

**FORMULASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL DAUN
SRIKAYA (*Annona squamosa L.*) SEBAGAI ANTIPIRETIK PADA
TIKUS PUTIH JANTAN**

**FORMULATION OF TRANSDERMAL *PATCH* TRANSDERMAL
EXTRACTS OF ETHANOL EXTRACT OF SRIKAYA LEAF (*Annona
squamosa L.*) AS ANTYPYRETIC IN MALE WHITE RATS**

SKRIPSI



**Oleh :
ASTIKA ARUM SARI
4171007**

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

**FORMULASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL DAUN
SRIKAYA (*Annona squamosa L.*) SEBAGAI ANTIPIRETIK PADA
TIKUS PUTIH JANTAN**

**FORMULATION OF TRANSDERMAL *PATCH* TRANSDERMAL
EXTRACTS OF ETHANOL EXTRACT OF SRIKAYA LEAF (*Annona
squamosa L.*) AS ANTYPYRETIC 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 :

ASTIKA ARUM SARI

4171007

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

SKRIPSI

FORMULASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL DAUN SRIKAYA (*Annona squamosa L.*) SEBAGAI ANTIPIRETIK PADA TIKUS PUTIH JANTAN

FORMULATION OF TRANSDERMAL *PATCH* TRANSDERMAL EXTRACTS OF ETHANOL EXTRACT OF SYSTEM LEAF (*Annona squamosa L.*) AS ANTYPYRETIC IN MALE WHITE RATS

Oleh:
ASTIKA ARUM SARI
4171007

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

Tim Penguji

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

2. Muhammad Saiful Amin, S. Farm., M.Si

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

4. apt. Eka Wisnu Kusuma, M.Farm.

Ketua Penguji

Anggota Penguji

Anggota Penguji

Anggota Penguji

1. 

2. 

3. 

4. 

Dengan Menyebut Nama Allah SWT

Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang

“Barang siapa yang bertakwa kepada Allah maka Dia akan menjadikan jalan keluar baginya, dan memberinya rezeki dari jalan yang tidak ia sangka, dan barang siapa yang bertawakal kepada Allah melaksanakan kehendak-Nya, Dia telah menjadikan untuk setiap sesuatu kadarnya”

(Q.S Ath-Thalaq ayat 2-3)

Karya ini saya persembahkan kepada

Ibu dan Bapak Tercinta,

Adikku tersayang

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 yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 12 Agustus 2021

Peneliti



(Astika Arum Sari)

PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT 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 SRIKAYA (*Annona squamosa* 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. Allah SWT, yang telah memberikan petunjuk, kemudahan, dan kesabaran kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
2. apt. Hartono, M.Si, selaku Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
3. apt. Lusia Murtisiwi, S.Farm., M.Sc, selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
4. apt. Disa Andriani, S.Farm., M.Sc, selaku pembimbing utama dalam penyusunan skripsi yang selalu memberikan masukan, saran, arahan, motivasi, dan semangat dalam penyelesaian skripsi.
5. apt. Eka Wisnu Kusuma, M.Farm, selaku pembimbing kedua dalam penyusunan skripsi yang selalu memberikan motivasi, semangat, membagikan ilmu yang bermanfaat dan selalu menerima segala keluhan dalam penyelesaian skripsi.
6. apt. Dian Puspitasari, 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. Dosen-dosen prodi S1 Farmasi yang telah memberikan ilmu dan wawasan yang bermanfaat.
9. Ibu dan Bapak yang tak henti-hentinya memberikan kasih sayang, doa, dukungan, semangat, kebutuhan materi dan non materi hingga saat ini.
10. Adikku Ferdika Kevin Al-Muttaqin yang selalu memberikan hiburan dan semangat.
11. Keluarga besar Waris dan Ibrahim yang telah mendoakan dan memberikan semangat tiada henti.
12. Teman-teman Farmasi angkatan 2017 atas dukungan dan kebersamaanya selama ini.
13. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam penelitian ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga semua kebaikan yang telah diberikan mendapat balasan dari Allah SWT, semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan menambah informasi untuk perkembangan ilmu dan teknologi dibidang farmasi khususnya terkait bahan alam.

Surakarta, 15 Juli 2021

Penulis

Astika Arum Sari

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
INTISARI	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Demam	6
1. Definisi Demam.....	6
2. Mekanisme Demam.....	6
3. Penyebab Demam.....	7
4. Penerapan klinis.....	7
5. Jenis-Jenis Demam	8
6. Penatalaksanaan Demam	8
B. Daun Srikaya	10
1. Deskripsi tanaman	10
2. Kandungan Kimia.....	12

3. Kegunaan.....	14
C. Ekstraksi	15
1. Pengertian Ekstraksi	15
2. Macam-Macam Ekstraksi.....	15
D. <i>Patch</i> Transdermal	18
1. Definisi <i>Patch</i> Transdermal.....	18
2. Keuntungan Dan Kekurangan <i>Patch</i> Transdermal.....	18
3. Mekanisme Kerja <i>Patch</i> Transdermal	19
E. Hewan Uji	19
1. Deskripsi Hewan Uji	19
2. Klasifikasi Tikus Putih (<i>Ratus norvegicus</i>).....	20
F. Vaksin.....	21
1. Definisi Vaksin.....	21
2. Vaksin DPT-HB-Hib	21
G. Landasan Teori.....	22
H. Hipotesis.....	24
I. Kerangka Konsep Penelitian	25
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	26
A. Desain Penelitian.....	26
B. Alat dan Bahan	26
1. Alat	26
2. Bahan.....	26
C. Variabel Penelitian	27
1. Variabel Bebas.....	27
2. Variabel Terikat.....	27
3. Variabel Terkendali	27
D. Definisi Operasional.....	27
1. Ekstrak Daun Srikaya (<i>Annona squamosa L.</i>).....	27
2. Skrining fitokimia.....	27
3. Efek Antipiretik	28
4. <i>Patch</i> Transdermal.....	28

5. Sifat Fisik <i>Patch</i> Transdermal	28
E. Jalannya Penelitian	28
1. Determinasi Tanaman	28
2. Penyiapan Sampel	29
3. Pembuatan Ekstrak	29
4. Skrining Fitokimia	30
5. Pembuatan <i>Patch</i>	31
6. Pengujian Karakteristik <i>Patch</i> Antipiretik	33
7. Hewan Uji Tikus	34
8. Pemeliharaan Hewan Uji	35
9. Pengelompokan Pada Hewan Percobaan	36
10. Pengujian Efek Antipiretik	37
F. Persen Daya Antipiretik	38
G. Analisis Data	39
H. Alur Penelitian	40
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	41
A. Determinasi Tanaman	41
B. Pembuatan Simplisia Daun Srikaya	41
C. Ekstraksi Daun Srikaya	42
D. Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Srikaya	44
E. Pembuatan <i>Patch</i> Transdermal Ekstrak Etanol Daun Srikaya	49
F. Uji Sifat Fisik Sediaan <i>Patch</i> Transdermal	51
1. Pengujian Organoleptis	51
2. Pengujian Keseragaman Bobot	52
3. Pengujian pH	53
4. Pengujian Ketebalan <i>Patch</i>	54
5. Pengujian Uji Daya Tahan Lipatan	55
6. Pengujian Daya Serap Kelembapan	56
G. Pengujian Efek Antipiretik	57
H. Analisis Data	65

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	67
A. Kesimpulan.....	67
B. Saran.....	67
DAFTAR PUSTAKA	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Daun Srikaya	11
Gambar 2. Tikus Putih Jantan	21
Gambar 3. Kerangka Konsep Penelitian	25
Gambar 4. Alur Penelitian	40
Gambar 5. Reaksi Uji Fitokimia Flavonoid	47
Gambar 6. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Tanin	47
Gambar 7. Reaksi Hidrolisis Saponin Dalam Air	48
Gambar 8. Reaksi Uji Fitokimia Steroid dan Terpenoid	50
Gambar 9. Hasil Sediaan <i>Patch</i> Transdermal	52

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula Acuan <i>Patch</i>	31
Tabel 2. Rancangan Formula <i>Patch</i> Ekstrak Etanol Daun Srikaya	32
Tabel 3. Hasil Rendemen Ekstrak Etanol Daun Srikaya.....	44
Tabel 4. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Srikaya	45
Tabel 5. Hasil Pengamatan Organoleptis <i>Patch</i> Transdermal	52
Tabel 6. Pengujian Keseragaman Bobot	53
Tabel 7. Hasil Pengujian pH	54
Tabel 8. Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i>	55
Tabel 9. Hasil Pengujian Daya Tahan Lipatan.....	56
Tabel 10. Hasil Uji Daya Serap Kelembapan	57
Tabel 11. Kenaikan Suhu Tikus Putih Jantan	60
Tabel 12. Hasil Pengukuran Rata-Rata Suhu Sesudah Perlakuan.....	61
Tabel 13. Rata-Rata Penurunan Suhu Tikus Putih Jantan.....	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Dosis Paracetamol Dan Dosis Ekstrak	77
Lampiran 2. Surat Hasil Determinasi	78
Lampiran 3. Surat <i>Ethical Clearance</i>	81
Lampiran 4. Preparasi Sampel	82
Lampiran 5. Proses Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Srikaya	83
Lampiran 6. Skrining Fitokimia.....	84
Lampiran 7. Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Transdermal	85
Lampiran 8. Uji Sifat Fisik Sediaan <i>Patch</i> Transdermal	86
Lampiran 9. Uji Antipiretik	88
Lampiran 10. Perhitungan Rendemen Ekstrak Etanol Daun Srikaya	89
Lampiran 11. Suhu Tubuh Tikus Putih Jantan.....	90
Lampiran 12. Tabel Hasil AUC	91
Lampiran 13. Perhitungan nilai AUC	100
Lampiran 14. Perhitungan Persen Daya Antipiretik	101
Lampiran 15. Hasil Analisis Statistik Uji Normalitas.....	102
Lampiran 16. Hasil Pengujian <i>One Way</i> ANOVA Pada Nilai AUC	103
Lampiran 17. Hasil Pengujian Uji <i>Post Hoc</i> Dengan Uji <i>Tukey</i>	104

DAFTAR SINGKATAN

COX	<i>Cyclooxygenase</i>
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-1
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha
IFN	Interferon
AUC	Area Under Curve
DAP	Daya Antipiretik

INTISARI

Demam merupakan mekanisme pertahanan tubuh atau reaksi fisiologi terhadap perubahan titik patokan di hipotalamus. Daun srikaya mengandung senyawa flavonoid yang memiliki khasiat sebagai antipiretik. *Patch* transdermal merupakan suatu obat yang bekerja melalui kulit dan masuk ke aliran darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat fisik sediaan *patch* transdermal memenuhi persyaratan dan memiliki aktivitas antipiretik.

Ekstraksi daun srikaya menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% dan dibuat 3 formula sediaan *patch* transdermal. Uji sifat fisik yang dilakukan meliputi uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji pH, uji ketebalan, uji daya tahan lipatan dan uji daya serap kelembapan. Uji aktivitas antipiretik dilakukan dengan hewan uji tikus putih jantan yang diinduksi dengan vaksin DPT-HB-Hib. Data yang diperoleh diolah dengan statistik *Analysis of Variance*.

Pada penelitian ini didapatkan hasil uji fisik yang baik untuk semua formula. Hasil uji antipiretik *Patch* transdermal ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa* L.) pada kontrol positif dengan hasil paling tinggi yaitu 3,84%, sedangkan formula 1 dengan konsentrasi ekstrak 3% dan formula 2 dengan konsentrasi ekstrak 5% memiliki efek antipiretik yang hampir sama, tetapi pada formula 1 memberikan efek daya antipiretik yang lebih tinggi dibanding dengan formula 2.

Kata kunci : *Patch* transdermal, Ekstrak Etanol Daun Srikaya, Antipiretik, Tikus Putih Jantan.

ABSTRACT

Fever is the body's defense mechanism or physiological reaction to changes in the benchmark point in the hypothalamus. Srikaya leaves contain flavonoid compounds that have antipyretic properties. A transdermal *patch* is a drug that works through the skin and into the bloodstream. This study aims to determine the physical properties of transdermal patch preparations meet the requirements and have antipyretic activity.

The extraction of srikaya leaves used the maceration method with 96% ethanol as solvent and 2 transdermal *patch* formulations were made. Physical properties tests carried out included organoleptic tests, weight uniformity test, pH test, thickness tests. Floding endurance tests and moisture absorption tests. Antipyretic activity test was carried out with DPT-HB-Hib vaccine. The data obtained were processed by statistical Analysis of Variance.

In this study, good physical test result werw obtained for all formulas. Antipyretic test results transdermal *patch* of srikaya leaf (*Annona squamosa* L.) in positive control with the highest yield og 3,84%, while formula 1 with extract concentration of 3% and formula 2 with extract concentration of 5% had almost the same antipyretic effect, but formula 1 gave a higer antipyretic sffect than with formula 2.

Keywords : Transdermal *patch*, Srikaya Leaf Ethanol Extract, Antipyretic, Male White Rat.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Demam merupakan suatu keadaan suhu tubuh diatas normal sebagai akibat peningkatan pusat pengatur suhu di hipotalamus. Sebagian besar demam merupakan akibat dari perubahan pada pusat panas (termoregulasi) di hipotalamus. Penyakit – penyakit yang ditandai dengan adanya demam dapat menyerang sistem tubuh. Selain itu demam mungkin berperan dalam meningkatkan perkembangan imunitas spesifik dan non spesifik dalam membantu pemulihan atau pertahanan terhadap infeksi (Sodikin, 2016).

Demam atau suhu tubuh yang tinggi dapat diturunkan dengan berbagai cara, cara yang paling sering digunakan adalah mengonsumsi obat golongan antipiretik. Obat golongan antipiretik yang biasa digunakan untuk menurunkan demam antara lain paracetamol, aspirin, dan ibuprofen (Leonis, dkk., 2013). Mekanisme aksi antipiretik adalah dengan memblokir produksi prostaglandin yang berperan sebagai penginduksi suhu di termostat hipotalamus (Syarifah L, 2010). Namun pemberian obat antipiretik sintetik sering kali muncul efek samping seperti mual, muntah, dan kerusakan organ terutama hati atau hepatotoksisitas. Dengan adanya efek samping tersebut maka diperlukan alternatif lain dalam proses pengobatan demam yaitu dengan memanfaatkan tumbuhan yang ada di sekitar kita (Wan J, dkk., 2011).

Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional masih banyak digunakan masyarakat di Indonesia terutama di daerah pedesaan yang masih

kaya dengan keanekaragaman tumbuhan. Ada beberapa manfaat yang dapat diambil dari penggunaan obat tradisional, diantaranya harganya yang murah, mudah dalam mendapatkan bahan baku, bahkan tanaman obat dapat ditanam sendiri di halaman rumah, efek samping yang ditimbulkan obat tradisional relatif kecil, sehingga aman digunakan (Ermawati,2010).

Daun srikaya mengandung beberapa senyawa aktif, hasil skrining fitokimia daun srikaya mengandung senyawa flavonoid, tanin, dan steroid/terpenoid (Kusmardiyani, dkk., 2012). Berdasarkan hasil penelitian Timur, dkk (2018) Ekstrak daun srikaya mempunyai aktivitas sebagai antipiretik pada tikus jantan galur wistar dan aktivitas antipiretik ekstrak daun srikaya sama dengan aktivitas antipiretik obat paracetamol. Dosis ekstrak etanol daun srikaya sebagai antipiretik adalah 1440 mg/kgBB, aktivitas antipiretik dikarenakan adanya kandungan flavonoid pada ekstrak daun srikaya. Senyawa flavonoid telah dikenal memiliki efek antipiretik yang bekerja sebagai inhibitor *cyclooxygenase* (COX) yang berfungsi memicu pembentukan prostaglandin, prostaglandin berperan dalam proses peningkatan suhu tubuh, apabila prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Suwertayasa, dkk., 2013).

Bahan alam digunakan dalam bentuk ekstrak memiliki permasalahan seperti sulit dalam penggunaannya, pemakaian yang tidak nyaman karena lengket, selain itu juga memiliki stabilitas yang rendah sehingga perlu dibuat dalam bentuk sediaan salah satunya yaitu sediaan *patch* transdermal (Rana, 2016).

Sediaan *transdermal* memiliki beberapa keuntungan dibanding rute oral dan parenteral, ini termasuk manfaat terapeutik pada sediaan transdermal seperti pemberian obat yang berkelanjutan, menghindari metabolisme pra sistemik, menghindari faktor gastrointensial yang mampu menurunkan bioavailabilitas obat misalnya pH lambung dan waktu transit lambung. Kesesuaian untuk obat dengan waktu paruh biologis singkat dan indeks terapeutik yang sempit, beberapa manfaat kepatuhan pasien termasuk pemberian obat non-invasif, fleksibilitas dalam frekuensi pemberian dosis dan kesesuaian untuk pengobatan diri sendiri (Saoji, dkk., 2015).

Patch dapat didefinisikan sebagai salah satu bentuk sediaan *transdermal* yang dapat menghantarkan obat secara terkendali melalui kulit dalam waktu tertentu (Nurahmanto, dkk., 2017). *Patch transdermal* merupakan sediaan *drug delivery systems* yang berupa *patch* dengan perekat yang mengandung senyawa obat yang diletakan dikulit untuk melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit menuju aliran darah (Rahim dkk., 2016). *Patch* yang merupakan sistem penghantaran obat transdermal yang dapat memberikan banyak keunggulan dibandingkan rute oral yaitu dapat meningkatkan kepatuhan pasien, mudah digunakan, langsung masuk kedalam pembuluh darah, mudah dilepas dari kulit dan menghindari yang jalur lintas pertama metabolisme (John and Kumar, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, diketahui bahwa daun srikaya berpotensi sebagai antipiretik. Oleh karena itu, dalam penelitian ini akan dikembangkan lebih lanjut mengenai potensi ekstrak etanol daun srikaya dengan memformulasikan dalam

bentuk sediaan *patch transdermal* sebagai antipiretik terhadap tikus putih jantan serta dilakukan uji sifat fisik sediaan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan rumusan latar belakang diatas maka rumusan masalah penelitian ini adalah :

1. Apakah sifat fisik dari sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa L.*) memenuhi persyaratan?
2. Apakah sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa L.*) mempunyai aktivitas antipiretik terhadap tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib?
3. Pada formula berapa sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa L.*) dapat menurunkan suhu tubuh tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui bahwa sifat fisik sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa L.*) memenuhi persyaratan.
2. Untuk mengetahui bahwa sediaan *patch transdermal* ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa L.*) mempunyai aktivitas antipiretik terhadap tubuh tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib.
3. Untuk mengetahui pada formula berapa sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa L.*) dapat menurunkan temperatur 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 daun srikaya (*Annona squamosa 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. Pada penelitian kali ini tahap penelitian yang dilakukan yaitu : Pembuatan ekstrak etanol daun srikaya; Skrining fitokimia (identifikasi kandungan senyawa flavonoid, tanin, saponin, terpenoid, dan steroid); Pembuatan sediaan patch transdermal; Uji fisik sediaan patch (uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji pH, uji ketebalan *patch*, uji daya tahan lipatan, uji daya serap kelembapan); Uji efek antipiretik; Analisis data.

B. Alat dan Bahan

1. Alat

Timbangan digital (ACIS), mortir, stamper, gelas ukur (PYREX), cawan petri, oven (JOUAN TIPE IG 150), alat pencukur (GILLETTE), timbangan tikus (ACIS), termometer (TERMOONE), pipet tetes, *rotary evaporator* (STUART), blender (MIYAKO), toples kaca, neraca analitik (OHAUS), pH meter (OHAUS BENCHTOP STARTER 3100), syringe (ONEMED), desikator, tabung reaksi.

2. Bahan

Daun srikaya (*Annona squamosa L.*), HPMC, gliserol, asam oleat, metil paraben, tween-80, etanol 70%, aquadest, paracetamol, CMC-Na, aluminium

foil, etanol 96%, pakan dan minuman untuk tikus, kertas saring, HCl pekat, serbuk magnesium.

C. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah variasi dosis *patch* transdermal ekstrak etanol daun srikaya.

2. Variabel Terikat

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

3. Variabel Terkendali

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

D. Definisi Operasional

1. Ekstrak etanol daun srikaya (*Annona aquamosa L.*) adalah hasil penyarian serbuk daun srikaya yang dimaserasi dengan pelarut etanol 96% dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* sehingga menjadi ekstrak kental.
2. Skrining fitokimia dilakukan untuk memberikan gambaran tentang golongan senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak etanol daun srikaya (*Annona aquamosa L.*). Dilakukan identifikasi kandungan senyawa flavonoid, tanin, saponin, terpenoid, dan steroid.

3. Efek antipiretik adalah penurunan suhu 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 adanya penurunan suhu tikus putih jantan.
4. *Patch* transdermal adalah suatu obat yang direkatkan pada *patch* dan ditempatkan pada kulit untuk memberikan efek tertentu obat melalui kulit dan masuk ke aliran darah.
5. Sifat fisik *patch* transdermal adalah parameter yang digunakan untuk mengetahui sifat fisik *patch* transdermal antipiretik, meliputi organoleptis, keseragaman bobot, pH, ketebalan *patch* transdermal, uji daya tahan lipatan, uji daya serap kelembaban *patch* transdermal.

E. Jalannya Penelitian

1. Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman dilakukan untuk mengetahui kebenaran sampel daun srikaya (*Annona squamosa L.*) yang berkaitan dengan ciri-ciri mikroskopis dan makroskopis, serta untuk mencocokkan ciri-ciri morfologi yang ada pada tanaman daun srikaya (*Annona squamosa L.*) terhadap kepustakaan yang dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas MIPA Universitas Muhammadiyah Surakarta.

2. Penyiapan Sampel

a. Pengambilan sampel

Sampel daun srikaya (*Annona squamosa L.*) dari Desa Blateran, Ngabeyan, Kartasura. Daun srikaya diambil dari daun yang masih segar dan pada daun yang tua.

b. Pembuatan simplisia

Pada tahap awal dilakukan pengumpulan sampel daun srikaya (*Annona squamosa L.*) sebanyak 4 kg daun srikaya basah, daun srikaya dicuci dengan air bersih kemudian ditiriskan lalu dikeringkan, pengeringan dilakukan dengan menjemur daun srikaya dibawah sinar matahari yang ditutup dengan kain hitam. Daun srikaya yang sudah kering dibuat dalam bentuk serbuk dengan cara dihaluskan, kemudian diayak dengan menggunakan ayakan mesh 40 (Puspitasari dan Lean, 2016).

3. Pembuatan Ekstrak

Sampel diekstraksi menggunakan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Sebanyak 1 kg serbuk kering daun srikaya dimasukkan kedalam wadah maserasi, kemudian ditambahkan etanol 96% sebanyak 7.500 ml dengan sesekali dilakukan pengadukan, wadah maserasi ditutup dan disimpan selama 3 hari ditempat yang terlindung dari sinar matahari langsung. Sampel yang direndam disaring menghasilkan filtrat I dan residu I. Residu dimaserasi ulang menggunakan etanol 96% sebanyak 2.500 ml, kemudian ditutup dan dibiarkan selama 2 hari sambil sesekali diaduk. Setelah 2 hari sampel disaring menghasilkan filtrat II. Filtrat I dan II dicampur menjadi satu, kemudian

dievaporasi dengan *rotary evaporator* pada suhu 40°C sampai diperoleh ekstrak kental etanol. Kemudian setelah diperoleh ekstrak kental dihitung rendemennya dengan rumus dibawah ini :

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

4. Skrining Fitokimia

a. Identifikasi kandungan senyawa flavonoid

Sebanyak 0,1 g ekstrak kental etanol dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Ditambahkan pada sampel berupa serbuk magnesium 2 mg dan di tambahkan 3 tetes HCl pekat. Sampel dikocok dan diamati perubahan yang terjadi, terbentuknya warna merah, kuning atau jingga pada larutan menunjukkan adanya flavonoid (Purwanti, dkk., 2017).

b. Identifikasi kandungan senyawa tanin

Sebanyak 0,1 g ekstrak kental etanol dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Ditambahkan beberapa tetes larutan FeCl₃ 1%, perubahan yang terjadi diamati, terbentuknya warna biru tua atau hitam kehijauan menunjukkan adanya senyawa tanin (Purwanti, dkk., 2017).

c. Identifikasi kandungan senyawa saponin

Sebanyak 0,1 g ekstrak kental etanol dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan akuades hingga seluruh sampel terendam, dididihkan selama 2-3 menit, dan selanjutnya didinginkan, kemudian

dikocok kuat-kuat. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya buih yang stabil (Minarno, 2015).

d. Identifikasi kandungan senyawa terpenoid dan steroid

Sebanyak 0,1 g ekstrak kental etanol dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan pereaksi *Lieberman Burchard*. Hasil positif adanya terpenoid ditandai dengan adanya cincin kecoklatan atau violet, sedangkan adanya steroid ditandai dengan perubahan warna menjadi hijau kebiruan (Ikalinus, dkk., 2015).

5. Pembuatan *Patch*

a. Rancangan formula

Tabel 1. Formula Acuan *Patch* (Hermanto, dkk., 2019).

Bahan	F1	F2	F3
Ekstrak daun handeuleum	2 %	6 %	10 %
HPMC	10 %	10 %	10 %
Gliserol	10 %	10 %	10 %
Asam Oleat	5 %	5 %	5 %
Tween 80	1,2 %	1,2 %	1,2 %
Etanol 70% ad	100 %	100 %	100 %

Tabel 2. Rancangan Formula *Patch* Ekstrak Etanol Daun Srikaya

Bahan	K (+)	K (-)	F1	F2	Fungsi
Ekstrak daun srikaya	-	-	3 %	5 %	Zat aktif
Paracetamol	0,0030 %	-	-	-	Antipiretik
HPMC	-	10 %	10 %	10 %	Basis
Gliserol	-	10 %	10 %	10 %	<i>Plasticizer</i>
Metil paraben	-	0,1 %	0,1 %	0,1 %	Pengawet
Asam Oleat	-	5 %	5 %	5 %	<i>Enhancer</i>
Tween 80	-	1,2 %	1,2 %	1,2 %	<i>Enhancer</i>
Etanol 70% ad	-	100 %	100 %	100 %	Pelarut

b. Pembuatan asediaan *patch* antipiretik

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

6. Pengujian Karakteristik *Patch* Antipiretik

a. Pengujian organoleptis

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

b. Pengujian keseragaman bobot

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

c. Pengujian pH

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

d. Pengujian ketebalan

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

(Parivesh, dkk, 2010). Persyaratan ketebalan *patch* transdermal yaitu tidak lebih dari 1mm (Shirsand, dkk., 2012).

e. Uji daya tahan lipatan

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

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

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

Persen daya serap kelembapan dihitung dengan rumus berikut :

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

7. Hewan Uji Tikus

Dihitung berdasarkan rumus Federer sebagai berikut :

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

Keterangan : n = Besar sampel tiap kelompok

T = Jumlah pengelompokan

$$\begin{aligned}
 \text{Maka} \quad & : \quad (t-1)(n-1) \geq 15 \\
 & (4-1)(n-1) \geq 15 \\
 & 3n - 3 \geq 15 \\
 & 3n \geq 15 + 3 \\
 & 3n \geq 18 \\
 & n \geq \frac{18}{3} \\
 & n \geq 6
 \end{aligned}$$

Hasil dari perhitungan tersebut dibutuhkan tikus sebanyak 6 ekor per kelompok.

8. Pemeliharaan Hewan Uji

a. Perawatan hewan uji sebelum penelitian :

1) Kandang :

- a) Kandang dibuat cocok untuk hewan uji tikus.
- b) Tidak mempunyai permukaan yang tajam dan kasar sehingga tidak melukai tikus.
- c) Mudah dibersihkan dan diperbaiki.
- d) Suhu antara 18-29°C, rata-rata 20-15°C.

2) Makanan dan minuman :

- a) Tikus diberi makanan yang bermutu dengan jumlah yang cukup, makanan diberikan setiap hari.
- b) Minuman yang diberikan selalu bersih dan disediakan dengan jumlah yang cukup. Botol minum dicuci dan diganti 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.

c. Penanganan sampah hewan uji

Hewan uji yang telah mati setelah didekapitasi kemudian dikubur dalam tanah.

9. Pengelompokan Pada Hewan Percobaan

Skema kerja penelitian formulasi sediaan *patch* transdermal ekstrak daun etanol daun srikaya (*Annona squamosa L.*) sebagai antipiretik pada tikus putih jantan dimana setiap kelompok terdiri dari 6 hewan uji adalah sebagai berikut :

- a. Kelompok I : Pemberian vaksin DPT-HB-Hib 0,2 mL dan pemberian *patch* transdermal tanpa ekstrak (kontrol negatif).
- b. Kelompok II : Pemberian vaksin DPT-HB-Hib 0,2 mL dan pemberian paracetamol dengan dosis 3,024mg/200grBB tikus (kontrol positif).
- c. Kelompok III : Pemberian vaksin DPT-HB-Hib 0,2 mL dan pemberian *patch* transdermal ekstrak daun srikaya dengan konsentrasi ekstrak 3%.

- d. Kelompok VI : Pemberian vaksin DPT-HB-Hib 0,2 mL dan pemberian *patch* transdermal ekstrak daun srikaya dengan konsentrasi ekstrak 5%.

10. Pengujian Efek Antipiretik

Hewan uji yang digunakan sebanyak 24 ekor tikus putih jantan, hewan uji dibagi dalam empat kelompok perlakuan yang dibagi acak masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Masing-masing tikus putih jantan pada tiap kelompok ditimbang dan diberi tanda. Tikus putih jantan diadaptasikan selama 7 hari. Pada hari ke-8 dilakukan persiapan yaitu dengan mencukur bulu pada punggung tikus sampai permukaan kulit. Kemudian, didiamkan selama 1 hari untuk menghindari adanya inflamasi yang disebabkan oleh pencukuran.

Sebanyak 24 tikus putih jantan dilakukan pengukuran suhu awal pada rektal tikus putih jantan satu 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 satu jam maka kembali dilakukan pengukuran suhu rektal. Setelah pengukuran suhu dilakukan maka *patch* transdermal diaplikasikan pada punggung tikus yang telah dicukur bulunya sesuai dengan kelompok perlakuan yaitu, kelompok kontrol negatif diberi *patch* transdermal kosong dan kontrol positif diberi paracetamol dengan dosis 3,024 mg/200grBB tikus, kelompok perlakuan F1 diberi *patch* transdermal yang berisi ekstrak etanol daun srikaya 3%, kelompok perlakuan F2 diberi *patch* transdermal yang berisi ekstrak etanol

daun srikaya 5%. *Patch* direkatkan pada tikus putih jantan menggunakan perekat “*hypafix*”. Pengukuran suhu tikus putih jantan kembali dilakukan setiap 15 menit pada 2 jam pertama, lalu selanjutnya pengukuran suhu tikus dilakukan setiap 30 menit hingga 3 jam.

F. Persen Daya Antipiretik

Data yang diperoleh suhu awal (t_0) adalah pengukuran suhu tubuh tikus putih jantan sebelum diberi vaksin DPT-HB-Hib, suhu demam (T_{demam}) adalah suhu yang diperoleh satu jam setelah diinduksi vaksin DPT-HB-Hib. Dilakukan pengamatan suhu pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 75, 105, 120, 150, dan 180. Kemudian hasil data pengukuran digunakan untuk menghitung AUC, berikut merupakan rumus dari 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 $tn-1$ ($^{\circ}C$)

Selanjutnya data total AUC tiap perlakuan digunakan untuk menghitung persen daya antipiretik dengan rumus :

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

Dimana :

AUC_k = AUC total tubuh terhadap waktu untuk kontrol negatif

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

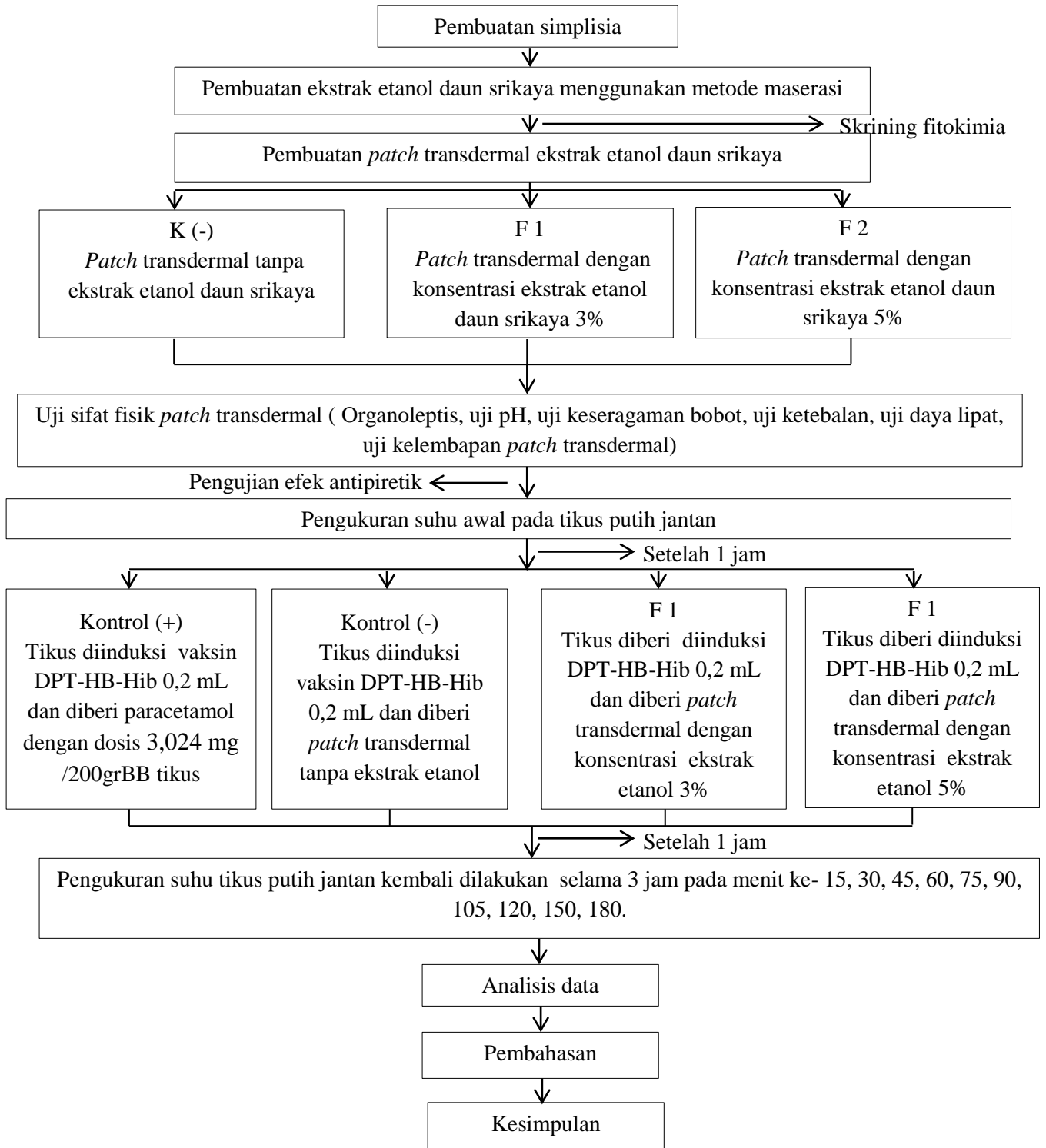
Individu

DAP = Daya antipiretik

G. Analisis Data

Analisis data penurunan suhu tubuh tikus dilakukan di uji statistik menggunakan uji normalitas, uji homogenitas, dan uji parameter ANOVA (*Analysis of variences*). Analisis data dilanjutkan dengan uji *One Way* untuk mengetahui perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol (Muthmainah dkk, 2017). Dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas sebagai syarat dari uji ANOVA, data dikatakan terdistribusi normal apabila ($P > 0,05$) dan homogen apabila ($P > 0,05$). Selanjutnya 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 analisis uji ANOVA dapat dilakukan. Jika nilai ($P < 0,05$) maka H_0 ditolak, jika nilai ($P = 0,05$ atau $> 0,05$) maka H_0 diterima. Apabila terdapat perbedaan bermakna 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

1. Sifat fisik dari sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa L.*) memenuhi persyaratan.
2. *Patch* transdermal ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa L.*) memiliki aktivitas antipiretik terhadap tubuh tikus putih jantan yang diinduksi vaksin DPT-HB-Hib.
3. *Patch* transdermal ekstrak etanol daun srikaya (*Annona squamosa L.*) pada formula 1 dengan konsentrasi ekstrak 3% dan formula 2 dengan konsentrasi ekstrak 5% memiliki efek antipiretik yang hampir sama, tetapi pada formula 1 memberikan efek daya antipiretik yang lebih tinggi dibanding dengan formula 2.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pembuatan sediaan *patch* transdermal sebagai antipiretik dengan bahan alam sebagai zat aktif yang berbeda.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengujian efek antipiretik antara kontrol dengan sediaan uji berbentuk *patch* transdermal.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiyati, P. N., 2011, Ragam Jenis Ektoparasit pada Hewan Coba Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Akbar, Budhi., 2010, *Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*, Adabia Press, Jakarta.
- Akhyar, 2010, Uji Daya Hambat dan Analisis KLT Bioautografi Ekstrak Akar dan Buah Bakau (*Rhizophora stylosa* Griff.) Terhadap *Vibrio Harveyi*, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makasar, Makasar.
- Anik Maryunani, 2010, *Ilmu Kesehatan Anak*, CV.Trans Info Media, Jakarta.
- Anochie PI, 2013, Mechanism of Fever in Humans, *Int J Microbiol Immunol Res*, 2, 37-43
- Apriliana, A., Handayani, F., Ariyanti L., 2019, Perbandingan Metode Maserasi Dan Refluks Terhadap Rendemen Ekstrak Daun Selutui Puka (*Tabernaemontana macrocarpa* Jack), *Jurnal Farmasi Galenika*, 6(1), 33-42
- Ardana, M., Aeyni,V., Ibrahim,A., 2015, Formulasi dan Optimasi Basis Gel HPMC (*Hidroxy Propyl Methyl Cellulose*) Dengan Berbagai Variasi Konsentrasi, *J Trop Pharm*, 3(2), 101
- Arisanty, I.P., 2013, *Manajemen Perawatan Luka*, Konsep Dasar, EGC, Jakarta.
- Atun, S., 2014, Metode Isolasi dan Identifikasi Struktur Senyawa Organik Bahan Alam, *Jurnal Konservasi Cagar Budaya Borobudur*, 8(2), 53-61
- Balasubramanian., Narayana N., Senthil K., Vijaya K., Azhagesh, 2012, Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Diclofenac Sodium, *Indian J.Innovations Dev*, 1, 68-73
- Baroroh F., Nurfina A., Hari, S., 2011, Uji Efek Antihiperlikemik Ekstrak Etanol Daun Kacapiring (*Gardenia augusta, Merr*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 1(1),43-53
- Bata, M., and Rahayu, S., 2017, Evaluation of Bioactive Substances in *Hibiscus tiliaceus* and its Potential as a Ruminant Feed Additive, *Current Bioactive Compounds*, 13, 157-164

- Bharkatiya M, Nema R K, & Bhatnagar M., 2010, Designing and characterization of drug free patches for transdermal application, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and drug research*, 2(1), 35-9
- Bhawani, S.A., Sulaiman, O., Hashim, R. and Ibrahim, M.N., 2011. Thin-layer chromatographic analysis of steroids: A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9(3), 301-313
- Bindu T. V. L, *et al*, 2010, Preparation and Evaluation of Ciprofloxacin Loaded Chitosan-Gelatin Composite Films For Wound Healing Activity, *International Journal of Drug Delivery*, 175
- Cahyaningrum, E.D., 2014, Pengaruh Kompres Bawang Merah Terhadap Suhu Tubuh Anak Demam, *Prosding*, Seminar Nasional dan Presentasi Hasil-Hasil Penelitian Pengabdian masyarakat, 82-83
- Deaville, E. R., Givens, D. I. and Harvey, I. M., 2010, Chesnut and Mimosa Tannin Silages, *Anim Feed Sci Technol*, 157, 129-138
- Departemen Kesehatan RI., 2010, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Diktorat Jendral POM-Depkes RI, Jakarta.
- Dewi, N.K., Made., Ns Dian., 2014, Pengaruh Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val) Metode Maserasi dan Dekok Terhadap Penurunan Suhu Tubuh Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Vaksin DPT, *Skripsi*, Universitas Udayana, Denpasar.
- Ergina, S, N., dan Indarini., 2014, Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) yang diekstraksi Dengan Pelarut Air dan Etanol, *Jurnal Akademika Kimia*, 3(3), 165-172
- Ermawati, E.F., 2010. Efek Antipiretik Ekstrak Daun Pare (*Momordica Charantia* L.) Pada Tikus Putih Jantan, *Skripsi Fakultas Kedokteran*, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Febry, A. B., Mahendra, Z., 2010, *Smart Parents Pandai Mengatur Menu dan Tanggap Saat Anak Sakit*, Gagas Media, Jakarta.
- Febryana, S.F.A., 2020, Uji Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun dan Buah Jambu Biji Ungu (*Psidium guajava* L.) Menggunakan Pelarut Yang Berbeda, *Skripsi*, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Fitriyani, 2020, Formulasi Transdermal *Patch* Dispersi Padat ketoprofen Sebagai Analgesik Dan Antiinflamasi, *Tesis*, Universitas Sumatera Utara, Medan.

- Furi, M., dkk, 2015, Isolasi dan karakterisasi Terpenoid Dari Ekstrak Etil Asetat Kulit Batang Meranti Kunyit (*Shorea conica*), *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 3(2), 38-42
- Gaikwad, A.K., 2013, Transdermal Drug Delivery System : Formulation Aspect and Evaluation, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(1). 1-10
- Gosal, A.T., Queljoe,E., Suoth,E.J., 2020, Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Yang Diinduksi Vaksin DPT, *Jurnal Pharmacon*, 9(3), 342-348
- Graneto, J.W., 2010, *Pediatric Fever*, Chicago College of Osteopathic Medicine of Midwestern University.
- Habibi, A.I., dkk., 2018, Skrining Fitokimia Ekstrak n-Heksan Korteks Batang Salam (*Syzygium polyanthum*), *Indonesia Journal of Chemical Science*, 6(2), 3
- Hamidin, A.S., 2014, *Buku Lengkap Imunisasi Alami Untuk Anak*, Saufa, Jakarta.
- Hermanto, F.J., dkk, 2019, Evaluasi Sediaan Patch Daun Handeuleum (*Graptophyllum griff* L.) Sebagai Penurun Panas, *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 19(2), 208-217
- Hernani., Bunasor, T.K., dan Fitriati, 2010, Formula Sabun Transparan Anti Jamur Dengan Bahan Aktif Ekstrak Lengkuas (*Alpinia galanga* L.Swartz.), *Bul Litro*, 21(2), 192-205
- Hidayat, S., dan Napitupulu, R.M , 2015. *Kitab umbuhan Obat*, 375-376 , Agriflo Swadaya Grup, Jakarta.
- Ikalinus, R., S.K. Widyastuti, & N.L.E. Setiasih, 2015, Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Kulit Batang Kelor (*Moringa oleifera*), *Indonesia Medicus Veterinus*, 4(1), 71-79
- Illing, I., Safitri,W., Erfiana., 2017, Uji Fitokimia Ekstrak Buah Dengen, *Jurnal Dinamika*, 8(1), 66-84
- Istiqomah, 2013, Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokhletasi Terhadap Kadar Piperin Buah Cabe (*Piperis Retrofracti Fructus*), *Skripsi*, UIN Jakarta.
- John, L., Kumar, A., & Samuel, S., 2014, Formulation and Evaluation of Amlodipine Transdermal Patches Using Ethyl Cellulose, *International Research Journal of Pharmacy*, 4(10), 84-88

- Kalay, S., Bodhi, W., Yamlean, P., 2014, Uji Efek Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Prasman (*Eupatorium Triplinerve Vahl.*) Pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus L.*) Yang Diinduksi Vaksin DPT-HB, *Pharmakon Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT*, 3(3), 183-187
- Kaneshiro, N.K., and Zieve, D., 2010, *Fever*, University of Washington.
- Kaushik A, Pineda C, Kest H., 2010, Diagnosis and Management of Dengue Fever in Childern, *Peds in Review*, 31(2), 30
- Kemendes RI, 2015, *Buku Ajar Imunisasi*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta Selatan.
- Kesumawardhany, B., Mita, S.R., 2016, Pengaruh Penambahan Tween 80 Sebagai Enhancer Dalam Sediaan Transdermal, *Jurnal Farmaka*, 14(2), 112-118
- Kozier, et al., 2010, *Buku ajar Fundamental Keperawatan*, EGC, Jakarta.
- 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
- Kurniawan, B., & W. F. Aryana, 2015, Binahong (*Cassia alata L.*) as Inhibitor *Eschericia coli* Growth, *J Majority*, 100 – 104
- Kusmardiyani, Siti., Felin Wandasari., Komar, R.W., 2012, Telaah Fitokimia Daun srikaya (*Annona squamosa L.*) yang Berasal Dari Dua Lokasi Tumbuh, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 37(1), 9
- Kusuma Dewi, 2014, Pengaruh Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) Metode Maserasi Dan Dekok Terhadap Penurunan Suhu Tubuh Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diberi Vaksin DPT.
- Lakhani P., Bahl R., and Bafna P., 2015, Transdermal Patches Physiochemical and In vivo Evaluation Methods, *International Journal Of Pharmaceutical Sciences Research*, 6(5), 1826-1836
- Leosis, M.A, Alonso, E.M, Belle, S.H, Squires, R.H, 2013, *Chronic Acetaminophen Exposure Indepediatric Acute Liver Failure*, *Pediatrics*, 131 (3), 740
- Madhulatha, A., dan Naga, T.R., 2013, Formulation and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Patches, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 4(1), 351-362

- Manu, R.R.S., 2013, Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Beluntas (*Pluchea indica L.*) Terhadap *Staphylococcus aureus*, *Balacillus subtilis* dan *Pseudomonas auruginosa*, *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2(1), 1-10
- Minarno, E. B., 2015, Skrining Fitokimia dan Kandungan Total Flavonoid Pada Buah *Carica pubescens* Lenne & K. Koch di Kawasan Bromo, Cangar, dan Dataran Tinggi Dieng, *El-Hayah*, 5(2)
- Mradu, G., Dalia, B., Arup, M., 2013, Studies of Anti-Inflammatory Antipyretic and Analgesic Effect of Aqueous Extract of Traditional Herbal Drug on Rodents, *J Res Pharm*, 4(3), 113-120
- Mukhriani, 2014, Uji Aktivitas Bakteri Hasil Fraksinasi Dari Ekstrak Metanol Daun Katuk (*Sauropus androgynus*) Terhadap Beberapa Bakteri Patogen, *Jurnal Farmasi UIN Alauddin Makassar*, 2(1), 12-17
- Munte, L., runtuwene, M.R., Citraningtyas, G., 2015, Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Daun Prasman (*Eupatorium triplinerve Vahl.*), *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(3), 41-50
- Muthmainnah, B., 2017, Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Dari Ekstrak Etanol Buah Delima (*Punica granatum L.*) Dengan Metode Uji Warna, *Media Farmasi*, 8(2)
- Ningsi S, Naswina P, Dwi W., 2015, Formulasi Karakterisasi dan Uji Penetrasi In Vitro Patch Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Sebagai Sediaan Anti Selulit, *JK FIK UIKAM*, 2(3), 87-92
- Novitasari, A. E. Dan Putri, D.Z., 2016, Isolasi dan Identifikasi Saponin pada Ekstrak Daun Mahkotadewa dengan Ekstraksi Maserasi, *Jurnal Sains*, 6(12)
- Nurahmanto, N., Nurul, S., Lidya, A.K., Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol 940 Pada Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 5(2), 80-86
- Nurmesa., A., Nurhabibah, N., Najihudin, A., 2019, Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik Patch Transdermal Alakloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana tobacum Linn*) dengan Variasi Pilimer dan Asam Oleat, *Jurnal Penelitian Farmasi Herbal*, 2(1), 1-8
- Nuryanti., dkk, 2016, Pengaruh Propilen Glikol, Asam Oleat, dan Isopropilalkohol Pada Formula Patch Transdermal Kalium Losartan, *Acta Pharmaciae Indonesia*, 4(1), 7-14

- Odding, H.A., 2016, Uji Aktivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Srikaya (*Annona squamosa* L.) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Jantan, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, Makassar
- Parivesh, S., Sumeet, D., and Abhishek, D., 2010, Design, Evaluation, Parameters and Marketed Products of transdermal patches: A Review, *J. Pharm. Res.*, 3(2), 235-240
- Patel, M, et al., 2012, Factors Associated with Consumption of Diabetic Diet Among Type 2 Diabetic Subjects from Ahmedabad Western India, *Journal of US National Library of Medicine National Institutes of Health*.
- Premjeet, S., Ajay, B., Sunil, K., Bhawana, K., Sahil, K., Divashish, R., Sudeep, B., 2012, Additives In Tropical Dosage Forms, *International Journal Of Pharmaceutical, Chemical and Biological sciences*, 2(1), 78-96
- Purwanti., dkk, 2017, Skrining Fitokimia Daun Saliara (*Lantana camara* L.) Sebagai Pestisida Nabati Penekan Hama dan Insidensi Penyakit Pada Tanaman Holtikultura di Kalimantan Timur, *Kimia FMIPA UNMUL*, 153-158
- Puspitasari, A.D., dan Lean, S.P., 2016, Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi Terhadap Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura*), *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 13(2), 16-23
- Rahim, F., dkk, 2016, Formulasi Sediaan Patch Transdermal Dari Rimpang Rumput Teki Untuk Pengobatan Nyeri Sendi Pada Tikus Putih Jantan, *Journal Farmasi Dan Kesehatan* , 6(1), 1-6
- 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, Y.K., Reddy, D.M. dan Kumar, M.A., 2014, Transdermal Drug Delivery System, *Indian Journal Of Research In Pharmacy And Biotechnology*, (2) 2
- Salamah, Nina., dkk, 2017, Pengaruh Metode Penyarian Terhadap Kadar Alkaloid Total Daun Jembirit (*Tabernaemontana sphaerocarpa*. BL) Dengan Metode Spektrofotometri Visibel, *Jurnal Pharmacia*, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta, Yogyakarta.
- Saman, S.I., 2013, Isolasi dan karakterisasi Senyawa Flavonoid dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Rimpang Jeringau, *Skripsi*, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo.

- Saoji, S. D., S. C. Atram, P. W. Dhore, P. S. Deole, N. A. Raut, dan V. S. Dave., 2015. Influence of the component excipients on the quality and functionality of a transdermal film formulation, *AAPS Pharm Sci Tech.* 16(6): 1344-1356
- Shams, M.S, Alam, MI., Ali, a., Sultana, Y., dan Aqil,M., 2010, Pharmacodimic Of a Losartan Transdermal Sistem For Treatment Of Shypertension,*Drug Dev Ind Pharm*, 36(4), 385-392
- Sharma M, 2019, Transdermal and Intravenous Nano drug Delivery Systems, Present and Future, *Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems*, 499-550
- Sherwood, L., 2018, *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem*, EGC, Jakarta.
- Shinde, A., Ganu, J. dan Naik, P, 2014, Effect of Free Radials and Antioxidants on Oxidative Stress, A Review, *Jurnal FK UI*, 1(2), 63-66
- Shirsand, S.D., Ladhane G.M, Prathap S, Prakash P, 2012, Design and Evaluation of Matrix Type of Transdermal Patches of Methotrexate, *RGUSH J Pharm Svi*, 2(4), 58-65
- Sodikin, 2016, *Prinsip Perawatan Demam Pada Anak*, Pustaka Belajar, Yogyakarta.
- Soeryoko, Hery., 2011, *Tanaman Obat Paling Berkhasiat Penakluk Asam Urat*, Andi, Yogyakarta.
- Sriwahyuni, I., 2010, Uji Fitokimia Ekstrak Tanaman Anting-Anting (*Acalypha indica Linn*) Dengan Variasi Pelarut dan Uji Toksisitas Menggunakan Brine Shrimp (*Artemia salina Leach*), *Skripsi*, Fakultas Sains dan Tegnologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Suryelita, S., Etika, S.B., Kurnia, N.S., 2017, Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Steroid Dari Daun Cemara Natal (*Cupressus funebris Endl.*) *EKSAKTA: Berkala Ilmiah Bidang MIPA*, 18(01), 86-94
- Suwertayasa, I Made Putra., dkk, 2013, Uji Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Tembelekan (*Latana Camara L.*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Jurnal Farmasi Ilmiah*, 2(3), 46
- Syamsul H, 2015, *Kitab Tumbuhan Obat*, Agriflo, Jakarta.
- Syarifah, L., 2010, Efek Antipiretik Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri L.*) Terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) dengan Demam yang Diinduksi Vaksin DPT, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran UNS Surakarta.

- Tambun, 2016, Pengaruh Ukuran partikel Waktu dan Suhu Pada Ekstraksi Fenol dari Lengkuas Merah, *Jurnal Teknik Kimia USU*, 5(4), 53-56
- Timur W.W. , Rina Wijayanti, dan Tuti Awalia Kamil., 2018, Uji Aktivitas Ekstrak Daun Srikaya (*Annona squamosa*) sebagai Antipiretik pada Tikus Jantan Galur Wistar secara Invivo, *Jour Pharm Sci*, 1(1), 1-7
- Tiwari P., Kumar B., Kaur M., Kaur G., Kaur H., 2011, Phytochemical Screening and Extraction: A Review, *J International Pharmaceutica sciencia*, 1(1), 98-106
- Tjitda Putra J.P., Nitbani Febri O., 2019, Skrining Fitokimia Ekstrak Metanol, Kloroform dan N-Heksan Daun Flamboyan (*Delonix regia Raf*) from Kupang, *Jurnal Online Mahasiswa*, 13(12)
- Wan J, Gong X, Jiang R, Zhang Z, Zhang L, 2013, Antipyretic and Antiinflammatory Effectsof Asiaticoside in Lipopolysaccharidetreated rat Through Up-Regulation of Hemeoxygenase-1, *Phytother Res*, 27(8), 1136-42
- Wardani, V.K., Dwi Saryanti, 2021, Formulasi Transdermal Patch Ekstrak Etanol Biki Pepaya (*Carica Papaya L.*) Dengan Basis Hydroxypropil Metilcellulose (HPMC), *SM ed Jour*, 4(1), 34-44
- Werdiningsih, W., Assolychatu,Z., 2020, Penetapan Kadar Flavonoid dan Fenol Dari Daun Srikaya (*Annona squamosa L.*) Serta Aktivitas Sebagai Antioksidan, *Jurnal Wiyata*, 7(2), 159-163
- Wolfenshon., and Llody, 2013, *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*, 4th ed., Wiley-Blackwell, West Sussex, 234.
- Yadav, V., Bhai, S. A., Mamatha, M. And Prasanth, Y., 2012, Transdermal Drug Delivery, *Journal Of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, (1), 5-12
- Yuliani, Jefrin Sambara, dan Yasinta Setyarini., 2016, Uji Antipiretik Ekstrak Etanol Kulit Batang Faloak (*Sterculia sp.*) Pada Mencit Putih Yang Diinduksi Vaksin DPT-HB, *Jurnal Info Kesehatan*, vol.14(2), 1208-1226
- Yuliarti, Nurheti, 2010. *Kultur Jaringan Tanaman Skala Rumah Tangga*, Lily Publisher Yogyakarta.