

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

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

**SKRIPSI**



Oleh :

**ISNAINI NURUL KHOTIMAH  
4161025**

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

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

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

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana  
Farmasi (S. Farm) pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu  
Kesehatan Nasional di Surakarta**

**Oleh :**

**ISNAINI NURUL KHOTIMAH  
4161025**

**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 ETIL SELULOSA DAN  
POLIVINILPIROLIDON**

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

Oleh :

**ISNAINI NURUL KHOTIMAH**

**4161025**

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi Sekolah  
Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Pada tanggal : 14 September 2020

**Pembimbing Utama**

Mengetahui,

Program Studi S1 Farmasi

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional

**Ketua Program Studi,**

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

**Pembimbing Pendamping**

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

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

*Don't stop when you tired. Stop when you done (Gustafode)*

*Takut Gagal Bukan Alasan Untuk Tidak Mencoba Sesuatu (Frederick  
Smith)*

*Jika Bisa Diimpikan Berarti Bisa Diwujudkan (Walt Disney)*

*Pertama-tama puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT  
atas segala Nikmat, Rahmat serta Hidayah-Nya. Skripsi ini*

*dipersembahkan untuk:*

*Ayah dan Ibu tercinta serta keluarga dan kerabat dekat saya  
yang selalu menyebut nama saya dalam setiap doanya, memberikan  
inspirasi, motivasi dan sumber daya dalam mengerjakan skripsi.*

*Almamater tercinta, STIKES NASIONAL SURAKARTA yang menjadi  
tempatku untuk menimba ilmu*

## HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar sarjana 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

Penulis



(Isnaini Nurul Khotimah)

## PRAKATA

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala 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 Etil Selulosa Dan Polivinilpirolidon”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi di STIKES Nasional.

Penyusunan skripsi ini berdasarkan pemeriksaan yang dilakukan di Laboratorium tidak lepas dari bimbingan dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terimakasih kepada:

1. apt. Hartono, S.Si, M.Sc selaku Ketua STIKES Nasional yang memberikan kesempatan kepada penulis untuk membuat dan mengembangkan skripsi.
2. apt. Lusia Murtisiwi S.Farm, M.Sc selaku Ketua Prodi STIKES Nasional dan pembimbing akademik yang memberikan ilmu yang bermanfaat.
3. apt. Dwi Saryanti, S.Farm, M.Sc selaku pembimbing utama dalam penyusunan skripsi yang sabar dan memberikan semangat dalam proses penyusunan skripsi.
4. apt. Novena Yety L, S.Farm, M.Sc selaku pembimbing kedua yang sabar dan memberikan semangat dalam 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. Wibowo., A.Md, Ratriadani Trengginas., A.Md dan Petrus Rizky P., A.Md selaku laboran skripsi yang selalu meluangkan waktu untuk mempersiapkan segala alat dan bahan untuk penelitian.
9. Bapak, Ibu, kedua kakak tercinta dan keponakan tersayang serta keluarga besar yang selalu menyebut memberikan inspirasi, motivasi dan sumber semangat dalam mengerjakan skripsi.
10. Mas Kito, Sisi, Gembul, Oyeng, Bubu, Boba dan semua kitty ku tercinta yang senantiasa sabar mendengarkan keluh kesah, menemani, memberikan motivasi, semangat dan hiburan dalam menyelesaikan skripsi maupun yang berkaitan dengan kehidupan pribadi penulis.
11. Sinta, Vianitta, Nurma, Indri yang selalu menghibur, membantu dan memberikan semangat untuk menyelesaikan skripsi.

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

Isnaini Nurul Khotimah

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN SAMPUL DALAM.....</b>	<b>ii</b>
<b>PENGESAHAN SKRIPSI.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>	<b>v</b>
<b>PRAKATA .....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xiii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xiv</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan .....	5
D. Manfaat .....	5
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
A. <i>Patch Transdermal</i> .....	6
B. Morfologi Bahan Patch Transdermal.....	8
C. Tanaman belimbing wuluh .....	13
D. Ekstraksi.....	17
E. Simplex Lattice Design.....	18
F. Antioksidan.....	19
G. Spektrofotometer UV-Vis.....	22
H. Landasan Teori .....	23
I. Hipotesis .....	24
J. Kerangka Konsep Penelitian.....	25
<b>BAB III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
A. Desain Penelitian .....	26
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
C. Alat dan Bahan.....	26



D. Variabel Penelitian.....	27
E. Jalannya Penelitian .....	28
F. Analisis Hasil.....	38
G. Alur Penelitian.....	39
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>40</b>
A. Determinasi Tanaman .....	40
B. Penyiapan Sampel.....	40
C. Ekstraksi.....	41
D. Penapisan Fitokimia.....	42
E. Optimasi Formula .....	47
F. Uji Antioksidan.....	59
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>69</b>
A. Kesimpulan .....	69
B. Saran .....	69
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>70</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>78</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Molekul PVP .....	9
Gambar 2. Struktur Molekul Etil Selulosa.....	10
Gambar 3. Struktur Molekul Etanol.....	11
Gambar 4. Struktur Molekul Metil Paraben .....	12
Gambar 5. Struktur Molekul Propilen glikol .....	13
Gambar 6. Daun Belimbing Wuluh .....	15
Gambar 7. Kerangka Konsep Penelitian .....	25
Gambar 8. Alur penelitian.....	39
Gambar 9. Reaksi flavonoid.....	43
Gambar 10. Reaksi mayer .....	44
Gambar 11. Reaksi wagner .....	44
Gambar 12. Reaksi dragendroff .....	45
Gambar 13. Reaksi saponin .....	45
Gambar 14. Reaksi tanin.....	46
Gambar 15. Counter plot EC dan PVP terhadap bobot.....	51
Gambar 16. Counter plot EC dan PVP terhadap ketebalan .....	52
Gambar 17. Counter plot EC dan PVP terhadap kelipatan .....	54
Gambar 18. Counter plot EC dan PVP terhadap pH.....	55
Gambar 19. Reaksi pembentukkan radikal ABTS dengan kalium persulfat ...	61
Gambar 20. Panjang Gelombang Maksimum ABTS.....	62
Gambar 21. Kurva regresi linier konsentrasi dengan % inhibisi kuersetin.....	65
Gambar 22. Kurva regresi linier konsentrasi dengan % inhibisi sampel .....	66

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula Patch Transdermal Ekstrak Daun Belimbing Wuluh .....	31
Tabel 2. Kandungan Fitokimia Ekstrak Daun Belimbing Wuluh .....	43
Tabel 3. Hasil uji fisik sediaan patch transdermal .....	50
Tabel 4. Kriteria parameter uji sifat fisik .....	57
Tabel 5. Nilai desirability dan nilai prediksi uji fisik .....	58
Tabel 6. Perbandingan hasil prediksi formula.....	58
Tabel 7. Operating time larutan ABTS dengan kuersetin.....	61
Tabel 8. Hasil pengukuran absorbansi, %inhibisi dan nilai IC <sub>50</sub> kuersetin.....	64
Tabel 9. Hasil pengukuran absorbansi, %inhibisi dan nilai IC <sub>50</sub> sampel.....	66

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Determinasi Tanaman Belimbing Wuluh.....	79
Lampiran 2. Preparasi Sampel Daun Belimbing Wuluh.....	82
Lampiran 3. Perhitungan Rendemen Ekstrak Daun Belimbing Wuluh.....	84
Lampiran 4. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Belimbing Wuluh.....	85
Lampiran 5. Sediaan Patch Transdermal Ekstrak Daun Belimbing Wuluh.....	86
Lampiran 6. Data Pada Software Simplex Lattice Design.....	88
Lampiran 7. Verifikasi Menggunakan One Sample T Test Pada SPSS.....	91
Lampiran 8. Perhitungan Larutan Uji Aktivitas Antioksidan .....	92
Lampiran 9. Operating Time.....	96
Lampiran 10. Panjang Gelombang Maksimal Kontrol ABTS.....	97
Lampiran 11. Absorbansi Kontrol ABTS .....	98
Lampiran 12. Aktivitas Antioksidan Kuersetn Dengan ABTS.....	99
Lampiran 13. Aktivitas Antioksidan Patch Transdermal Dengan ABTS .....	107

## ABSTRAK

Ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) memiliki kandungan flavonoid sebagai antioksidan yang dapat menunda atau menghambat reaksi oksidasi oleh radikal bebas. Ekstrak daun belimbing wuluh perlu dibuat dalam bentuk sediaan salah satunya *patch transdermal* agar mudah digunakan dan tidak lengket pada kulit. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui perbandingan matriks etil selulosa dan polivinilpirolidon yang paling optimal dalam formula *patch transdermal* serta untuk mengetahui potensi aktivitas antioksidan dari sediaan *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.).

Optimasi sediaan *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh dengan konsentrasi 30 ppm dan kombinasi matriks EC dan PVP yang ditentukan oleh *software Design Expert 12* menggunakan *Simplex Lattice Design*. Respon yang digunakan yaitu uji bobot, ketebalan, pH dan ketahanan lipatan. Verifikasi formula optimum dengan *One Sample T-Test* pada SPSS. *Operating time* pada menit ke-6 dan panjang gelombang maksimal 734,4 nm dengan menggunakan spektrofotometer uv-vis. Uji aktivitas antioksidan pada formula optimal dengan metode ABTS.

Hasil optimasi sediaan *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh, didapatkan perbandingan EC dan PVP sebesar 0,145 gram : 0,005 gram dengan nilai *desirability* sebesar 0,970. Nilai uji bobot sebesar  $0,52 \pm 0,01$ , uji ketebalan sebesar  $0,16 \pm 0,06$ , uji daya lipat sebesar  $222,00 \pm 1,73$  dan uji pH sebesar  $5,30 \pm 1,15$ . Hasil pengujian nilai uji bobot antar formula optimal dan prediksi *Simplex Lattice Design* dengan *One Sample T-test* menunjukkan berbeda signifikan, sedangkan pada uji pH, uji ketebalan serta uji daya lipat menunjukkan tidak berbeda signifikan yang berarti valid. Hasil pengujian antioksidan pada *patch transdermal* memiliki nilai aktivitas antioksidan dengan nilai rata-rata  $IC_{50}$   $45,14 \pm 0,01$  yang tergolong sangat kuat.

**Kata kunci:** *Patch transdermal*, Optimasi, Antioksidan, Ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.)

## ABSTRACT

Belimbing wuluh leaf extract (*Averrhoa bilimbi* L.) contains flavonoids as antioxidants that can delay or inhibit oxidation reactions by free radicals. Belimbing wuluh leaf extract needs to be made in dosage forms, one of which is a *transdermal patch* for easy use, non-stickiness and easy to apply to the skin. The purpose of this study was to determine the optimal ratio of ethyl cellulose and polyvinylpyrrolidone matrix in the *transdermal patch* formula and to determine the potential for antioxidant activity of *transdermal patch* preparations of belimbing wuluh leaf extract (*Averrhoa bilimbi* L.) as a free radical scavenger expressed by IC<sub>50</sub> values.

Optimization of *transdermal patch* preparations of belimbing wuluh leaf extract with a concentration of 30 ppm and a combination of EC and PVP matrices determined by *Design Expert 12 software* using *Simplex Lattice Design*. The responses used were weight, thickness, pH and crease resistance tests. Verify the optimum formula with the *One Sample T-Test* on SPSS. *Operating time* in the 6th minute and a maximum wavelength of 734,4 nm using a uv-vis spectrophotometer. Antioxidant activity test on the optimal formula using the ABTS method.

The results of the optimization of *transdermal patch* preparations for belimbing wuluh leaf extract showed that the EC and PVP ratio was 0,145 grams : 0,005 grams with a desirability value of 0,970. The weight test value is  $0,52 \pm 0,01$ , the thickness test is  $0,16 \pm 0,06$ , the folding power test is  $222,00 \pm 1,73$  and the pH test is  $5,30 \pm 1,15$ . The test results of the weight test value between the optimal formula and the prediction of the *Simplex Lattice Design* with *One Sample T-test* showed a significant difference, while the pH test, thickness test and folding power test showed no significant difference which was valid. The results of antioxidant testing on *transdermal patches* had antioxidant activity values with an average IC<sub>50</sub> value of  $45,14 \pm 0,01$  which was classified as very strong.

**Keywords:** *Transdermal patch*, Optimization, Antioxidant, Belimbing wuluh leaf extract (*Averrhoa bilimbi* L.)

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Kita tidak dapat terbebas dari senyawa radikal bebas asap rokok, paparan sinar matahari berlebih, obat-obat tertentu, racun dan polusi udara dalam kehidupan sehari-hari yang merupakan beberapa sumber pembentuk senyawa radikal bebas. Molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan merupakan senyawa radikal bebas. Radikal bebas menjadi senyawa yang sangat reaktif terhadap sel-sel tubuh mencari pasangan dengan cara mengikat elektron molekul sel disebabkan oleh elektron yang tidak berpasangan ini (Umayah dan Amrun, 2007). Radikal bebas dalam jumlah normal bermanfaat bagi kesehatan sementara stress oksidatif disebabkan oleh radikal dalam jumlah yang besar dalam jumlah berlebih. Keadaan tersebut dapat menyebabkan kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh yang mempercepat terjadinya proses penuaan serta munculnya penyakit. Oleh karena itu untuk dapat menunda atau menghambat reaksi oksidasi oleh radikal bebas dibutuhkan antioksidan (Niken, 2010).

Antioksidan sintesis dalam jangka tertentu dapat menyebabkan racun dalam tubuh karena bersifat karsinogenik, sehingga dibutuhkan antioksidan alami yang lebih aman (Jin, 2012). Daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) mengandung senyawa flavonoid, tanin, saponin, steroid dan triterpenoid yang berperan sebagai antioksidan (Pamudia, 2012).

Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa fenolik dengan struktur kimia C6-C3-C6. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk glikosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon (Redha, 2010).

Daun adalah salah satu bagian dari tanaman belimbing wuluh yang dapat dimanfaatkan. Daun belimbing wuluh memiliki kandungan flavonoid, saponin, tanin, sulfur, asam format, peroksidase, kalsium oksalat, dan kalium sitrat (Dalimarta dan Wijaya, 2006). Daun belimbing wuluh dapat dimanfaatkan sebagai obat rematik, stroke, obat batuk, anti radang, analgesik, anti hipertensi dan anti diabetes (Mukhlisoh, 2010). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Yulianita (2018), uji aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun belimbing wuluh dengan konsentrasi 30  $\mu\text{g/mL}$  terhadap DPPH menunjukkan bahwa nilai  $\text{IC}_{50}$  sebesar 16,99 ppm. Nilai  $\text{IC}_{50}$  pada ekstrak etanol tersebut menyatakan tingkatan antioksidan yang sangat kuat karena nilai  $\text{IC}_{50} < 50$  ppm.

Penggunaan bahan alam dalam bentuk ekstrak memiliki permasalahan seperti sulit dalam penggunaannya, pemakaian yang tidak nyaman karena memiliki bau yang tidak sedap dan lengket, selain itu juga memiliki stabilitas yang rendah 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., dkk, 2016). *Patch* adalah sediaan dengan perekat (lapisan adhesif) yang mengandung obat yang ditempatkan di kulit untuk memberikan dosis pengobatan tertentu melalui kulit dan masuk ke aliran darah



(Rairisti, 2014). Sediaan *patch* memberikan beberapa keuntungan yaitu *patch* dapat menghantarkan obat dengan laju yang terkontrol sejak saat menempel pada kulit hingga terjadi absorpsi; meningkatkan kepatuhan pasien karena mengurangi frekuensi pemakaian; meningkatkan kenyamanan pasien via non-invasif; penggunaan tanpa rasa sakit dan pemakaian yang sederhana; menjaga bioavailabilitas obat dalam plasma selama pemakaian dibandingkan pemberian per oral; menghindari *first-pass effect* pada pemberian per oral; cocok untuk pasien yang tidak dapat menelan obat, pasien mual ataupun yang tidak sadarkan diri; pemakaian mudah dihentikan bila terjadi efek toksik; dan cocok untuk obat yang menyebabkan gangguan gastrointestinal karena dapat menghindari efek langsung pada lambung dan usus (Rana.dkk, 2016).

Penggunaan polimer hidrofilik seperti polivinilpirolidon akan menyebabkan media disolusi mudah berpenetrasi ke dalam matriks, sehingga terjadi difusi bahan obat yang cepat. Penggunaan polimer hidrofobik seperti etil selulosa dapat memperlambat laju pelepasan obat, semakin tinggi konsentrasi etil selulosa yang digunakan, maka laju pelepasan obat makin lama. Agar pelepasan lebih efektif perlu dilakukan modifikasi sifat polimer dengan menggunakan campuran polimer, seperti kombinasi polivinilpirolidon dan etil selulosa. Pengaruh penambahan polivinilpirolidon ke dalam campuran etil selulosa menyebabkan terbentuknya pori-pori, sehingga menyebabkan laju pelepasannya konstan (Kandavilli, 2002) (Rathbone, 2002).

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).

Berdasarkan latar belakang di atas maka dilakukan penelitian tentang optimasi formulasi *patch transdermal* antioksidan ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dengan matriks etil selulosa dan polivinilpirolidon.

## **B. Rumusan Masalah**

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

1. Berapa perbandingan matriks etil selulosa dan polivinilpirolidon yang paling optimal dalam formula *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*)?
2. Berapa besar potensi aktivitas antioksidan dari sediaan *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) sebagai peredam radikal bebas yang dinyatakan dengan nilai  $IC_{50}$ ?

### **C. Tujuan**

Berdasarkan latar belakang yang ada, didapatkan tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui perbandingan matriks etil selulosa dan polivinilpirolidon yang paling optimal dalam formula *patch transdermal*.
2. Untuk mengetahui potensi aktivitas antioksidan dari sediaan *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) sebagai peredam radikal bebas yang dinyatakan dengan nilai IC<sub>50</sub>.

### **D. Manfaat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pemanfaatan daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dalam bentuk sediaan *patch transdermal* yang digunakan sebagai antioksidan.

## **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 dilakukan di Laboratorium Obat Tradisional, Laboratorium FTS Padat, dan Laboratorium Kuantitatif Instrumen STIKES Nasional Surakarta. Penelitian dimulai pada bulan Mei sampai Agustus 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%, etil selulosa (EC), Polivinilpirolidon (PVP), PG, metil paraben, etanol pa, serbuk Mg, HCl, pereaksi mayer, pereaksi wagner, pereaksi dragendroff, FeCl 1%, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 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

Konsentrasi matriks etil selulosa (EC) dan polivinilpirolidon (PVP).

#### 2. Variabel tergantung

Hasil uji organoleptis, uji ketebalan, uji pH, uji bobot dan uji ketahanan lipatan serta uji aktivitas antioksidan dengan metode ABTS dari sediaan *patch transdermal*.

#### 3. Variabel luar

##### a. Variabel terkendali

Konsentrasi ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.), konsentrasi matriks, kualitas bahan, kondisi penyimpanan dan penetapan waktu kestabilan serapan.

b. Variabel tak terkendali

Kondisi lingkungan pengujian sediaan *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) dan 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 sortasi basah 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 dilakukan sortasi kering (Hasim,. Dkk, 2019).

3. Pembuatan serbuk

Daun belimbing wuluh yang sudah kering kemudian dijadikan sediaan serbuk dengan cara diblender kemudian disimpan dalam wadah kering dan tertutup (Hasim,. Dkk, 2019).

#### 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 dilakukan perendaman 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 dipisahkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 60° C dan diuapkan 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) Perekasi Mayer

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

2) Perekasi wagner

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

3) Perekasi dragendroff

1 mL ekstrak ditambah HCl 2N ditambah pereaksi dragendroff. Terbentuknya endapan warna coklat 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 (Hanani, 2017).

d. Tannin

1 mL ekstrak ditambah 10 mL akuadest lalu disaring dan filtrat ditambahkan 3 tetes  $\text{FeCl}_3$  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 *Design Expert* versi 12 menggunakan metode *simplex lattice design* didapatkan hasil optimasi dari matriks PVP dan EC sebagai berikut :

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

Bahan	Run 1	Ru n 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Ru n 7	Ru n 8
Ekstrak daun belimbing wuluh ( $\mu\text{g/mL}$ )	0,0	0,0	0,09	0,09	0,09	0,0	0,0	0,0
EC (g)	0,1	0	0,11	0,07	0,07	0	0,1	0,1
PVP (g)	125	5	25	5	5	5	5	5
Metil paraben (g)	0,1	0,1	0,03	0,07	0,07	0,1	0	0
Propilen glikol (mL)	125	5	75	5	5	5		
Etanol (mL)	0,0	0,0	0,09	0,09	0,09	0,0	0,0	0,0
Aquadest ad (mL)	9	9				9	9	9
	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
	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 EC 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 3g. Dioven pada suhu 50°C. *Patch* dilepas dari cetakan dan disimpan dalam wadah tertutup (Nurfitriani, 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 (Nurwaini, 2009). Nilai ketahanan lipatan *patch transdermal* yang baik yaitu > 200 lipatan (Nisa, 2016).

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 bobot, uji ketahanan lipatan dan uji antioksidan.

## 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 (Jhawat, 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 cm<sup>2</sup> 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. Nilai *standar deviasi* (*SD*) dapat menunjukkan bobot *patch transdermal*. 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 kandungan zat aktif. (Shams, dkk. 2010; Prbakara 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. Aktivitas 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 kuersetin 1000 ppm 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 (Jumaetri dan rahimah, 2015).

c. Penentuan *Operating Time (OT)*

Dalam labu ukur 5 mL dimasukkan larutan kontrol ABTS 1 mL dan larutan kuersetin 10 ppm (0,5 mL larutan baku kuersetin 100 ppm dicukupkan dengan etanol p.a sampai 5 mL) sebanyak 1,0 mL kemudian ditambah dengan etanol p.a hingga tanda batas. Larutan dibaca serapannya dengan menggunakan spektrofotometer visibel pada panjang gelombang maksimum teoritis 734 nm tiap 1 menit selama 20 menit (Andrison, 2016). Diperoleh *OT* pada menit ke-6, 7, 8. *OT* teoritis pada menit ke-6. Penelitian ini digunakan *OT* 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. Larutan dimasukkan dalam tabung reaksi dan didiamkan selama *OT*. Larutan diukur serapannya pada panjang gelombang 700-800 nm (Andrison, 2016). Diperoleh panjang gelombang maksimal yaitu 734,4 nm.

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

(Jumaetri dan rahimah, 2015). Larutan kemudian diukur dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 734,4 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, 16 ppm, 18 ppm dan 20 ppm atau masing-masing dipipet 0,3 mL, 0,4 mL, 0,5 mL, 0,6 mL, 0,7 mL, 0,8 mL, 0,9 mL dan 1,0 mL, kemudian campuran ditambah 1 ml larutan ABTS lalu dicukupkan volumenya sampai 5 ml dengan etanol pro analis (Jumaetri dan rahimah, 2015). Campuran dihomogenkan dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 6 menit dan diukur serapan dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 734,4 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, 0,2 mL, 0,3 mL, 0,4 mL dan 0,5 mL, 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 (Jumaetri dan rahimah, 2015). Selanjutnya

dihomogenkan dan diinkubasi selama 6 menit dan diukur serapan dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 734,4 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).

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

g. Perhitungan nilai IC<sub>50</sub>

Perhitungan nilai IC<sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> dengan Y adalah % inhibisi sebesar 50% dan X adalah konsentrasi (Molyneux, 2004). Perhitungan IC<sub>50</sub> dapat dituliskan

$$\begin{aligned} \text{dengan cara mengubah } Y = 50 & \qquad Y = BX + A \\ & \qquad \qquad \qquad 50 = BX + A \\ & \qquad \qquad \qquad X = \frac{50 - A}{B} = \text{IC}_{50} \end{aligned}$$

h. Presisi

Data penetapan kadar tiap pengulangan pada masing-masing proses ekstraksi dan fraksinasi 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 homogenya. Koefisien variasi yang baik adalah kurang dari 2% (Harmita, 2004).

$$KV = \frac{\text{Standar Deviasi (SD)}}{\text{Rata-rata kadar sampel}} \times 100 \% \dots\dots\dots (5)$$

## 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 kemudian dilakukan verifikasi dan dipaparkan secara T-test.

### 3. Kategori antioksidan

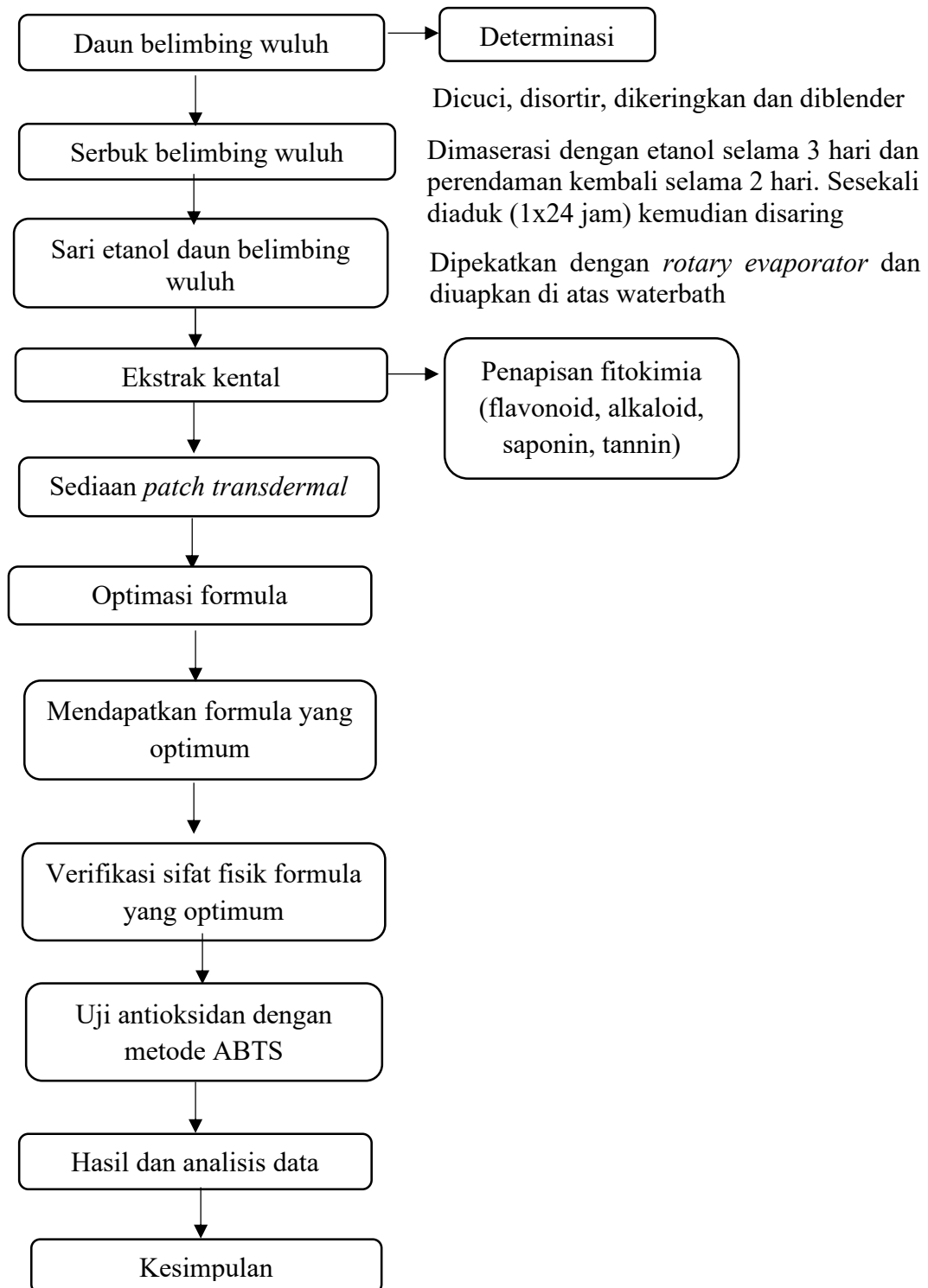
Antioksidan sangat kuat jika nilai  $IC_{50} < 50 \mu\text{g/ml}$ , kuat jika  $IC_{50} 50-100 \mu\text{g/ml}$ , sedang jika nilai  $IC_{50} 100-150 \mu\text{g/ml}$  dan lemah jika  $IC_{50} 151-200 \mu\text{g/ml}$ .

### 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 etil selulosa dan polivinilpirolidon yang paling optimal dalam formula *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) yaitu 0,145 gram : 0,005 gram
2. Potensi aktivitas antioksidan dari sediaan *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) sebagai peredam radikal dengan nilai IC<sub>50</sub> rata-rata 45,14±0,01 yang tergolong sangat kuat.

#### B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai optimasi formula sediaan *patch transdermal* dengan fraksi daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.).
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar flavonoid dalam sediaan *patch transdermal* ekstrak daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.).

## DAFTAR PUSTAKA

- A'ayun dan Nikmati, 2015, Analisis Fitokimia Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Di Balai Penelitian Tanaman Aneka Kacang dan Umbi, *Jurnal SP003-020*, Universitas Negeri Maula Ibrahim, Malang.
- Agustina, Wulan,. Dkk, 2017, Skrining Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Fraksi Dari Kulit Batang Jarak (*Ricinus communis* L.), *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*:1(2):117-122, Universitas Bengkulu, FKIP, Bengkulu.
- Amarowicz, R, 2007, Tannis: The New Natural Antioxidants, *European Journal of Lipid Acience and Thechnology*, 109, 549-551.
- Andrison Sadeli Richard. (2016). Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH Ekstrak Bromelain Buah Nanas. *Skripsi*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma.
- 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, Ratih Cindo KN, Fresca A. 2009. Pengaruh pelarut heksana dan etanol volume pelarut, dan waktu ekstraksi terhadap hasil ekstraksi minyak kopi. *Jurnal Teknik Kimia*; 16(1): 1-8
- Binawati, D. K. & Amilah, S. 2013. Effect of cherry leaf (*Muntinga calabura*) bioinsecticides extract towards mortalityof worm soil (*Agrotis ipsilon*) andarmyworm (*Spodoptera exiqua*) on plant leek (*Allium fistolum*). *Journal of biology* P-ISSN: 1978-3736, E-ISSN: 2502-6720. Wahana.
- 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. 2008. Aktivitas Penangkap Radikal Ekstrak Etanol 70% Biji Jengkol (Archidendron jiringa). *Jurnal Fakultas Farmasi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Dachriyanus. (2004). *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. Cetakan I. Padang: Andalas University Press. Hal. 39.
- Dalimarta dan Wijayakusuma, H. M. H. 2006. *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Darah Tinggi*. Jakarta : Swadaya.
- Depkes RI. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Departemen RI.
- Dewi, Maulida dan Naufal, Zulkarnaen, 2010, Ekstraksi Antioksidan ( Likopen ) Dari Buah Tomat Dengan Menggunakan Solvent Campuran, N-Heksana, Aseton, Dan Ethanol, *Skripsi*, Semarang : Universitas Diponegoro.
- Ditjen POM. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Cetakan Pertama. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Dwiana Rizqa, Okta. 2010, Standardisasi Simpilisia Daun Justicia gerdarussa Burm f. Dari Berbagai Tempat Tumbuh, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga.
- Erawati, 2012, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Garciniadaedalanthera Pierre Dengan Metode DPPH (1,1-Difenil Pikrilhidrazil) Dan Identifikasi Golongan Senyawa Kimia Dan Fraksi Paling Aktif, *Skripsi*, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Sarjana Ekstensi Farmasi Depok.
- Fadillah H. *Optimasi sabun cair antibakteri ekstrak etanol rimpang jahe merah (Zingiber officinale rosc. var. rubrum)*. Makalah Publikasi Universitas Tanjungpura Pontianak. 2014: 1-11.
- Fadhilah, Rizqi, 2013, Formulasi Lotion Ekstrak Tanin Daun Belimbing Wulub (*Averrhoa bilimbi L.*) Dan Uji Aktivitas Antibakterinya, *Skripsi*, Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Purwokerto.
- 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)*.
- Fidelia Putranti, B, 2017, Optimasi Konsentrasi Polivinil Piroolidon K-30 (PVP K-30) Sebagai Polimer Hydrocolloid Matrix Diabetic Wound Healing Dengan Zat Aktif Piroksikam, *Skripsi*, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.

- Gusti, 2007, Pengaruh Polimer Kombinasi Polivinilpirolidon (PVP) K-30 Dan Etilselulosa (EC) N-22 Terhadap Laju Pelepasan Piroksikam Dalam Sediaan Patch, Skripsi, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Hasan F., Mohamad, 2016, Uji Kombinasi Ekstrak Umbi Bit (*Beta vulgaris L.*) dan Ekstrak Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa L.*) Sebagai Antioksidan Dengan Metode DPPH serta Penentuan Kadar Total Fenol, Skripsi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Hasim., dkk, 2019, Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*) sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi, *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan* 8 (3), Bogor: ITB.
- Hudaya, Adeng, 2010, Uji Antioksidan dan Antibakteri Ekstrak Air Bunga Kecombrang (*Etilingera elatior*) Sebagai Pangan Fungsional Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia Coli*, Skripsi, Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah.
- Ibrahim,. Dkk, 2014, Uji Efek Antipiretik Kombinasi Ekstrak Etanol Herba Sambiloto (*Andrographis Paniculata* Burm.F. Nees.) Dan Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi L.*) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*), *Online Jurnal of Natural Science*, Vol.3(3): 257 – 268, Fakultas MIPA, Universitas Tadulako.
- Jhawat VC, Saini V, dan Magon N, 2013, Transdermal Drug Delivery System: Approaches and Advantages Drug Absorbtion Through Skin, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*.
- Jin, L, 2012. Phenolic compounds & antioxidant activity of bulb extracts of six liliun species native to china. *Journal Molecules* 17(8), 9361–9378. China.
- Jumaetri S F., 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, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar.
- Jolly, W, M dan Hadlow, A, M, 2012, A Comparison of Two Methods for Estimating Conifer Live Foliar Moisture Content, *International Journal of Wildland Fire* 21.
- Kadajji, V., G., and Betageri, V., 2011. *Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications. Polymers*, 3,
- Kandavilli, S., dkk, 2002, *Polimer In Transdermal Drug Delivery Systems. Pharmaceutical Technology*.

- Karim, Karina,. Dkk, 2015, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Patikan Kebo (Euphorbia birta L.), *Jurnal Akademika Kim*, FKIP, Universitas Tadaluko, Palu.Khopkar.S.M. 2010. *Konsep dasar Kimia Analitik*.UIP: Jakarta
- Kuncahyo, I dan Sunardi, 2007, *Aktivitas Antioksidan Ekstrak Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.) Terhadap 1,1-Diphenyl-2-Picrylhidrazyl (DPPH)*, Universitas Setia Budi.
- Lidyawati, S dan Ruslan, K. 2006. Karakteristik Simplisia Dari Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi L.) *Skripsi*. Bandung : ITB
- Loden,. M, 2001, Hydrating Substances In Barel. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, Marcel Dekker Inc, New York.
- Harmita, 2004, Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode Dan Cara Perhitungannya, *Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. 1 No. 3*, Departemen Farmasi FMIPA-UI.
- Hasim., dkk, 2019, Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa bilimbi) sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi, *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan 8 (3)*, Bogor: ITB.
- Hanani, E, 2017, *Analisis Fitokima*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Molyneux, P. 2004. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarinn Journal Science Technology*, 26(2):211- 219.
- 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.
- Niken, W., 2010, Pengukuran aktivitas antioksidan dengan metode CUPRAC, DPPH, & FRAP serta kolerasinya dengan fenol dan flavonoid pada enam tanaman, *Skripsi*, Fakultas MIPA, Institut pertanian Bogor: Bogor.
- Nisa,. dkk, 2016, Formulasi Patch Kosmetik Lendir Bekicot (*Achatina fulicicia*) Dengan Polimer Kitosan dan Berbagai Variasi Amilum, *Jurnal Ilmiah Manuntung*.
- Nurfitriani,. dkk, 2015, *Optimasi Konsentrasi Basis HPMC Pada Formula Patch Ekstrak Etanol Biji Pinang (areca catechu l.)*, Universitas Tanjungpura, Pontianak.
- Nurwaini S, Wikantyasning EDR, dan Chandika F, Formulasi Patch Bukal Mukoadhesif Propanolol HCl, *Jurnal Farmasi Indonesia Pharmacon*, 2009,

- Pamudia, T, 2012, Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) Terhadap Kadar SGOT-SGPT Tikus Jantan Wistar Yang Diinduksi Minyak Goreng Curah Bekas Pakai, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember.
- Parivesh, S, dkk, 2010, Design, Evaluation, Parameters and Marketed Product of transdermal patches, *A Review, J. Pharm. Res* 3.(2): 235-240.
- Parwata, I, M, O, A., dkk, 2010, Aktivitas Antiradical Bebas serta Kadar Beta Karoten pada Madu Randu (*ceiba pentandra*) dan Madu Kelengkeng (*Nephelium longata* L.), *Jurnal Kimia*, ISSN : 1907-9850.4(1).
- Patel, D.P., dkk, 2009, Development and Evaluation of Ethyl Cellulose-Based Transdermal Films of Furosemide for Improved In Vitro Skin Permeation, *Journal Pharm. Sci. Tech.*, 10(2): 437-442.
- Prabhakara, P., Koland, M., Vijaynaraya, K., Haarris, NM., Shankar, G., Mohd, G A., Narayana, C.R., Satyanarayana, D., 2010, preparation and evaluation of transdermal patches of papaverin hydrochloride, *J.Res.Pharm* ., 1:259-26
- Prasetia, 2007, Pengaruh Polimer Kombinasi Polivinilpirolidon K-30 Dan Etilselulosa N-22 Terhadap Laju Pelepasan Piroksikam Dalam sediaan Patch, *Skripsi*, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Prasetio, Arief, 2015, Formulasi Masker Gel Peel Off Dari Ekstrak Biji Buah Labu Manis (*Cucurbita pepo*) dan Uji Efektifitasnya Terhadap Bakteri Penyenan Jerawat (*Propionibacterium acne*), Thesis, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Purba A, 2017, Uji Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Dalam Ekstrak Meantol Bunga Turi Merah (*Sesbania grandiflora* L. Pers), *Jurnal Al-Kimia*, Universitas Islam Negeri Ar-Raniry, Aceh.
- Pulungan U W, 2018, Aktivitas Antioksidan Ekstrak N-Heksan Etil Asetat Dan Etanol Daun Mobe Dengan Metode Pemerangkapan Abts, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Putri WS., dkk, 2013, Skrining Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Kulit Buah Manggis, *Artikel Ilmiah*, Bali, Universitas Udayana.
- Rahim, F., dkk, 2016, Formulasi Sediaan Patch Transdermal Dari Rimpang Rumput Teki Untuk Pengobatan Nyeri Sendi Pada Tikus Putih Jantan, *Journal Scientia*

*Vol. 6 No. 1, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Perintis Padang, Padang.*

- Rairisti, A, 2014, Uji aktivitas ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu L.*) terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran, Pendidikan Dokter, Universitas Tanjungpura. Pontianak.
- Rana, R., dkk, 2016, *Transdermal patches as a tool for permeation of drug through skin*, JCPRC.
- Rani S., dkk, 2011. Transdermal Patches a Successful Tool in Transdermal Drug Delivery System: An Overview. *Pelagia Research Library*. 2(5): 17-29.
- Rathbone, MJ., dkk, 2002, *Modified Release Drug Delivery Technology*, New York: Marcel Dekker.
- Redha, Abdi, 2010, *Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif Dan Peranannya Dalam Sistem Biologis*, *Skripsi*, Teknologi Pertanian Politeknik Negeri Pontianak, Pontianak.
- 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., Sheskey, P, J dan Owen, S.C. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.
- Rumagit, Hanna M,. dkk, 2015, Uji Fitokimia Dan Uji Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Etanol Spons *Lamellodysidea herbacea*, *Jurnal Ilmiah Farmasi Pharmacon*, Jurusan Kimia FMIPA, UNSRAT Manado, Manado
- Salamah, Nina,. Dkk, 2017, Pengaruh metode penyarian terhadap kadar alkaloid total daun jembirit (*Tabernaemontana sphaerocarpa*. BL) dengan metode spektrofotometri visibel, *Jurnal Pharmacia*, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta, Yogyakarta.



- Salsa, 2007, *Belimbing Wuluh sebagai Obat Batuk*, Jakarta.
- Setyawan dkk, 2016, Optimasi Mentol dan Polietilenglikol Pada Formulasi *Patch* Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle L.*), *Jurnal Farmasi Udayana*, Universitas Udayana.
- 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)
- Silalahi A A, 2018, Optimasi Polimer Polietilen Glikol 400 Dan Polivinil Piroolidon Serta Etil Selulosa Terhadap Karakter Fisik Dan Pelepasan Ketoprofen Dari Matriks *Patch Transdermal*, *Tesis*, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Supreetha S, Mannur S, Simon SP, Jain J, Tikare S, Mahuli A. 2011. Antifungal activity of ginger extract on *Candida albicans* (an in-vitro study). *J Dent Sci Res* 2011; 2(2): 1-5.
- Suryani dkk, 2017, Optimasi Formula Matriks *Patch Transdermal* Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode *Simplex Lattice Design*, *Jurnal Pharmauho Vol.3 No. 1*, Universitas Halu Oleo, Kendari.
- Tahir, dkk. 2003. Terapan Analisis Hansch Untuk Aktivitas Antioksidan Senyawa Turunan Flavon. Yogyakarta : *Makalah Seminar Khemometri UGM*
- Thomas, A., N., S., 2007, *Tanaman Obat Tradisional 2*, Kanisius, Yogyakarta.
- Tiwari, Kumar, Kaur Mandeep, Kaur Gurpreet & Kaur Harleem. 2011. Phytochemical Screening and Extraction: *A Review. Internationale Pharmaceutica Scientia vol.1.*
- Umayah dan Amrun, 2007, Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Buah Naga (*Hylocereus undatus* (Haw.) Britt. & Rose), *Jurnal Ilmu Dasar Vol.8 No. 1* : 83-90.
- Venkartraman, 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.
- Wen, H., dan Park, K. (2010). Oral controlled release formulation design and drug delivery. *Theory to practice*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc
- Winarsi,. Hery, 2007, *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*, Yogyakarta: Kanisius.
- Wu, K., Li, J., Wang, W., and Winstead, D. A., 2008. Formation and Characterization of Solid Dispersions of Piroxicam and Polyvinylpyrrolidone Using Spray

Drying and Precipitation with Compressed Antisolvent. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(7), 2422-2431.

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.

Zuhra, C.F., Tarigan, J. & Sihotang,H. 2008. Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid dari Daun Katuk (*Sauropus androgumus* (L) Merr.). *Jurnal Biologi Sumatera*. ISSN :1907-5537. 3