

**FORMULASI SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL
HERBA MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) SEBAGAI ANTIPIRETIK PADA
TIKUS PUTIH JANTAN**

**FORMULATION OF TRANSDERMAL PATCH ETHANOL EXTRACT OF
MENIRAN HERB (*Phyllanthus niruri* L.) AS AN ANTIPYRETIC WITH
WHITE MALE RATS**

SKRIPSI



Oleh :

YUNISSA AURINI SUKARNO

4171065

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL

SURAKARTA

2021

**FORMULASI SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL
HERBA MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) SEBAGAI ANTIPIRETIK PADA
TIKUS PUTIH JANTAN**

**FORMULATION OF TRANSDERMAL PATCH ETHANOL EXTRACT OF
MENIRAN HERB (*Phyllanthus niruri* L.) AS AN ANTIPYRETIC WITH
WHITE MALE 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:

YUNISSA AURINI SUKARNO

4171065

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

2021

SKRIPSI

**FORMULASI SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL
HERBA MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) SEBAGAI ANTIPIRETIK PADA
TIKUS PUTIH JANTAN**

**FORMULATION OF TRANSDERMAL PATCH ETHANOL EXTRACT OF
MENIRAN HERB (*Phyllanthus niruri* L.) AS AN ANTIPYRETIC WITH
WHITE MALE RATS**

Oleh:

YUNISSA AURINI SUKARNO

4171065

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.


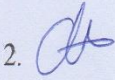
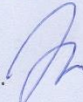

Mengetahui,

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

apt. Lusya 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. 

PERSEMBAHAN

Ucapan syukur dan terima kasih kepada Allah SWT yang telah memberikan kesehatan, rahmat, hidayah, rezeki, petunjuk, dan memberikan kelancaran atas terselesaikannya skripsi saya

Terima kasih untuk Bapak, Ibu dan Adikku yang selalu mendoakan, memberi dukungan, semangat, dan motivasi

Teruntuk diri saya, terima kasih sudah sampai di titik ini dan jangan puas hanya sampai disini, jangan menyerah! terus semangat!

Terima kasih kepada dosen pembimbing saya yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan saya dengan sabar

Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu, padahal ia amat buruk bagimu; Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui (QS. Al-Baqarah, 2:216)

Untukmu yang sedang berusaha, libatkan Allah dalam setiap usahamu, taruhlah doa sebagai pembuka, penengah, dan penutup usahamu dan biarkan hatimu tenang dengan semua ketetapan dan pemberian-Nya

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 tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 21 Juni 2021

Peneliti



(Yunissa Aurini Sukarno)

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 Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) 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 terima kasih kepada:

1. Apt. Lusia Murtisiwi, S. Farm., M. Sc., selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
2. Apt. Disa Andriani, S. Farm., M. Sc., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, nasehat serta bantuan dalam penyelesaian skripsi.
3. Apt. Eka Wisnu Kusuma, M. Farm., selaku pembimbing pendamping yang selalu memberikan motivasi, pengarahan, bimbingan, nasehat dan teladan selama penyelesaian skripsi.
4. Apt. Dian Puspitasari, S. Farm., M. Sc., selaku dosen penguji atas saran dan masukan yang diberikan.
5. Muhammad Saiful Amin, S. Farm., M. Sc., selaku dosen penguji atas saran dan masukan yang diberikan.
6. Ibu, ayah, dan adik yang selalu mendoakan, memberikan nasehat dan memberikan semangat dalam proses penelitian dan penyusunan tesis.
7. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2017 yang memberikan bantuan dan semangat dalam menyelesaikan penelitian.
8. Staf dan Karyawan Program Studi-S1 Farmasi STIKES Nasional, Bagian Teknologi Farmasi Bahan Alam dan Sintesis Obat, Bagian Teknologi Farmasi Sediaan Padat dan Semi Padat, Bagian Kimia, Bagian Farmakologi, STIKES Nasional.
9. Pihak-pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan, baik moral maupun material.

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, 21 Juni 2021

PENULIS

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
INTISARI.....	xvii
<i>ABSTRACT</i>	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Demam	
1. Definisi Demam	6
2. Mekanisme Demam	6
3. Penyebab Demam.....	7

4. Mekanisme Penurunan Suhu Badan.....	8
B. Antipiretik	
1. Pengertian Antipiretik.....	9
2. Mekanisme Antipiretik.....	9
C. Meniran	
1. Deskripsi Tanaman	10
2. Kandungan Kimia Tanaman	11
3. Kegunaan Tanaman.....	12
D. Ekstraksi	
1. Definisi Ekstraksi	12
2. Metode Ekstraksi.....	12
E. <i>Patch Transdermal</i>	
1. Definisi <i>Patch Transdermal</i>	13
2. Keuntungan Sistem Pemberian Obat Dengan <i>Patch Transdermal</i>	15
3. Kerugian Sistem Pemberian Obat Dengan <i>Patch Transdermal</i>	15
F. Hewan Uji Coba	
1. Klasifikasi Tikus Putih Galur <i>Wistar</i>	17
G. Vaksin	
1. Definisi Vaksin.....	18
2. Vaksin DPT-HB-Hib.....	18
H. Landasan Teori.....	19
I. Hipotesis.....	21

J. Kerangka Konsep Penelitian	22
-------------------------------------	----

BAB III. METODE PENELITIAN

A. Desain penelitian	23
----------------------------	----

B. Alat dan Bahan

1. Alat	23
---------------	----

2. Bahan	23
----------------	----

C. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas	24
-------------------------	----

2. Variabel Terikat	24
---------------------------	----

3. Variabel Terkendali	24
------------------------------	----

D. Definisi Operasional

1. Ekstrak Etanol Herba Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.)	25
---	----

2. <i>Patch Transdermal</i>	25
-----------------------------------	----

3. Efek Antipiretik	25
---------------------------	----

E. Jalannya penelitian

1. Penyiapan Sampel	26
---------------------------	----

2. Ekstrak Sampel Penelitian	27
------------------------------------	----

3. Identifikasi Kandungan Pada Ekstrak Herba Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.)	28
--	----

4. Formulasi <i>Patch</i>	29
---------------------------------	----

5. Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Antipiretik	29
---	----

6. Pengujian Karakteristik <i>Patch</i> Antipiretik	30
---	----

7. Perlakuan Hewan Uji	32
------------------------------	----

8. Pengujian Efek Antipiretik	33
9. Terminasi Hewan Uji	34
10. Penanganan Sampah Hewan Uji	34
F. Analisis Data.....	35
G. Alur Penelitian.....	36

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Persiapan dan Pembuatan Ekstrak Etanol Herba Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.)	
1. Determinasi Tanaman Herba Meniran	37
2. Pembuatan Ekstrak Etanol Herba Meniran	37
B. Hasil Identifikasi Kandungan Senyawa	
1. Identifikasi Alkaloid.....	40
2. Identifikasi Flavonoid.....	41
3. Identifikasi Terpenoid dan Steroid	41
C. Proses Pembuatan <i>Patch</i> Antipiretik.....	42
D. Pengujian Karakteristik <i>Patch</i>	
1. Hasil Uji Organoleptik	44
2. Hasil Uji pH.....	45
3. Hasil Uji Keseragaman Bobot	45
4. Hasil Uji Ketahanan Lipat	46
5. Hasil Uji Ketebalan <i>Patch Transdermal</i>	47
6. Hasil Uji Daya Serap Kelembapan (<i>moisture up take</i>)	48

E. Pengujian Efek Antipiretik	
1. Adaptasi Hewan Uji	50
2. Pengujian Efek Antipiretik.....	50
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	55
B. Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.)	11
Gambar 2. Kerangka Konseptual Penelitian	22
Gambar 3. Alur Penelitian.....	36
Gambar 4. Mekanisme Reaksi Uji Alkaloid Dengan Pereaksi Dragendorff	40
Gambar 5. Mekanisme Reaksi Uji Flavonoid	41
Gambar 6. Mekanisme Reaksi Uji Terpenoid Dan Steroid.....	41
Gambar 7. Grafik Rata-Rata Suhu Rektal Tikus.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula <i>Patch</i> Antipiretik	29
Tabel 2. Hasil Ekstraksi Herba Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.)	39
Tabel 3. Hasil Identifikasi Kandungan Pada Ekstrak Herba Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.)	40
Tabel 4. Hasil Uji Organoleptik	44
Tabel 5. Hasil Uji Pengukuran pH	45
Tabel 6. Hasil Uji Keseragaman Bobot.....	46
Tabel 7. Hasil Uji Ketahanan Lipat.....	47
Tabel 8. Hasil Uji Ketebalan <i>Patch</i>	48
Tabel 9. Hasil Uji Daya Serap Kelembapan	49
Tabel 10. Hasil Pengukuran Rata-Rata Suhu Rektal Tikus	51
Tabel 11. Hasil Persen (%) Daya Antipiretik.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Pengesahan Determinasi Tanaman	61
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance Letter</i>	64
Lampiran 3. <i>Certificate Of Strain Wistar</i>	65
Lampiran 4. Perhitungan Dosis Parasetamol	66
Lampiran 5. Proses Ekstraksi.....	67
Lampiran 6. Hasil Uji Kandungan Senyawa Herba Meniran	69
Lampiran 7. Hasil Uji Pengukuran pH.....	70
Lampiran 8. Uji Antipiretik.....	71
Lampiran 9. <i>Patch</i> Antipiretik	72
Lampiran 10. Perhitungan AUC	73
Lampiran 11. Perhitungan %Daya Antipiretik.....	87
Lampiran 12. SPSS	88

DAFTAR SINGKATAN

TDDS	<i>Transdermal drug delivery system</i>
DPT	Difteri, pertusis, tetanus
HB	Hepatitis B
Hib	Haemophilus influenza tipe B
SSP	Susunan Saraf Pusat
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
mL	Mililiter
°C	Derajat Celcius
HbsAg	Hepatitis B surface antigen
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
PgE2	Prostaglandin E2
cc	<i>Cubic centimeter</i>
i.p	<i>intraperitoneal</i>
g	Gram
kg	Kilogram
Ad	<i>Adde</i> (tambahkan bahan)
cm	<i>Centimeter</i>
mm	Milimeter
pH	<i>Power of Hydrogen</i>
mg	miligram
ANOVA	<i>Analysis of variences</i>
rpm	<i>Revolutions per minute</i>
%DAP	Persen (%) Daya Antipiretik
AUC	<i>Area Under The Curve</i>

INTISARI

Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan salah satu obat tradisional yang dapat digunakan sebagai alternatif dan memiliki kandungan flavonoid. Flavonoid yang terdapat pada herba meniran memiliki efek antipiretik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formula sediaan *patch* ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) yang efektif sebagai antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan vaksin pentabio (DPT-HB-Hib).

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan yang berjumlah 24 dan dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok kontrol negatif diberikan *patch* tanpa ekstrak, kelompok kontrol positif diberikan parasetamol, dan 2 kelompok perlakuan diberikan ekstrak etanol herba meniran masing-masing dengan dosis 0,3g dan 0,6 g/200grBB tikus. Induksi demam pada hewan uji menggunakan vaksin DPT-HB-Hib 0,2 mL secara intraperitoneal. Pengukuran suhu rektal pada hewan uji dilakukan sebelum dan sesudah pemberian vaksin dan setelah pemberian bahan uji yaitu pada menit ke-15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dengan dosis 0,6g/200gBB dapat menurunkan suhu rektal lebih besar dibanding dengan dosis 0,3g/gBB selama 180 menit pengukuran. Pada penelitian ini, Ekstrak etanol herba meniran dengan dosis 0,6g/grBB merupakan dosis antipiretik yang paling baik.

Kata kunci: Ekstrak etanol herba meniran, *Phyllanthus niruri* L., Flavonoid, Antipiretik.

ABSTRACT

Meniran herb (Phyllanthus niruri L.) is one of traditional medicine that can be use as alternative and contains flavonoid. Meniran herb's flavonoid has antipyretic effect. This experiment in aimed to find the formulation of meniran herb's (Phyllanthus niruri L.) ethanol patch that is effective as antipyretic on male white rats that has inducted with pentabio vaccine (DPT-HB-Hib).

Samples were 24 male white rats as test animals and were divided into four groups, each consist of 6 rats. The negative control group was given patch without extract, positive control group was given paracetamol, and two treatment groups were given meniran herb extract by the dose 0,3g and 0,6 g/200g weights rats. The fever induction of male white rats is using 0,2ml DPT-HB-Hib vaccine intraperitoneally. Rectal temperature measurement on the rats conducted before and after vaccination and after the application of examined material, at 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180 minute.

The result of the experiment showed that the application of meniran herb ethanol extract by the dose 0,6 g/200g weights could decrease more rectal temperature compared to the dose 0,3 g/200g weights for along 180 minutes of measurement. In this experiment, meniran herb ethanol extract by the dose 0,6 g/200g weights is the best dose of antipyretic.

Key words: Ethanol extract of meniran herb, Phyllanthus niruri L., Flavonoid, Antipyretic.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Demam didefinisikan sebagai suatu perubahan mekanisme pengaturan suhu tubuh yang mengakibatkan naiknya temperatur tubuh di atas normal. Demam merupakan salah satu tanda utama penyakit paling umum yang diketahui dan juga merupakan suatu bagian penting dari mekanisme pertahanan tubuh melawan infeksi, namun jika suhu terlalu tinggi akan membahayakan tubuh. Apabila melebihi 43°C, timbul *heat stroke* dan sering mematikan (Syarifah, 2010).

Obat yang biasa digunakan untuk pengobatan demam adalah obat antipiretik termasuk parasetamol, asetosal, ibuprofen dan obat antipiretik lainnya. Obat-obat penurun demam tersebut dikonsumsi secara peroral sehingga dapat terjadi *first-pass metabolism* (metabolisme lintas pertama). Selain itu, penggunaan jangka panjang atau dengan dosis yang berlebihan dapat menimbulkan efek samping berupa hepatotoksisitas, nekrosis hepar yang fatal, dan nekrosis tubuler ginjal. Oleh karena itu, untuk menghindari terjadi *first-pass metabolism*, maka sediaan yang digunakan adalah *patch transdermal* (Syarifah, 2010).

Patch transdermal merupakan sediaan *drug delivery system* yang berupa *patch* dengan perekat yang mengandung senyawa obat yang diletakkan dikulit untuk melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit menuju aliran darah, sediaan dalam bentuk *patch transdermal* dapat memberikan

pelepasan yang terkendali ke dalam tubuh pasien. Pemilihan sediaan *patch* pada penelitian kali ini karena sediaan *patch* dapat mengontrol penghantaran obat, menghindari *first-pass metabolism* dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan, meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi, dan meminimalkan efek samping overdosis, serta memperoleh konsentrasi yang tepat untuk memberikan efek terapeutik pada daerah yang sakit (Nurmesa dkk, 2019).

Sistem penghantaran obat transdermal atau *transdermal drug delivery system* (TDDS) merupakan cara penghantaran obat secara topikal yang dapat memberikan efek sistemik yang terkontrol. Bentuk sediaan dalam sistem penghantaran transdermal adalah *patch transdermal*. Efektifitas *patch* ditentukan oleh kemampuan pelepasan obat dari matriks *patch* dan berpenetrasi ke dalam stratum korneum. Partikel obat pertama-tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati matriks, kemudian obat akan berpenetrasi melewati kulit (E.I, Setyawan dkk, 2015).

Obat tradisional yang berasal dari kekayaan alam dapat menjadi pilihan sebagai antipiretik karena sangat mudah dilakukan serta toksisitasnya relatif rendah dibanding obat-obatan sintesis. Obat-obat tradisional yang digunakan untuk pengobatan harus mempunyai efek terapi, sehingga dapat dipertanggungjawabkan penggunaannya. Akan tetapi pembuktian ilmiah mengenai khasiat dan pengawasan efek samping obat tradisional belum banyak dilakukan (Syarifah, 2010).

Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang dapat diperoleh di lingkungan sekitar dan memiliki efek antipiretik. Berdasarkan hasil penelitian bahwa ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dengan dosis 300 mg/200 gramBB tikus memiliki efek antipiretik pada tikus *Wistar* yang diinduksi demam (Jansen dkk, 2015). Tanaman meniran memiliki kandungan senyawa salah satunya yaitu flavonoid.

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

Berdasarkan uraian diatas perlu dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui formula sediaan *patch* dengan variasi dosis ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) yaitu 0,3g dan 0,6g/200grBB tikus yang efektif sebagai antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi dengan vaksin pentabio (DPT-HB-Hib).

B. Rumusan Masalah

1. Apakah sifat fisik sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memenuhi persyaratan uji sifat fisik *patch transdermal*?
2. Apakah *patch transdermal* ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki aktivitas antipiretik terhadap tikus putih jantan galur *Wistar* yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib?
3. Pada formula berapa sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) yang efektif menurunkan suhu tubuh tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui sifat fisik sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memenuhi persyaratan uji sifat fisik *patch transdermal*.
2. Untuk mengetahui *patch transdermal* ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki aktivitas antipiretik terhadap tikus putih jantan galur *Wistar* yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib.
3. Untuk mengetahui pada formula berapa sediaan *patch* yang mengandung bahwa ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) yang efektif menurunkan suhu tubuh tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib.

D. Manfaat Penelitian

Pada penelitian ini diharapkan dapat diperoleh suatu data ilmiah formulasi *patch transdermal* ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib sehingga dapat digunakan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah eksperimental dengan menggunakan HPMC dan *Enhencer* Propilen glikol dalam formulasi ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) serta dilakukan uji fisik (pengamatan organoleptik, uji pH, ketahanan lipat, keseragaman bobot, uji ketebalan *patch*, daya serap kelembapan, (*moisture up take*)).

B. Alat dan Bahan

1. Alat

Timbangan digital (ACIS), mortir dan stamfer, alat-alat gelas (PYREX), oven (MEMMERT), thermometer (AVIVO), *stopwatch*, desikator, pipet tetes, rotary evaporator (IKA[®] RV 10 basic), blender (MIYAKO), toples kaca, pH meter (MColorpHast[™]), buchner (GAST), syringe (ONEMED), ayakan *mesh* 40.

2. Bahan

Herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.), tikus putih jantan galur *Wistar*, HPMC, tween-80, propilen glikol, metil paraben, *aquadest*, etanol 70%, vaksin DPT-HB-Hib, serbuk Mg, HCl pekat, ammonia, asam sulfat, reagen *dragendorff*, asam asetat anhidrida, kapas, pakan dan minuman tikus.

C. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah variasi konsentrasi *patch transdermal* ekstrak etanol herba meniran.

2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah efek antipiretik pada tikus putih jantan yang diinduksi Vaksin DPT-HB-Hib, dan sifat fisik *patch*.

3. Variabel Terkendali

- 1) Jenis kelamin tikus putih yang digunakan adalah jantan.
- 2) Berat badan tikus putih pada penelitian ini adalah 175-200 gram.
- 3) Umur tikus putih pada penelitian ini adalah 1,5-2 bulan.
- 4) Jenis tikus putih yang digunakan adalah galur *Wistar*.
- 5) Makanan yang diberikan berupa pelet dan minuman dari air PAM.

D. Definisi Operasional

1. Ekstrak Etanol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.)

Herba meniran diekstrak di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Ekstrak dibuat dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Hasil maserasi, ekstrak dikentalkan dengan *rotary evaporator*.

2. *Patch Transdermal*

Patch transdermal ekstrak etanol herba meniran mengandung zat aktif, basis, *plasticizer*, pengawet, *enhancer*, kosolven dan pelarut dengan komposisi formula yang sudah ditentukan, sehingga akan menghasilkan sediaan *patch* yang baik dan dapat digunakan sebagai antipiretik.

3. Efek Antipiretik

Efek antipiretik adalah penurunan suhu tubuh 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.

E. Jalannya Penelitian

1. Penyiapan Sampel

a. Pengambilan Sampel

Sampel penelitian berupa herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) didapat dari Desa Kutu, Sukoharjo. Tanaman herba meniran segar yang berjumlah 5 kg, diambil pada sore hari, herba meniran yang diambil berwarna hijau tua.

b. Determinasi

Determinasi dilakukan di Laboratorium Biologi FKIP Universitas Muhammadiyah Surakarta.

c. Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bahan Alam dan Sintesis Obat, Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Padat dan Semi Padat, Laboratorium Kimia dan Laboratorium Farmakologi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.

d. Pembuatan Simplisia

Tahap awal dilakukan pengumpulan sampel herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) kemudian ditimbang. Sampel disortasi dengan tujuan untuk memisahkan kotoran-kotoran atau bahan-bahan asing lainnya dari bahan simplisia. Selanjutnya dicuci dengan air mengalir dengan tujuan menghilangkan pengotor. Sampel kemudian dirajang untuk mempermudah proses pengeringan. Pengeringan sampel dilakukan dengan cara herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C

selama 24 jam. Sampel yang sudah kering kemudian diblender sampai menjadi serbuk dan ditimbang. Serbuk yang dihasilkan diayak dengan ayakan *mesh* 40, hingga diperoleh serbuk yang halus dan homogen. Lalu, diperoleh serbuk halus herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.).

2. Ekstrak Sampel Penelitian

Proses ekstraksi herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dilakukan dengan metode maserasi yaitu sebanyak 1 kg serbuk simplisia dimasukkan ke dalam wadah, kemudian dengan ditambahkan etanol 70% sebanyak 7.500 mL dengan perbandingan (1:7,5). Selanjutnya, wadah di tutup dan diamkan selama 3x24 jam sambil sesekali diaduk. Sampel yang direndam tersebut disaring menggunakan kertas saring dan menghasilkan filtrat 1 dan residu 1. Residu yang didapat, diremaserasi dengan larutan etanol 70% sebanyak 2.500 mL dengan perbandingan (1:2,5). Kemudian, wadah ditutup dan dibiarkan selama 2x24 jam dengan sesekali diaduk. Setelah 2x24 jam, dilakukan penyaringan dengan menggunakan kertas saring. Hasil dari penyaringan kedua ini diperoleh filtrat 2 dan residu 2. Filtrat 1 dan 2 yang diperoleh dikumpulkan menjadi satu kemudian diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 40°C (<50°C) lalu ekstrak diwaterbath hingga diperoleh ekstrak kental. Kemudian, ekstrak kental dihitung randemennya, dengan rumus sebagai berikut:

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

3. Identifikasi Kandungan pada Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.)

a. Alkaloid

Sebanyak 0,1 g sampel ditambah dengan 5 tetes ammonia. Setelah itu, disaring dan ditambah 2 mL asam sulfat 2N dan dikocok hingga terbentuk lapisan atas dan bawah. Lapisan atas filtrat diambil dan dianalisis dengan pereaksi *Mayer*, *Wagner* dan *Dragendorff*. Terbentuknya endapan Putih (*Mayer*), Cokelat (*Wagner*) dan Jingga-Cokelat (*Dragendorff*), maka hasil analisis menunjukkan adanya alkaloid (Masruroh dkk, 2014).

b. Flavonoid

Sebanyak 0,1 g sampel ekstrak kental ditambah dengan 3 mL etanol 70%, lalu dikocok, ditambah dengan 0,1 g serbuk Mg dan 2 tetes HCl pekat. Sampel dikocok dan diamati perubahan yang terjadi, terbentuknya warna kuning, orange atau merah menandakan adanya flavonoid (Masruroh dkk, 2014).

c. Terpenoid

Sebanyak 0,1 g sampel ditambahkan asam asetat anhidrida 3 mL dalam tabung reaksi, dipanaskan hingga mendidih lalu didinginkan. Kemudian, ditambahkan 1 mL H₂SO₄ ke dalam tabung reaksi. Uji positif jika timbul warna merah, merah jambu atau ungu (Masadi dkk, 2018).

d. Steroid

Sebanyak 0,1 g sampel ekstrak ditambah dengan asam asetat anhidrat dan asam sulfat pekat. Jika terbentuk warna cokelat, ungu menandakan adanya steroid (Masruroh dkk, 2014).

4. Formula *Patch***Tabel 1. Formula *patch* antipiretik**

No.	Nama bahan	Kontrol (-) (%)	Kontrol (+) (%)	F1(%)	F2(%)	Fungsi bahan
1.	Paracetamol	-	0,003024	-	-	Kontrol +
2.	Ekstrak etanol herba meniran	-	-	0,3	0,6	Zat aktif
3.	HPMC	6	-	6	6	Polimer
4.	PEG 400	10	-	10	10	<i>Plasticizer</i>
5.	Metil paraben	0,1	-	0,1	0,1	Pengawet
6.	Propilen glikol	5	-	5	5	<i>Enhancer</i>
7.	<i>Ethanol 70%</i>	30	-	30	30	Kosolven
8.	<i>Aquadest</i>	Ad 100	-	Ad 100	Ad 100	Pelarut

5. Pembuatan Sediaan *Patch* Antipiretik

Pembuatan *patch* diawali dengan menimbang semua bahan sesuai formula pada tabel 1. Pembuatan *patch* dimulai dengan melarutkan ekstrak dengan etanol. Kemudian *patch* dibuat dengan cara HPMC dikembangkan dengan *aquadest* sebagian dan digerus hingga mengembang. Pada wadah yang berbeda, metil paraben dilarutkan dengan propilen glikol. Selanjutnya ekstrak ditambahkan ke dalam HPMC yang telah mengembang dan digerus hingga homogen. Setelah itu, ditambahkan campuran metil paraben dan propilen glikol, dan ditambahkan PEG 400 dan digerus perlahan hingga homogen untuk menghindari aerasi dan *patch* tetap jernih. Terakhir

ditambahkan sisa *aquadest* hingga 10 gram. Jika terdapat gelembung selama pengadukan, maka sediaan harus didiamkan terlebih dahulu selama ± 24 jam untuk menghilangkan gelembungnya. Setelah terbentuk massa *patch* yang diinginkan, dituang sediaan ke cetakan yang berukuran 2 cm x 2 cm, kemudian masukkan ke dalam oven pada suhu 50°C selama 5 jam. Setelah lapisan film terbentuk, maka dapat dilakukan pengujian karakteristik *patch*.

6. Pengujian Karakteristik *Patch* Antipiretik (Hermanto dkk, 2019) :

a. Pengamatan Organoleptik

Dilakukan dengan mengamati perubahan-perubahan yang meliputi bentuk, warna dan bau pada sediaan selama 24 jam.

b. Uji pH

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

c. Keseragaman bobot *patch*

Bobot *patch* ditimbang menggunakan neraca analitik, dimana untuk timbang masing – masing 3 *patch* kemudian ditentukan berat rata-rata dan standar deviasinya. Keseragaman bobot memenuhi syarat dimana *patch* harus seragam dan tidak boleh menyimpang dari 5% (Nurmesa, 2019).

d. Ketahanan lipat

Pengujian ketahanan terhadap pelipatan dilakukan dengan *patch* berkali-kali pada posisi yang sama sampai *patch* robek. Jumlah lipatan tersebut dianggap sebagai nilai ketahanan pelipatan. Syarat pada uji ketahanan lipat memenuhi standar apabila ketahanan lipat lebih dari 200 kali lipatan (Rajesh dan Sujits, 2013).

e. Ketebalan *patch*

Pengujian ketebalan *patch* pada tiap formula yaitu dengan mengukur ketebalan satu persatu 3 *patch*. Pengukuran tebal *patch* menggunakan alat mikrometer dan dilakukan pada 3 titik yang berbeda. Jika terlalu tipis *patch* akan cenderung rapuh dan jika terlalu tebal akan mengganggu pada penetrasi obat ke dalam tubuh. Persyaratan ketebalan *patch* yaitu tidak lebih dari 1 mm (Shirsand dkk, 2012).

f. Daya serap kelembapan (*moisture up take*)

Patch yang telah disimpan pada suhu ruang di dalam desikator selama 24 jam, kemudian ditimbang terlebih dahulu. Selanjutnya, disimpan pada suhu 40°C didalam oven selama 24 jam dan ditimbang kembali. Syarat daya serap kelembapan pada *patch* yaitu dengan rentang <10% (Kumar, 2012). Persen daya serap kelembapan dihitung menggunakan rumus berikut ini:

$$\% \text{ Kelembapan} = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{berat awal}} \times 100$$

7. Perlakuan Hewan Uji

a. Sebelum dilakukan penelitian,

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

b. Pengelompokkan hewan uji

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

- 1) Kelompok I : Pemberian kontrol negatif (-) *patch* kosong.
- 2) Kelompok II : Pemberian kontrol positif (+) parasetamol 3,024 mg / 200grBB tikus.
- 3) Kelompok III : Pemberian ekstrak etanol meniran 0,3g/200gBB tikus.
- 4) Kelompok IV : Pemberian ekstrak etanol meniran 0,6g/200gBB tikus.

Rumus Federer adalah rumus jumlah subjek untuk penelitian eksperimental. Rumusnya sebagai berikut:

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

t= jumlah kelompok

n= jumlah subjek per kelompok

Rumus Federer :

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

$$(n-1)(4-1) > 15$$

$$3n-3 > 15$$

$$3n > 15 + 3$$

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

$$n > 6$$

Hasil dari perhitungan tersebut dapat disimpulkan bahwa tikus yang dibutuhkan 6 ekor per kelompok.

8. Pengujian Efek Antipiretik

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

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

9. Terminasi Hewan Uji

Hewan yang telah digunakan untuk penelitian harus dikorbankan yaitu dengan cara *euthanasia* atau cara kematian tanpa rasa sakit, sehingga hewan akan mati dengan seminimal mungkin rasa sakit. Pada penelitian ini dengan cara pemberian zat anestetik secara inhalasi. Zat anestetik yang digunakan yaitu eter, eter diletakkan diatas kapas dan dimasukkan ke dalam wadah tertutup kedap. Kemudian, hewan ditempatkan dalam wadah tersebut dan ditutup. Setelah hewan sudah kehilangan kesadaran, hewan dikeluarkan, diletakkan diatas kain dan ditutup kain, lalu tarik bagian kepala dan pangkal ekor hingga terjadi dislokasi tulang leher. Pastikan hewan uji telah mati, lalu dikubur.

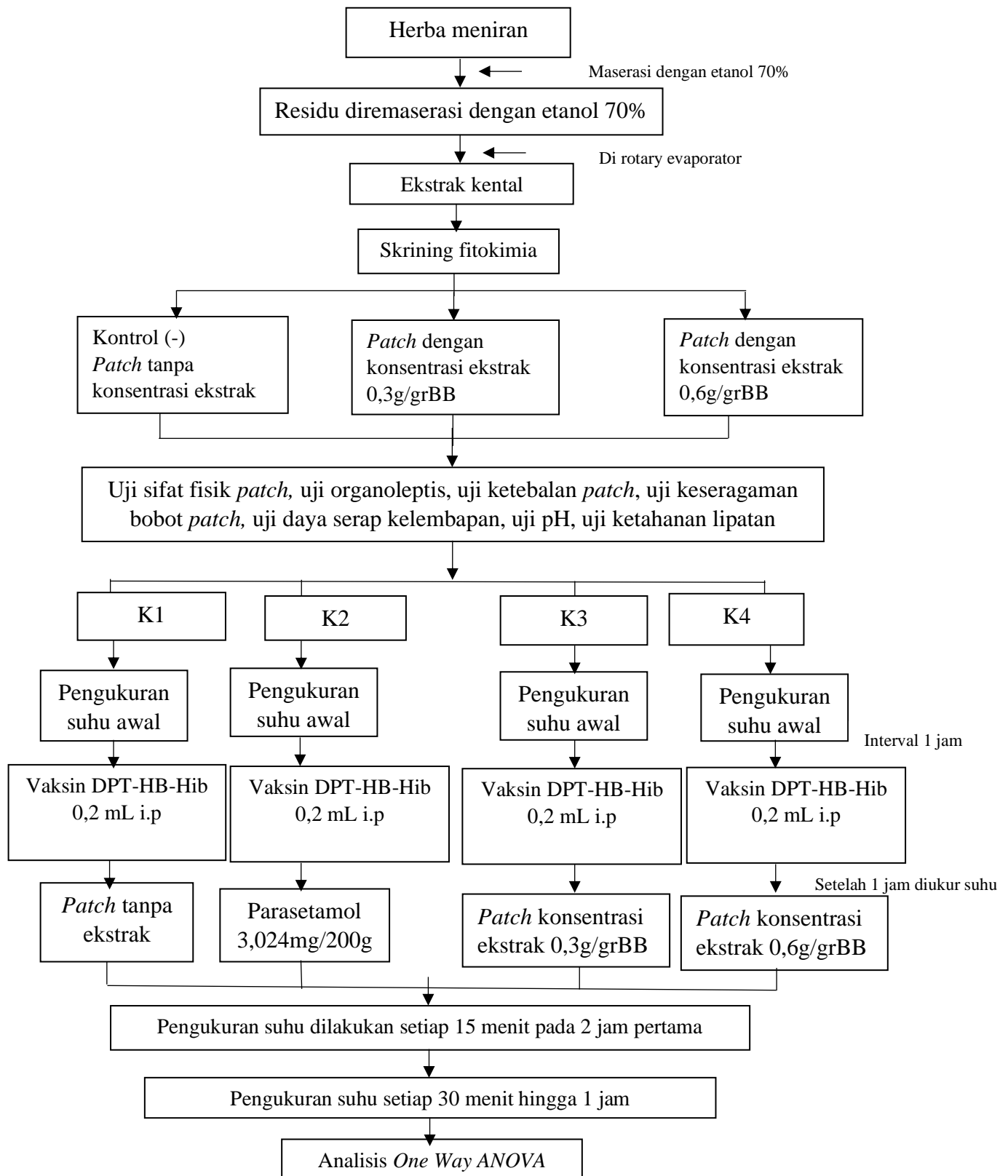
10. Penanganan Sampah Hewan Uji

Hewan yang telah mati, kemudian dikubur dalam tanah.

F. Analisis Data

Analisis data penurunan suhu tubuh tikus putih jantan yang pertama dilakukan menghitung AUC dan % daya antipiretik. Selanjutnya, menggunakan uji statistik normalitas, uji homogenitas dan uji parameter ANOVA (*Analysis of variences*). Analisis data uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol, yang dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc* (Tukey) (Muthmaina dkk, 2017).

G. Alur Penelitian



Gambar 3. Alur penelitian

BAB V
KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Sifat fisik yang di uji dari sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memenuhi persyaratan uji sifat fisik *patch transdermal*.
2. Ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki efek antipiretik terhadap tikus putih jantan galur *Wistar* yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib.
3. Ekstrak etanol herba meniran dengan dosis 0,6g/200grBB tikus memiliki efek antipiretik lebih besar dibandingkan dengan ekstrak etanol herba meniran dosis 0,3g/200grBB tikus selama 180 menit atau 3 jam pengukuran suhu rektal.

B. Saran

1. Perlu dilakukan isolasi senyawa yang lebih lanjut yang terdapat pada ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) yang memiliki efek antipiretik.

DAFTAR PUSTAKA

- 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.
- E.I Setyawan, Pratama P.Y.A, Budiputra D.K, 2015, Optimasi Formula Matriks *Patch* Ketoprofen Transdermal Menggunakan Kombinasi Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Cempaka Putih (*Michelia alba*) Sebagai Permeation Enhancer, *J Farmasi Udayana*, 4 (2), 37-44.
- Ergina, Siti N., Indarini D.P., 2014, Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) Yang Diekstraksi Dengan Pelarut Air Dan Etanol, *J. Akad. Kim*, 3 (3), 165-172.
- Ermawati, Dian E., Prilantari Heni Utami., 2019, Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa Dan Natrium Karboksimetilselulosa Terhadap Sifat Fisik Sediaan *Matrix-based Patch* Ibuprofen, *Journal Of Pharmaceutical Science And Clinical Research*, 2(2), 109-119.
- Ermawati E.F., Samigun., Endang S.H., 2010, Efek Antipiretik Ekstrak Daun Pare (*Momordica charantina*) Pada Tikus Putih Jantan, *J Biofarmasi*, 9(1), 7-11.
- Ermawati E.F., 2010, Efek Antipiretik Ekstrak Daun Pare (*Momordica charantia* L.) Pada Tikus Putih Jantan, *Skripsi*, FK Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Fitriyah H., 2013, Formulasi *Patch* Natrium Diklofenak Berbasis Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) Sebagai Sediaan Lokal Penanganan Inflamasi Pada Penyakit Periodontal, *Skripsi*, FK Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Fridayanti A., Esti H., Isnaeni., 2010, Pengaruh Kadar Polietilen Glikol (PEG) 400 Terhadap Pelepasan Natrium Diklofenak Dari Sediaan Transdermal Patch Type Matriks, *J. Trop. Pharm. Chem*, 1 (1), 1-7.
- Habibi A.I., R. Arizal Firmansyah., Siti M.S., 2018, Skrining Fitokimia Ekstrak *n*-Heksan Korteks Batang Salam (*Syzygium polyanthum*), *Indonesian Journal of Chemical Science*, 6 (2), 1-4.
- Handayani R., Kautsar A.P., 2018, Strategi Sistem Penghantaran Obat *Transdermal* Menggunakan Peningkat Penetrasi Kimia, *J Farmaka*, 15(3), 24-36.
- Hapsari M.E., 2015, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Bacillus cereus* Dan *Escherichia coli*, *Skripsi*, FKIP Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Hermanto F.J., Farha L., Cindy H., Vera N., 2019, Evaluasi Sediaan *Patch* Daun Handeuleum (*Graptophyllum griff* L.) Sebagai Penurun Panas, *J Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 19(2), 208-217.

- Himran A.H., dan Sabir M., 2016, Efek Antipiretik Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi*) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Yang Diinduksi Vaksin DPT, *J Ilmiah Kedokteran*, 3(1), 1-10.
- Istiqomah, 2013, Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Sokletasi Terhadap Kadar Piperin Buah Cabe Jawa (*Piperis retrofracti fructus*), *Skripsi*, FK UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Jansen I., Jane W., Henoch A. 2015, Uji Efek Antipiretik Ekstrak Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Yang Diinduksi Vaksin DPT-HB, *Jurnal e-Biomedik*, 3 (1), 470-474.
- Kahono J.Y., 2010, Pengaruh Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri*, L.) Terhadap Kadar Trigliserida Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*), *Skripsi*, FK Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Kariyaningtias V., Iwan S.H., Teguh W., 2018, Uji Antipiretik Patch Ekstrak Etanol Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L.) Dengan Matriks Kitosan Dan Enhancers Span-80 Terhadap Temperatur Dan Jumlah Makrofag Pada Tikus Putih, *J of Pharmacy Science and Practice*, 5(2), 87-93.
- Kumar, S.D., Sairan, R., Anandadabu, S., Karpagavali., Maheswara, A., dan Narayanan, N., 2012., *Formulation And Evaluation Transdermal Patches of Salbutamol. Res. Jour. Phar. Bio. Chem. Sci.* 3, 1132-1139
- Laverius. M.F., 2011, Optimasi Tween 80 Dan Span 80 Sebagai *Emulsifying Agent* Serta Carbopol Sebagai *Gelling Agent* Dalam Sediaan Emulgel Photoprotector Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.): Aplikasi Desain Faktorial, *Skripsi*, FK Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Malik F., Andryani N., Mentarry B., Saktiani D.N., Wahyuni. 2018, Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Buah Wualae (*Etilingera elatior* (Jack) R.M. Smith) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus* L.) Galur Balb/C, *J Farmasi Sains, dan Kesehatan*, 4(1), 9-11.
- Masadi Y.I., Titik L., Indri K.D., 2018, Identifikasi Kualitatif Senyawa terpenoid Ekstrak n-Heksana Sediaan Losion Daun Jeruk Purut (*Citrus hystrix* DC), *J Kebidanan Dan Kesehatan Tradisional*, 3(1), 32-40.
- Masruroh E., Tukiran., Suyanto., Hidayati N., 2014, Analisis Awal Fitokimia Pada Tanaman Meniran (*Phyllanthus niruri* L.), *J Kimia*, B-252-258.
- Maula I.F., 2014, Uji Antifertilitas Ekstrak N-Heksana Biji Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley Secara In Vivo, *Skripsi*, FK UIN, Jakarta.
- Mukhriani, 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, 7(2), 361-367.

- Muthmaina I., Sri Harsodjo W.S., Maifitrianti, 2017, Aktivitas Penyembuhan Luka Bakar Fraksi Dari Ekstrak Etanol 70% Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Pada Tikus, *J Farmasains*, 4(2), 39-46.
- Mutia V., Rasmi Z.O., 2017, Efektivitas Daun Jarak Kepyar (*Ricinus Communis* L.) Sebagai Anti-piretik, *Jurnal Majority*, 7(1), 36-40.
- Nurmesa A., Nurhabibah., Najihudin A., 2019, Formulasi Dan Evaluasi Stabilitas Fisik *Patch Transdermal* Alkaloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotina tobacum* Linn) Dengan Variasi Polimer Dan Asam Oleat, *J Penelitian Farmasi Herbal*, 2(1), 1-8.
- Odding H.A., 2016, Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona Squamosa* Linn.) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Jantan, *Skripsi*, FKIK UIN Alauddin, Makassar.
- Puspitasari K.D., Dwi N., Lidya A., 2016, Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol Terhadap *Moisture Content* Dan Laju Pelepasan *Patch* Ibuprofen *In Vitro* (*Optimization Of Hydroxypropyl Metthylcellulose And Carbopol For Moisture Content And Release Rate Of Ibuprofen Patch In Vitro*), *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4 (2), 229-234.
- Rachmawati D.S., 2015, Optimasi Polietilen Glikol Dan Polivinilpirolidon Terhadap *Moisture Content* Dan laju Pelepasan *Patch* Ibuprofen, *Skripsi*, FK Universitas Jember, Jember.
- Rajesh S., Sujith S.2013, *Permeation Of Flurbiprofen Polymeric Film Through Human Cadaver Skin. International Journal of Pharm Tech Research*, 5(1), 177-182.
- Safitri F.R., 2017, Optimasi Gliserin Dan Propilen Glikol Pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen Menggunakan *Simplex Lattice Desaign*, *Skripsi*, FK Universitas Jember, Jember.
- Shirsand, Ladhane, Prathap, dan Prakash, 2012, *Design and Evaluation of Matrix Transdermal Patches of Meloxicam*, *RGUHS J. Pharm.Sci*, 2(4), 58-65.
- Suwertayasa I.P., Bodhy W. dan Edy H.J. 2013, Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Tembelekan (*Lantana camara* L.) Pada Tikus Putih Jantan Galur *Wistar*, *Jurnal Ilmiah Farmasi Universitas Sam Ratulangi*, 2(3): 45-49.
- Syarifah L., 2010, Efek Antipiretik Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Dengan Demam Yang Diinduksi Vaksin DPT, *Skripsi*, FK Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Willyanto J.R, Iwan S.H, Teguh W, 2018, Uji Antipiretik *Patch* Ekstrak Etanol Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L.) Dengan Matriks Chitosan Dan *Enhancers* Tween-80, *J of Pharmacy Science And Practice*, 5(1), 53-58.
- Yani F., 2020, Formulasi *Transdermal Patch* Dispersi Padat Ketoprofen Sebagai Analgesik Dan Antiinflamasi, *Tesis*, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, Medan.

- Yogesthinaga Y.W., 2016, Optimasi *Gelling Agent* Dan Humektan Propilen Glikol Dalam Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis), *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Yuliani N.N., Sambara J., Setyarini Y., 2016, Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Kulit Batang Faloak (*Sterculia* sp.) Pada Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Vaksin DPT-HB, *J Info Kesehatan*, 14(2), 1207-1226.