

**OPTIMASI FORMULA PATCH TRANSDERMAL ANTIOKSIDAN
EKSTRAK DAUN BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.)
DENGAN MATRIKS HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
POLIVINILPIROLIDON**

Optimization Formulation Transdermal Antioxidant Patch of Belimbing Wuluh Leaf
Extract (*Averrhoa bilimbi* L.) With Hydroxylpropyl Methylcellulose and
Polyvinylpyrrolidone Matrix

SKRIPSI



Oleh :

**NURMA ASTRI APRIYANI
4161031**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2020**

PENGESAHAN SKRIPSI

**OPTIMASI FORMULA PATCH TRANSDERMAL ANTIOKSIDAN
EKSTRAK DAUN BELIMBING WULUH (*Averrhoa bilimbi* L.) dengan
Matriks Hidroksipropil Metilselulosa dan
Polivinilpirolidon**

Oleh :


NURMA ASTRI APRIYANI


4161031

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi Sekolah
Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Pada tanggal : 15 September 2020

Mengetahui,
Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional
Ketua Program Studi,

Pembimbing Utama

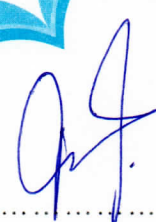

Apt. Dwi Saryanti, S.Farm., M.Sc.


Apt. Lusia Murtisiwi, S.Farm., M.Sc.

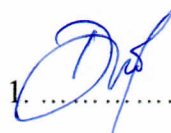
Pembimbing Pendamping

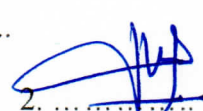

Apt. Novena Yety Lindawati, S.Farm., M.Sc.

Tim Penguji

Ketua : Apt. Diah Pratimasari, S.Farm., M.Sc. 

Anggota :

1. Apt. Dian Puspitasari, S.Farm., M.Sc. 

2. Apt. Dwi Saryanti, S.Farm., M.Sc. 

3. Apt. Novena Yety Lindawati, S. Farm., M. Sc. 

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Hal yang baik akan berbalik begitupun sebaliknya. Jadi pastikan semua yang kita lakukan pada orang lain mengandung unsur yang baik. “

(Dwi Handa)

Skripsi ini penulis persembahkan kepada:

Allah SWT atas segala Nikmat, Rahmat serta Hidayah-Nya sehingga diberikan kelancaran dan kemudahan. Serta Nabi Muhammad SAW yang menjadi panutan umat Muslim dalam beribadah kepad Allah SWT.

Orang Tua serta keluarga dan kerabat dekat saya yang selalu menyebut nama saya dalam setiap doanya, memberikan inspirasi, motivasi, dan sumber daya dalam mengerjakan skripsi dalam Tugas Akhir.

Almamater tercinta : terimakasih STIKES NASIONAL, yang menjadi rumahku untuk menuntut ilmu.

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar keserjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini disebutkan dalam daftar pustaka.

Sukoharjo, 10 Agustus 2020

Peneliti



Nurma Astri Apriyani

PRAKATA

Puji Syukur hadir Allah SWT atas segala kesenangan, rahmat serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul “ Optimasi Formula *Patch Transdermal* Antioksidan Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dengan Matriks Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinilpirolidon” Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi di STIKES Nasional. Penyusunan Skripsi ini tidak lepas dari bimbingan dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terimakasih kepada:

1. Apt. Hartono, S.Si, M.Si. selaku Ketua STIKES Nasional yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk membuat dan mengembangkan Skripsi.
2. Apt. Lusia Murtisiwi, S.Farm, M.Sc. selaku Ketua Prodi S1 Farmasi dan pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat.
3. Apt. Dwi Saryanti, S.Farm, M.Sc. selaku pembimbing utama dalam penyusunan skripsi, Pembimbing yang menerima semua keluhan dan memberikan inspirasi proses penyusunan skripsi.
4. Apt. Novena Yety L, S.Farm, M.Sc. selaku pembimbing kedua dalam penyusunan skripsi. Pembimbing yang selalu sabar, menerima segala keluhan dan memberikan inspirasi dalam proses penyusunan skripsi.
5. Apt. Diah Pratimasari, S.Farm, M.Sc. selaku penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam pelaksanaan skripsi.

6. Apt. Dian Puspitasari, S.Farm, M.Sc. selaku penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam pelaksanaan skripsi.
7. Dosen-dosen prodi S1 Farmasi STIKES Nasional yang telah memberikan ilmu-ilmu dan pengalamannya yang sangat bermanfaat.
8. Orang tua dan semua kakak yang tercinta serta keluarga besar yang selalu menyebut nama saya dalam setiap doanya, memberikan inspirasi, motivasi, bimbingan, sumber semangat dalam mengerjakan skripsi dalam Tugas Akhir.
9. Wibowo A.Md, Petrus Rizky P. A.Md, Ratriadani Trengginas A.Md, selaku laboran skripsi yang selalu siap membantu dalam menyiapkan alat dan bahan untuk penelitian.
10. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2016 angkatan pertama yang telah menjadi keluarga dan menyediakan banyak pengalaman dan pelajaran untuk menjadi pribadi yang lebih baik.
11. Isnaini, Sinta, Vianitta, Indri, Windy, serta sahabat tersayang yang selalu memberikan semangat satu sama lain, selalu memberi dukungan dan hiburan dalam segala hal yang berkaitan dengan kehidupan pribadi penulis.

Penulis yang mendukung Skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran untuk memperbaiki penulis menjadi lebih baik. Penulis berharap semoga Skripsi ini bermanfaat bagi semua pihak.

Sukoharjo, 10 Agustus 2020
Penulis

Nurma Astri Apriyani

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar belakang.....	1
B. Rumusan masalah.....	4
C. Tujuan	4
D. Manfaat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Patch transdermal	6
B. Morfologi bahan patch transdermal	8
C. Tanaman belimbing wuluh.....	13
D. Ekstraksi.....	16
E. <i>Simplex lattice design</i>	17
F. Antioksidan	18
G. Spektrofotometer uv-vis.....	23
H. Landasan teori	24

I. Hipotesis.....	26
J. Kerangka konsep penelitian	27
BAB III. METODE PENELITIAN	28
A. Desain penelitian.....	28
B. Tempat dan waktu penelitian	28
C. Alat dan bahan.....	28
D. Variabel penelitian	29
E. Jalannya penelitian	30
F. Analisis hasil	40
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	42
G. Determinasi tanaman daun belimbing wuluh.....	42
H. Penyiapan sampel daun belimbing wuluh.....	42
I. Ekstraksi daun belimbing wuluh.....	43
J. Penapisan fitokimia ekstrak daun belimbing wuluh	44
K. Optimasi formula ekstrak daun belimbing wuluh.....	48
L. Uji antioksidan patch transdermal ekstrak daun belimbing wuluh..	59
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	69
A. KESIMPULAN	69
B. SARAN	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN.....	78

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Molekul HPMC	8
Gambar 2. Struktur Molekul PVP	10
Gambar 3. Stuktur Molekul Metil Paraben	10
Gambar 4. Struktur Molekul Propilenglikol	11
Gambar 5. Struktur Molekul Etanol.....	12
Gambar 6. Daun Belimbing wuluh	13
Gambar 7. Kerangka Konsep	27
Gambar 8. Alur Penelitian.....	41
Gambar 9. Reaksi uji flavonoid.....	45
Gambar 10 reaksi uji alkaloid.	46
Gambar 11. Reaksi uji saponin.....	47
Gambar 12. Reaksi uji tannin.....	48
Gambar 13. <i>Contour plot</i> pada uji bobot.....	51
Gambar 14. <i>Contour plot</i> pada uji pH.....	53
Gambar 15. <i>Contour plot</i> pada uji ketebalan.....	54
Gambar 16. <i>Contour plot</i> pada uji daya lipat.....	56
Gambar 17. Reaksi pembentukkan radikal ABTS dengan kalium persulfat	60
Gambar 18. Panjang Gelombang Maksimum ABTS	62
Gambar 19. Kurva regresi linier konsentrasi dengan % inhibisi kuersetin.....	64
Gambar 20. Kurva regresi linier konsentrasi dengan % inhibisi sampel	66

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Optimasi Formula Patch Transdermal.....	33
Tabel 2. Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Belimbing Wuluh.....	44
Tabel 3. Hasil uji patch transdermal ekstrak daun belimbing wuluh	50
Tabel 4. Parameter Kriteria Uji Sifat Fisik.....	57
Tabel 5. Nilai Prediksi dan Nilai <i>Desirability</i>	58
Tabel 6. Perbandingan hasil prediksi formula optimum dengan hasil percobaan.....	58
Tabel 7. <i>Operating time</i> larutan ABTS dengan kuerseti.....	61
Tabel 8. Hasil pengukuran absorbansi, % inhibisi dan nilai IC ₅₀ kuersetin.....	64
Tabel 9. Hasil pengukuran absorbansi, % inhibisi dan nilai IC ₅₀ pada sampel	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil dari determinasi daun belimbih wuluh.....	79
Lampiran 2. Preparasi Sampel.....	82
Lampiran 3. Perhitungan Rendemen	83
Lampiran 4. Uji Skrining Fitokimia	84
Lampiran 5. Uji kontrol Kualitas sediaan patch transdermal	85
Lampiran 6. Data Design Expert Formula Optimum	86
Lampiran 7. Data Uji Statistik Verifikasi Formula Optimum	89
Lampiran 8. Perhitungan Penentuan Aktivitas Antioksidan	90
Lampiran 9. Gambar Data Hasil Aktivitas Antioksidan.....	101

ABSTRAK

Ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) memiliki antioksidan yang sangat kuat. Ekstrak daun belimbing wuluh perlu dibuat sediaan yang salah satunya sediaan *patch transdermal* agar penggunaannya mudah, serta tidak lengket dan mudah diaplikasikan pada kulit. Penelitian ini bertujuan untuk dapat mengetahui perbandingan penggunaan matriks HPMC dan PVP yang paling optimal untuk sediaan *patch transdermal*, serta dapat mengetahui potensi aktivitas antioksidan sediaan *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh.

Optimasi formula sediaan *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh dengan konsentrasi 30ppm dengan perbandingan kombinasi HPMC dan PVP yang diperoleh dari *software Design Expert* versi 12 menggunakan *Simplex Lattice Design*. Respon yang digunakan meliputi organoleptis, uji keseragaman bobot, ketebalan, pH, ketahanan lipatan. Verifikasi formula optimum dengan *One Sample T-test* pada SPSS. Uji aktivitas antioksidan pada formula optimum dengan menggunakan ABTS. Operating time pada menit ke 6 dan panjang gelombang maksimal 734 nm dengan menggunakan spektrofotometer uv-vis.

Hasil analisis, didapatkan perbandingan HPMC dan PVP sebesar 0,09 gram : 0,09 gram menghasilkan nilai desirability sebesar 0,976. Nilai uji bobot $0,78 \pm 0,01$, uji pH $6,0 \pm 0$, uji daya lipat $255,00 \pm 0$ dan uji ketebalan $0,23 \pm 0$, pengujian hasil nilai uji bobot antar formula optimal dan prediksi *simplex lattice design* dengan *one sample T-test* menunjukkan berbeda signifikan, sedangkan pada uji pH, ketebalan dan daya lipat menunjukkan tidak berbeda signifikan yang berarti valid. Hasil pengujian antioksidan pada sediaan *patch transdermal* memiliki nilai aktivitas antioksidan dengan rata-rata IC_{50} sebesar $46,43 \pm 0,07$ yang tergolong sangat kuat.

Kata Kunci : *Patch transdermal*, antioksidan, Optimasi, Ekstrak daun belimbing wuluh.

ABSTRACT

Belimbing wuluh leaf extract (*Averrhoa bilimbi* L.) has very strong antioxidants. Wuluh starfruit extract needs to be made into preparations, one of which is a transdermal patch for easy use, and is not sticky and can be easily applied to the skin. This study aims to determine the optimal comparison of the use of HPMC and PVP matrices for transdermal patch preparations, and to determine the potential for antioxidant activity of transdermal patch preparations of starfruit leaf extract.

Optimization of the formula for transdermal patch preparations of belimbing wuluh leaf extract with a concentration of 30ppm with a comparison of the combination of HPMC and PVP obtained from the Design Expert software version 12 using Simplex Lattice Design. The responses used included organoleptic, weight uniformity test, thickness, pH, crease resistance. Verification of the optimum formula with the One Sample T-test on SPSS. Antioxidant activity test on the optimum formula using ABTS. Operating time in the 6th minute and a maximum wavelength of 734 nm using a uv-vis spectrophotometer.

The results of the analysis showed that the ratio of HPMC and PVP was 0.09 grams: 0.09 grams, resulting in a desirability value of 0.976. The weight test value is 0.78 ± 0.01 , the pH test is 6.0 ± 0 , the folding power test is 255.00 ± 0 and the thickness test is 0.23 ± 0 , the test results of the weight test value between the optimal formulas and the prediction of simplex lattice design with One sample T-test showed a significant difference, whereas in the pH test, thickness and folding power showed no significant difference, which means valid. The results of antioxidant testing on transdermal patch preparations had antioxidant activity values with an average IC₅₀ of 46.43 ± 0.07 which was classified as very strong.

Keywords : Transdermal patch, antioxidant, optimization, belimbing wuluh leaf extract.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Radikal bebas adalah suatu senyawa yang harus diproduksi pada proses metabolisme dalam keadaan normal (Hariyatmi, 2004). Protein, lipid, karbohidrat serta asam nukleat dapat dirusak oleh reaktivitas kimia dari radikal bebas (Suirta et al., 2007). Kerusakan yang ditimbulkan dari serangan radikal bebas, seperti kerusakan membran sel, protein, DNA, dan lipid. Kerusakan tersebut dapat menyebabkan timbulnya berbagai macam penyakit degeneratif antara lain katarak, kanker, atherosklerosis, serta proses penuaan dini. Contoh penyakit degeneratif yang paling ditakuti ialah kanker. Penyakit degeneratif ini disebabkan karena antioksidan yang ada di dalam tubuh tidak mampu menetralkan peningkatan konsentrasi radikal bebas (Soekmanto *et al.*, 2007). Resiko terjadinya penyakit degeneratif tersebut dapat dikurangi dengan penggunaan senyawa antioksidan yang mampu menangkap radikal bebas (Amrun et al., 2007).

Antioksidan dapat bersumber dari antioksidan alami dan sintetik. Penggunaan antioksidan sintetik yaitu BHT (*Butylated Hydroxy Toluena*) mulai dibatasi karena dapat menyebabkan keracunan serta karsinogenik pada hewan uji (Rohman et al., 2006). Fungsi utama antioksidan digunakan untuk upaya sebagai memperkecil terjadinya proses oksidasi dari lemak serta minyak, memperkecil terjadinya proses kerusakan dalam makanan, memperpanjang masa pemakaian dalam industri makanan, meningkatkan stabilitas lemak yang terkandung dalam

makanan dan mencegah hilangnya kualitas sensori dan nutrisi. Lipid peroksidasi merupakan salah satu faktor yang cukup berperan dalam kerusakan selama dalam penyimpanan dan pengolahan makanan (Hernani dan Raharjo, 2005).

Penelitian uji fitokimia menunjukkan bahwa daun belimbing wuluh mengandung senyawa tanin, flavonoid dan triterpenoid (Mukhlisoh, Wardatul, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Lidyawati Dan Ruslan (2006) menunjukkan bahwa penapisan fitokimia simplisia dari ekstrak daun belimbing wuluh mengandung flavonoid, saponin, tanin dan steroid/triterpenoid. Flavonoid memiliki efek anti tumor, immunostimulan, analgesik, anti radang (anti inflamasi), anti virus, anti bakteri, anti HIV, anti diare, anti hepatotoksik, anti hiperglikemik dan sebagai vasodilator (Adha, 2009).

Flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol. Keberadaan senyawa fenol yang sebagian besar dalam bentuk glikosida, sehingga membuatnya mudah larut dalam air. Flavonoid merupakan senyawa polar yang mempunyai sejumlah gugus hidroksil yang tak tersuling atau suatu gula, sehingga akan larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetilsulfoksida, dimetilformamida, dan air. Adanya gula yang terikat pada flavonoid cenderung menyebabkan flavonoid lebih mudah larut dalam air dengan demikian campuran pelarut dengan air merupakan pelarut yang lebih baik untuk glikosida. Sebaliknya aglikon yang kurang polar yaitu isoflavon, flavonon, dan flavon serta termetoksilasi cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti eter dan kloroform (Winarsi, 2007). Uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun belimbing wuluh dengan

konsentrasi 30 µg/mL terhadap DPPH menunjukkan bahwa nilai IC₅₀ sebesar 16.99 ppm (Yulianita, 2018)

Patch berkembang pesat dengan memberikan sistem lepas lambat yang baik dengan mempermudah pemakaian dan keuntungan terapi bagi pasien (Williams, 2003). Penggunaan bahan alam yang berbentuk ekstrak mempunyai kekurangan yaitu sulit dalam penggunaannya, pemakaian yang tidak nyaman karena memiliki bau yang tidak sedap dan lengket, sehingga perlu dibuat dalam bentuk sediaan salah satunya ialah *patch*. Sediaan dalam bentuk patch transdermal dapat memberikan pelepasan yang terkendali dan stabil ke dalam tubuh pasien (Rahim *et al*, 2016). Dengan 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, obat yang akan dilepaskan dapat dikontrol, memungkinkan tercapainya konsentrasi tunak di dalam peredaran darah, menghindari *first pass metabolism* serta sediaan ini nyaman digunakan oleh pasien (Barhate *et al.*, 2009).

Untuk mengetahui komposisi sediaan patch yang menghasilkan karakteristik fisik yang optimum perlu dilakukan optimasi salah satunya menggunakan metode optimasi *simpleks lattice design*. Metode *simplex lattice design* (SLD) dapat digunakan untuk optimasi formula pada berbagai jumlah komposisi bahan yang berbeda. Metode ini mempunyai keuntungan praktis dan

cepat karena tidak merupakan penentuan formula dengan coba-coba (*trial and error*) (Asriani, 2015).

HPMC mempunyai karakteristik pengembangan yang lebih baik dibanding polimer lain sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat. PVP dapat meningkatkan pelepasan obat karena pembentukkan pori dan mencegah kristalisasi obat dalam matriks (Bharkatiya *et al.*, 2010). Kedua polimer dibuat dalam sistem matrik kombinasi dengan bermacam – macam perbandingan konsentrasi (Suryani *et al.*, 2019)

Berdasarkan latar belakang diatas maka dilakukan penelitian tentang optimasi formulasi sediaan patch transdermal ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dengan matriks hidroksipropil metilselulosa dan polivinilpirolidon dan uji aktivitas antioksidan.

B. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang ada, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Pada perbandingan berapa matriks hidroksipropil metilselulosa dan polivinilpirolidon yang paling optimal dalam formulasi?
2. Berapa potensi aktivitas antioksidan dari sediaan patch transdermal ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) untuk memberikan efek peredam radikal bebas yang dinyatakan dengan nilai IC_{50} ?

C. Tujuan penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang ada diatas, maka didapatkan tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Dapat mengetahui perbandingan penggunaan matriks hidroksipropil metilselulosa dan polivinilpirolidon yang paling optimal untuk sediaan patch transdermal.
2. Dapat mengetahui potensi aktivitas antioksidan dari sediaan patch transdermal ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) untuk memberikan efek peredam radikal bebas yang dinyatakan dengan nilai IC₅₀.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah dalam optimasi formulasi sediaan patch transdermal ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) serta aktivitas antioksidannya.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratorium mengenai optimasi sediaan *patch transdermal* daun belimbing wuluh (*Averrhoabilimbi L.*) dan uji aktivitas antioksidan.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Obat Tradisional, Laboratorium FTS Padat, dan Laboratorium Kuantitatif Instrumen STIKES Nasional Surakarta. Penelitian dimulai pada bulan Januari sampai Mei 2020.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu timbangan analitik (Acis BC 500), spatula, bejana maserasi, alumunium foil, corong, rotary evaporator (IKA HB 10 basic), cawan porselin, kaca arloji, blender (philips), gelas ukur (pyrex), gelas beker (pyrex), batang pengaduk, penangas air, pipet volume 5 ml, pipet volume 1 ml, pipet tetes, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV mini-1240), kuvet (HELMA), oven, pencetak *patch*, jangka sorong.

2. Bahan

Bahan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu simplisia daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yang diperoleh dari daerah Boyolali, etanol 96%, hidroksipropil metilselulosa (HPMC), Polivinilpirolidon (PVP), PG, metil paraben, etanol pa, serbuk Mg, HCl, pereaksi mayer, pereaksi wagner, pereaksi dragendroff, FeCl 1%, K₂S₂O₈, kuersetin, aquadest, ABTS (2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) dan kain flanel.

D. Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan pada penelitian ini yaitu :

1. Variabel bebas

Perbedaan jumlah komposisi matriks HPMC dan PVP yang digunakan dalam formulasi

2. Variabel tergantung

Hasil uji organoleptis, uji pH, uji keseragaman bobot, uji ketahanan lipatan, dan uji ketebalan serta aktivitas antioksidan sediaan patch transdermal

3. Variabel terkendali

konsentrasi ekstrak daun belimbing wuluh, kualitas

4. Variabel tak terkendali

Kondisi pengujian sediaan patch transdermal ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoabilimbi L.*) dan kondisi uji aktivitas antioksidan.

E. Jalannya Penelitian

1. Determinasi tanaman belimbing wuluh

Tahap pertama dalam penelitian ini adalah memastikan kebenaran tanaman daun belimbing wuluh berkaitan dengan ciri-ciri morfologisnya pada tanaman daun belimbing wuluh. Tanaman belimbing wuluh akan dideterminasi terlebih dahulu di Fakultas Pendidikan Biologi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

2. Persiapan bahan

Daun belimbing wuluh yang berasal dari daerah Ngemplak, Boyolali yang sudah dipanen dilakukan penyortiran kemudian ditimbang 2 kg lalu di cuci dengan air mengalir dan ditiriskan. Daun belimbing wuluh dikeringkan di dalam oven pada suhu 50°C selama 3 hari (A'ayun dan Nikmati 2015). Daun yang telah dikeringkan kemudian diblender lalu diayak dan disimpan di tempat yang kering dan tertutup (Hasim,. Dkk, 2019).

3. Pembuatan serbuk

Daun belimbing wuluh yang sudah kering kemudian dijadikan sediaan serbuk dengan cara diblender. Serbuk diayak menggunakan pengayak, hasil ayakan disimpan dalam wadah kering dan tertutup.

4. Ekstraksi

Metode ekstraksi yang digunakan adalah maserasi dengan perbandingan bahan dan pelarut etanol 96% yaitu 1 : 10. Serbuk daun belimbing wuluh sebanyak 300 gram direndam dengan etanol 96% sebanyak 2250 mL selama 3 hari dan diaduk setiap 1x24 jam. Setelah 3 hari dilakukan penyaringan

menggunakan kain flannel. Filtrat yang diperoleh disimpan dalam wadah yang sesuai. Ampas dimaserasi kembali menggunakan etanol 96% sebanyak 750 mL selama 2 hari. Setelah 2 hari dilakukan penyaringan menggunakan kain flannel. Filtrat yang diperoleh dicampurkan dengan filtrat yang pertama dan dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 40° C dan di atas penangas air sampai diperoleh ekstrak kental (Ibrahim,. dkk, 2014).

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{bobot yang diperoleh}}{\text{bobot bahan awal}} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

5. Penapisan Fitokimia

a. Flavonoid

1 mL ekstrak di tambahkan serbuk magnesium kemudian ditambahkan 2 ml asam klorida 2N. Warna merah hingga merah lembayung menunjukkan adanya senyawa flavonol, flavonone, flavonolol dan dihidroflavonol (Hanani, 2017).

b. Alkaloid

1) Pereaksi Mayer

1 mL ekstrak ditambah HCl 2N ditambah pereaksi mayer. Terbentuknya endapan putih menunjukkan adanya senyawa alkaloid (Aryantini dkk, 2017).

2) Pereaksi wagner

1 mL ekstrak ditambah HCl 2N ditambah pereaksi wagner. Terbentuknya endapan warna coklat menunjukkan adanya senyawa alkaloid (Aryantini dkk, 2017).

3) Pereaksi dragendroff

1 mL ekstrak ditambah HCl 2N ditambah pereaksi dragendroff. Terbentuknya endapan warna jingga menunjukkan adanya senyawa alkaloid (Aryantini,. dkk, 2017).

c. Saponin

1 mL ekstrak tanaman dikocok dengan 2 mL akuadest. Jika timbul busa selama sepuluh menit dan tidak hilang, setinggi 1-10 cm, pada penambahan 1 tetes asam klorida 2 N jika busa tetap stabil maka menunjukkan adanya saponin (Aryantini,. dkk, 2017).

d. Tannin

1 mL ekstrak ditambah 10 mL akuadest lalu disaring dan filtrat ditambahkan 3 tetes FeCl_3 1%. Warna biru tua sampai hitam menunjukkan adanya tannin (Aryantini,. dkk, 2017).

6. Optimasi formula

a. Optimasi Formula *Patch Transdermal*

Langkah dalam melakukan optimasi menggunakan metode *Simplex Lattice Design*, pertama menentukan komponen yang akan dioptimasi menggunakan aplikasi *Design Expert* versi 12 dan menentukan jumlah komponen yang akan dioptimasi.

Dari aplikasi *simplex lattice design* didapatkan hasil optimasi dari matriks HPMC dan PVP sebagai berikut :

Tabel 1. Formula *Patch Transdermal* Ekstrak Daun Belimbing Wuluh

Bahan	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7	Run 8
Ekstrak daun belimbing wuluh (mg)	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
HPMC (g)	0,045	0,18	0,09	0,18	0	0,135	0,09	0
PVP (g)	0,135	0	0,09	0	0,18	0,045	0,09	0,18
Metil paraben (g)	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
Propilen glikol (mL)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Etanol (mL)	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Aquadest ad (mL)	3	3	3	3	3	3	3	3

b. Pembuatan *patch transdermal*

Ekstrak dilarutkan dengan 0,5 mL *aquadest* dan etanol 1 mL (campuran 1). Basis HPMC dan PVP dikembangkan dengan *aquadest* yang tersisa (campuran 2). Pada wadah yang berbeda metil paraben dilarutkan dalam Propilen glikol (campuran 3). Campuran 1 kemudian ditambahkan ke dalam campuran 2, digerus hingga homogen. Dimasukkan campuran 3 dan digerus hingga homogen. Etanol ditambahkan ke dalam campuran tersebut dan digerus hingga homogen. Dituang ke cawan petri sebanyak 3 g. Dioven pada suhu 50°C, *Patch* dilepas dari cetakan dan disimpan dalam wadah tertutup (Nurfutriani,., dkk, 2015).

c. Penentuan formula optimum *patch transdermal*

Penentuan formula optimum *patch transdermal* dilakukan uji fisik dari masing-masing formula patch. Uji fisik yang dilakukan yaitu uji pH, uji ketebalan, uji bobot, dan uji ketahanan lipatan. pH *patch transdermal* yang baik yaitu 4-6. Nilai ketahanan lipatan *patch transdermal* yang baik yaitu > 200 lipatan.

Nilai uji fisik yang didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam aplikasi *simplex lattice design* versi 12. Didapatkan suatu nilai superimposed dan didapatkan saran dari nilai yang optimal (*desirability*) yaitu mendekati 1.

7. Verifikasi formula optimal *patch*

Verifikasi dilakukan untuk membuktikan antara prediksi dari *software Design Expert* versi 12 dengan hasil pengujian terhadap formulasi yang dilakukan benar atau tidak. Verifikasi dilakukan dengan membuat formula sebanyak 3 kali replikasi dan dilakukan pengujian terhadap sifat fisik sediaan *patch* yang meliputi uji pH, uji ketebalan, uji keseragaman bobot, uji ketahanan lipatan.

8. Evaluasi *patch*

a. Pengamatan organoleptis

Pengamatan organoleptis merupakan uji awal sediaan yang telah dibuat. Pengamatan organoleptis dilakukan dengan mengamati tampilan, warna, konsistensi dan bau (Jhawar, 2013).

b. Uji Ketebalan

Uji ketebalan dilakukan dengan mengukur matriks *patch* menggunakan mikrometer digital dengan tiga kali pengulangan dan pada tiga titik berbeda kemudian diambil rata-ratanya (Jhawat, 2013).

$$\text{Ketebalan } patch = \frac{\text{ketebalan 1} + \text{ketebalan 2} + \text{ketebalan 3}}{3} \dots\dots\dots (4)$$

c. Uji pH

Matriks *patch* dipotong menjadi ukuran 1x1 cm² kemudian dimasukkan ke dalam 1 mL air suling pada suhu ruangan. Pengukuran pH dilakukan dengan menempelkan universal pH pada permukaan matriks *patch* yang telah mengembang selama 1 menit, kemudian pH dicatat. pH *patch* yang baik yaitu 4 – 6 (Nurwaini, 2009).

d. Uji bobot

Uji bobot *patch* dapat dilakukan dengan menimbang masing-masing tiga *patch* untuk setiap formula kemudian dirata-rata. 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; Prabakara dkk., 2010).

e. Uji ketahanan lipatan

Uji ketahanan lipatan *patch* dilakukan dengan cara melipat film berkali-kali pada tempat yang sama sampai film tersebut patah. Jumlah lipatan yang telah dilakukan dianggap sebagai nilai ketahanan lipatan

(Parivesh, 2010). Nilai ketahanan lipatan film matriks yang baik ialah lebih dari 200 kali pelipatan (Nisa, 2016).

9. Uji antioksidan

a. Pembuatan larutan kuersetin

1) Larutan Stok Kuersetin

Larutan stok 1000 ppm disiapkan dengan menimbang 25 mg kuersetin dan dilarutkan dengan etanol volume akhir dicukupkan hingga 25 ml labu ukur.

2) Larutan baku kuersetin

Larutan stok dipipet sebanyak 1 mL dan dicukupkan volumenya sampai 10 mL dengan etanol sehingga diperoleh konsentrasi 100 ppm.

b. Pembuatan larutan kontrol ABTS

1) Larutan a : Ditimbang 7,1015 mg ABTS, dilarutkan dalam 5 ml aquadest. Diinkubasi selama 12 jam

2) Larutan b : Ditimbang 3,5 mg $K_2S_2O_8$, dilarutkan dalam 5 ml aquadest. Diinkubasi selama 12 jam

3) Larutan a dan b dicampur dalam ruang gelap dan cukupkan volumenya dengan etanol sampai 25 ml.

4) Larutan blangko : Kalium persulfat sebanyak 5mL ditambahkan dengan 5mL akuades, diinkubasi dalam ruang gelap.

c. Penentuan *Operating Time (OT)*

Dalam labu ukur 5 mL dimasukkan larutan kontrol ABTS 1 mL dan larutan kuersetin 10 ppm (diambil 0,5mL larutan baku kuersetin 100ppm,

kemudian dicukupkan sampai 5mL dengan etanol p.a) sebanyak 1,0 mL kemudian ditambah dengan etanol p.a hingga tanda batas. Larutan dibaca serapannya dengan menggunakan spektrofotometer visible pada panjang gelombang maksimum 734 nm tiap satu menit selama 20menit (Andrison, 2016). Hasil *Operating Time* diperoleh menit ke-6, 7, 8. Pada *OT* teoritis pada menit ke-6.

d. Pengukuran Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Dalam labu ukur 10 ml dimasukkan larutan ABTS sebanyak 1,0 ml dan ditambahkan dengan etanol p.a hingga tanda batas. Didiamkan selama *OT*. Larutan diukur serapannya pada panjang gelombang 743nm.

e. Pengukuran Aktivitas Antioksidan

1) Pengukuran serapan larutan kontrol ABTS

Larutan kontrol ABTS dipipet sebanyak 1 mL dan dicukupkan volumenya sampai 5 mL dengan etanol pro analis dalam labu terukur. Larutan kemudian diukur dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 734 nm.

2) Pengukuran aktivitas pengikatan radikal bebas Kuersetin dengan Metode ABTS

Dari larutan standar kuersetin 100 ppm, kemudian dibuat beberapa konsentrasi yaitu 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 14 ppm, 16ppm, 18ppm, dan 20ppm atau masing-masing dipipet 0,3 mL, 0,4 mL, 0,5 mL, 0,6 mL, 0,7 mL, 0,8mL, 0,9mL, 1mL, kemudian campuran ditambah 1 ml larutan ABTS lalu dicukupkan volumenya sampai 5 ml

dengan etanol pro analis. Campuran dihomogenkan dan diinkubasi selama 6 menit dan diukur serapan dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 734 nm.

3) Pengukuran aktivitas pengikatan radikal bebas *patch transdermal* dengan Metode ABTS

Patch transdermal dipotong dan ditimbang sebanyak 50 mg dilarutkan dalam etanol pro analisis hingga 50 ml (1000 ppm) kemudian disaring menggunakan kertas saring. Larutan stok sampel *patch transdermal* 1000 ppm dipipet masing-masing 0,1 mL, 0,2mL, 0,3mL, 0,4mL, dan 0,5mL. Campuran ditambah 1 ml larutan ABTS lalu dicukupkan volumenya sampai 10 ml dengan etanol pro analis sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 10 ppm, 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm dan 50 ppm. Selanjutnya dihomogenkan dan diinkubasi selama 6 menit, lalu diukur serapan dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 734 nm.

f. Penentuan aktivitas antioksidan

Hasil uji penangkal bebas metode ABTS pada ekstrak daun belimbing wuluh dipaparkan sebagai hasil penelitian, sehingga didapat jumlah persen penangkal antioksidan dihitung menggunakan rumus (Cholisoh, 2008).

$$\% \text{ Inhibisi} = \frac{\text{Absorbansi radikal ABTS} - \text{absorbansi radikal sisa}}{\text{absorbansi radikal ABTS}} \times 100\% \dots\dots\dots (6)$$

g. Perhitungan nilai IC₅₀

Perhitungan nilai IC₅₀ menggambarkan konsentrasi larutan uji yang dapat menangkal radikal bebas sebesar 50 % melalui persamaan garis regresi linier yang menyatakan hubungan antara konsentrasi larutan uji (x) dengan % inhibisi (y). Persamaan regresi linier $Y = Bx + A$ yang diperoleh dari mencari nilai IC₅₀ dengan Y adalah % inhibisi sebesar 50% dan x adalah konsentrasi (Molyneux, 2004).

Perhitungan IC₅₀ dapat dituliskan dengan cara mengubah $Y = 50$

$$Y = Bx + A$$

$$50 = Bx + A$$

$$X = \frac{50-A}{B} = IC_{50}$$

h. Presisi

Data penetapan kadar tiap pengulangan pada sediaan dihitung nilai koefisien variasi. *Koefisien variasi (KV)* digunakan untuk mengetahui kesesuaian analisis satu dengan hasil analisis lain dari suatu seri pengukuran yang diperoleh dari sampling acak secara berulang dari sampel. *Koefisien variasi* yang baik adalah kurang dari 2% (Harmita, 2004).

$$KV = \frac{\text{Standar Deviasi (SD)}}{\text{Rata-rata kadar sampel}} \times 100 \% \dots\dots\dots (7)$$

F. Analisis Hasil

1. Optimasi formula *patch transdermal*

Analisis data dilakukan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* menggunakan *software Design Expert* versi 12 yang selanjutnya diketahui formula sediaan *patch transdermal* yang paling optimal.

2. Verifikasi

Formula yang optimal kemudian dilakukan verifikasi dan dipaparkan secara *one sample T-test*.

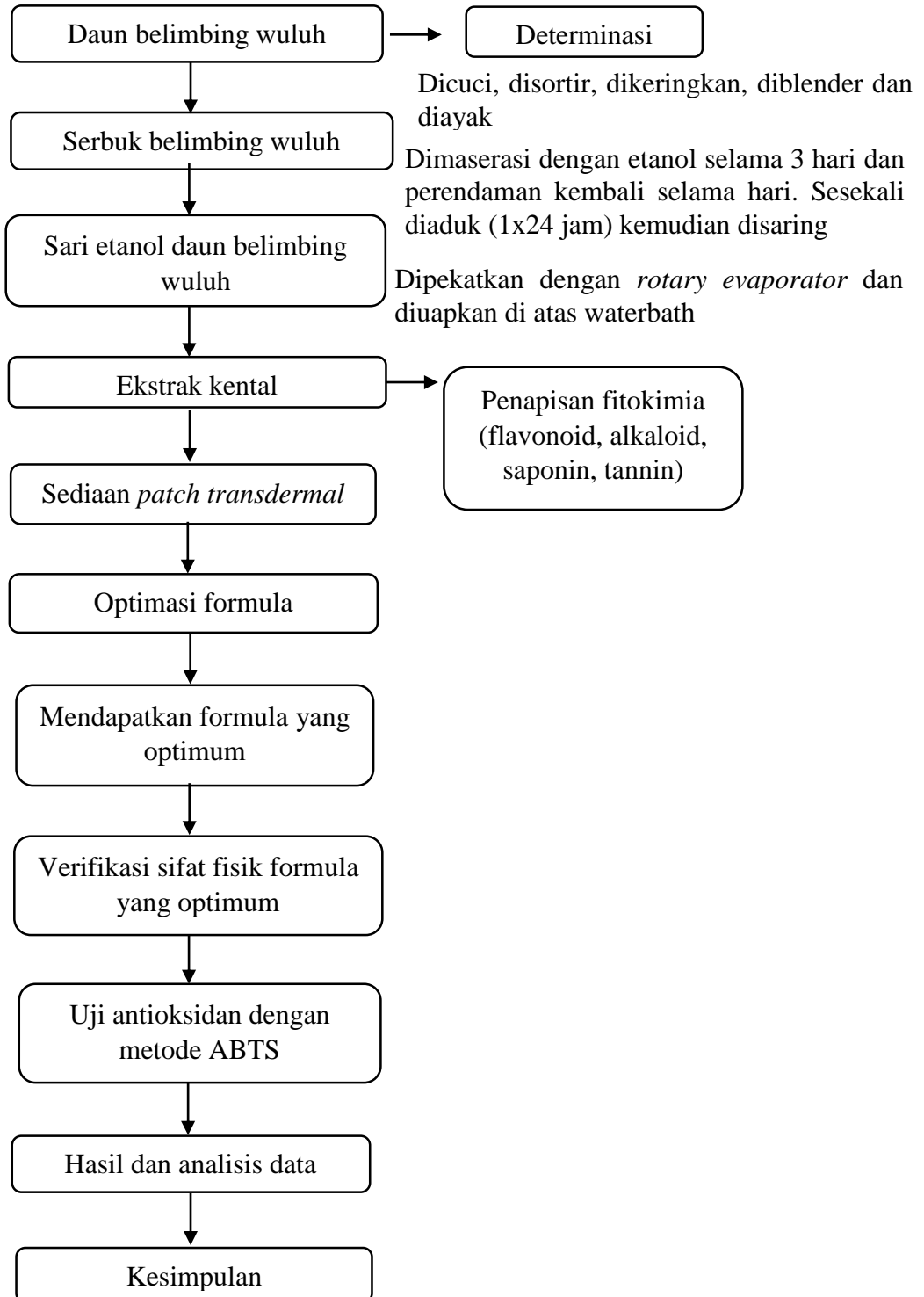
3. Kategori antioksidan

Antioksidan sangat kuat jika nilai $IC_{50} < 50 \mu\text{g/ml}$, kuat jika $IC_{50} 50-100 \mu\text{g/ml}$, sedang jika nilai $IC_{50} 100-150 \mu\text{g/ml}$ dan lemah jika $IC_{50} 151-200 \mu\text{g/ml}$.

4. Presisi

Koefisien variasi yang baik adalah kurang dari 2%.

G. Alur Penelitian



Gambar 8. Alur penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Perbandingan matriks hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinilpirolidon yang memiliki potensi untuk menghasilkan sediaan patch transdermal yang memenuhi kualitas fisik dengan metode *Simplex Latice Design* adalah 0,09 gram : 0,09 gram.
2. Sediaan patch transdermal ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) yang memiliki potensi aktivits antiradikal dengan rata-rata IC_{50} sebesar 46,4375 \pm 0,0715 yang tergolong sangat kuat.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai optimasi patch transdermal dengan fraksi daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam uji aktivitas antioksidasi pada ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dengan melakukan penetapan kadar flavonoid.

DAFTAR PUSTAKA

- Adha, Andi Citra. (2009). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Alpukat (Persea Americana Mill.) Terhadap Aktivitas Diuretik Tikus Putih Jantan Sprague Dawley*. Fakultas Kedokteran hewan, Insitut Pertanian Bogor.
- Abdi Redha, 2010. *Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis jurnal*, Pontianak: Politeknik Negeri Pontianak.
- Agus, Rianto. 2011. *Buku Ajar Metodologi Penelitian*. Jakarta: EGC.
- Amic D, Dusanka DA, Beslo D, Trinasjtic.2003. *Structure-radikal scavengingactivity relationship of flavonoids*.Crotia Chem Acta 76:55-61.
- Amrun, M., Umiyah, & Umayah, E., 2007. *Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air Dan Ekstrak Metanol Beberapa Varian Buah Kenitu (Chrysophyllum cainito L.) dari daerah Jember*. Berk. Penel. Hayati 2007;13:45-50.
- Anjar Purba Asmara, 2017. Uji Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Dalam Ekstrak Metanol Bunga Turi Merah (*Sesbania grandiflora* L. Pers). Aceh : Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Ar-Raniry.
- Arland. 2006. IPTEK OBAT. *Belimbing Wuluh*. Penerbit Erlangga. Jakarta.
- Aryantini, Dyah,. dkk, 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi Aktif Terstandar Flavonoid Dari Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L), *Jurnal Wiyata*, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata.
- Asriani W., 2015, Formulasi Dan Evaluasi Karakteristik Fisik Matriks *Patch* Transdermal Nanopartikel Teofilin Dengan Kombinasi Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa Dan Etil Selulosa, *Skripsi*, Universitas Halu Oleo, Kendari.
- Aziz, T., A.B. Rumapea, F.V. Sitorus. 2009. Pengaruh Pelarut Heksana Dan Etanol, Waktu Ekstraksi Terhadap Hasil Ekstraksi Minyak Coklat. *Jurnal Teknik Kimia*. No. 2. Vol. 16.
- Azwin Apriandi,2011. Aktivitas Antioksidan dan Komponen Bioaktif Keong Ipong-Ipong (*Fasciolariasalmo*), *skripsi*. Bogor : Institut Pertanian Bogor.
- Barhate, A.L., Shinde, S.N., Sali, S.M., Ingale, D.K., Choudari, V. P. and Kuchekar, B. S. 2009, Fabrication of Controlled Release Metoprolol Succinate Matrix Tablet: Influence of Some Hydrophilic Polymers on the Release Rate and In Vitro Evaluation, *International Journal Pharmacy World Reseach*, 1(2): 1-15.

- Beti Pudyastuti, Akhmad Kharis N, Sudiby Martono. 2014. Formulasi Transdermal Pentagamavunon-0 dengan kombinasi polimer PVP-K30 dan HPMC. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, hlm. 44-49 ISSN : 1693-5683.
- Bharkatiya, M., R.K. Nema, and M. Bhatnagar. 2010. Designing and Characterization of Drug Free Patches for Transdermal Application. *International Journal of Pharmaceutical Science and Drug Research*. 2(1): 35-39.
- Binawati, D. K. & Amilah, S. (2013). *Effect of cherry leaf (Muntinga calabura) bioinsecticides extract towards mortality of worm soil (Agrotis ipsilon) and armyworm (Spodoptera exiqua) on plant leek (Allium fistolum)*. Wahana, 61(2),51-57.
- Bolton, S.. 1997. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications*, 3 rd Ed,610-619, Marcel Dekker Inc., New York.
- Buxton,. R, 2007, *Design Expert 7: Introduction*, Mathematics Learning Support Centre .
- Cholisoh Z., Utami W., 2008, Aktifitas Penangkap Radikal Ekstrak Ethanol 70% Biji Jengkol (*Archidendron jiringa*), *PHARMACON*, Vol. 9, No. 1, Juni 2008, 33–40.
- Dachriyanus. (2004). *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. Cetakan I. Padang: Andalas University Press. Hal. 39.
- Depkes RI. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Jakarta: Departemen RI.
- Depkes RI, 2006, *Pedoman Penggunaan Obat Bebas dan Obat Bebas terbatas*, Direktorat Bina Farmasis Komunitas dan Klinik Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Depkes RI.
- Fadillah, Haris. 2014. *Optimasi Sabun Cair Antibakteri Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Merah (Zingiber officinale Rosc. Var. Rubrum) Variasi Virgin Coconut Oil (VCO) Dan Kalium Hidroksida (KOH) Menggunakan Simplex Lattice Design*. Pontianak : Universitas Tanjungpura.
- Faharani, G. B. 2009, *Uji Aktifitas Antibakteri Daun belimbing Wuluh Terhadap Bakteri Streptococcus Aureus Dan Echeria Coli secara Bioautografi*. Jakarta: Universitas Indonesia.

- Fajriah Sofa, dkk. 2007. *Isolasi Senyawa Antioksidan dari Ekstrak Etil Asetat Daun Benalu Dendrophthoe Pentandra L. Miq yang Tumbuh Pada Inang Lobi-lobi*. Jurnal Kimia Indonesia , Vol. 2 (1), 2007, h. 17-20
- Fitriyanti Jumaetri Sami, Sitti Rahimah. 2015. UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK METANOL BUNGA BROKOLI (*Brassica oleracea L. var. Italica*) DENGAN METODE DPPH (2,2 diphenyl-1-picrylhydrazyl) dan METODE ABTS(2,2 azinobis (3-etilbenzotiazolin)-6-asam sulfonat), *Jurnal Fitofarmaka Indonesia, Vol. 2 No.2*.
- Hanani, E. 2017. Analisis Fitokimia. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Hanna M.Rumagit, Max R.J. Runtuwene, Sri Sudewi. 2015. UJI FITOKIMIA DAN UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DARI EKSTRAK ETANOL SPONS *Lamellodysidea herbacea*. PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi –UNSRAT Vol. 4 No. 3 Agustus 2015 ISSN 2302 -2493.
- Hariyatmi, 2004, Kemampuan Vitamin E Sebagai Antioksidan Terhadap Radikal Bebas Pada Lanjut Usia, *Journal MIPA*, Vol. 14, No. 1, 52 - 60.
- Harmita, 2004, *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya*, Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta.
- Hasim., dkk, 2019, Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi, *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan* 8 (3), Bogor: ITB.
- Hernani dan Raharjo, M., 2005. *Tanaman Berkhasiat Antioksidan*, Cetakan I, Penebar Swadaya, Jakarta, Hal 3, 9, 11, 16-17.
- Hery Winarsi. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: Kanisius
- Hidayat, Estiti B. 1995. *Anatomi Tumbuhan Berbiji*. Bandung: Penerbit ITB.
- Ibrahim, M. Y., Hashim, N. M., Mariod A. A., Mohan, S., Abdulla, M. A., Abdelwahab, S. I. dan Arbab, I. A., 2014, A-Mangostin From *Garcinia mangostana* Linn: An Updated Review of Its Pharmacological Properties, *Arabian Jour of Chemistry*, p. 1-13.
- Jhawat, V.C., Saini V., Kamboj S., & Maggon N., 2013, Transdermal drug delivery system : approaches and advancements in drug absorvtion through skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 20(1): 47-56.
- Karadag, A. Ozcelik, B., Saner, S. 2009. Review of Methods to Determine Antioxidant Capacities [*Jurnal*], *Food Analytical Methods* Vol. 2. 41-60 hal.

- Karim, K.; Jura M.R.; Sabang, S. M.: Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Paitan Kebo (*Euphorbia hirta L.*).*J. Akad. Kim.* 2015, 56-63.
- Khopkar.S.M. 2010. *Konsep dasar Kimia Analitik*.UIP: Jakarta
- Kresnanugraha, Y. 2012. Uji penghambatan aktivitas enzim xantin oksidase dari ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan identifikasi golongan senyawa dari fraksi aktif. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Indonesia. Jakarta
- Latif Z, & Gray AI, editors. *Natural Products Isolation*. 2nd ed. Totowa (NewJersey). Humana Press Inc. 18: 6-10.
- Lidyawati, Sukrasno, Ruslan, K., 2006, Karakteristik Simplisia dari Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi l*), *Penelitian Obat Bahan Alam Sekolah Farmasi ITB Bandung*.
- Lie Jin,dkk,2012. *Phenolic Compound and Antioxidan Activity of Bulb Extract of Six Liliium Species Native to China, Molecules*
- Loden, M., 2009, Hydrating Substances, in Barel, A. O., Paye, M., and Maibach, H. I., *Handbook of Cosmetics Science and Technology, Third Edition, Informa Healthcare USA, New York, 107 – 116*
- Macfudzoh, Putri Avnita., Muhammad, Nurul A., Leliana, S.D.P. 2014. *Efektivitas Ekstrak Daun Belimbing Wuluh Sebagai Bahan Inhibitor Korosi Pada Kawat Ortodontisi*. Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Jember
- Mario Parikesit. 2011. *Khasiat dan manfaat buah belimbing wuluh*. Surabaya : *Stomata*. h.1-8 ; 67-68.
- Molyneux, P. 2004. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarinn Journal Science Technology*, 26(2):211- 219.
- Muchtadi, & Dedy. (2013). Antioksidan dan Kiat Sehat di Usia Produktif. Bandung: Alfabeta.*
- Mukhlisoh, W, 2010, Pengaruh Ekstrak Tunggal dan Gabungan Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi Linn*) terhadap Efektivitas Antibakteri secara In Vitro, *Skripsi*, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Mukriani, 2014. Ekstaksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*, 7(2): 36-367.

- Nisa., Dkk, 2016, Formulasi Patch Kosmetik Lendir Bekicot (*Achatina fulicaria*) Dengan Polimer Kitosan dan Berbagai Variasi Amilum, *Jurnal Ilmiah Manuntung*.
- Nuria, MC., Faizatun, A., Sumantri, 2009. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas L.*). *Jurnal ilmu pertanian*. 5(2): 26-37.
- Nurfitriani, W. 2015, Optimasi konsentrasi basis HPMC pada formula patch ekstrak etanol biji Pinang (*Areca Catechu L.*), *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran Untan*, 3(1): 1-8.
- Nurwaini,S.,et al. 2009 PHARMACON,Vol. 10, No. 2, (57-63).
- Okta Dwiana Rizqa. 2010. Standardisasi Simplisia Daun *Justicia gendarussa* Burm f. Dari Berbagai Tempat Tumbuh. Skripsi. Surabaya : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- 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.
- Patel, D.P., Setty, C.M., Mistry., G.N., Patel , L.S., Patel, T.J., Mistry, P.C., Rana, A.K., Patel, P.K., dan Mishra, R.S., 2009. Development and Evaluation of Ethyl Cellulose-Based Transdermal Films of Furosemide for Improved In Vitro Skin Permeation, *Pharm. Sci. Tech.*, 10(2): 437-442.
- Pratiwi. 2006. *Biologi*. Erlangga. Jakarta
- Putri, WS., Waditariani, NK., Larasati, LP, 2013. Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Manggis, *Artikel Ilmiah*, Bali : Universitas Udayana.
- Qurrotu A'yunin Lathifah. *Uji Efektifitas Ekstrak Kasar Senyawa Antibakteri pada Buah Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi l.) dengan Variasi Pelarut*. (Malang: Universitas Islam Negeri Malang. 2008), hal. 7-8.
- Rahim, Farida., dkk, 2016, Formulasi Sediaan Patch Transdermal Dari Rimpang Rumput Teki Untuk Pengobatan Nyeri Sendi Pada Tikus Putih Jantan, *Scenia Vol. 6 No. 1*, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Perintis Padang, Padang.
- Rani S., Kamal S., Navneet S., and Pooja M. 2011. Transdermal Patches a Successful Tool in Transdermal Drug Delivery System: An Overview. *Pelagia Research Library*. 2(5): 17-29.

- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Panal, A., Yang, M., Rice-Evans, C. (1999). *Antioxidant Acitivity Applying an Improved ABTS*.
- Richard Andrison Sadeli, 2016. UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DENGAN METODE DPPH(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl)EKSTRAK BROMELAIN BUAHNANAS(*Ananas comosus* (L.) Merr.). skripsi. Yogyakarta : FAKULTAS FARMASIUNIVERSITAS SANATA DHARMA
- Riska,. dkk, 2005. *Penetapan Kadar Abu*, IPB: Bogor.
- Rohdiana, D. 2001. Aktivitas Daya Tangkap Radikal Polifenol dalam Daun Teh. *Majalah Jurnal Indonesia* : 53-58
- Rohman, A., Riyanto, S., dan Utari, D., 2006, Antioxidant activities, total phenolic and flavonoid contents of ethyl acetate extract of Mengkudu (*Morinda citrifolia*, L) fruit and its fractions, *Majalah Farmasi Indonesia* 17, 136-142.
- Rowe, R.C., P. J. Sheskey, M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Pharmaceutical Press: USA.
- Shalaby, E. A., & Shanab, S. M., 2013., Comparison of DPPH and ABTS Assays for Determining Antioxidant Potential of Water and Methanol Extracts of *Spirulina platensis*. *Indian Journal of Geo- Marine Science*. 42(5), 556-564
- Sarker S.D., Latif Z., dan Gray A.I., 2006, *Nat-ural products isolation*. In: Sarker SD.
- Sastrohamidjojo, H. 1985. *Kromatografi*. Edisi Pertama. Cetakan Pertama. Penerbit Liberty. Yogyakarta.
- Sayuti, K.; Rina Yenrina, 2015. *Antioksidan Alami dan Sintetik*; Andalas Univesity Press: Padang.
- Setyawan, E.I., Pratama, P.Y.A., Budiputra, D.K. 2012. OPTIMASI FORMULA MATRIKS *PATCH* KETOPROFEN TRANSDERMAL MENGGUNAKAN KOMBINASI ASAM OLEAT DAN MINYAK ATSIRI BUNGA CEMPAKA PUTIH (*Michelia alba*) SEBAGAI *PERMEATION ENHANCER*. Jimbaran-Bali : Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana.
- Soekmanto, A., Hapsari, Y., dan Simanjuntak, P. 2007. Kandungan antioksidan pada beberapa bagian tanaman mahkota dewa, *Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl. (Thymelaceae). *Biodiversitas*, 8(2): 92-95.

- Suhendi,A. et al. 2011. ISOLASI DAN IDENTIFIKASI FLAVONOID DARI DAUN DEWANDARU (*Eugenia uniflora* L.) . PHARMACON, Vol. 12, No. 2. (73-81).
- Suirta, I. W., Puspawati, N. M., & Gurniati, N. K., 2007, Isolasi & Identifikasi Senyawa Aktif Larvasida dari Biji Nimba (*Azadirachta indica* A. Juss) Terhadap Larva Nyamuk Demam Berdarah (*Aedes aegypti*), *Jurnal Kimia*, 1 (2), 47-54.
- Supreetha S, Mannur S, Simon SP, Jain J, Tikare S, Mahuli A. *Antifungal Activity of Ginger Extract on Candida Albicans: An In-vitro Study*. *J Dent Sci and Res*. 2011; 2(2): 18-21.
- Suryani, Wa Ode Sitti Musnina, Aisyah Shaliha Anto. 2019. Optimasi Formula Matriks Patch Transdermal Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD). *harmauho* Volume 3, No. 1, Hal. 26-32 *Majalah Farmasi, Sains, dan Kesehatan* ISSN 2442-9791
- T. Sathiskumar , m. Sampath, s. V. Sivachandran, s. Shanmugam and p. Rajasekaran. 2008. *Optimal process for the extraction and identification of flavonoids from the leaves of Polyalthia longifolia using L16 Orthogonal design of experiment*. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 3(4): 736-745.
- Triyem, 2010. Aktivitas Antioksidan dari Kulit Batang Manggis Hutan (*Garcinia cf. bancana* Miq), *tesis*, Jakarta: Universitas Indonesia.
- Venkatraman, S., Davar, N., Chester, A., and Kleiner, L. 2002. An Overview of Controlled Release System in Wise, D.L. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker, Inc. p.445-52.
- Winarsi,. Hery, 2007, *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*, Yogyakarta: Kanisius.
- Wijayakusuma, H, dan Dalimarta. 2006. *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Darah Tinggi*. Jakarta: Swadaya.
- William, A.C., 2003, *Transdermal and Topical Drug Delivery*, *Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association*, London, 1-10,51-52
- Wiratmaja, I Gede, dkk. 2011. Pembuatan Etanol Generasi Kedua Dengan Memanfaatkan Limbah Rumput Laut *Eucheuma Cottonii* Sebagai Bahan Baku. *Jurnal Ilmiah Teknik Mesin* Vol. 5 No.1. April 2011 (75-84).

Wulan Agustina, Nurhamidah, Dewi Handayani. 2017. SKRINING FITOKIMIA DAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN BEBERAPA FRAKSI DARI KULIT BATANG JARAK (*Ricinus communis* L.). ALOTROP Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia. 2017 :1(2) : 117-122 ISSN 2252-8075. Bengkulu : Pendidikan Kimia, Jurusan PMIPA FKIP, Univeristas Bengkulu

Wulan Nur Aprilianti, 2010, Penentuan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Beras Merah dan Beras Hitam dan Produk Olahannya Berupa Nasi. *Skripsi*, Bandung: Program Strata Satu Universitas Pendidikan Indonesia.

Yulianita, A.,Y, 2018, Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Bogor.