

**FORMULASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL DAUN
LENGKENG (*Dimocarpus longan* Lour) SEBAGAI ANTIPIRETIK
PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

**FORMULATION of TRANSDERMAL PATCH ETHANOLIC EXTRACT of
LONGAN LEAVES (*Dimocarpus longan* Lour) as an ANTIPYRETIC IN
MALE WHITE RATS**

SKRIPSI



Oleh:

**ESA WAHYU RISWANTI
4171015**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2021**

**FORMULASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL DAUN
LENGKENG (*Dimocarpus longan* Lour) SEBAGAI ANTIPIRETIK
PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

**FORMULATION of TRANSDERMAL PATCH ETHANOLIC EXTRACT of
LONGAN LEAVES (*Dimocarpus longan* Lour) as an ANTIPYRETIC IN
MALE WHITE RATS**

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:

**ESA WAHYU RISWANTI
4171015**

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2021**

PENGESAHAN SKRIPSI

**FORMULASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL DAUN
LENGKENG (*Dimocarpus longan* Lour) SEBAGAI ANTIPIRETIK
PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

**FORMULATION of TRANSDERMAL PATCH ETHANOLIC EXTRACT of
LONGAN LEAVES (*Dimocarpus longan* Lour) as an ANTIPIRETIC IN
MALE WHITE RATS**

Oleh
ESA WAHYU RISWANTI
4171015

Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi Program Studi S1 Farmasi Sekolah
Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Pada Tanggal : 21 Agustus 2021

Pembimbing Utama



apt. Disa Andriani, S.Farm., M.Sc.

Pembimbing Pendamping



apt. Eka Wisnu Kusuma, M.Farm.

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



apt. Lusiana Murtisiwi, S.Farm., M.Sc.

Tim Penguji

- | | |
|--|-----------------|
| 1. apt. Dian Puspitasari, S.Farm., M.Sc. | Ketua Penguji |
| 2. Muhammad Saiful Amin, S.Farm., M.Si. | Anggota Penguji |
| 3. apt. Disa Andriani, S.Farm., M.Sc. | Anggota Penguji |
| 4. apt. Eka Wisnu Kusuma, M.Farm. | Anggota Penguji |

1. 

2. 

3. 

4. 

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Tahapan pertama dalam mencari ilmu adalah mendengarkan, kemudian diam dan menyimak dengan penuh perhatian, lalu menjaganya, lalu mengamalkannya dan kemudian menyebarkannya”

-Sufyan bin Uyainah-

“Jangan membenci siapapun, tak peduli seberapa banyak kesalahan yang mereka lakukan terhadapmu. Hiduplah dengan rendah hati, tak peduli seberapa banyak kekayaanmu. Berpikirlah positif, tak peduli seberapa keras kehidupan yang kamu jalani. Berikanlah banyak, meskipun menerima sedikit. Tetaplah menjalin hubungan dengan orang-orang yang telah melupakanmu, maafkanlah orang yang berbuat salah padamu, dan jangan berhenti mendoakan yang terbaik untuk orang yang kau sayangi”

-Ali bin Abi Thalib-

Dengan rendah hati dan suka cita karya ini saya persembahkan kepada :
Allah SWT yang telah memberikan kemudahan, kasih sayang, nikmat serta karunia-
Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ini
Ayah, mama, dan adik-adik saya yang selalu mendukung, memotivasi, dan
mendoakan
Dosen pembimbing yang selalu sabar dalam menghadapi saya, membimbing saya
dengan sepenuh hati, dan bersedia meluangkan waktunya
Sahabat dan teman-teman yang sudah membantu saya dalam proses skripsi
Astika, Firda, Galih, Anis, Septi
Tim Farmakologi dan Hewan Uji
Dan teman-teman yang selalu menanyakan “kapan wisuda?” “kapan lulus?”

HALAMAN PERNYATAAN

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

Surakarta, 12 Agustus 2021

Peneliti



(Esa Wahyu Riswanti)

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Pengasih dan Penyayang atas segala karunia dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “Formulasi Sediaan *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun Lengken (*Dimocarpus longan* Lour) sebagai Antipiretik pada Tikus Putih Jantan” sebagai salah satu syarat menyanggah gelar Sarjana Farmasi di Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk itu penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan kesehatan, kemudahan, dan kasih sayangnya, senantiasa menjadi tempat mengadu dan memberikan ketenangan batin.
2. apt. Hartono, M.Si selaku Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta.
3. apt. Lusiana Murtisiwi, S.Farm, M.Sc. selaku ketua program studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Kesehatan Nasional Surakarta.
4. apt. Disa Andriani, S.Farm., M.Sc. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, nasehat, serta bantuan dalam penyelesaian skripsi.
5. apt. Eka Wisnu Kusuma, M.Farm selaku dosen pembimbing pendamping yang selalu memberikan motivasi, pengarahan, bimbingan, nasehat, dan teladan selama penyelesaian skripsi.
6. apt. Dian Puspitasari, S.Farm., M.Sc selaku dosen penguji atas saran dan masukan yang diberikan.
7. Muhammad Saiful Amin, S.Farm., M.Si selaku dosen penguji atas saran dan masukan yang diberikan.

8. Mama, ayah dan, adik yang selalu mendoakan, memberikan nasehat dan memberikan semangat dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi.
9. Wachid Susilo Utomo yang selalu mendukung, memotivasi, dan memberikan semangat dalam proses penyusunan skripsi.
10. Sahabat-sahabat saya astika, firda, galih, anis, septi, izam, fatkhi, annisa nur, nugie yang selalu memberikan dukungan, semangat, motivasi.
11. Sahabat-sahabat saya dari TK hingga sekarang ini ara, alma, nawal, dewi, devy, lulu, oliv, ayumi, dhila yang selalu memberikan semangat motivasi dan dukungan.
12. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2017 yang memberikan bantuan dan semangat dalam menyelesaikan penelitian skripsi.
13. Staf dan karyawan Program Studi S1 Farmasi STIKES Nasional, bagian Laboratorium farmakologi farmasi dan Laboratorium teknologi sediaan farmasi STIKES Nasional, dan Laboratorium Obat Tradisional STIKES Nasional.
14. Satpam STIKES Nasional Surakarta yang telah berbaik hati membukakan gerbang kampus dan menemani kami praktikum di hari libur.
15. Semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu

Akhir kata penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan penelitian, ilmu pengetahuan maupun dunia medis. Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan.

Surakarta, 12 Agustus 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
INTISARI	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Demam	6
B. Daun Lengkek	9
C. Ekstraksi	15
D. <i>Patch</i> Transdermal	16
E. Hewan Uji	18
F. Vaksin	20
G. Landasan teori	21

H. Hipotesis.....	23
I. Kerangka Konseptual Penelitian	24
BAB III METODE PENELITIAN	25
A. Desain Penelitian.....	25
B. Alat dan Bahan.....	25
C. Variabel Penelitian	26
D. Definisi Operasional.....	26
E. Jalannya Penelitian.....	27
F. % Daya Antipiretik	37
G. Analisis Data	38
H. Alur Penelitian	39
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	40
A. Determinasi Tanaman Daun Lengkek.....	40
B. Preparasi Sampel Daun Lengkek	40
C. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Lengkek.....	42
D. Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Lengkek.....	44
E. Pembuatan Formulasi Sediaan Patch Transdermal	52
F. Uji Sifat Fisik Patch Transdermal	54
G. Perlakuan Hewan Uji	61
H. Pengujian Efek Antipiretik.....	61
I. Persen Daya Antipiretik	67
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	73
A. Kesimpulan	73
B. Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN.....	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Daun lengkung (<i>Dimocarpus longan</i> Lour).....	11
Gambar 2. Tikus Putih Jantan	19
Gambar 3. Kerangka Konseptual Penelitian	24
Gambar 4. Alur Penelitian.....	39
Gambar 5. Reaksi identifikasi flavonoid.....	47
Gambar 6. Reaksi Identifikasi saponin	48
Gambar 7. Persamaan reaksi tanin dengan kation	49
Gambar 8. Reaksi Identifikasi Triterpenoid dan Steroid	51

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rancangan Formula Patch Ekstrak Etanol Daun Lengkek	31
Tabel 2. Hasil rendemen ekstrak etanol daun lengkek.....	43
Tabel 3. Hasil Uji Skrining Fitokimia.....	45
Tabel 4. Hasil Uji Organoleptis	54
Tabel 5. Hasil Uji Keseragaman Bobot <i>patch</i> Transdermal	55
Tabel 6. Hasil Uji Ketebalan Patch Transdermal.....	56
Tabel 7. Hasil Uji pH	58
Tabel 8. Hasil Uji Daya Tahan Lipat	59
Tabel 9. Hasil Uji Daya Serap Kelembapan	60
Tabel 10. Rata-rata suhu normal rektal tikus	62
Tabel 11. Hasil Rata-rata suhu demam tikus putih jantan	63
Tabel 12. Rata-rata suhu rektal tikus setelah diberi perlakuan	64
Tabel 13. Hasil SPSS Uji Normalitas	69
Tabel 14. Hasil SPSS uji homogenitas.....	69
Tabel 15. Hasil SPSS uji oneway anova	70
Tabel 16. Hasil SPSS uji tukey	71

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Determinasi Tanaman	83
Lampiran 2. Surat Ethical Clearance Hewan Uji	86
Lampiran 3. Pembuatan Ekstrak Kental Daun Lengkek	87
Lampiran 4. Perhitungan Rendemen	90
Lampiran 5. Pembuatan Patch Transdermal	91
Lampiran 6. Uji Sifat Fisik Patch Transdermal	92
Lampiran 7. Perhitungan Dosis Paracetamol	94
Lampiran 8. Uji Farmakologi	95
Lampiran 9. Perhitungan AUC	97
Lampiran 10. Perhitungan %DAP	124

DAFTAR SINGKATAN

COX	<i>cyclooxygenase</i>
K +	Kontrol Positif
K –	Kontrol Negatif
F1	Formula 1
F2	Formula 2
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
TNF α	Tumor Necrosis Factor-Alfa
INF	Interferon
DPT	Difteri, Pertusis, Tetanus
HB	Hepatitis B
HIB	Haemophilus Influenza tipe B
HPMC	Hydroxy Propyl Methyl Cellulose
CMC Na	Carboxy Methyl Cellulose Natrium

INTISARI

Ekstrak etanol daun lengkung yang memiliki aktivitas sebagai antipiretik diformulasikan dalam sediaan *patch* transdermal supaya mudah dalam penggunaannya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui *patch* transdermal ekstrak etanol daun lengkung dapat memenuhi syarat uji fisik serta dapat memberikan efek antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-HIB.

Ekstrak etanol daun lengkung diformulasikan dalam bentuk *patch* transdermal dengan konsentrasi 0,4% dan 1,2%. *Patch* transdermal dilakukan uji fisik yang meliputi uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji daya tahan lipat, uji pH, uji daya serap kelembapan, uji ketebalan. *Patch* transdermal yang telah memenuhi syarat uji fisik, kemudian diujikan efek antipiretik menggunakan hewan uji tikus putih jantan yang telah diinduksi vaksin DPT-HB-HIB. Pengamatan efek antipiretik dilakukan selama 3 jam terdiri dari setiap 15 menit pada 2 jam pertama dan setiap 30 menit pada 1 jam berikutnya.

Data penurunan suhu yang diperoleh dihitung AUC nya dan diolah dengan menggunakan statistic *One Way ANOVA* dan dilanjutkan *posthoc Tukey* untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *patch* transdermal ekstrak etanol daun lengkung memenuhi uji sifat fisik *patch* transdermal dan dengan konsentrasi 0,4% dan 1,2% dapat menurunkan suhu rektal tikus putih jantan yang telah diinduksi vaksin DPT-HB-HIB.

Kata kunci : Daun lengkung, maserasi, *patch* transdermal, antipiretik

Abstract

The ethanol extract of longan leaf which has antipyretic activity is formulated in preparations transdermal patch so that it is easy to use. The purpose of this study was to determine whether the transdermal patch of longan leaf ethanol extract could meet the physical test requirements and could provide antipyretic effect on male white rats induced by the DPT-HB-HIB vaccine.

Longan leaf ethanol extract was formulated in the form of a transdermal patch with a concentration of 0.4% and 1.2%. The transdermal patch was subjected to physical tests which included organoleptic tests, weight uniformity tests, folding endurance tests, pH tests, moisture absorption tests, and thickness tests. The transdermal patch that had met the physical test requirements was then tested for its antipyretic effect using male white rats that had been induced by the DPT-HB-HIB vaccine. The antipyretic effect was observed for 3 hours consisting of every 15 minutes in the first 2 hours and every 30 minutes in the next 1 hour.

The temperature reduction data obtained was calculated for the AUC and processed using statistics *One Way ANOVA* and followed by *posthoc Tukey* to find out there were significant differences between treatment groups. The results showed that the transdermal patch of longan leaf ethanol extract met the physical properties test of the transdermal patch and with concentrations of 0.4% and 1.2% could reduce the rectal temperature of male white rats that had been induced by the DPT-HB-HIB vaccine.

Keyword : leaf longan, maceration, transdermal patch, antipyretic

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tubuh kita mempunyai suatu sistem pertahanan untuk melawan bermacam-macam agen yang infeksius dan toksik, karena tubuh kita sepanjang waktu terpapar dengan berbagai bakteri, virus, jamur, parasite, dan cedera jaringan. Gejala yang terjadi akibat reaksi pertahanan tubuh terhadap infeksi atau cedera jaringan yaitu demam dan inflamasi, yang diawali dengan pelepasan sitokin yang memacu aktivitas mediator inflamasi, mediator ini bekerja akibat aktivitas enzim lipooksigenase karena adanya suatu rangsangan dari luar (Adliani, 2012).

Demam adalah keadaan dimana suhu tubuh lebih dari $37,5^{\circ}\text{C}$ dan bisa menjadi manifestasi klinis awal dari suatu infeksi. Suhu tubuh manusia dikontrol oleh hipotalamus. Selama terjadinya demam hipotalamus di *reset* pada suhu yang paling tinggi. Demam akibat faktor non infeksi dapat disebabkan oleh beberapa hal antara lain faktor lingkungan (suhu lingkungan yang eksternal yang terlalu tinggi, keadaan suhu tubuh tinggi, dll), penyakit autoimun (*Arthritis, Systemic lupus erythematosus, vasculitis*, dll), keganasan (penyakit Hodgkin, Limfoma nonhodgkin, leukimia, dll), dan pemakaian obat-obatan (antibiotik dan antihistamin) (Kaneshiro dan Zieve, 2013).

Antipiretik digunakan untuk membantu mengembalikan suhu *set point* ke kondisi normal dengan cara menghambat sintesa dan pelepasan prostaglandin E₂, yang distimulasi oleh *pyrogen endogen* pada hipotalamus. Obat ini menurunkan suhu tubuh hanya pada keadaan demam namun pemakaian obat golongan ini tidak

boleh digunakan secara rutin karena tidak dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Efek samping yang ditimbulkan setelah penggunaan antipiretik secara rutin adalah respon hemodinamik seperti hipotensi, gangguan fungsi hepar dan ginjal, oliguria, serta retensi garam dan air (Hammond and Boyle, 2011).

Selain obat antipiretik, digunakan juga obat antipiretik alami. Tumbuhan-tumbuhan di Indonesia dapat dimanfaatkan sebagai obat akan tetapi, masih banyak orang yang belum mengetahui manfaat dari tanaman-tanaman tersebut yang dapat digunakan sebagai obat-obatan (Valarmathi., dkk, 2010).

Tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat antipiretik sangat banyak salah satunya adalah daun lengkung. Kandungan fitokimia yang terkandung didalam daun lengkung (*Dimocarpus longan Lour*) antara lain adalah saponin, flavonoid, triterpenoid dan steroid, tannin dan glikosida. (Apriyanto, 2014).

Berdasarkan hasil penelitian (Anggraeny, 2016) bahwa Ekstrak etanol daun Lengkung (*Dimocarpus longan Lour*) memiliki potensi sebagai antiinflamasi dan antipiretik. Dosis efektif ekstrak etanol daun Lengkung yang memberikan efektif sebagai antipiretik adalah 200 mg/kgbb. Aktivitas antipiretik pada daun Lengkung dimungkinkan karena daun Lengkung memiliki kandungan flavonoid, berdasarkan penelitian (Kurniani, 2017) kadar flavonoid total pada daun lengkung adalah 4,62%. Flavonoid bekerja sebagai inhibitor COX, dan COX berfungsi memicu pembentukan prostaglandin. Prostaglandin berperan dalam proses peningkatan suhu tubuh dan apabila prostaglandin tidak dihambat maka akan terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Dinarello dan Gelfand, 2011).

Pembuatan sediaan ekstrak dalam bentuk *patch* merupakan suatu inovasi dalam pembuatan sediaan untuk memodifikasi sediaan dalam meningkatkan kepatuhan, kenyamanan lebih bagi pasien (Santosh, dkk., 2011). *Patch* transdermal merupakan sediaan *drug delivery systems* yang berupa *patch* dengan perekat yang mengandung senyawa obat, yang diletakkan di kulit untuk melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit menuju aliran darah. Sediaan dalam bentuk *patch* transdermal dapat memberikan pelepasan yang terkendali ke dalam tubuh pasien (Rahim, 2016).

Sediaan *patch* transdermal memberikan beberapa keuntungan diantaranya adalah penggunaan yang sederhana tanpa menimbulkan rasa sakit, menghindari terjadinya *first-pass effect*, cocok untuk pasien yang tidak dapat menelan obat atau pasien yang mengalami mual ataupun yang tidak sadarkan diri, dan cocok untuk obat yang menyebabkan gangguan gastrointestinal karena dapat menghindari efek langsung pada lambung dan usus (Rana, 2016).

Berdasarkan uraian diatas maka dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap ekstrak etanol daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour) yang mengandung flavonoid. Flavonoid mempunyai efek antipiretik yang berperan sebagai penurun panas dan dikembangkan dalam bentuk sediaan *patch* transdermal serta dilakukan uji fisik sediaan *patch* transdermal.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah penelitian ini adalah

1. Apakah sifat fisik dari sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour) memenuhi persyaratan?
2. Apakah sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun lengkung mempunyai efek antipiretik terhadap tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-HIB?
3. Pada formula berapa sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour) dapat menurunkan suhu tubuh tikus putih yang diinduksi vaksin DPT-HB-HIB?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui bahwa sifat fisik dari sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour) dapat memenuhi syarat.
2. Untuk mengetahui bahwa sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun lengkung mempunyai efek antipiretik terhadap tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-HIB.
3. Untuk mengetahui pada formulasi berapa sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour) dapat menurunkan suhu tubuh tikus putih yang diinduksi vaksin DPT-HB-HIB.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk pengembangan penelitian-penelitian selanjutnya sebagai antipitretik pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan vaksin DPT-HB-HIB dan juga dapat digunakan sebagai referensi penelitian selanjutnya tentang formulasi *patch* transdermal.

BAB III METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan yaitu penelitian eksperimental. Pada penelitian kali ini tahap penelitian yang dilakukan adalah: Pembuatan ekstrak etanol daun lengkung, Skrining fitokimia ekstrak etanol daun lengkung, Pembuatan *Patch* Transdermal, Proses uji fisik sediaan (uji organoleptis, keseragaman bobot patch, ketebalan patch, daya serap kelembapan, uji pH), Uji efek antipiretik, Analisis data.

B. Alat dan Bahan

1. Alat

Timbangan digital (ACIS), mortir-stamfer, gelas ukur (PYREX), cawan petri, oven (JOUAN TIPE IG 150), silet (GILLETTE), timbangan tikus (ACIS), thermometer (TERMOONE), pipet tetes, rotary evaporator (STUART), blender (MIYAKO), toples kaca, neraca analitik (OHAUS), pH meter (OHAUS BENCHTOP STARTER 3100), buchner (GAST), syringe (ONEMED), ayakan *mesh* 40, kain hitam.

2. Bahan

Daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour), tikus putih jantan, vaksin DPT-HB-HIB, etanol 96%, serbuk Zn, alkohol asam klorida 5N, air panas, asam klorida, FeCl₃ 1%, asam asetat anhidrat, asam sulfat pekat, HPMC, metil paraben, propilenglikol, aquadest, paracetamol, CMC Na.

C. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun lengkung dengan variasi dosis.

2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian adalah efek antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-HIB, pengaruh sifat fisik *patch* transdermal ekstrak etanol daun lengkung dengan variasi dosis.

3. Variabel Terkendali

Variabel terkontrol pada penelitian ini adalah berat badan tikus, umur tikus, tempat percobaan, variasi kepekaan tikus putih terhadap zat dan obat yang digunakan.

D. Definisi Operasional

1. Ekstrak etanol daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour)

Daun lengkung diekstrak di Sekolah Tinggi Kesehatan Nasional Surakarta. Ekstrak dibuat dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Ekstrak yang dihasilkan merupakan ekstrak kental. Ekstrak diberikan per oral kepada tikus putih jantan.

2. Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan untuk memberikan gambaran tentang golongan senyawa yang terkandung dalam tanaman. Metode skrining fitokimia

dilakukan dengan pengujian warna dengan menggunakan suatu pereaksi warna.

3. Efek antipiretik

Efek antipiretik adalah penurunan suhu rektal tikus putih jantan yang dihitung dari nilai rata-rata yang diukur setiap 15 menit pada 2 jam pertama selanjutnya pengukuran dilakukan setiap 30 menit hingga 3 jam. Adanya efek antipiretik ditandai dengan penurunan suhu pada tubuh tikus putih jantan.

4. Patch Transdermal

Patch transdermal 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.

5. Sifat Fisik Patch Transdermal Antipiretik

Sifat fisik *patch* transdermal ialah parameter yang digunakan untuk mengetahui sifat fisik patch transdermal antipiretik meliputi, organoleptis, uji keseragaman bobot patch, uji daya lipat, uji ketebalan patch, uji pH.

E. Jalannya Penelitian

1. Determinasi tanaman

Tahap pertama penelitian ini adalah kebenaran sampel Daun Lengkek (*Dimocarpus longan* Lour) yang berkaitan dengan ciri-ciri mikroskopis dan makroskopis, serta mencocokkan ciri-ciri morfologi yang ada pada tanaman Daun Lengkek (*Dimocarpus longan* Lour) terhadap kepustakaan yang

dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA (Matematika Ilmu Pengetahuan Alam) Universitas Muhammadiyah Surakarta.

2. Penyiapan Sampel

a. Pengambilan sampel

Sampel daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour) diambil sebanyak 2 kg diambil dari Desa Ngarak-Arak, Telukan, Grogol, Sukoharjo. Sampel daun lengkung yang diambil adalah lengkung jenis itoh. Daun yang diambil adalah daun yang masih segar, dan pada daun yang berwarna hijau tua.

b. Pembuatan Simplisia

Pada tahap awal dilakukan pengumpulan sampel daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour). Daun lengkung sebanyak 2 kg dicuci hingga bersih dibawah air mengalir kemudian ditiriskan. Tahapan selanjutnya, Pengeringan sampel dilakukan dengan cara daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour) segar dijemur dibawah matahari yang ditutup dengan kain hitam. Sampel yang sudah kering kemudian diblender sampai menjadi serbuk. Serbuk yang dihasilkan diayak dengan ayakan *mesh* 40. Simplisia daun lengkung yang sudah diayak disimpan pada wadah tertutup rapat (Anggraeny, 2016).

3. Ekstraksi daun lengkung

Ekstraksi daun lengkung dilakukan dengan metode maserasi. Maserasi dilakukan dengan cara serbuk simplisia daun lengkung sebanyak 1000gram dimasukkan kedalam bejana gelap, lalu ditambahkan pelarut etanol 96%

sebanyak 3.750 mL (1:7,5) dan ditutup rapat serta terhindar dari cahaya matahari langsung. Proses perendaman selama 3 hari sambil diaduk tiap 8 jam sekali. Setelah 3 hari diperoleh maserat 1. Remaserasi dengan dengan etanol 96% sebanyak 1.250 mL (1:2,5) selama 2 hari, disaring kembali dan diperoleh maserat 2. Maserat 1 dan 2 diendapkan semalam kemudian dipisahkan dari residu dan dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C sampai diperoleh ekstrak kental etanol, dan setelah didapatkan ekstrak kental etanol kemudian dihitung rendemennya dengan menggunakan rumus dibawah ini:

$$\text{Rendemen} = \frac{\text{Bobot Ekstrak}}{\text{Bobot simplisia}} \times 100\%$$

4. Identifikasi Kandungan Kimia pada Daun Lengkeng (*Dimocarpus longan* Lour)

a. Flavonoid

Ekstrak etanol daun lengkung sebanyak 0,1gram dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan dengan 2-4 tetes HCl pekat dan serbuk Mg, perubahan warna diamati dari kuning tua menjadi orange, kemudian tabung reaksi dipanaskan selama 15 menit diatas penangas air. Reaksi positif ditandai dengan adanya perubahan warna dari orange menjadi merah (Endarini, 2016).

b. Saponin

Ekstrak etanol daun lengkung sebanyak 0,1gram dimasukkan dalam tabung reaksi, ditambahkan 10mL air panas, dinginkan dan dikocok kuat-kuat selama 10 detik positif mengandung saponin jika berbentuk buih

setinggi 1-10 cm tidak kurang dari 10 menit dan pada penambahan 1 tetes asam klorida 2N, buih tidak hilang (Purwati, dkk., 2017).

c. Tanin

Ekstrak etanol daun lengkung sebanyak 0,1gram ditambahkan beberapa tetes larutan FeCl_3 1%. Perubahan yang terjadi diamati, terbentuknya warna biru tua atau hitam kehijauan menunjukkan adanya senyawa tannin (Purwati, dkk., 2017).

d. Triterpenoid

Pemeriksaan triterpenoid dilakukan dengan reaksi Liebermen-Burchard. Ekstrak etanol daun lengkung sebanyak 0,1gram diuapkan dalam cawan porselin. Residu dilarutkan dengan 0,5mL asam asetat anhidrat. Asam sulfat pekat sebanyak 2mL selanjutnya ditambahkan melalui dinding tabung. Terbentuk cincin kecoklatan atau violet pada perbatasan larutan menunjukkan adanya triterpenoid (Purwati, dkk., 2017).

e. Steroid

Pemeriksaan steroid dilakukan dengan reaksi Liebermen-Burchard. Ekstrak etanol daun lengkung sebanyak 0,1gram diuapkan dalam cawan porselin. Residu dilarutkan dengan 0,5mL asam asetat anhidrat. Asam sulfat pekat sebanyak 2mL selanjutnya ditambahkan melalui dinding tabung. Terbentuk cincin biru kehijauan menunjukkan adanya steroid (Purwati, dkk., 2017).

f. Glikosida

Pengujian dengan reaksi Lieberman Burchard dikenal dengan cara sebanyak 0,1 gram ekstrak etanol daun lengkung masukkan dalam cawan porselin dan ditambahkan dengan 5 mL asam asetat anhidrat P. Asam sulfat P ditambahkan 10 tetes, terjadi warna biru atau hijau menunjukkan adanya glikosida (Purwati, dkk., 2017).

5. Pembuatan *patch*

a. Rancangan Formula

Tabel 1. Rancangan Formula Patch transdermal Ekstrak Etanol Daun Lengkung

No	Nama bahan	K (+) (%)	K (-) (%)	F1 (%)	F2 (%)	Fungsi bahan
1	Paracetamol	0,003024	-	-	-	Antipiretik
2	Ekstrak etanol daun lengkung	-	-	0,4	1,2	Zat Aktif
3	HPMC	-	6	6	6	<i>Plasticizer</i>
4	Metil Paraben	-	0,3	0,3	0,3	Pengawet
5	Propilen Glikol	-	10	10	10	<i>Enhancer</i>
6	Etanol	-	40	40	40	Pelarut
7	Aquadest	-	Ad 100	Ad 100	Ad 100	Pelarut

b. Pembuatan sediaan *patch* Transdermal

Ekstrak etanol daun lengkung dilarutkan dengan 0,5 mL aquadest dan etanol 1 mL (campuran 1). HPMC yang sudah dikembangkan diambil sebanyak 0,6 gram (Campuran 2). Pada wadah yang berbeda metil paraben dilarutkan dalam Propilenglikol sebanyak 1 mL (campuran 3). Campuran

1 kemudian ditambahkan ke dalam campuran 2, digerus hingga homogen. Kemudian tambahkan campuran 3 dan digerus hingga homogen. Sisa etanol ditambahkan ke dalam campuran tersebut dan digerus hingga homogen. Ditambahkan aquadest hingga 10 mL. Selanjutnya didiamkan selama \pm 24 jam pada suhu kamar, kemudian dituang kedalam cetakan yang berukuran 2×2 cm. Campuran basis *patch* transdermal dioven pada suhu 50°C selama 4 jam, kemudian *patch* transdermal dilepas dari cetakan.

6. Pengujian karakteristik *patch* transdermal antipiretik

a. Organoleptis

Dilakukan dengan cara mengamati perubahan-perubahan yang meliputi bentuk, warna, dan bau pada sediaan selama 24 jam (Balasubramanian., dkk, 2012).

b. Keseragaman bobot *patch* transdermal

Menimbang bobot *patch* transdermal menggunakan neraca analitik, dimana untuk menimbang masing – masing 3 *patch* transdermal kemudian ditentukan berat rata-rata dan standar deviasinya (Parivesh.dkk, 2010). Syarat keseragaman bobot *patch* transdermal memiliki standar deviasi tidak boleh menyimpang dari 5% (Nurmesa, 2019).

c. Ketebalan *patch* transdermal

Penguji ketebalan *patch* transdermal pada tiap formula adalah dengan mengukur ketebalan satu persatu 3 *patch* transdermal. Pengukuran tebal *patch* transdermal menggunakan alat mikrometer dan dilakukan pada

3 titik yang berbeda (parivesh. dkk, 2010). Syarat ketebalan *patch* transdermal yaitu tidak lebih dari 1mm (Shirsand., dkk, 2012).

d. Uji pH

Pengujian dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch* transdermal. Uji ini dilakukan dengan menambahkan 10 mL aquades bebas CO₂ ke dalam *patch* transdermal dan didiamkan selama 1 jam. Pengujian pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Bharkatiya et al, 2010).

e. Uji Daya Tahan Lipat

Pengujian dilakukan dengan cara melipat secara berulang satu *patch* transdermal pada tempat yang sama hingga *patch* transdermal patah atau dilipat hingga 300 kali secara manual. Jumlah lipatan yang dapat dilipat pada tempat yang sama tanpa patah memberikan nilai daya tahan lipatan (Bindu, 2010). Syarat pada uji ketahanan lipatan yang memenuhi standar apabila ketahanan lipatan lebih dari 300 kali lipatan (Rajesh dan Sujits, 2013).

f. Daya Serap Kelembapan (*moisture up take*)

Menimbang *patch* transdermal kemudian disimpan pada suhu ruangan di dalam desikator selama 24 jam. Kemudian, disimpan dalam oven pada suhu 40°C selama 24 jam dan setelah itu, ditimbang kembali (Hermanto, 2019). Syarat daya serap kelembapan dengan mengandung

sedikit air dengan rentang kurang dari 10% (Kumar, 2012). Persen daya serap kelembapan dihitung dengan rumus:

$$\% \text{Kelembapan} = \frac{\text{Berat Awal} - \text{Berat akhir}}{\text{Berat Awal}} \times 100\%$$

7. Hewan Uji Tikus

Dihitung berdasarkan rumus Federer sebagai berikut:

$$(n-1)(t-1) > 15$$

Keterangan: n = besar sampel tiap kelompok

t = jumlah pengelompokan

Maka:

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

$$(n-1)(4-1) \geq 15$$

$$(n-1)(3) \geq 15$$

$$(3n-3) \geq 15$$

$$(3n) \geq 15 + 3$$

$$n \geq \frac{18}{3}$$

$$n \geq 6$$

8. Pemeliharaan Hewan Uji

a. Perawatan hewan uji sebelum penelitian

1) Kandang:

- a) Kandang dibuat cocok dan nyaman untuk hewan uji (tikus).
- b) Tidak mempunyai permukaan yang tajam dan kasar pada kandang maupun alas kandang sehingga tidak melukai tikus
- c) Mudah dibersihkan dan diperbaiki

d) Suhu diantara 18-29°C. Rata – rata 20-25°C

2) Makanan dan Minuman:

- a) Tikus diberikan makanan yang bermutu dengan jumlah yang cukup. Makanan diberikan setiap hari
- b) Minuman yang diberikan selalu bersih dan disediakan dengan jumlah yang cukup. Botol minuman dicuci dan diganti airnya setiap hari
- c) Makanan yang diberikan disimpan ditempat yang bersih dan kering

b. Terminasi Hewan Uji

Setelah semua proses penelitian selesai dikerjakan, hewan uji diterminasi dengan cara dibius dengan inhalasi kloroform kemudian dilakukan dekapitasi. Hewan uji yang telah mati setelah didekapitasi kemudian dikubur didalam tanah.

9. Pengelompokan Pada Hewan Percobaan

Skema kerja penelitian efek antipiretik ekstrak etanol daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour) pada tikus putih jantan dimana setiap kelompok terdiri dari 6 hewan uji adalah sebagai berikut:

- a. Kelompok (-): Pemberian vaksin DPT-HB-HIB sebanyak 0,2 mL kemudian diberikan *patch* transdermal yang tidak mengandung ekstrak etanol daun lengkung
- b. Kelompok (+): Pemberian vaksin DPT-HB-HIB sebanyak 0,2 mL kemudian diinduksi paracetamol dengan dosis 3,024mg/200grBB tikus

- c. Kelompok I : Pemberian vaksin DPT-HB-HIB sebanyak 0,2 mL kemudian diberikan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol daun lengkung dengan konsentrasi 0,4%
- d. Kelompok II : Pemberian vaksin DPT-HB-HIB sebanyak 0,2 mL kemudian diberikan *patch* transdermal yang mengandung ekstrak etanol daun lengkung dengan konsentrasi 1,2%.

10. Pengujian Efek antipiretik

Hewan percobaan yang digunakan sejumlah 24 ekor tikus putih. Kemudian tikus dibagi dalam empat kelompok perlakuan yang dibagi secara acak masing-masing kelompok terdiri dari enam ekor tikus. Masing-masing tikus ditimbang beratnya terlebih dahulu dan diberi tanda. Tikus diadaptasikan selama 7 hari. Hari ke 8 melakukan pencukuran bulu pada punggung tikus. Selesai melakukan pencukuran bulu pada punggung tikus kemudian didiamkan selama 1 hari untuk menghindari terjadinya inflamasi karena telah dilakukan pencukuran bulu tersebut.

Satu jam sebelum disuntik dengan vaksin DPT-HB-HIB masing-masing tikus di ukur suhunya melalui rektal (anus), setelah itu masing-masing tikus putih jantan disuntik dengan vaksin DPT-HB-HIB sebanyak 0,2 mL secara intraperitoneal (I.P) pada bagian perut untuk menginduksi terjadinya demam. Satu jam setelah disuntik dengan vaksin DPT-HB-HIB dilakukan pengukuran suhu pada bagian rektal tikus menggunakan *thermometer* digital dan *patch* transdermal diaplikasikan pada punggung tikus yang telah dicukur. Tikus tersebut dibagi menjadi 4 kelompok yaitu pada kelompok kontrol positif diberi

obat sediaan paracetamol (Sanmol) secara peroral dengan dosis 3,024 mg/200grBB tikus, kelompok kontrol negatif hanya diberi *patch* transdermal tanpa ekstrak etanol daun lengkung. Kelompok perlakuan F1 diberi *patch* transdermal yang berisi ekstrak etanol daun lengkung 0,04g, kelompok perlakuan F2 diberi *patch* transdermal yang berisi ekstrak etanol daun lengkung 0,12g. *Patch* transdermal ditempelkan diatas punggung tikus putih jantan menggunakan perekat *Hypafix*. Pengukuran suhu pada bagian rektal tikus putih jantan dilakukan kembali selama 3 jam diantaranya setiap 15 menit pada 2 jam pertama dan dilanjutkan setiap 30 menit selama 1 jam berikutnya.

F. % Daya Antipiretik

Data yang diperoleh suhu awal (t_0) merupakan pengukuran suhu tubuh tikus putih jantan sebelum diberi vaksin DPT-HB-HIB. Sedangkan suhu demam (T_{demam}) merupakan suhu yang diperoleh satu jam setelah diinduksi vaksin DPT-HB-HIB, dan dilakukan pengamatan suhu pada menit ke 15, 30,45, 60, 75, 90,105, 120, 150, dan 180. Kemudian hasil data pengukuran tersebut digunakan untuk menghitung AUC, berikut adalah rumus AUC :

$$AUC_{tn-1}^{tn} = \frac{V_{tn} + V_{tn-1}}{2} (tn - (tn - 1))$$

Dimana :

V_{tn} : Suhu rektal tikus pada tn ($^{\circ}C$)

V_{tn-1} : Suhu rektal tikus pada $tn-1$ ($^{\circ}C$)

Data total AUC tiap perlakuan digunakan untuk menghitung persen daya antipiretik, dihitung dengan rumus :

$$\%DAP = \frac{AUC_k - AUC_p}{AUC_k} \times 100\%$$

Keterangan :

AUC_k = AUC total suhu tubuh terhadap waktu untuk kontrol negatif

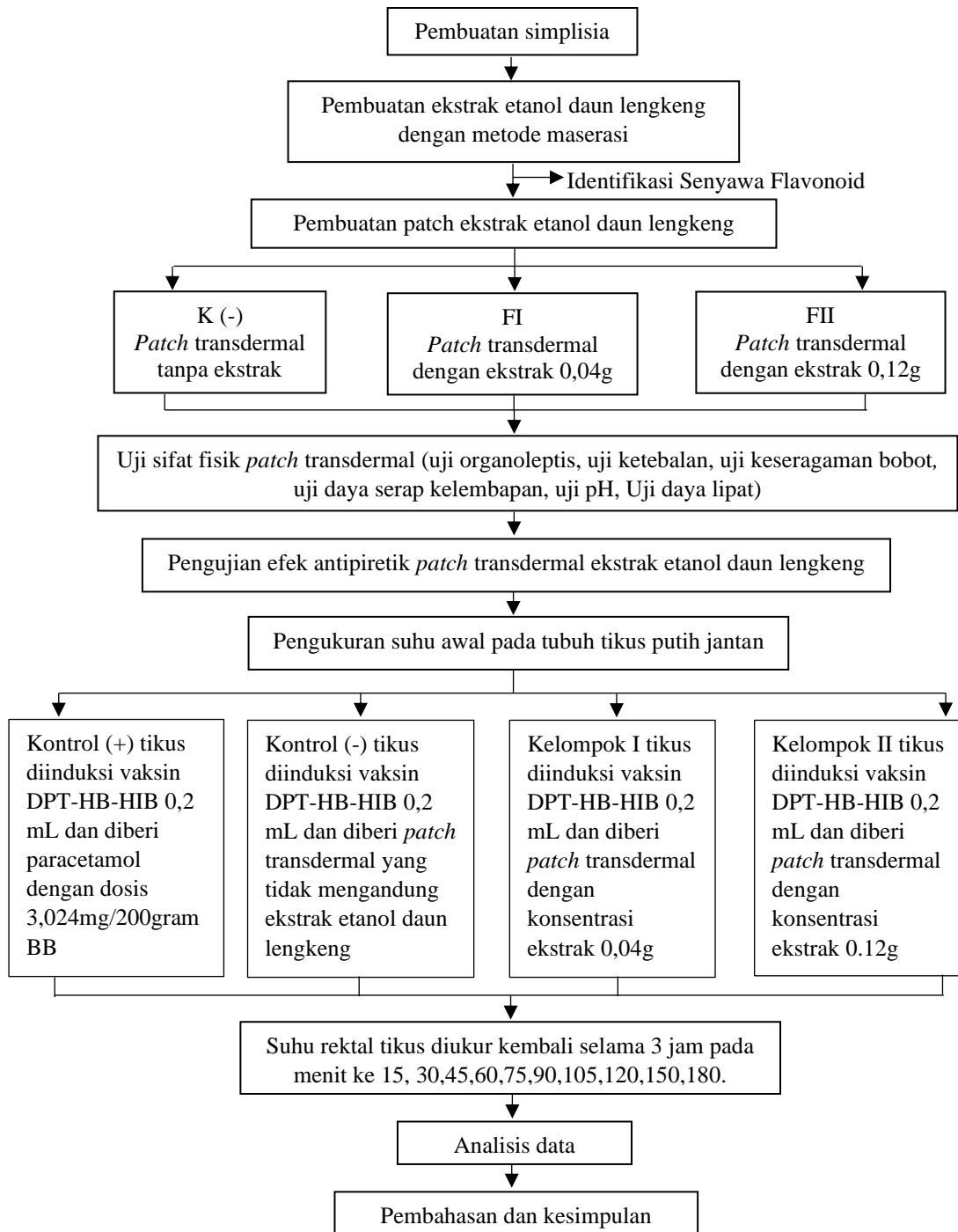
AUC_p = AUC total suhu tubuh terhadap waktu untuk kelompok perlakuan tiap individu

DAP = Daya Antipiretik

G. Analisis Data

Analisis data pada penurunan suhu tubuh tikus putih yang kemudian diuji statistik menggunakan uji normalitas, uji homogenitas dan uji parameter ANOVA (*Analysis of Variences*). Analisis data dilanjutkan dengan uji *One Way* yang tujuannya untuk mengetahui perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dengan kontrol (Muthmaina., dkk, 2017). Syarat dari uji ANOVA adalah dilakukannya uji normalitas dan uji homogenitas, dan data dapat dikatakan terdistribusi normal apabila ($P > 0,05$) dan dapat dikatakan homogen apabila ($P > 0,05$). Kemudian dilakukan uji ANOVA untuk menentukan apakah kelompok perlakuan dalam penelitian ini berbeda secara nyata, dengan didapatkan data yang normal dan variasi data yang homogen maka analisa uji ANOVA dapat dilakukan. Apabila nilai ($P < 0,05$) maka H_0 ditolak dan H_1 diterima, dan apabila nilai ($P = 0,05$ atau $P > 0,05$) maka H_0 diterima dan H_1 ditolak. Jika terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) maka dilanjutkan uji *Post Hoc* untuk membandingkan lebih lanjut perbedaan kelompok tersebut.

H. Alur Penelitian



Gambar 4. Alur Penelitian

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Sifat fisik dari sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun lengkung (*Dimocarpus longan* Lour) memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot *patch* transdermal, uji pH, uji daya tahan lipat, uji ketebalan *patch* transdermal, uji daya serap kelembapan, dan uji organoleptis
2. Sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun lengkung (*Dimocarpus longan* L) mempunyai efek antipiretik terhadap tikus putih jantan yang telah diinduksi vaksin DPT-HB-HIB
3. *Patch* transdermal ekstrak etanol daun lengkung dengan konsentrasi 1,2% mempunyai daya efek antipiretik yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula 1 dengan konsentrasi ekstrak etanol daun lengkung sebesar 0,4%.

B. Saran

Dari penelitian yang telah dilakukan, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut :

1. Pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan pemisahan senyawa dengan metode isolasi senyawa agar diketahui senyawa metabolit yang lebih berperan memberikan aktivitas antipiretik.

2. Pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan uji stabilitas *patch* transdermal untuk mengetahui umur simpan dan suhu penyimpanan yang baik pada sediaan *patch* transdermal.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiyati, P.N., 2011. *Ragam Jenis Ektoparasit Pada Hewan Coba Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Sprague Dawley*. IPB: BOGOR.
- Adliani N, Djendakita P. Formulasi Lipstik Menggunakan Zat Warna Dari Ekstrak Bunga Kecombrang (Etingera elatior (Jack) R.M.Sm.), *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*. 2012.
- Agoes, Goeswin. 2009. *Teknologi Bahan Alam (Serial Farmasi-2) edisi revisi*. Penerbit : ITB. Bandung.
- Agustina, Wulan., Nurhamidah., Handayani, Dewi., 2017. Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Fraksi dari Kulit Batang Jarak (*Ricinus communis* L.). *Jurnal Pendidikan dan Ilmu Kimia*, Vol.1 No.2
- Anggraeny, Ebta N., dan Pramitaningastuti, Anastasia S. 2016. Studi Uji Daya Antiinflamasi Dan Antipiretik Ekstrak Etanol daun Lengkek (*Dimocarpus longan* Lour) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 12(2). 44 -51
- Anochie and Ifesinachi, P., 2013, Mechanisms of Fever in Humans, *International Journal of Microbiology and Immunology Research*, 2 (5), 37 –43
- Apriyanto,R.D. 2014. Efek dan mekanisme antiviral ekstrak methanol daun *Dimocarpus longan* Lour. Terhadap virus Hepatitis C. *Tesis*. Program Studi Biomedik Fakultas Kedokteran UI: Jakarta
- Balasubramanian, Narayanan N, Senthil K, Vijaya K, Azhagesh. 2012. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films of Diclofenac Sodium. *Indian J. Innovations Dev*, Vol. 1, Hal: 68-73.
- Baroroh, D.B. 2011. *Konsep Luka. Malang: Basic Nursing Department*. PSIK FIKES: UMM.
- 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
- Bindu T. V. L. 2010. Preparation and Evaluation of Ciprofloxacin Loaded Chitosan-Gelatin Composite Film for Wound Healing Activity. *International Journal of Drug Delivery*. 175

- Biofarma. 2016. Vaksin Pentabio (vaksin DPT-HB-HIB). Diakses dari <http://www.biofarma.co.id/produk/pentabio-vaksin-dtp-hb-hib-combination-vaccines-2/> pada tanggal 14 Juni 2016.
- Deaville, E. R., Givens, D. I. and Harvey, I. M. 2010. Ches nut and Mimosa tannin silages: Effect in sheep differ for apparent digestibility, nitrogen utilization and losses. *Anim. Feed Sci. Technol.* 157: 129-138.
- Dhiman, S., Singh, T., dan Rehni, A., 2011, Transdermal Patch: A Recent Approach to New Drug Delivery System, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 3, 26-34.
- Dinarelo, C.A., Gelfand, J.A., 2011. Fever and Hyperthermia. Dalam: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed. 18.* USA: Mc Graw-Hill Companies: 143 - 147
- Endarini, lully Hani. 2019. *Farmakognosi dan Fitokimia*. Pusdik SDM kesehatan. Jakarta.
- Ermawati, E.F., 2010. Efek Antipiretik Ekstrak Daun Pare (*Momodirca Charantia L.*) Pada Tikus Putih Jantan. *Skripsi Fakultas Kedokteran*. Universitas Sebelas Maret: Surakarta
- Faizah, N. Fatimah, S. dan Ardasania, I. 2012. *Taksonomi Tumbuhan Tinggi*. Jurusan Biologi Fakultas Sains Dan Teknologi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim
- Febry, A.B., K.D., dan Marendra Z., (2010). *Smart parent mengatur menu & tanggap saat anak sakit*. Jakarta: Gagas Medika
- Gaikwad, A.K. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation aspect and Evaluation. *Journal Pharmaceutical technology. Panjab University, Chandigarh.* India. 84-100
- Hammond RN and M. Boyle RN. 2011. Pharmacological versus non pharmacological antipyretic treatments in febrile critically ill adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Australian Critical Care*.
- Hartati, S., B. Elya, dan A. Najib. 2010. n-Buthanol Fraction of *Acorus calamus* Rhizome Extract to Inhibit the Activity of Alpha-glucosidase. *Journal Tropical Medicine. Plants.* 2 (2): 202.

- Hartini, Sri, Pertiwi, P.P. (2015). Efektifitas Kompres Air Hangat Terhadap Penurunan Suhu Tubuh Anak Demam Usia 1 -3 Tahun Di SMC RS Telogorejo Semarang. *Jurnal Keperawatan*.
- Hermanto, F.J., dkk. 2019. Evaluasi Sediaan *Patch* Daun Haendelum (*Graptophyllum griff L*) sebagai penurun panas. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 19(2). 208-217
- Istiqomah. (2013). *Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Sokletasi Terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (Piperis retrofracti fructus)*. Jurusan Farmasi UIN Syarif Hidayatullah:Jakarta.
- Jhawat, V.C., Saini V., Kamboj S., dan Maggon N. 2013. Transdermal Drug Delivery System: approaches and advancements in drug absorvtion through skin. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*. Vol 20 (1): 47 – 56
- Kadam, A. S., Ratnaparkhi, M. P., and Chaudhary, S. P., 2014. Transdermal drug Delivery: An Overview. *Interantional journal of Research and Development in Pharmacy and Life Science*. Vol 3: 1042 – 1053
- Kalay, S., Bodhi, W., dan Yamlean, P.V. 2014. *Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Prasman (Eupotarium triplinerve Vahl) pada Tikus Jantan Galur Wistar (Rattus novergicus L) yang diinduksi Vaksin DPT-HB-HIB*. Program Studi Farmasi Universitas Sam Ratulangi. Manado
- Kaneshiro, N.K., and Zieve, D, 2013. *Fever*. University of Washington.
- Katzung, B.G. 2011. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10*. Penerbit Buku : EGC. Jakarta
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2013.Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 42 Tahun 2013 tentang Penyelenggaraan Imunisasi. Departemen Kesehatan: Jakarta.
- Kumar, S.D., Sairan, R., Anandadabu, S., Karpagavali., Maheswara, A., dan Narayan, N., 2012. Formulation and Evaluation Transdermal Patches of Salbutamol. *Res. Jour. Phar. Bio. Chem. Sci*. Vol 3: 1132-1139
- Kurniani Norisa. 2017. Penetapan Parameter Ekstrak Etanol Daun Lengkek (*Dimocarpus longan Lour*) dan Uji Aktivitas Antioksidan. *Jurnal Fakultas Farmasi*. Universitas Pancasila : Jakarta Selatan.
- Mahatriny, N. N., Payani, N. P.S., Oka, I, B. M., dan Astuti, 2014. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Pepaya (*Carica papaya L*) yang diperoleh dari daerah Ubud, Kabupaten Gianyar, Bali, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 11

- Mardina, P. Pengaruh Kecepatan Putar Pengaduk dan Waktu Operasi pada Ekstraksi Tanin dari Mahkota Dewa. *Jurnal Kimia*. 2011;5(2):125 – 132.
- Mukhriani, 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, 7(2)
- Mustarichie, Resmi dkk. (2011). Penelitian Kimia Tanaman Obat. Widya Padjadjaran, Bandung. Hal: 4-7,12,19,20.
- Muthmainnah, B. 2017. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder dari Ekstrak etanol Buah Delima (*Punica granatum L*) dengan Metode Uji Wama. *Media Farmasi*. 8(2)
- Naoumkina, M., Modolo, L.V., Huhman, D.V., Urbanczyk-Wochniak, E., Tang, Y. *Genomic and Coexpression Analyses Predict Multiple Gene Involved Triterpene Saponin Biosynthesis in *Medicago truncatula*(C)(W) Plant Cell*. 2010.
- Ningsih, Indah Yulia, 2016. *Modul Sainifikasi Jamu (Penanganan Pasca Panen)*. Bagian Biologi Farmasi. Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Nurarif.A.H. dan Kusuma. H. (2015). *Aplikasi Asuhan Keperawatan Berdasarkan Diagnosa Medis & NANDA NIC-NOC*. Jogjakarta: MediAction.
- Nurmesa., Adi, Nurhabibah, Aji Najihudin. 2019. Formulasi dan Evaluasi stabilitas Fisik Patch Transdermal Alkaloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana tobacum* Linn) dengan Variasi Polimer dan Asam Oleat. *Jurnal Penelitian Farmasi Herbal*. Vol 2 (1). 1-8
- Novira Nur`aini Rusydah, Lanny Mulqie, dan Siti Hazar. Uji Aktivitas Antijamur dari Ekstrak Etanol Daun Lengkek (*Dimocarpus longan* Lour) Terhadap *Candida albicans* dan *Aspergillus niger*. *Jurnal Farmasi*. Vol 6 (1). 2020
- Oleszek, W.A., 2002, Chromatographic Determination of Plant Saponins, *Journal of Chromatography*. Vol 967, pp. 147-162
- 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.
- Prasetyo dan Inorih E. 2013. *Pengelolaan Budidaya Tanaman Obat-Obatan (Bahan Simplisia)*. Fakultas Pertanian. UNIB Bengkulu.
- Purwati, S., Lumowa, S. V., dan Samsurianto, S. 2017. Skrining fitokimia Daun Saliara (*Lantana Camara L*) sebagai Pestisida Nabati Penekan Hama Dan

- Insidensi Penyakit Pada Tanaman Holtikultura di Kalimantan Timur. *In Prosiding Seminar Kimia*. 153 – 158
- Putra, W.S. 2015. *Kitab Herbal Nusantara Kumpulan Resep dan Ramuan Tanaman Obat Untuk Berbagai Gangguan Kesehatan. Edisi 1. Editor Andien*. Katahati. Yogyakarta.
- Rahim Farida., Chris Deviarny., Revi Yenti., Putri Ramadani. 2016. Formulasi sediaan Patch Transdermal Dari Rimpang Rumpuk Teki (*Cyperus rotundus* L) Untuk Pengobatan Nyeri Sendi Pada Tikus Putih Jantan. *Journal Scientia*. Vol 6 (1)
- Rahmah, Q. 2013. Ciri Morfologis Tanaman Lengkek (*Dimocarpus Longan*). <http://rahmahqisti.blogspot.co.id/2013/01/ciri-morfologis-tanaman-lengkek3.html>. Diakses pada tanggal 18 Mei 2016
- Rajesh S., Sujith S. 2013. Permeation of Flurbiprofen Polymeric Film Through Human Cadaver Skin. *International Journal of Pharm Tech Research*. Vol 5. No 1. 177-182
- Ratnaningtyas, Novarina., (2010), Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Delima (*Punica granatum*) Terhadap Jumlah Eritrosit dan Kadar Hemoglobin Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Dipapar Gelombang Elektromagnetik Ponsel, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran: Universitas Sebelas Maret
- Rana R, Saroha K, Handa U, Kumar A, Nanda S. Transdermal *Patches* as a tool for Permeation of Drug Through Skin. *JCPRC*. 2016. 8 (5): 471 – 481
- Reddy, S.V. Kumar. M.P, Sravanthi D. Mohsin AHB, Anuhya V. Bruxism. 2014. a literature review. *Journal of International Oral Health*. 6(6): 105-109
- Robinson, T. 1995. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi Edisi VI*. Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. ITB: Bandung
- Sa'adah, Hayati, E.K., Fasyah, A.G. 2010. Fraksinasi dan Identifikasi Senyawa Tanin pada Daun Belimbing Wuluh (*Avverhoa Bilimbi L*). *Alchemy*. 4(2):193-200
- Sachan, R, dan Bajpai, M. 2013. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Science*: Vol 3 (1): 748 – 765
- Salni, Marisa, H., Mukti, R. W., 2011, Isolasi Senyawa Antibakteri Dari Daun Jengkol (*Pithecolobium lobatum Benth*) dan Penentuan Nilai KHM-nya, *Jurnal Penelitian Sains*, Universitas Sriwijaya, 14 (1), 2.

- Santosh S., Sunita S., dan Rupesh R. 2011. A Novel Herbal Formulation in the Management of Diabetes. *International Journal Pharmacy Investing*: 222-226
- Sari, Purwita, Dian. 2015. *Formulasi Patch Amoxicillin dengan Kombinasi HPMC dan PVP sebagai Pendekatan Penanganan Sariawan*. UMY. Yogyakarta
- Sherwood Lauralee. 2018. *Buku Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem* edisi 9. EGC: Jakarta.
- Shirsand SB, Ladhane GM, Prathap S, Prakash P. Design and Evaluation of Matrix Type of Transdermal Patches of Methrotexate. *RGHUS J Pharm Sci*. 2012. 2 (4): 58-65
- Sirohi, S.K., Goel, N. and Singh, N. 2014. Utilization of saponins, a plant secondarymetabolite in enteric methane mitigation and rumen modulation. *AnnualResearch & Review in Biology*.
- Suryelita, S., Etika, S.B. and Kurnia, N.S., 2017. *Isolasi Dan Karakterisasi Senyawa Steroid Dari Daun Cemara Natal (Cupressus funebris Endl.)*. EKSAKTA: Berkala Ilmiah Bidang MIPA,18(01), pp.86-94.
- Susilo, Joko., 2013. *Sukses Bertanam Kelengkeng Varietas Unggul*. Pustaka Baru Press: Yogyakarta.
- Syahputra dan A. Harjoko. 2011. Klasifikasi Varietas Tanaman Kelengkeng Berdasarkan Morfologi Daun Menggunakan Backpropagation Neural Network dan Probabilistic Neural Network. *J. IJCCS*, Vol. 5 No. 3. Hal: 1-6
- Tiwari, P., Adhikary, M., Singh, S., dan Karoo, C. 2014. Study of self-Medication practices and its determinant among college students of Delhi University North Campus, New Delhi, India. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 3(4), 406-409.
- Tjitda Putra. 2019. Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol, Kloroform, dan N-Heksan Daun Flamboyan (*Delonix Regia. Raf*) Asal Kupang. *Sains dan Terapan Kimia*. 13(2): 70-79
- Valarmathi, R., A.Rajendran, S.Akilandeswari, and R.Senthamarai. 2010. Study on antipyretic activity of a Mollugo pentaphyllaLin in albino. *Mice International Journal of Pharm Tech Research Coden (USA)*. 2(4):2388-2390.
- Vogel. 1978. *Textbook of quantitative an organic analysis, (4th Ed)*. Longman. London and Newyork.
- Wolfensohn, S. dan Lloyd, M. 2013. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*, 4th ed, Wiley-Blackwell, West Sussex, 234.

Yadav., Aaman, Dipendra S. P, Mary A. L., Charles F. B., (2011), Problem-Based Learning: Influence on Students' Learning in an Electrical Engineering Course, Journal of Engineering Education, Volume 100, Issue 2, p 253-280.