dengan konsentrasi ekstrak 1% memiliki efek antipiretik yang hampir sama, tetapi pada formula 2 memberikan efek daya antipiretik yang lebih tinggi dibanding dengan formula 1.

Saran

Perlu dilakukan uji stabilitas sediaan patch daun belimbing wuluh.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis memberikan ucapan terima kasih kepada Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional yang telah mensupport baik dari pendanaan maupun peminjaman alat-alat uji laboratorium dan LPPM Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional yang telah memfasilitasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Balasubramanian., Narayana N., Senthil K., Vijaya K., Azhagesh, (2012). Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Diclofenac Sodium, *Indian J.Innovations Dev*, 1, 68-73
- Bharkatiya M, Nema R K, & Bhatnagar M. (2010). Designing and characterization of drug free patches for transdermal application, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and drug research*, 2(1), 35-9
- Bindu T. V. L, dkk., (2010). Preparation and Evaluation of Ciprofloxacin Loaded Chitosan-Gelatin Composite Films For Wound Healing Activity, *International Journal of Drug Delivery*, 175
- Fitriyani (2020). Formulasi Transdermal *Patch* Dispersi Padat ketoprofen Sebagai Analgesik Dan Antiinflamasi, *Tesis*, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Gosal, A.T., Queljoe,E., Suoth,E.J. (2020). Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Yang Diinduksi Vaksin DPT, *Jurnal Pharmacon*, 9(3), 342-348
- Hermanto, F.J., dkk., (2019). Evaluasi Sediaan Patch Daun Handeuleum (*Graptophyllum griff* L.) Sebagai Penurun Panas, *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 19(2), 208-217
- Jansen I., Jane W., Henoch A. (2015). Uji Efek Antipiretik Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Yang Diinduksi Vaksin DPT-HB, *Jurnal e-Biomedik*, 3 (1), 470-474.
- Kesumawardhany, B., Mita, S.R. (2016). Pengaruh Penambahan Tween 80 Sebagai Enhancer Dalam Sediaan Transdermal, *Jurnal Farmaka*, 14(2), 112-118
- Kumar, S. D., Sairan, R., Anandadabu, S., Karpagavali., Maheswara, A., dan Narayanan, N. (2012). Formulation and Evaluation Transdermal Patches of Salbutamol , *Res Jour Phar Bio Chem Sci*, 3, 1132-1139
- Lakhani P., Bahl R., and Bafna P., (2015). Transdermal Patches Physiochemical and In vivo Evaluation Methods, *International Journal Of Pharmaceutical Sciences Research*, 6(5), 1826-1836
- Leosis, M.A, Alonso, E.M, Belle, S.H, Squires, R.H. (2013). *Chronic Acetaminophen Exposure Indepediatric Acute Liver Failure*, *Pediatrics*, 131 (3), 740
- Madhulatha, A., dan Naga, T.R., (2013). Formulation and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Patches, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 4(1), 351-362

- Mradu, G., Dalia, B., Arup, M. (2013). Studies of Anti-Inflammatory Antipyretic and Analgesic Effect of Aqueous Extract of Traditional Herbal Drug on Rodents, *J Res Pharm*, 4(3), 113-120
- Nurmesa., Adi, Nurhabibah, Aji Najihudin. (2019). Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik Patch Transdermal Alakloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana tobacum* Linn) dengan Variasi Pilimer dan Asam Oleat, *Jurnal Penelitian Farmasi Herbal*, 2(1), 1-8
- Parivesh, S., Sumeet, D., and Abhishek, D. (2010). Design, Evaluation, Parameters and Marketed Products of transdermal patches: A Review, *J. Pharm. Res.*, 3(2), 235-240
- Puspitasari, A.D., dan Lean, S.P. (2016). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi Terhadap Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura*), *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 13(2), 16-23
- Sharma M. (2019). Transdermal and Intravenous Nano drug Delivery Systems, Present and Future, *Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems*, 499-550
- Shams, M.S, Alam, MI., Ali, a., Sultana, Y., dan Aqil,M. (2010). Pharmacodimic Of a Losartan Transdermal Sistem For Treatment Of Shypertension, *Drug Dev Ind Pharm*, 36(4), 385-392
- Shirsand, S.D., Ladhane G.M, Prathap S, Prakash P. (2012). Design and Evaluation of Matrix Type of Transdermal Patches of Methotrexate, *RGUSH J Pharm Svi*, 2(4), 58-65
- Suwertayasa, I Made Putra., dkk. (2013). Uji Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Tembelekan (*Latana Camara* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Jurnal Farmasi Ilmiah*, 2(3), 46
- Syarifah L. (2010). Efek Antipiretik Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Dengan Demam Yang Diinduksi Vaksin DPT, *Skripsi*, FK Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Wan J, Gong X, Jiang R, Zhang Z, Zhang L. (2013). Antipyretic and Antiinflammatory Effectsof Asiaticoside in Lipopolysaccharidetreated rat Through Up-Regulation of Hemeoxygenase-1, *Phytother Res*, 27(8), 1136-42
- Wardani, V.K., Dwi Saryanti. (2021). Formulasi Transdermal Patch Ekstrak Etanol Biki Pepaya (*Carica Papaya* L.) Dengan Basis Hydroxypropil Metilcellulose (HPMC), *SM ed Jour*, 4(1), 34-44