

**FORMULASI *PATCH* TRANSDERMAL ANTIPIRETIK  
EKTRAK BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) DENGAN  
BASIS POLIVINIL PIROLIDON DAN ETIL SELULOSA**

**Oleh:**

**Masrorroh Hayatun**

**NPM : 14330148**

**Disetujui Oleh:**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Teti Indrawati', written in a cursive style.

**Proff. Dr. Teti Indrawati, M.Si., Apt**

## **HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS**

Tugas Akhir/ Proyek Akhir/ Skripsi/ Tesis/ Disertasi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

**Nama** :Masrorroh Hayatun

**NPM** :14330148

**Tanggal** : September 2019

## **HALAMAN PERNYATAAN NON PLAGIAT**

**Saya yang bertanda tangan di bawah ini :**

**Nama : Masrorroh Hayatun**

**NPM : 14330148**

**Mahasiswa : Farmasi**

**Tahun Akademik : 2014**

**Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan Tugas Akhir yang berjudul Formulasi Patch Transdermal Antipiretik Ekstrak Buah Pare ( Momordica charantia L.) Dengan Basis Polivinil Pirolidon dan Etil Selulosa.**

**Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.**

**Demikian Surat Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.**

**Jakarta, September 2019**

**Masrorroh Hayatun**

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Masrorroh Hayatun  
NPM : 14330148  
Program Studi : Farmasi  
Judul Skripsi : **“Formulasi Patch Transdermal Antipiretik Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia* L) dengan Basis Polivinil Pirolidon dan Etil Selulosa”**

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains Dan Teknologi Nasional.

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof.Dr. Teti Indrawati, M.S., Apt (  )

Penguji : Dra. Nurul Akhatik M.Si., Apt (  )

Penguji : Fathin Hamida M.Si (  )

Penguji : Ika Maruya Kusuma M.Si (  )

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : Agustus 2019

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi dengan judul “Formulasi Patch Transdermal Antipiretik Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia*. L ) Dengan Basis Polivinil Prolidon dan Etil Selulosa” sebagai syarat untuk meraih gelar sarjana Farmasi pada program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta.

Penelitian ini tidak lepas bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan kali ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada ibu Prof. Dr. Teti Indrawati.,Ms.Apt selaku pembimbing ISTN yang telah memberikan waktu, pikiran, dan nasehat untuk membimbing dan mengarahkan dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.

Ucapan terima kasih disampaikan kepada :

1. Dekan Fakultas Farmasi ISTN, ibu Dr. Refdanita, M.Si.,Apt
2. Kepala Program Studi Farmasi ISTN, ibu Jenny Pontoan, M.Farm.,Apt
3. Penasehat Akademik, Bapak Saiful Bahri, M.Si.,Apt
4. Seluruh staf pengajar dan karyawan Program Studi Farmasi ISTN
5. Kedua orang tua tercinta Ayahanda Dasmo Aminoto dan Ibunda Rodiyah serta adik Galih Nurfaris yang telah memberikan doa serta dukungan baik moril dan material selama kuliah hingga penelitian dan penyusunan skripsi ini.
6. Sahabat-sahabat selama masa perkuliahan terutama Fiqi, Cindy, Iis, Winda, Laras Kusuma dan teman-teman farmasi angkatan 2014 yang selalu memberikan dukungan semangat, saran dan tetap setia menemani suka maupun duka.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Oleh karena itu, segala kritik dan saran yang membangun selalu diharapkan untuk perbaikan dikemudian hari. Akhir kata semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Farmasi dan pengetahuan umumnya.

Jakarta, Juli 2019

Penulis

## ABSTRAK

Nama : Masroroh Hayatun

Program Studi : Farmasi

Judul : Formulasi Patch Transdermal Antipiretik Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia* L) Dengan Basis Polivinil Pirolidon Dan Etil Selulosa

Buah pare mengandung flavonoid dan saponin yang memiliki aktifitas sebagai antipiretik. Jus buah pare di Negara Panama, Kolombia, digunakan sebagai pengobatan penurunan demam pada penyakit Malaria. Tujuan penelitian ini untuk memformulasikan ekstrak buah pare menjadi sediaan *patch transdermal*. Penelitian dilakukan dengan membuat *patch* menggunakan metode *solvent casting*. Menggunakan ekstrak buah pare 30%, basis polivinil pirolidon dan etil selulosa (1:1, 2:1, 4:1) evaluasi sediaan *patch* meliputi organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan serta uji higroskopis dan uji daya efektifitas antipiretik dengan induksi suspense ragi 20%. Karakteristik *patch* ekstrak pare yang dihasilkan mempunyai warna kuning kecoklatan, berat 0.46-0.48 gram, ketebalan 0.27-0.32 mm, ketahanan lipat < 300 kali, pH permukaan 6.27-6.33 dan presentase hidroskopis 0.40-9.60%. Daya antipiretik yang paling tinggi dimiliki formula 3 dengan persentase 3.94 %.

**Kata kunci :** *Transdermal, Buah pare, PVP, EC, Antipiretik*

## ABSTRACT

Name : Masrorroh Hayatun

Study Program: Pharmacy

Title : Formulation Transdermal Antipyretic Patch of Bitter melon extract (*Momordica charantia* L ) with Polyvinyl Pyrrolidone and Ethylcellulose base

Bitter melon fruit contains flavonoids and saponins had antipyretics and in Panama, Collombia, and Haiti bitter melon juice is made as a treatment for recovery in Malaria. The purpose of this study was to formulate and evaluate bitter melon fruit extracts into transdermal patch preparations. The research was carried out by solvent casting method used 30% bitter melon extract, polyvinyl pirolidone base and ethyl cellulose (1: 1, 2: 1, 4: 1), evaluation organoleptic, weighing, thickness, folding endurance, surface pH, hydroscopic and effect antipyretic test by using 20% yeast suspension. The result of the Bitter melon fruits extract patch characterized with brownish yellow, weighing 0.46-0.48 grams, thickness 0.27-0.32 mm, folding endurance <300 times, surface pH 6.27-6.33 and hygroscopic percentage 0,40-9.60%. The highest antipyretic power is formula 3 with a percentage of 3.94%.

**Keywords :** *Transdermal, Bitter melon, PVP, EC, Antypiretic*

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN NON PLAGIAT.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	viii
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
I. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
II. TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1 Tanaman Pare ( <i>Momordica charantia</i> L) .....	4
2.1.1 Klasifikasi Tanaman .....	4
2.1.2 Morfologi.....	5
2.1.3 Kandungan Kimia .....	5
2.1.4 Khasiat dan Manfaat .....	6
2.2 Anatomi dan Fisiologi kulit .....	6

2.2.1 Anatomi kulit .....	7
2.2.2 Fisiologi kulit .....	9
2.3 Demam .....	9
2.3.1 Mekanisme Demam .....	10
2.3.2 Mekanisme Penurunan Demam.....	11
2.3.3 Penginduksi Demam (Ragi) .....	12
2.3.4 Obat Demam (Antipiretik) .....	14
2.4 Metode Ekstraksi.....	15
2.4.1 Cara Dingin .....	15
2.4.2 Cara Panas.....	16
2.5 Sediaan Patch Transdermal.....	17
2.5.1 karakteristik Patch transdermal .....	21
2.5.2 Metode pembuatan patch transdermal .....	21
2.5.3 Evaluasi sediaan patch transdermal .....	22
2.5.A. Pemeriksaan organoleptis.....	22
2.5.B. Keseragaman bobot.....	22
2.5.C. Ketebalan .....	22
2.5.D. Ketahanan lipat .....	22
2.5.E. Ph Permukaan .....	22
2.5.F. Higroskopis .....	22
2.6. Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) .....	23
2.7. Monografi Bahan .....	23

2.7.1. Polivinil Pirolidon (PVP) .....	23
2.7.2 Etil selulosa .....	24
2.7.3 Polietilenglikol (PEG 400).....	25
2.7.4 Propilenglikol .....	25
2.7.5 Etanol 96%.....	26
<b>III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	27
3.2 Bahan, alat dan hewan uji penelitian.....	27
3.3 Prinsip Percobaan .....	27
3.4 Tahapan Penelitian .....	28
3.4.1 Determinasi Tanaman asal .....	28
3.4.2 Pembuatan Kaji Etik.....	28
3.4.3 Pemeriksaan mutu bahan tambahan .....	28
3.4.4 Pembuatan Serbuk Simplisia.....	29
3.4.5 Pembuatan Ekstrak Buah pare.....	29
3.4.5 Pemeriksaan Ekstrak kental pare.....	29
3.4.6 Penapisan Fitokimia.....	30
3.4.7 Pembuatan sediaan patch transdermal .....	31
3.4.8 Evaluasi Sediaan patch transdermal .....	32
3.5 Skema Tahapan Penelitian.....	36
<b>IV. PEMBAHASAN .....</b>	<b>37</b>

4.1 Determinasi Tanaman.....	37
4.2 Pembuatan Kaji Etik.....	37
4.3 Mutu Bahan Tamabahan.....	37
4.4 Pembuatan Serbuk Simplisia Buah Pare .....	40
4.5 Pemeriksaan Ekstrak Buah Pare .....	40
4.5 Penapisan Fitokimia .....	41
4.6 Evaluasi Sediaan Patch transdermal ekstrak buah pare .....	42
4.6.1 Pemeriksaan Organoleptis .....	42
4.6.2 Keseragaman bobot .....	43
4.6.3 Ketebalan patch.....	44
4.6.4 Ketahanan lipat .....	45
4.6.5 Pemeriksian pH .....	45
4.6.6 Pemeriksian Higroskopis .....	46
4.6.8 Pemeriksaan Efektivitas ekstrak buah Pare .....	47
<b>V. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>50</b>
5.1 Kesimpulan .....	50
5.2 Saran.....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>51</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>56</b>

## DAFTAR GAMBAR

### GAMBAR

1. Gambar 2.1 Buah pare .....	4
2. Gambar 2.2 Anatomi Kulit .....	9
3. Gambar 2.3 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .....	13
4. Gambar 2.4 Sistem Reservoir .....	17
5. Gambar 2.5 Sistem Penghantaran Matriks.....	17
6. Gambar 2.6 Sistem Penghantaran <i>Adesif</i> .....	18
7. Gambar 2.7 Sistem Microreservoir.....	19
8. Gambar 2.8 Rumus Bangun Polivinil Piroolidon .....	23
9. Gambar 2.9 Rumus Bangun Etil Selulosa.....	23
10. Gambar 2.10 Rumus Bangun PEG 400 .....	24
11. Gambar 2.11 Rumus Bangun Propilenglikol.....	25
12. Gambar 2.12 Rumus Bangun Etanol 96%.....	25
13. Gambar 3.1 Skema Penelitian .....	36
14. Gambar 4.1 Penampakan Ekstrak Kental Buah Pare.....	41
15. Gambar 4.2 Penampakan Organileptis Patch Ekstrak Buah Pare.....	42

## DAFTAR TABEL

### TABEL

1. Tabel 3.1 Rancangan Formula .....	32
2. Tabel 3.2 Kelompok Perlakuan.....	34
3. Tabel 4.1 Pemeriksaan Mutu Bahan Tambahan .....	38
4. Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Ekstrak Buah Pare .....	40
5. Tabel 4.3 Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Buah Pare.....	41
6. Tabel 4.4 Hasil Evaluasi Organoleptis.....	42
7. Tabel 4.5 Keseragaman Bobot.....	43
8. Tabel 4.6 Hasil Evaluasi Ketebalan.....	44
9. Tabel 4.7 Hasil Uji Ketahanan Lipat .....	45
10. Tabel 4.8 Hasil pH Permukaan .....	45
11. Tabel 4.9 Hasil Uji Higroskopis .....	46
12. Tabel 4.10 Persentase Daya Antipiretik.....	47
13. Tabel 4.11 Data hasil pengamatan uji antipiretik patch ekstrak buah Pare .....	48

## DAFTAR LAMPIRAN

### LAMPIRAN

1. Surat Determinasi Buah Pare .....	53
2. Surat Kaji Etik.....	54
3. Surat izin penelitian Lab.Fitokimia .....	55
4. Surat izin penelitian Lab.Teknologi Farmasi .....	56
5. Surat izin penelitian Lab. Farmakologi .....	57
6. Surat Pembelian bahan .....	58
7. Bahan tambahan .....	59
8. Hasil skrining Fitokimia serbuk dan ekstrak.....	60
9. Larutan Sediaan patch .....	62
10. Hasil evaluasi .....	63
11. Evaluasi pH permukaan dan uji Higroskopis.....	64
12. Uji efektifitas antipiretik .....	65
13. Perhitungan nilai rendeman .....	66
14. Perhitungan dosis induksi ragi kering.....	67
15. Perhitungan Daya Antipiretik.....	68
16. Data pengamatan Uji Antipiretik .....	69

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Buah pare di Indonesia biasa dikonsumsi sebagai sayuran meskipun rasa pahit tapi buah pare banyak disukai. Buah pare di Panama, Kolombia dan Haiti dibuat jus digunakan sebagai pengobatan sampingan demam pada penyakit Malaria (Ahmad & Hasan, 2016) serta mempunyai daya antioksidan sangat lemah (Liqolbinisa, Rismawati, & Syafnir, 2010). Ekstrak etanol buah pare dapat menurunkan kadar glukosa terhadap mencit (Maulana, Putra, & Charantia, 2018). Pare mengandung senyawa aktif seperti polisakarida, protein, flavonoid, glikosida, saponin, steroid, alkaloid, minyak esensial, dan triterpen, dan terbukti sebagai antitumor, antiinflamasi, imunomodulasi, dan antidiabetik serta mampu untuk mengurangi stres oksidatif (Cao et al., 2018). Daun dan buah pare terbukti mempunyai efektifitas antipiretik secara *in vivo* dengan dosis sebesar 150 mg/KgBB mencit, efek antipiretik karena kandungan flavonoid dan saponin (Ermawati, Samigun, & Hadjanti, 2011) (Parawansah, Wahyuni, & Z, 2016). Obat antipiretik dapat diberikan melalui oral, topical bahkan parenteral, pemberian secara topical dapat berupa patch yang menempel pada kulit untuk mempercepat kerja obat sehingga demam bisa dengan mudah diatasi.

Sediaan *patch transdermal* merupakan suatu sediaan yang melekat pada lapisan kulit, obat berdifusi melalui lapisan stratum corneum kulit dan menembus pembuluh darah. Sediaan *patch* telah digunakan sebagai obat penurun panas, obat kontrasepsi, hipertensi, dan obat diabetes. (Pastore, Kalia, Horstmann, & Roberts, 2015). *Patch* mempunyai keuntungan dibanding sediaan lain seperti obat terhindar dari *first pass effect*, sediaan bermanfaat untuk obat yang mempunyai waktu paruh pendek dan panjang, dapat digunakan untuk anak-anak dan dewasa, sesuai pada berbagai kondisi, mengurangi efek samping obat, meningkatkan kepatuhan pasien terhadap obat sehingga tercapai efek farmakologi. Sediaan patch transdermal obat diapit lapisan polimer yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik, ini berfungsi mengontrol pelepasan obat dan mencegah hilangnya obat dari sediaan (Jhawar & Saini, 2013).

Polimer pada patch laju pelepasan obat semakin baik dengan peningkatan jumlah polimer hidrofilik. Zat-zat seperti PVP bertindak sebagai agen antinukleasi yang menghambat kristalisasi suatu obat, dengan meningkatkan kelarutan obat dalam matriks dengan mempertahankan obat dalam bentuk amorf sehingga mengalami solubilisasi dan dapat berpenetrasi lebih cepat kedalam kulit. (Kandavilli, Nair, & Panchagnula, 2002). Berdasarkan penelitian *patch transdermal* dengan perbandingan PVP dan etil selulosa 3:7 memiliki laju pelepasan obat 0,799 µg/menit dan kelembaban air 0.033% menggunakan zat aktif patch transdermal Meloksikam . (Wisudyaningsih et al.,2014). *Patch transdermal* mempunyai komponen bahan tambahan seperti, propilenglikol sebagai plasticizer dengan jumlah 30% dan PEG 400 sejumlah 13 % sebagai penetrasi pada kulit (Ameliana, Nurahmanto, & Puspitasari, 2016).

Polivinil pirolidon (PVP) adalah polimer rantai 1-vinyl-2-pyrrolidone, dikembangkan pada akhir 1930. Bersifat higroskopis dan berupa serbuk putih yang larut dalam air. Sifat higroskopis PVP digunakan sebagai pembentukan film, dan adhesi terhadap beberapa bahan. PVP menghasilkan viskositas larutan yang baik, memungkinkan ketebalan lapisan yang seragam dalam patch transdermal (Tavlarakis, Urban, & Snow, 2011). Etilselulosa mempunyai sifat nonaller-genic, dan nonirritating, dapat digunakan sebagai formulasi oral dan topical, penggunaan untuk memodifikasi pelepasan obat, menutupi rasa tidak enak, atau untuk meningkatkan stabilitas sediaan, serta formulasi lepas lambat yang dimodifikasi lapisan matriks., Etilselulosa juga telah digunakan sebagai membran pendukung sediaan patch mukoadhesif ditujukan untuk bukal (Leung, n.d.).

Berdasarkan latar belakang yang diatas maka penelitian ini akan membuat suatu sediaan patch antipiretik dari ekstrak buah pare 150 mg/KgBB dengan kombinasi dua polimer yaitu PVP dan etil selulosa , perbandingan 1 : 1, 2 : 1, dan 4: 1 , serta bahan propilenglikol sebagai plasticizer dengan jumlah 30% dan PEG 400 sebanyak 13 % sebagai penetrasi pada kulit,lalu dilakukan evaluasi secara fisik dan efektifitas antipiretik terhadap mencit jenis *Mus musculus*.

## 1.2 Rumusan masalah

1. Apakah ekstrak buah pare (*Momordica charntia* L) dapat dibuat menjadi sediaan *patch transdermal* ?
2. Apakah sediaan patch ekstrak buah pare memiliki efektifitas antipiretik terhadap mencit jenis *Mus musculus*?

### a. Tujuan penelitian

1. Memformulasi sediaan patch transdermal dari ekstrak buah pare (*Momordicha charantia* L) dengan basis PVP dan etil selulosa serta mengetahui pengaruh perbedaan basis PVP dan etil selulosa terhadap kualitas sediaan *patch transdermal* ekstrak buah pare
2. Mendapatkan sediaan patch transdermal dari ekstrak buah pare (*Momordicha charantia* L) dengan basis PVP dan etil selulosa yang memiliki efek antipiretik terhadap mencit jenis *Mus musculus*

### b. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah bahwa ekstrak buah pare sebagai antipiretik (*Momordhica Charantia* L) dapat dijadikan sediaan patch transdermal dengan basis PVP dan etil selulosa

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tanaman pare

*Momordica charantia* Linn. umumnya dikenal sebagai Bitter melon atau labu pahit atau dikenal dengan Pare merupakan tanaman merambat tropis dan subtropis dari keluarga Cucurbitaceae. Penyebaran secara luas di Cina, Malaysia, India dan Afrika tropis. Nama Latin *Momordica* berarti "menggigit" (mengacu pada tepi daun yang bergerigi, yang tampak seolah-olah telah digigit). Semua bagian tanaman, termasuk rasa buahnya sangat pahit, karena mengandung senyawa pahit yang disebut momordicin (Gupta, Sharma, Gautam, & Bhadauria, 2011). Buah pare dapat dilihat pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Buah Pare (BPOM, 2011)

##### 2.1.1. Klasifikasi Tanaman (K. P. S. Kumar & Bhowmik, 2010)

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Bangsa	: Cucurbitales
Suku	: Cucurbitaceae
Marga	: <i>Momordica</i>
Jenis	: <i>Momordica charantia</i> L.

Tanaman pare mempunyai nama yang berbeda disetiap daerah seperti Sumatera : prien (gayo), paria (batak toba), kambah (Minangkabau); Jawa : papare (Jakarta), paria (Sunda), pepareh (Madura), Bali : paya; Nusa Tenggara : truwok (Sasak), paria (Bima); Sulawesi : popari (Manado), beleng gede (Gorontalo), paria (Bugis); Maluku : papariane (Seram), papari (Buru), kepari (Ternate) (Lim, 2012).

### **2.1.2. Morfologi Tanaman**

Pare tumbuh baik di dataran rendah dan dapat ditemukan tumbuh liar di tanah terlantar, tegalan, dibudidayakan, atau ditanam di pekarangan dengan dirambatkan di pagar. Tanaman ini tumbuh merambat atau memanjat dengan sulur berbentuk spiral, banyak bercabang, berbau tidak enak serta batangnya berusuk. Daun tunggal bertangkai dan letaknya berseling, berbentuk bulat panjang, dengan panjang 3,5 -8,5 cm, lebar 4 cm, berbagi menjari 5-7, pangkalnya berbentuk jantung, serta warnanya hijau tua. Bunga merupakan bunga tunggal, berkelamin dua dalam satu panjang, mahkotanya berwarna kuning. Buahnya bulat pohon, bertangkai tidak beraturan, memanjang, dengan 8-10 rusuk memanjang, berbintil-bintil panjangnya 8-30 cm, rasanya pahit, warna buah hijau, bila masak menjadi warna jingga yang terbagi tiga (Lim, 2012).

### **2.1.3. Kandungan Kimia**

Kandungan utama tanaman pare adalah alkaloid, momordicin dan charantin. Kandungan pada buah seperti glikosida, Saponin, flavonoid, resin, konstituen fenolik, dan asam bebas. Kandungan daun pare memiliki nutrisi seperti kalsium (1%), magnesium (4%), kalium (7%), fosfor (5%), dan zat besi (3%); buah dan daun adalah sumber vitamin B; Thiamine (vit.B1) 4%, Riboflavin (vit.B2) 4%, Niacin (vit.B3) 2%, vit.B6 3%, Folat (vit.B9) 13% (Ahamad, Amin, & R. Mir, 2017).

#### 2.1.4. Khasiat dan Manfaat

- a. Antibakteri, ekstrak etanol dari daun pare telah terbukti mengandung metabolit sekunder steroid, flavonoid, alkaloid serta tannin sebagai antibakteri (Costa, Nascimento, Campos, & Rodrigues, 2011). Ekstrak daun pare mempunyai daya hambat terhadap bakteri *E. coli*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Streptobacillus* dan *Streptococcus*. Ekstrak buah pare juga telah menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri perut penyebab ulkus yaitu bakteri *Helicobacter pylori*. ekstrak dari seluruh tanaman juga terbukti memiliki aktivitas antiprotozoal terhadap *Entamoeba histolytica*.(Grover & Yadav, 2004)
- b. Antivirus, buah pare memiliki senyawa zat Alkaloid mempunyai aktivitas antimikroba dengan menghambat esterase, DNA, RNA polymerase, dan respirasi sel serta berperan dalam interkalasi DNA (Febriani, 2014).
- c. Anticacing, ekstrak buah pare telah terbukti mempunyai daya hambat terhadap *Fusarium solani* dengan IC50 (50%) , karena mengandung senyawa amomarcharin (Wang, Zheng, Xiang, Li, & Yang, 2016)
- d. Analgesic dan antipiretik, pare mengandung asam oleanolic aktif yang berperan dalam aktivitas antirheumatoid (Grover & Yadav, 2004)
- e. Antidiabetes, ekstrak etanol buah pare dapat menurunkan glukosa darah pada mencit jantan dengan dosis 75 mg/kgBB dengan metode toleransi glukosa secara oral karena mengandung alkaloid dan campuran saponin steroid (charantin) (Maulana et al., 2018).

#### 2.1 Anatomi dan fisiologi Kulit

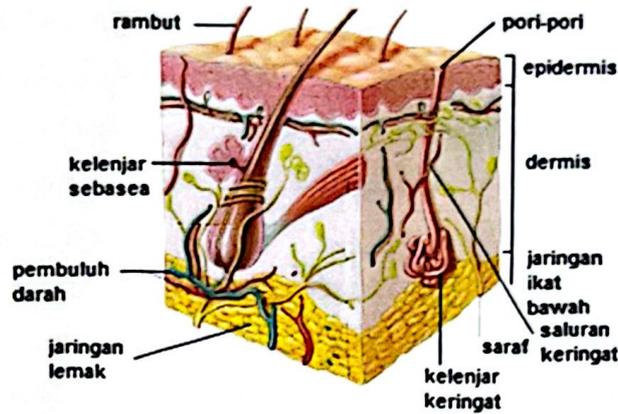
Kulit, adalah 'selimut' yang menutupi permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Luas kulit pada manusia rata-rata  $\pm$  2 meter persegi, dengan berat 10 kg jika dengan lemaknya atau 4 kg jika tanpa lemak (Tranggono, 2007). Kulit terbagi atas dua lapisan utama, yaitu epidermis (kulit ari) sebagai lapisan yang paling luar dan Dermis (korium, kutis, kulit jangat). Sedangkan subkutis atau jaringan lemak

terletak dibawah dermis. Anatomi kulit dapat dilihat pada gambar 2.2. Permukaan kulit sehat diselubungi mantel asam, berupa cairan dengan pH antara 4 – 6.

- a. Epidermis, merupakan bagian kulit paling luar yang paling menarik untuk diperhatikan dalam perawatan kulit. Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang paling tebal berukuran 1 milimeter misalnya pada telapak tangan dan telapak kaki, dan yang paling tipis berukuran 0,1 milimeter terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi dan perut. Sel-sel epidermis disebut keratinosit, epidermis melekat erat pada dermis karena secara fungsional epidermis memperoleh zat-zat makanan dan cairan antar sel dari plasma yang merembes melalui dinding-dinding kapiler dermis ke dalam epidermis. Pada epidermis dibedakan atas lima lapisan kulit, yaitu :

1. Lapisan tanduk (*stratum corneum*), merupakan lapisan epidermis yang paling atas, dan menutupi semua lapisan epiderma lebih ke dalam. Lapisan tanduk terdiri atas beberapa lapis sel pipih, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna dan sangat sedikit mengandung air. Lapisan ini sebagian besar terdiri dari keratin, jenis protein yang tidak larut dalam air dan sangat resisten terhadap bahan-bahan kimia. Permukaan *stratum corneum* dilapisi oleh suatu lapisan pelindung lembab tipis yang bersifat asam disebut mantel asam kulit (Tranggono 2007).
2. Lapisan jernih (*stratum lucidum*) letaknya tepat dibawah *stratum corneum* merupakan lapisan yang tipis, jernih, mengandung eleidin, sangat jelas pada telapak tangan dan kaki. Antara *stratum lucidum* dan *stratum granulosum* terdapat lapisan keratin tipis yang disebut “rein barriers” yang bersifat impermeable (Tranggono 2007).
3. Lapisan berbutir-butir (*stratum granulosum*) tersusun oleh sel-sel yang berbentuk polygonal, berbutir kasar, intinya mengkerut (Tranggono 2007).

4. Lapisan bertaju (*stratum spinosum*) disebut juga lapisan malphigi terdiri atas sel-sel yang saling berhubungan dengan perantaraan jembatan-jembatan protoplasma berbentuk kubus. Jika sel-sel lapisan saling berlepasan, maka seakan-akan selnya bertaju. Setiap sel berisi filament-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein. Sel-sel pada lapisan taju normal, tersusun menjadi beberapa baris (Tranggono 2007).
  5. Lapisan basal (*stratum germinativum* atau *stratum basale*) adalah lapisan terbawah dari epidermis. Lapisan basal menuju ke permukaan sehingga akhirnya menjadi sel-sel yang mati, kering dan gepeng dalam *stratum corneum*. kandungan lemak pada lapisan ini sekitar 13-14 %. Di dalam lapisan ini sel-sel epidermis bertambah banyak melalui mitosis dan sel-sel tadi bergeser ke lapisan-lapisan lebih atas, akhirnya menjadi sel tanduk. Di dalam lapisan benih terdapat pula sel-sel bening (*clear cells*, melanoblas atau melanosit) pembuat pigmen melanin kulit (Tranggono 2007).
- b. Dermis, terdiri dari bahan dasar serabut kolagen dan elastin, yang berada di dalam substansi dasar yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida. Serabut kolagen dapat mencapai 72% dari keseluruhan berat kulit manusia bebas lemak. Dermis, terdapat adneksa-adneksa kulit seperti folikel rambut, papilla rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh rambut dan ujung rambut. Serta sebagian dari serabut rambut yang terdapat pada lapisan lemak bawah kulit (Tranggono 2007). Anatomi kulit dapat dilihat pada gambar 2.2



Gambar 2.2 Anatomi kulit (Tranggono,2007)

### 2.2.2. Fisiologi Kulit

Kulit merupakan organ yang berfungsi sangat penting bagi tubuh diantaranya adalah memungkinkan bertahan dalam berbagai kondisi lingkungan, sebagai barier infeksi, mengontrol suhu tubuh (termoregulasi), sensasi, ekskresi dan metabolisme. Fungsi proteksi kulit adalah melindungi dari kehilangan cairan dari elektrolit, trauma mekanik, ultraviolet dan sebagai barier dari invasi mikroorganisme patogen. Sensasi telah diketahui merupakan salah satu fungsi kulit dalam merespon rangsang raba karena banyaknya akhiran saraf seperti pada daerah bibir, puting dan ujung jari. Kulit berperan pada pengaturan suhu dan keseimbangan cairan elektrolit. Termoregulasi dikontrol oleh hipotalamus. Temperatur perifer mengalami proses keseimbangan melalui keringat, insensible loss dari kulit, paru-paru dan mukosa bukal. Temperatur kulit dikontrol dengan dilatasi atau konstriksi pembuluh darah kulit. Bila temperature meningkat terjadi vasodilatasi pembuluh darah, kemudian tubuh akan mengurangi temperatur dengan melepas panas dari kulit dengan cara mengirim sinyal kimia yang dapat meningkatkan aliran darah di kulit. Pada temperatur yang menurun, pembuluh darah kulit akan vasokonstriksi yang kemudian akan mempertahankan panas (Perdanakusuma D. S., 2007)

### 2.3. Demam

Demam adalah keadaan dimana suhu meningkat di atas 37° C. Tubuh tidak berhasil lagi untuk menyingkirkan melalui saluran-saluran normalnya. Semua kalor yang diproduksi berlebihan. Peningkatan sampai 38°C disebut “peningkatan suhu”, antara 38°C dan 39°C disebut demam sedang, dan suhu di atas 39°C

dinamakan tinggi (Tjay dan Rahardja, 2002). Demam merupakan peningkatan suhu tubuh sebagai akibat dari infeksi atau peradangan sebagai respon terhadap invasi mikroba, sel-sel darah putih tertentu mengeluarkan suatu zat kimia yang dikenal sebagai pirogen endogen, yang memiliki banyak efek untuk melawan infeksi dan juga bekerja pada pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan patokan thermostat. Tubuh yang berhubungan langsung dengan tingkat sitokin pirogen yang diproduksi untuk mengatasi berbagai rangsang, misalnya terhadap toksin bakteri, peradangan, dan rangsang pirogenik lain. Bila produksi sitokin pirogen secara sistemik masih dalam batas yang dapat ditoleransi maka efeknya akan menguntungkan tubuh secara keseluruhan; tetapi bila telah melampaui batas tertentu maka sitokin ini membahayakan tubuh (Sherwood, 2001).

### 2.3.1. Mekanisme Demam

Demam sebagai respon terhadap rangsangan pirogenik, maka monosit, makrofag, dan sel-sel Kupffer mengeluarkan suatu zat kimia yang dikenal sebagai pirogen endogen IL-1(interleukin 1), TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ), IL-6 (interleukin 6), dan INF (interferon) yang bekerja pada pusat termoregulasi hipotalamus untuk meningkatkan patokan thermostat. Hipotalamus mempertahankan suhu di titik patokan yang baru dan bukan di suhu normal. Rangsangan eksogen seperti eksotoksin dan endotoksin menginduksi leukosit untuk mengeluarkan pirogen endogen, dan yang poten diantaranya adalah IL-1 dan TNF $\alpha$ , selain IL-6 dan interferon (IFN). Pirogen endogen ini akan bekerja pada sistem syaraf pusat pada tingkat Organum Vasculosum Laminae Terminalis (OVLT) yang dikelilingi oleh bagian medial dan lateral nucleus preoptik, hipotalamus anterior, dan septum palusolum. Sebagai respons terhadap sitokin tersebut maka pada OVLT terjadi sintesis prostaglandin, terutama prostaglandin E2 melalui metabolisme asam arakidonat jalur siklooksigenase 2 (COX-2), dan menimbulkan peningkatan suhu tubuh terutama demam. (Sherwood, 2001)

Mekanisme demam dapat juga terjadi melalui jalur non prostaglandin melalui sinyal aferen nervus vagus yang dimediasi oleh produk lokal macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1), suatu kemokin yang bekerja secara langsung

terhadap hipotalamus anterior. Berbeda dengan demam dari jalur prostaglandin, demam melalui aktivitas MIP-1 ini tidak dapat dihambat oleh antipiretik (Atiq, 2009). Terdapat beberapa tipe demam antara lain:

- a. Demam septik, yaitu suhu tubuh berangsur naik ke tingkat yang tinggi sekali pada malam hari dan turun kembali ke tingkat di atas normal pada pagi hari. Demam sering disertai keluhan menggigil dan berkeringat, bila demam yang tinggi tersebut turun ke tingkat yang normal dinamakan juga demam hektik.
- b. Demam remiten, yaitu suhu tubuh dapat turun setiap hari tetapi tidak pernah mencapai suhu normal. Perbedaan suhu yang mungkin tercatat mencapai 2°C dan tidak sebesar perbedaan suhu yang dicatat pada demam septik.
- c. Demam intermiten, yaitu suhu tubuh turun ke tingkat yang normal selama beberapa jam dalam satu hari. Demam seperti ini terjadi dua hari sekali yang. (Wardana, Herawati, & Yasa, 2012).

### **2.3.2 Mekanisme Penurunan Demam**

- a. Vasodilatasi pada hampir semua area tubuh, pembuluh darah kulit mempunyai kecenderungan untuk berdilatasi. Hal ini disebabkan oleh hambatan dari pusat simpatis pada hipotalamus posterior yang menyebabkan vasokonstriksi, vasodilatasi penuh akan meningkatkan kecepatan pemindahan panas kulit sebanyak delapan kali lipat.
- b. Berkeringat, efek dari peningkatan suhu yang menyebabkan berkeringat, yang memperlihatkan peningkatan kecepatan kehilangan panas melalui evaporasi yang dihasilkan dari berkeringat ketika suhu inti tubuh meningkat di atas suhu kritis (98,6 o F). Peningkatan suhu tubuh 1°C menyebabkan berkeringat cukup banyak untuk membuang sepuluh kali kecepatan metabolisme berasal pembentukan panas tubuh.
- c. Pemberian obat antipiretik, cara kerja obat demam adalah dengan menurunkan set-point di otak dan membuat pembuluh darah kulit melebar

sehingga pengeluaran panas ditingkatkan. Beberapa golongan antipiretik murni, dapat menurunkan suhu bila anak demam namun tidak menyebabkan hipotermia bila tidak ada demam, seperti: asetaminofen, asetosal, ibuprofen. Pemberian obat-obat tradisional juga dipercaya dapat meredakan demam (Ismoedijanto, 2000).

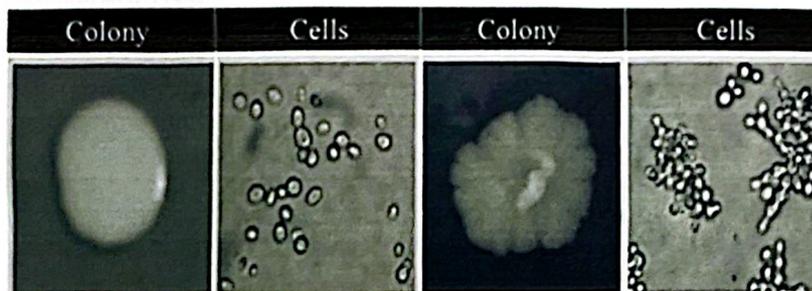
d. Pengompresan demam, selain pemberian antipiretik demam juga dapat diturunkan dengan melakukan pengompresan. Hal ini dikarenakan manusia mempunyai komponen-komponen dalam menjaga keseimbangan energi dan keseimbangan suhu tubuh, diantaranya adalah hipotalamus, asupan makanan, kelenjar keringat, pembuluh darah kulit dan otot rangka, hipotalamus sebagai pusat integrasi termoregulasi tubuh menerima informasi aferen mengenai suhu di berbagai bagian tubuh dan memulai penyesuaian-penyesuaian terkoordinasi yang sangat rumit dalam mekanisme penambahan dan pengurangan suhu. Pemberian kompres hangat memberikan sinyal ke hipotalamus menyebabkan terjadinya vasodilatasi. Hal ini menyebabkan pembuangan/kehilangan energi/panas melalui kulit meningkat (berkeringat), diharapkan akan terjadi penurunan suhu tubuh sehingga mencapai keadaan normal kembali. Pemberian kompres hangat ini dilakukan secara berulang-ulang dan lakukan evaluasi suhu tubuh anak setelah 20 menit (Budiartha, 2009)

### 2.3.3. Induksi Demam (Ragi)

*Saccharomyces cerevisiae* merupakan cendawan berupa khamir (yeast) sejati tergolong eukariot mempunyai potensi kemampuan yang tinggi sebagai imunostimulan, dan bagian yang bermanfaat tersebut adalah dinding selnya. Khamir merupakan jamur mikroskopis, eukariotik dan uniseluler. Ukuran sel khamir pada umumnya lebih besar dibandingkan dengan sel bakteri dan melakukan reproduksi aseksual dengan cara bertunas (budding), pembelahan langsung atau dengan hifa.

Klasifikasi *Saccharomyces cerevisiae* sebagai berikut (Septriani, 2009) :

Divisi : Amestigomyceta  
 Sub divisi : Ascomycetae  
 Kelas : Ascomycetes  
 Bangsa : Saccharomycetales  
 Suku : Saccharomycetaceae  
 Marga : Saccharomyces  
 Jenis : *Saccharomyces cerevisiae*



(Gambar 2.3 *Saccharomyces cerevisiae* Reis, Venata 2013)

*Saccharomyces cerevisiae* dianggap mikroorganisme atau benda asing oleh tubuh mencit sehingga suhu meningkat. Sebagai respons terhadap benda asing tersebut, jaringan yang terinfeksi atau jaringan yang rusak memulai pembentukan mediator proinflamasi (sitokin, seperti interleukin 1, interleukin 6 dan TNF- $\alpha$ ), yang meningkatkan sintesis prostaglandin. Prostaglandin merupakan Mediator inflamasi yang bekerja di pusat pengaturan suhu di hipotalamus dengan bantuan enzim siklooksigenase dalam pembentukan prostaglandin sebagai penyebab demam, sehingga melalui metabolisme asam arakidonat mensintesis prostaglandin E2 melalui jalur siklooksigenase 2 (COX-2) akan melintasi barrier darah-otak dan menyebar ke pusat pengaturan suhu di hipotalamus, sehingga menimbulkan respon dengan meningkatkan suhu atau demam (Mutia et al., 2017).

#### 2.3.4. Obat demam (Antipiretik)

Aspirin, Ibuprofen, dan paracetamol merupakan obat-obat yang digunakan untuk mengatasi demam

- a. Aspirin atau asam asetil salisilat adalah obat analgesic antipiretik dan anti-inflamasi yang luas digunakan serta digolongkan dalam obat bebas. Pada pemberian oral, sebagian salisilat diabsorpsi 70% dalam bentuk utuh dalam lambung, tetapi sebagian besar absorpsi terjadi dalam usus halus bagian atas. Sebagian Aspirin dihidrolisa, kemudian didistribusikan ke seluruh tubuh kadar tertinggi dicapai kira-kira 2 jam setelah pemberian dan mekanisme kerja dengan inhibitor irreversibel siklooksigenase (COX). (Anonim 2012). Efek antipiretik dari aspirin adalah menurunkan suhu yang meningkat, hal ini diperantarai oleh hambatan kedua COX (cyclooxygenase) dalam sistem saraf pusat dan hambatan IL-1 (yang dirilis dari makrofag selama proses inflamasi). Turunnya suhu, dikaitkan dengan meningkatnya panas yang hilang karena vasodilatasi dari pembuluh darah permukaan atau superfisial dan disertai keluarnya keringat yang banyak (Katzung, 2002)
- b. Ibuprofen adalah turunan sederhana dari asam fenilpropionat. Obat ini bersifat analgesik dengan daya antiinflamasi yang tidak terlalu kuat. Efek analgesiknya sama seperti aspirin. Efek antiinflamasinya terlihat dengan dosis 1200-2400 mg sehari (Katzung, 2002). Ibuprofen dimetabolisme secara ekstensif via CYP2C8 (cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8) dan CYP2C9 (cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9) di dalam hati dan sedikit diekskresikan dalam keadaan tak berubah (Katzung, 2002). Kirakira 90% dari dosis yang diabsorpsi akan diekskresi melalui urin sebagai metabolit/konjugatnya. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi (Wilmana dan Gan, 2007).
- c. Paracetamol atau acetaminophen diperkenalkan pada tahun 1955 oleh McNeil Laboratories sebagai obat analgesik dan antipiretik yang diperuntukan untuk anak-anak (Conference & Education, 2012). merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893 (Wilmana, 1995, dalam Syarifah, 2010).

Parasetamol mempunyai aktivitas analgetik dan antipiretik, dengan sedikit mempunyai aktivitas antiinflamasi. Parasetamol mempunyai mekanisme aksi yang sama seperti pada aspirin yaitu menghambat sintesis prostaglandin di otak, tetapi penghambatan sintesis prostaglandin di peripheral sangat. Paracetamol cepat di absorpsi pada saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu  $\frac{1}{2}$  jam dan waktu paruh plasma antara 1-3 jam. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat protein plasma. Obat ini di metabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol (80%) dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat (Anonim, 2012).

## 2.2 Metode Ekstraksi

Ekstraksi atau penyarian adalah proses pemisahan senyawa dari simplisia dengan menggunakan pelarut yang sesuai, pelarut yang digunakan tergantung pada polaritas senyawa yang akan disari, mulai dari yang bersifat nonpolar hingga polar dan sering disebut sebagai ekstraksi bertingkat. Tujuan ekstraksi adalah menarik atau memisahkan senyawa dari campurannya atau simplisia. Pemilihan metode ekstraksi dengan memperhatikan sifat senyawa, pelarut yang digunakan dan alat yang tersedia. Alkohol merupakan salah satu pelarut yang paling banyak dipakai untuk menyari.

### 2.4.1. Cara Dingin

- a. Maserasi, merupakan metode sederhana yang paling banyak digunakan. Cara ini sesuai, baik untuk skala kecil maupun skala industry. Metode ini dilakukan dengan memasukkan serbuk tanaman dan pelarut yang sesuai ke dalam wadah inert yang tertutup rapat pada suhu kamar. Proses ekstraksi dihentikan ketika tercapai kesetimbangan antara konsentrasi senyawa dalam pelarut dengan konsentrasi dalam sel tanaman setelah proses ekstraksi, pelarut dipisahkan dari sampel dengan penyaringan. Kerugian utama dari metode maserasi ini adalah memakan banyak waktu, pelarut yang digunakan cukup banyak, dan besar kemungkinan beberapa senyawa hilang.

- b. Perkolasi, pada metode ini serbuk sampel dibasahi secara perlahan dalam sebuah perkolator (wadah silinder yang dilengkapi dengan kran pada bagian bawahnya). Pelarut ditambahkan pada bagian atas serbuk sampel dan dibiarkan menetes perlahan pada bagian bawah. Kelebihan dari metode ini adalah sampel senantiasa dialiri oleh pelarut baru. Sedangkan kerugiannya adalah jika sampel dalam perkolator tidak homogen maka pelarut akan sulit menjangkau seluruh area. Selain itu, metode ini juga membutuhkan banyak pelarut dan memakan banyak waktu (Mukhriani, 2014)

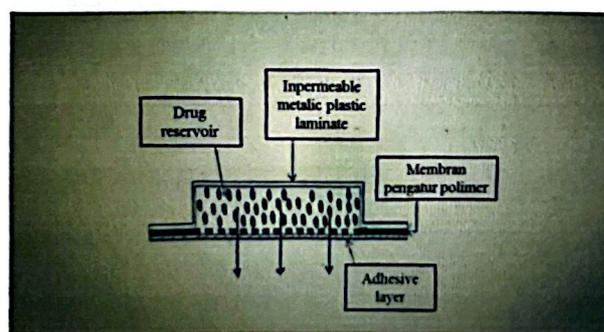
#### 2.4.2 Cara panas

- a. Reflux, sampel dimasukkan bersama pelarut ke dalam labu yang dihubungkan dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mencapai titik didih selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relative konstan dengan adanya pendingin balik. Agar hasil penyarian lebih baik, refluks umumnya dilakukan berulang 3-6 kali.
- b. Sokletasi, cara ekstraksi ini menggunakan pelarut organik pada suhu didih dengan alat soxhlet. Simplisia dan ekstraksi berada pada labu yang berbeda, pemanasan mengakibatkan pelarut menguap, dan uap masuk dalam labu pendingin. Hasil kondensasi jatuh bagian simplisia sehingga ekstraksi berlangsung terus-menerus dengan jumlah pelarut relative konstan.
- c. Infusa, ekstraksi dengan menggunakan pelarut air, pada suhu  $96^{\circ}\text{-}98^{\circ}\text{C}$  selama 15-20 menit. Bejana infusa tercelup dalam tangas air, cara ini sesuai untuk simplisia yang bersifat lunak, seperti bunga dan daun.
- d. Dekok, cara dekok dan infusa hampir mirip, hanya saja waktu ekstraksinya lebih lama yaitu 30 menit dan suhunya mencapai titik didih air (Hanani Endang, 2016).

### 2.3 Sediaan patch Transdermal

Sistem penghantaran ini merupakan rute yang nyaman dan aman karena menghindari *first pass* obat, memperkecil efek samping sebab berkurangnya tingkat konsentrasi plasma, serta meningkatkan respons fisiologis dan farmakologis obat. Molekul obat yang bersentuhan dengan permukaan kulit dapat menembus tiga jalur potensial melalui saluran keringat, folikel rambut dan kelenjar sebaceous atau langsung melintasi stratum korneum. *Patch transdermal* merupakan sediaan perekat obat ditempatkan pada kulit untuk memberikan dosis obat tertentu melalui kulit dan masuk ke aliran darah. Perekat pada patch mempunyai dua fungsi yaitu sebagai lem yang melekat pada kulit dan sebagai suspensi yang menahan obat. (Article, 2014). Secara umum sediaan transdermal terbagi menjadi 4 macam, yaitu sistem *reservoir*, *matriks*, *adhesive* obat dan *microreservoir*.

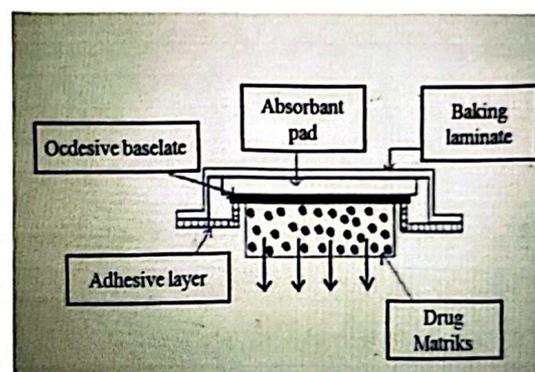
- a. Sistem *reservoir*, tersusun atas lapisan *backing layer*, larutan obat, *control rate*, dan *adhesive layer*. Sistem reservoir perlu adanya control rate untuk mengatur pelepasan obat. Dalam sistem *reservoir*, obat terbungkus dan pelepasannya dikendalikan oleh suatu membrane mikro dan tidak berpori, serta lapisan kedap air. Obat tersebar secara merata dalam matriks polimer padat dan tersuspensi dalam medium cair kental seperti pasta. Tingkat pelepasan obat ditentukan oleh laju abrasi, permeabilitas, difusi dan ketebalan selaput. Sistem *reservoir* dapat dilihat pada gambar 2.4



( Gambar 2.4 Sistem *Reservoir* (Jhawat & Saini, 2013))

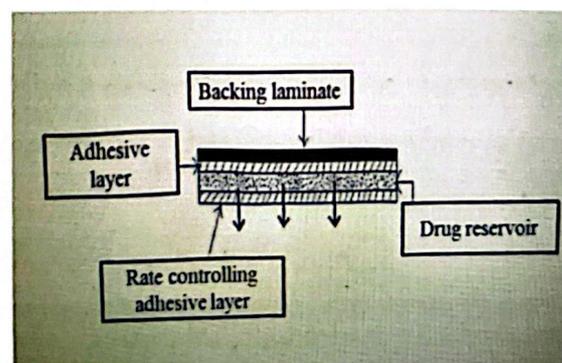
- b. Sistem *matriks*, tersusun atas lapisan *backing layer*, campuran obat dan polimer, dan *adhesive layer*. lapisan patch lebih sedikit, sistem *matriks*

dibuat dengan campuran polimer yang hidrofilik atau lipofilik kemudian diberi *adhesive layer* dan patch bisa dicetak. Pemilihan polimer yang tadinya hanya terdiri dari satu jenis polimer dapat dikembangkan menjadi beberapa jenis 3 polimer yang digunakan untuk sediaan patch. Dalam hal ini disebut sistem matrik kombinasi. Dengan sistem ini dapat ketahu kombinasi yang sesuai antara polimer yang hidrofilik dan lipofilik untuk melepaskan bahan aktif obat dari sediaan patch dengan durasi waktu yang diinginkan. (Kandavilli et al., 2002). Sistem penghantaran matriks dapat dilihat pada gambar 2.5



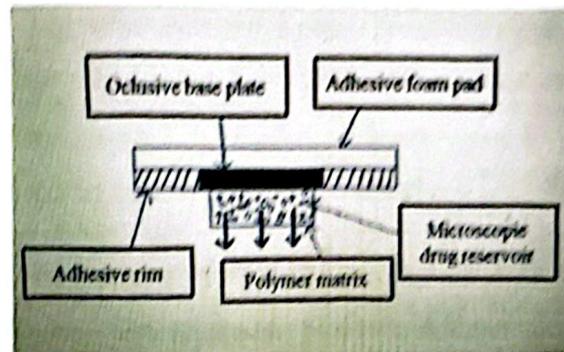
( Gambar 2.5 Sistem Penghantaran matriks, (Jhawat & Saini, 2013))

- c. Sistem *adhesive* obat, lapisan perekat tidak hanya berfungsi sebagai komponen patch pada kulit tetapi juga mengontrol laju pelepasan obat ke kulit. lapisan perekat dikelilingi oleh liner yang multilayer, yang terdiri lapisan untuk pelepasan obat dan lapisan lain untuk mengontrol obat. Sistem *adhesive* dapat dilihat pada gambar 2.6



(Gambar 2.6 Sistem penghantaran obat adesif, (Jhawat & Saini, 2013))

- d. Sistem *microreservoir*, merupakan kombinasi dari sistem reservoir dan matriks, pada *microreservoir* obat ditahan oleh larutan polimer hidrofilik lalu disuspensikan dengan polimer lipofilik mekanisme pengadukan yang cepat. Sistem ini menghubungkan rantai silang polimer dan distabilkan pada sistem reservoir dan cakram polimer serta ketebalan yang spesifik.



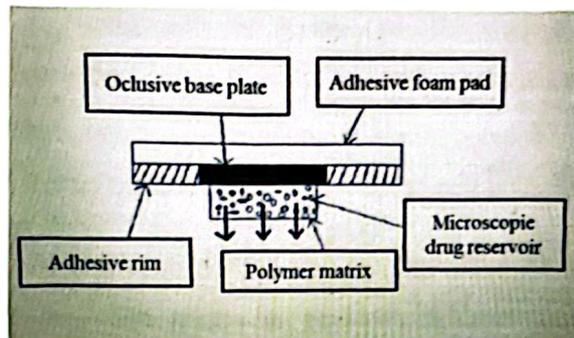
(Gambar 2.7 Sistem Microreservoir, (Jharwat & Saini, 2013))

Komponen pembentuk patch terdiri dari *backing layer*, polimer, obat atau zat aktif, perekat, pembentuk plasticizers, membrane pembatas, release liner serta zat tambahan lainnya.

1. *Backing layer*, berfungsi melindungi obat dari polimerik lingkungan dan memberikan bentuk saat pencetakan. Backing membrane harus memiliki elastisitas yang optimal, fleksibel dan kedap difusi obat untuk mencegah kehilangan obat. kompatibel dengan polimer, eksipien dan obat serta tidak menimbulkan reaksi apa pun. Layer dibuat dari aluminium foil, polietilena, poliester, polivinil klorida, lapisan panas tertutup, poliuretan dan termasuk busa perekat.

2. Polimer, yang menentukan dan mengontrol pemuatan obat, tingkat pelepasan obat dan daya lekat patch ke kulit. Pemilihan polimer adalah langkah penting untuk sistem penghantaran transdermal. Polimer matriks terbentuk ketika muatan obat polimer diapit di antara lapisan backing dan laminasi. polimer harus memungkinkan penggabungan berbagai macam obat dalam jumlah besar dan difusi obat melintasi kulit.

- d. Sistem *microreservoir*, merupakan kombinasi dari sistem reservoir dan matriks, pada *microreservoir* obat ditahan oleh larutan polimer hidrofilik lalu disuspensikan dengan polimer lipofilik mekanisme pengadukan yang cepat. Sistem ini menghubungkan rantai silang polimer dan distabilkan pada sistem *reservoir* dan cakram polimer serta ketebalan yang spesifik.



(Gambar 2.7 Sistem Microreservoir, (Jhawat & Saini, 2013))

Komponen pembentuk patch terdiri dari *backing layer*, polimer, obat atau zat aktif, perekat, pembentuk plasticizers, membrane pembatas, release liner serta zat tambahan lainnya.

1. *Baking layer*, berfungsi melindungi obat dari polimerik lingkungan dan memberikan bentuk saat pencetakan. Backing membrane harus memiliki elastisitas yang optimal, fleksibel dan kedap difusi obat untuk mencegah kehilangan obat. kompatibel dengan polimer, eksipien dan obat serta tidak menimbulkan reaksi apa pun. Layer dibuat dari aluminium foil, polietilena, poliester, polivinil klorida, lapisan panas tertutup, poliuretan dan termasuk busa perekat.

2. Polimer, yang menentukan dan mengontrol pemuatan obat, tingkat pelepasan obat dan daya lekat patch ke kulit. Pemilihan polimer adalah langkah penting untuk sistem penghantaran transdermal. Polimer matriks terbentuk ketika muatan obat polimer diapit di antara lapisan backing dan laminasi. polimer harus memungkinkan penggabungan berbagai macam obat dalam jumlah besar dan difusi obat melintasi kulit.

3. Obat, harus memiliki berat molekul rendah (hingga 1000 dalton), titik leleh rendah, waktu paruh pendek, afinitas untuk lipofilik dan hidrofilik yang tinggi, dan tidak mengiritasi.
4. Daya rekat (*adhesive*), *adhesive* mempertahankan patch kontak dengan kulit. Harus mematuhi kulit dengan jari tekanan dan harus mempertahankan *patch* di tempatnya periode yang berkepanjangan. Kriteria pemilihan untuk patch termasuk jenis dan desain *patch*, sifat perekat harus tidak menyebabkan iritasi, kompatibel dengan bahan-bahan lainnya mudah dilepas. contoh bahan seperti polyisobutadiene, polyacrylate dan perekat berbasis silicon polimer.
5. Plastisizers, memberikan rasa nyaman dan meningkatkan kerapuhan polimer. Hal ini mengubah fisik dan parameter mekanik polimer saat ditambahkan, melonggarkan ikatan polimer dengan bergabung sendiri antara molekul polimer rantai. Plasticizer (misalnya, turunan gliserol, asam phthalic) ester, ester asam sebacic, ester asam oleat, dan alkohol), ketangguhan dan fleksibilitas polimer sambil menurunkan tegangan permukaan, kekerasan, chargeability elektrostatik. Contoh bahan, Glycerine, Glycerine triacetate, Glyceryltributyrate, Propylene glycol, Poliethylene glycol, Sorbitol, Oleil oleate, Diethyl tartarate. (Das & Ahmed, 2017)
6. Membrane pembatas, berfungsi mengendali laju obat dari berbagai polimer baik dari alami dan sintetis. Misalnya, kitosan, poli-2-hidroksietil metakrilat.
7. *Release liner* adalah bagian dari pengemasan primer mencegah hilangnya obat dari matriks polimer, mencegah kontaminasi patch dari lingkungan luar selama penyimpanan dan pendistribusian obat. Liner rilis dapat bersifat oklusif (misalnya, polyethylene, PVC) atau non-oklusif (kain kertas).
8. Bahan lain, Berbagai pelarut seperti metanol, etanol, kloroform, triethylcitrate, polyethylene glycol, propylene glycol dll, digunakan sebagai peningkat penetrasi dan untuk melarutkan obat serta polimer. (Jhawar & Saini, 2013)

### 2.5.1. Karakteristik patch

Sediaan *patch transdermal* yang ideal dan baik bahan tambahan yang digunakan aman, inert, dan tidak bereaksi dengan komponen bahan lain. Pemilihan bahan pembentuk basis patch dalam formulasi bertujuan membentuk sifat stabil selama penyimpanan, mempunyai pH permukaan 4,5-6,5 sesuai dengan pH kulit agar tidak mengiritasi, tidak mudah pecah dan tahan terhadap lipatan, mempunyai kadar air yang kurang dari 10%, serta dapat melepaskan bahan obat secara konstan agar memberikan efek yang sesuai. (Jhawat & Saini, 2013)

### 2.5.2. Metode pembuatan patch

Secara umum terdapat 3 cara yaitu *solvent casting*, *hot melt extrusion*, dan *direct milling* :

*Solvent Casting*, film oral lebih sering dibuat dengan metode *solvent casting*, komponen yang larut dalam pelarut dilarutkan untuk menghasilkan larutan kental yang jernih. Zat aktif dan komponen lainnya dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarutnya dan dikombinasikan menjadi larutan bulk. Campuran ini ditambahkan kedalam larutan kental. Udara yang terperangkap dipindahkan dengan vakum. Larutan yang dihasilkan dicetak sebagai film dan dibiarkan mengering, kemudian dipotong-potong

*Hot Melt Extrusion*, umum digunakan untuk membuat granul, tablet sustained release, sistem penghantaran obat transdermal dan transmukosal. Film yang diproses dengan tehnik ini melibatkan pembentukan polimer menjadi film dengan proses pemanasan. Campuran pembawa obat diisikan ke dalam hopper dan dicampur dan dilelehkan dengan ekstruder. Die akan membentuk lelehan menjadi bentuk film yang diinginkan. HME meliputi pencampuran pembawa obat pada suhu lebih rendah dan waktu tinggal lebih singkat (< 2 menit), ketiadaan pelarut organik, produk buangan minimum, kontrol parameter operasi yang baik, dapat untuk operasi berkelanjutan dan scale up.

*Direct milling*, dalam proses pembuatan dilakukan tanpa menggunakan pelarut. Obat dan bahan tambahan lainnya secara mekanik dicampur dengan menggunakan direct milling atau kneading, biasanya tanpa menggunakan larutan sedikitpun. Setelah dicampur, hasilnya digulung di release liner hingga mencapai

ketebalan yang diinginkan. Kemudian dilapisi dengan lapisan backing. (Fitriyah, 2013)

### 2.5.3. Evaluasi sediaan patch transdermal

1. Pemeriksaan organoleptis, pemeriksaan dilakukan secara visual terhadap bentuk, warna dan bau.
2. Uji bobot, uji dilakukan dengan menimbang masing-masing formula diambil tiga patch secara acak, ditimbang masing-masing patch, kemudian dihitung rata-rata berat patch pada masing-masing formulasi
3. Ketebalan, patch yang dihasilkan diukur ketebalannya dengan menggunakan mikrometer dengan menggunakan ketelitian alat Mikrometer Scrub 0,01 mm. Pengukuran dilakukan pada 5 sediaan yang berbeda
4. Uji ketahanan lipat dilakukan secara manual dengan cara melipat patch berulang kali pada satu garis yang sama sampai pecah atau dilipat hingga 300 kali
5. Uji pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter dengan rentang pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5-6,5.
6. Uji higroskopis, stabilitas fisik patch dengan menimbang berat awal yang kemudian ditempatkan dalam desikator selama 24 jam, patch ditimbang dan kelembabannya dihitung.

$$\text{Presentase penyerapan air} = \frac{\text{berat akhir} - \text{berat awal}}{\text{berat awal}} \times 100\% \quad (\text{Puspitasari, 2016})$$

## 2.6. Mencit (*Mus musculus*)

Mencit sering digunakan dalam penelitian dengan pertimbangan hewan tersebut memiliki beberapa keuntungan yaitu daur estrusnya teratur dan dapat dideteksi, periode kebuntingannya relatif singkat, dan mempunyai anak yang banyak serta terdapat keselarasan pertumbuhan dengan kondisi manusia. Mencit (*Mus musculus* L.) termasuk mamalia pengerat (rodensia) yang cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, variasi genetiknya cukup besar serta sifat anatomisnya dan fisiologisnya terkarakteristik dengan baik. Adapun klasifikasi Mencit (Tolistiawaty, et al 2014) adalah sebagai berikut :

Kerajaan	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub Filum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Bangsa	: Rodentia
Sub-Bangsa	: Myomorpha
Suku	: Muridae
Marga	: Mus
Jenis	: <i>Mus musculus</i>

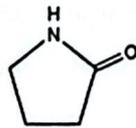
Mencit (*Mus musculus* L.) memiliki ciri-ciri berupa bentuk tubuh kecil, berwarna putih, memiliki siklus estrus teratur yaitu 4-5 hari. Kondisi ruang untuk pemeliharaan mencit (*Mus musculus* L.) harus senantiasa bersih, kering dan jauh dari kebisingan. Suhu ruang pemeliharaan juga harus dijaga kisarannya antara 18-19°C serta kelembaban udara antara 30-70%. (Akbar budhi, 2010).

## 2.7. Monogafi Bahan

### 1. Polivinil pirolidom (PVP)

Pemerian	:Serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis
Kelarutan	: Mudah larut dalam air, etanol 95%, kloroform P, praktis tidak larut dalam eter P
Kegunaan	:Sebagai polimer hidrofilik

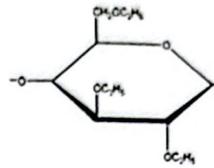
- OTT** :Dapat membentuk molecular adducts dalam larutan dengan sulfatazazol, natrium salisilat, asam salisilat, fenobarbital, tanin dab bahan lain. Efek dari beberapa pengawet seperti thimerosal dapat berubah (merugikan) ketika terbentuk kompleks dengan povidon, incompatible dengan oksidator dan asam kuat
- Stabilitas** : PVP menjadi lebih gelap dengan pemanasan pada suhu 150° C, tetapi stabil pada pemaparan panas yang singkat pada 110-130 °C. Karena sifatnya yang higroskopis, PVP harus disimpan dalam wadah kedap udara di tempat yang kering dan sejuk.



Gambar 2.8 Rumus bangun PVP

## 2. Etil selulosa

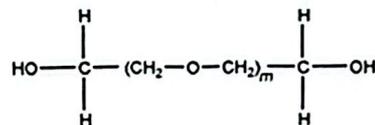
- Pemerian** :Serbuk atau granul yang berwarna putih. Praktis tidak berbau dan tidak berasa.
- Kelarutan** :Larut dalam kloroform, etanol (95%), etil asetat, metanol, dan toluene, praktis tidak larut dalam air,gliserin dan propilen glikol
- Kegunaan** :Pemberi rasa, pengikat tablet, pengisi tablet, zat yang dapat meningkatkan viskositas.
- OTT** :Inkompatibel dengan Parafin padat dan lemak mikrokristal
- Stabilitas** : Sedikit higroskopis, etil selulosa dapat mengalami degradasi oksidatif sinar matahari atau sinar.



Gambar 2.9 Rumus bangun Etil Selulosa

### 3. Polietilen glikol ( PEG 400)

Pemerian	: Cairan kental, jernih, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna; bau khas lemah; agak higroskopis
Kelarutan	:Mudah larut dalam air dalam etanol (95%), dan kloroform, tidak larut dalam eter P
Kegunaan	:Dasar salep, plasticizer, pelarut, basis suppositoria pelicin tablet dan kapsul
OTT	:Baik PEG cair dan padat inkompatibilitas dengan beberapa zat warna, menurunkan aktifitas penisilin dan bacitrasin, membentuk ikatan dengan pengawet paraben.
Stabilitas	: Dapat disterilkan dengan autoklaf, filtrasi dan penyinaran sinar gamma



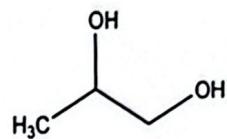
Gambar 2.10 Rumus bangun PEG 400

### 4. Propilenglikol

Pemerian	:Cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, higroskopis
Kelarutan	:Dapat campur dengan air, etanol 95%, kloroform P, larut dalam 6 bagian eter, tidak dapat campur dengan minyak tanah dan minyak lemak
Kegunaan	:Pengawet antimikroba, desinfektan, humektan, plasticizer, pelarut, agen stabilisasi, cosolvent yang dapat larut dalam air
OTT	:Inkompatibel dengan reagen pengoksidasi seperti kalium permanganate (Giannopoulou, Saïs, & Thomopoulos,

2009)

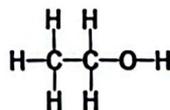
**Stabilitas** :Pada temperatur rendah, Propilenglikol stabil bila disimpan dalam wadah tertutup baik, di tempat yang sejuk dan kering. Tetapi pada temperatur yang tinggi, di tempat terbuka, cenderung mengoksidasi, sehingga menimbulkan produk seperti propionaldehid, asam laktat, asam piruvat, asam asetat. Propilenglikol secara kimiawi stabil ketika dicampur dengan etanol 95%, gliserin atau air



Gambar 2.11 Rumus bangun Propilen glikol

#### 5. Etanol 96%

- Pemerian** :Cairan jernih, tidak berwarna, dan mudah menguap, dengan sedikit bau yang khas dan rasa seperti terbakar
- Kelarutan** :dapat bercampur dengan kloroform, eter, gliserin, dan air
- Kegunaan** :Sebagai pelarut dalam sediaan topical
- OTT** :Pada kondisi asam larutan etanol bereaksi dengan bahan pengoksidasi, dapat berinteraksi dalam wadah alumunium dan berinteraksi dengan beberapa obat
- Stabilitas** :Larutan etanol berair dapat disterilkan dengan cara autoklaf atau dengan filtrasi dan harus disimpan dalam wadah kedap udara, di tempat yang sejuk.



Gambar 2.12 rumus bangun etanol 96%

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Januari – Juli 2019. Penelitian dilakukan di Laboratorium Fitokimia, Laboratorium Teknologi Farmasi, dan Laboratorium Farmakologi Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta.

#### 3.2 Bahan, Hewan uji dan Alat Penelitian

##### a. Bahan

Bahan uji yang digunakan adalah daging buah Pare (*Momordica Charantia* L.) yang ditanam di perkebunan daerah Cipayung, Depok. Bahan tambahan yang digunakan adalah Polivinil pirolidon (Brataco Chemika), Etil selulosa (Brataco Chemika), PEG 400 (Brataco Chemika), Propilenglikol (Brataco Chemika), Etanol 96% (Brataco Chemika), Byebye fever (PT.Hisamitsu Pharma Indonesia), Ragi kering (femipan).

##### b. Hewan uji

Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan putih jenis *Mus musculus* sebanyak 30 ekor dengan berat 20-30 gram dengan usia 28 hari.

##### c. Alat penelitian

Alat yang digunakan timbangan analitik (Nagata E 15000), gelas ukur (Pyrex), gelas piala (Pyrex), gelas arloji, tabung reaksi (Pyrex), spatula, batang pengaduk, pipet tetes, homogenizer, pH meter, waterbath, rotary evaporator, oven (Memert), kertas saring, Alumunium foil.

#### 3.3 Prinsip Percobaan

Ekstrak kental buah Pare (*Momordica Charantia* L.) dibuat dengan memotong daging buah segar, lalu dikeringkan dengan oven, simplisia buah pare yang telah kering dihaluskan dengan blender dan diayak dengan ayakan yang sesuai. Serbuk simplisia buah pare dimaserasi menggunakan pelarut

Etanol 96% dengan perbandingan 1: 10 selama 1x24 jam dan dilakukan remaserasi sebanyak 2 kali. Hasil ekstrak buah Pare dipekatkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40-50°C hingga diperoleh ekstrak kental. Serbuk simplisia buah pare dan ekstrak kental dievaluasi secara organoleptik dan penapisan fitokimia meliputi identifikasi alkaloid, flavonoid, saponin, terpenoid/steroid, dan tannin. Sediaan *patch* antipiretik ekstrak buah pare dibuat dengan metode *solvent casting*. Pembuatan basis PVP dan Etil selulosa dicampur ditambahkan etanol 96%. Tahapan selanjutnya PEG 400 dicampur dengan propilenglikol, dan dicampurkan kedalam basis, ekstrak buah pare ditambahkan terakhir, sediaan didiamkan di dalam desikator selama 24 jam, lalu diuapkan dalam oven hingga kering. Sediaan Patch yang dibuat dievaluasi organoleptik, ketebalan, keseragaman bobot, ketahanan lipat, pH permukaan, uji higroskopis. Sediaan Patch juga diuji efektifitas antipiretik terhadap mencit jenis *Mus musculus*.

### 3.4 Tahapan Penelitian

#### 1. Determinasi Tanaman asal

Determinasi tanaman buah pare (*Momordica Charantia* L.) dilakukan di Herbarium Bogoriense, Pusat Penelitian Biologi LIPI, Cibinong, Jawa Barat.

#### 2. Pembuatan Kaji Etik

Pembuatan kaji etik untuk penggunaan hewan mencit (*Mus musculus*) untuk penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional “Veteran”, Jakarta.

#### 3. Pemeriksaan Mutu Bahan Tambahan

Pemeriksaan bahan tambahan terdiri dari PVP, Etil selulosa, PEG 400, propilenglikol, etanol 96 %. Mengacu pada buku Farmakope Indonesia edisi IV, V dan *Handbook of Pharmaceutical Exipient ed 6<sup>th</sup>*

#### 4. Pembuatan Serbuk Simplisia Buah Pare

Buah pare sebanyak 40 kg disortasi basah dibersihkan dari kotoran atau bahan asing pada simplisia, kemudian buah pare dicuci menggunakan air bersih untuk menghilangkan tanah atau kotoran yang melekat pada simplisia dan dibersihkan dari biji untuk selanjutnya dipotong-potong. Lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C lalu dilakukan sortasi kering. Daging buah yang telah dikeringkan dipisahkan dari daging buah yang rusak terhadap pemanasan, lalu dihaluskan dan diayak dengan ayakan yang sesuai.

#### 5. Pembuatan Ekstrak Buah Pare

Serbuk simplisia sebanyak 701 gram (*Momordica Charantia* L.) dimaserasi menggunakan etanol 96% perbandingan ekstrak dengan pelarut 1:10 direndam selama 1×24 jam sambil diaduk sesekali, menggunakan wadah kaca dan terlindung dari cahaya. Maserasi dilakukan pengulangan sebanyak 2 kali dengan pelarut yang baru, kemudian hasil maserasi disaring menggunakan kertas saring dan filtrat ditampung. Filtrat kemudian diuapkan menggunakan alat vacuum 47 rotary evaporator pada suhu kurang lebih 40-50°C hingga terbentuk ekstrak kental. Ekstrak kental disimpan di dalam botol coklat kemudian dihitung rendemennya.

$$\text{Rendeman ekstrak kental} = \frac{\text{bobot esktrak yang didapat}}{\text{bobot serbuk simplisia yang diekstrak}} \times 100\%$$

#### 6. Pemeriksaan Ekstrak Kental Buah Pare

Pemeriksaan organoleptic, meliputi bentuk, warna dan bau ekstrak kental buah pare. Pemeriksaan pH, dilakukan menggunakan pH meter, dengan cara pH meter dinyalakan, kemudian elektroda pada pH meter dikalibrasi dengan larutan dapar sitrat pH 4 dan dapar fosfat pH 7 lalu elektroda dicelupkan ke dalam ekstrak kemudian angka yang muncul pada pH meter dicatat sebagai pH ekstrak. Uji bebas alcohol, dilakukan dengan cara ekstrak kental buah pare ditambah dengan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (p) lalu ditambah lagi

dengan  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , kemudian dipanaskan. Hasil uji negatif bila tidak tercium bau khas ester.

#### 7. Penapisan Fitokimia Ekstrak buah pare

- a. Identifikasi Alkaloid, timbang 0.5 gram serbuk simplisia buah pare dan ekstrak pekat etanol buah pare, dilembabkan dengan 5 ml Amoniak 25% lalu ditambah kloroform hingga massa terendam, diaduk dan dipanaskan diatas penangas air lalu saring. Residu dituang ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan 3 tetes HCl 2N, kemudian dikocok dan dibiarkan hingga membentuk 2 lapisan, lapisan jernih terbentuk di masukkan ke dalam 3 tabung reaksi dengan jumlah sama. Kemudian ditambah pereaksi Mayer, Bouchardart. Terdapat endapan putih pada pereaksi Mayer, endapan coklat pada pereaksi Bouchardat ( Sastrana, 2017).
- b. Identifikasi Flavonoid, Sebanyak 0.5 gram serbuk simplisia buah pare dan ekstrak pekat etanol buah pare ditambahkan 1-2 ml etanol 95%, tambahkan 0.5 gram serbuk Mg atau Seng ditambah 5 tetes asam klorida pekat, jika terjadi perubahan warna merah jingga hingga merah ungu menunjukkan adanya flavonoid (Sastrana, 2017).
- c. Identifikasi Saponin, Uji Saponin dilakukan dengan melarutkan 0,5 gram serbuk dan ekstrak buah pare dengan 10 ml air panas kemudian larutan disaring, larutan dikocok selama 10 detik. Hasil positif jika terbentuk busa setinggi 1-10 cm yang stabil tidak kurang dari 10 menit (Sastrana, 2017).
- d. Identifikasi Tanin, Sebanyak 2 gram serbuk simplisia buah pare dan ekstrak pekat etanol buah pare ditambahkan 100 ml air panas, dididihkan selama 5 menit kemudian larutan disaring. Filtrat sebanyak 5 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi, dan ditambahkan pereaksi besi (III) klorida 1% jika timbul hijau ungu atau hitam, maka positif tannin (Sastrana, 2017).
- e. Identifikasi Steroid dan Terpenoid, sebanyak 2 gram serbuk dan ekstrak kental dimaserasi dengan 20 ml eter didiamkan selama 2 jam, kemudian disaring dan diupkan dalam cawan penguap hingga

diperoleh residu, kedalam residu ditambah 2 tetes asetat anhidrat dan 2 ml kloroform, lalu dipindahkan kedalam tabung reaksi. Ditambahkan perlahan-lahan 1 ml  $H_2SO_4$  pekat (Lieberman-Buchard) melalui dinding tabung. Dilihat lapisan cincin yang terbentuk. Jika warna ungu menunjukkan adanya kandungan triterpenoid, sedangkan bila terbentuk warna hijau menunjukkan adanya steroid (Sastrana, 2017).

## 8. Pembuatan Sediaan

Prosedur pembuatan sediaan Patch :

1. Alat dan bahan yang akan digunakan disiapkan
2. Ekstrak buah pare, PVP, Etil selulosa, PEG 400, Propilenglikol dan etanol 96% ditimbang sesuai tabel 3.1
3. Pembuatan basis patch dengan mencampurkan PVP dengan etanol 96% aduk hingga larut dan ditambahkan etil selulosa sedikit demi sedikit aduk hingga larut dan homogen (campuran 1)
4. PEG 400 ditambahkan ke dalam propilenglikol aduk hingga homogen (campuran 2)
5. Ekstrak kental buah pare dilarutkan ke dalam etanol 96% lalu ditambahkan campuran 1 dan campuran 2, diaduk hingga larut dan homogen
6. Seluruh massa dituangkan pada cetakan yang telah dilapisi dengan Aluminium foil, diamkan selama 24 jam
7. Dikeringkan di Oven selama 6 jam dengan suhu  $45^{\circ}C$

Tabel 3.1 Rancangan formula modifikasi Sediaan Patch ekstrak buah Pare

Bahan	Konsentrasi (% b/b,v/b)		
	F1	F2	F3
Ekstrak buah Pare	30.00	30.00	30.00
PVP	12.00	16.00	19.2
Etil selulosa	12.00	8.00	4.80
PEG 400	13.00	13.00	13.00
Propilenglikol	30.00	30.00	30.00
Etanol 96%	3.00	3.00	3.00

### Evaluasi Sediaan Patch secara Fisik dan Efektifitas

#### A. Evaluasi fisik sediaan Patch secara fisik :

1. Pemeriksaan organoleptis, pemeriksaan dilakukan secara visual terhadap bentuk, warna dan bau.
2. Uji bobot, uji dilakukan dengan menimbang masing-masing formula diambil 5 sediaan *patch* secara acak, ditimbang masing-masing patch, kemudian dihitung rata-rata berat patch pada masing-masing formulasi
3. Ketebalan, patch yang dihasilkan diukur ketebalannya dengan menggunakan mikrometer dengan menggunakan ketelitian alat Mikrometer Scrub 0,01 mm. Pengukuran dilakukan pada 5 sediaan yang berbeda
4. Uji ketahanan lipat dilakukan secara manual dengan cara melipat patch berulang kali pada satu garis yang sama sampai pecah atau dilipat hingga 300 kali
5. Uji pH permukaan dilakukan dengan menggunakan indikator pH ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5-6,5. Sediaan patch

dilarutkan dengan 5 ml aquadest. Kemudian dimasukan pH stik selama 1 menit

6. Uji higroskopis, stabilitas fisik patch dalam kondisi dengan kelembaban tinggi. Patch ditimbang ditempatkan pada desikator yang mengandung silica gel selama 24 jam, patch ditimbang dan kelembabannya dan dihitung presentase penyerapan air.

$$\text{Uji higroskopis} = \frac{\text{berat akhir} - \text{berat awal}}{\text{berat awal}} \times 100 \text{ (Puspitasari, 2016)}$$

#### Perhitungan besar sampel

Penentuan jumlah mencit yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan rumus federer. Rumus ini digunakan untuk menentukan jumlah pengulangan agar diperoleh data yang valid. Dalam uji farmakologi, jumlah pengulangan ini bisa diartikan dengan jumlah sampel/hewan uji dalam tiap kelompok. Penentuan jumlah minimum perlakuan berdasarkan rumus Federer (Syamsianah, 2015)

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

$$(n-1)(6-1) \geq 15$$

$$(n-1)5 \geq 15$$

$$5n \geq 15 + 5$$

$$n \geq \frac{19}{5} = 3.8 \sim 4$$

Keterangan :

t = Jumlah kelompok / perlakuan uji

n = Jumlah sampel/ hewan tiap kelompok perlakuan

Tabel 3.2 Kelompok Perlakuan

Kelompok	Jumlah mencit	Perlakuan
Kelompok I	5 ekor	Tidak diberikan perlakuan khusus
Kelompok II	5 ekor	Punggung mencit yang sudah dicukur diolesi ekstrak buah pare
Kelompok III	5 ekor	Punggung mencit ditempel dengan patch bye bye fever
Formulasi 1	5 ekor	Punggung mencit ditempel patch kombinasi PVP dan etil selulosa 1:1
Formulasi 2	5 ekor	Punggung mencit ditempel patch kombinasi PVP dan etil selulosa 2:1
Formulasi 3	5 ekor	Punggung mencit ditempel patch kombinasi PVP dan etil selulosa 4: 1

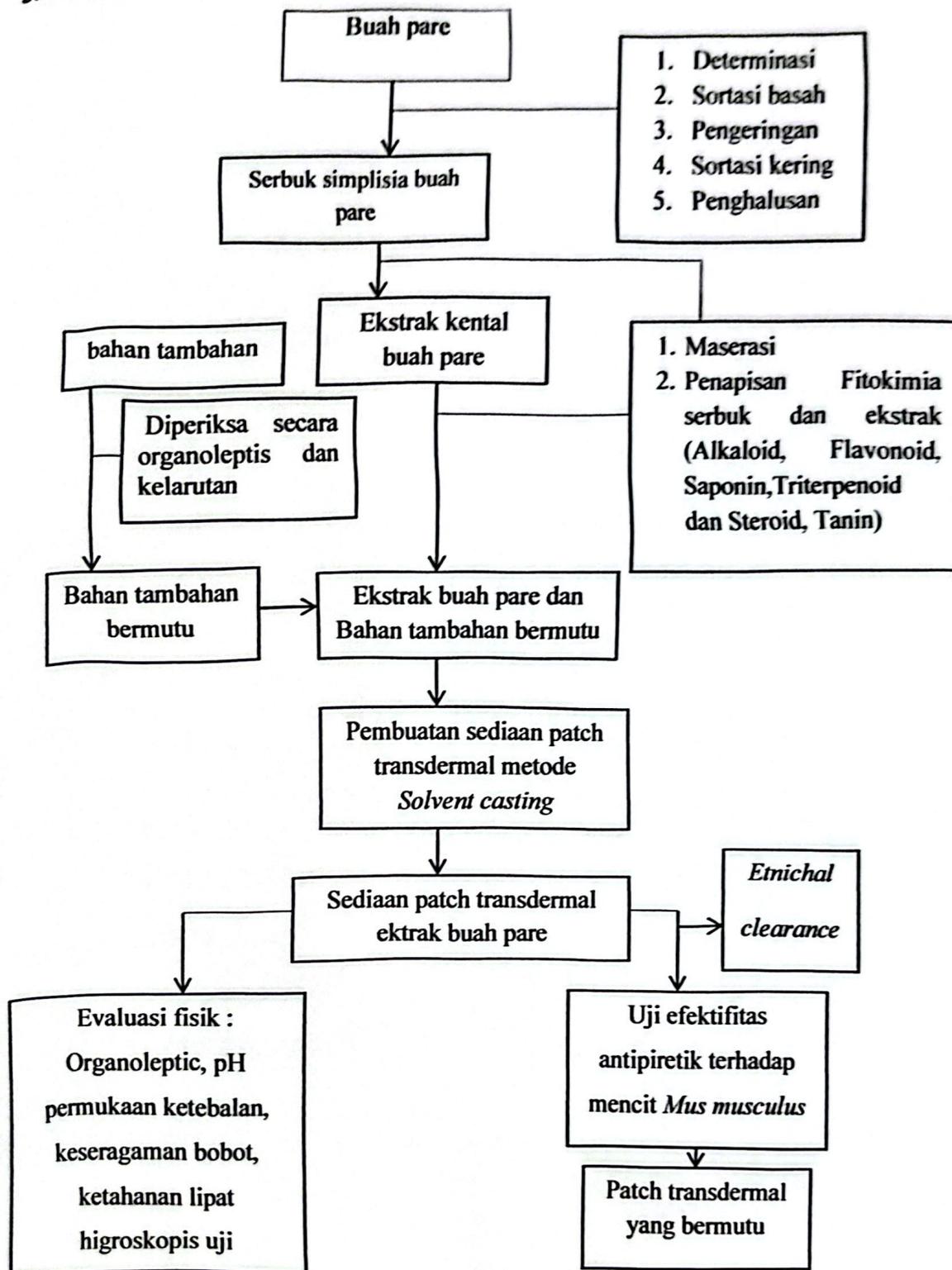
### B. Evaluasi uji efektifitas antipiretik ekstrak buah pare

Uji efektifitas digunakan Mencit putih jenis *Mus musculus* sehat sebanyak 30 ekor dengan bobot berkisar 20-35 g .

1. Hewan uji diadaptasikan dalam laboratorium selama 2 minggu.
2. Mencit dikelompokkan menjadi 5 kelompok seperti pada tabel 3.2 dan ditimbang, diberi tanda tertentu
3. Punggung mencit dicukur membentuk persegi panjang dengan ukuran 7x3 cm
4. Suhu tubuh mencit diukur dengan Thermometer melalui rektal
5. Semua kelompok diberi induksi demam suspensi ragi 20% dan diinjeksi secara intramuscular

6. Pengukuran suhu mencit dilakukan setelah 3 jam pemberian induksi demam, lalu ukur kembali dengan termometer dan punggung mencit ditempel sediaan patch ekstrak buah pare, suhu dipantau  $\pm$  4 jam
7. Pengukuran suhu tubuh setiap 30 menit sekali menggunakan thermometer. Parameter untuk uji efektifitas penurunan suhu setidaknya 0.5 untuk 30 menit dibanding suhu sebelumnya.

### 3.5. Skema Tahapan Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

## BAB 4

### PEMBAHASAN

#### 4.1 Determinasi Tanaman Asal

Determinasi tanaman bertujuan untuk mengetahui kebenaran identitas tanaman yang akan diuji agar sesuai dengan yang diinginkan. Determinasi tanaman dilakukan di Herbarium Bogorinese Pusat Penelitian Biologi-LIPI, Jalan Raya Bogor Km 46, Cibinong. Hasil determinasi menunjukkan bahwa tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Momordica charantia* L. suku Cucurbitaceae.

#### 4.2 Pembuatan Kaji Etik

Surat kaji etik atau *ethical clearance* bertujuan agar penelitian yang akan dilakukan tidak melanggar etika dan data yang digunakan dapat divalidasi. Berdasarkan surat kaji etik yang diterima dari Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional "Veteran", Jakarta. Menyatakan bahwa protokol penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta.

#### 4.3 Pemeriksaan Mutu Bahan Tambahan

Tujuan dari pemeriksaan bahan adalah agar bahan yang digunakan memenuhi standar, sehingga diharapkan dapat menghasilkan sediaan yang baik. Bahan tambahan yang digunakan dalam pembuatan formulasi patch transdermal PVP, etil selulosa, PEG 400, propilenglikol dan etanol 96% secara fisik sesuai dengan persyaratan dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipient 6th edition*, Farmakope Indonesia edisi IV. Dapat dilihat pada tabel 4.1

Tabel 4.1 Hasil pemeriksaan mutu bahan tambahan

Nama Bahan	Uraian	Syarat	Pengamatan
PVP (Poli vinil Pirolidon)	Pemerian	Serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis	Serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis
	Kelarutan	Mudah larut dalam air, etanol 95%, kloroform P, praktis tidak larut dalam eter P	Mudah larut dalam air, etanol 95%,
Etil selulosa	Pemerian	Serbuk atau granul yang berwarna putih. Praktis tidak berbau dan tidak berasa.	Serbuk atau granul yang berwarna putih. Praktis tidak berbau dan tidak berasa.
	Kelarutan	Larut dalam kloroform, etanol (95%), etil asetat, metanol, dan toluene, praktis tidak larut dalam air, gliserin dan propilen glikol	etanol (95%), etil asetat, metanol, dan toluene, praktis tidak larut dalam air, gliserin dan propilen glikol

PEG 400	Pemerian	Cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau	Cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau
	Kelarutan	Dapat campur dengan air, etanol 95%, kloroform P, larut dalam 6 bagian eter, tidak dapat campur dengan minyak tanah dan minyak lemak	Dapat campur dengan air dan etanol 95%,
Propilenglikol	Pemerian	Cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, higroskopis	Cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau
	Kelarutan	Dapat campur dengan air, etanol 95%, kloroform P, larut dalam 6 bagian eter, tidak dapat campur dengan minyak tanah dan minyak lemak	Dapat bercampur dengan air dan etanol 96%
Etanol 96%	Pemerian	Cairan jernih, tidak berwarna, dan mudah menguap, dengan sedikit bau yang khas dan rasa seperti terbakar	Cairan jernih, tidak berwarna, dan mudah menguap, dengan sedikit bau yang khas

#### 4.4 Pembuatan Serbuk Simplisia Buah Pare

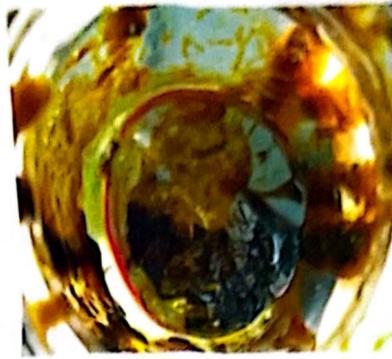
Buah pare sebanyak 40 kg menghasilkan simplisia kering sebanyak 997 gram, lalu dihaluskan dengan blender dan diayak menggunakan ayakan yang sesuai dan diperoleh 701 gram simplisia serbuk. Serbuk simplisia ekstrak buah pare dimaserasi dengan pelarut 96% dan menghasilkan ekstrak kental 95 gram dengan nilai rendemen 13.55%, hasil rendemen ekstrak dapat dilihat di lampiran 13. Nilai rendemen berkaitan dengan banyaknya kandungan bioaktif yang terkandung dalam tumbuhan, semakin tinggi nilai rendemen maka semakin banyak kandungan bioaktif yang terkandung (Dewatisari, Rumiyantri, & Rakhmawati, 2018).

#### 4.5 Pemeriksaan Ekstrak Buah Pare

Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Ekstrak buah Pare

No	Pemeriksaan	Hasil
1	Bentuk	Cairan kental
2	Bau	Khas
3	Warna	Coklat kehitaman
4	pH	5.94
5	Bebas alkohol	Negatif (tidak tercium bau ester)

Hasil pemeriksaan meliputi bentuk, bau, dan warna, pengukuran pH, bebas alkohol dapat dilihat pada tabel 4.2. Bebas alkohol dilakukan untuk memastikan ekstrak bebas dari etanol sehingga didapat ekstrak yang murni tanpa ada kontaminasi (Kurniawati 2015). Penampakan ekstrak kental buah pare dapat dilihat pada gambar 4.1



Gambar 4.1 Penampakan ekstrak kental buah pare

#### 4.5 Penapisan Fitokimia ekstrak buah pare (*Momordica charantia* L.)

Tabel 4.3 Hasil penapisan Fitokimia ekstrak buah pare

No	Kandungan kimia	Hasil
1	Alkaloid	+
2	Flavonoid	+
3	Saponin	+
4	Tannin	+
5	Terpenoid dan steroid	+

Keterangan : (+) = positif (-) = negative

Hasil skrining fitokimia buah pare dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% dinyatakan positif mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, steroid. Hal ini dipengaruhi oleh kelarutan alkaloid, flavonoid, saponin, tannin dan steroid yang larut dalam etanol 96% sehingga metabolit sekunder tersari dalam ekstrak dan teridentifikasi saat skrining fitokimia. Hasil skrining fitokimia dapat dilihat pada tabel 4.3 dan lampiran 8. Hasil skrining fitokimia ekstrak kental buah pare sesuai dengan penelitian (Parawansah et al., 2016) yang menggunakan penelitian pada buah pare.

#### 4.6 Hasil Evaluasi Sediaan Patch Transdermal Ekstrak buah Pare

##### 1. Hasil evaluasi organoleptis

Tabel 4.4 Hasil evaluasi organoleptis

No	Formula	Warna	Rasa	Bau
1	F1	Kuning kecoklatan	Agak pahit	Khas
2	F2	Kuning kecoklatan	Agak pahit	Khas
3	F3	Kuning kecoklatan	Agak pahit	Khas

Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada tabel 4.4 dan pada gambar 4.2. Pemeriksaan organoleptis sediaan patch ekstrak buah pare hampir semua formula berwarna kuning kecoklatan, warna tersebut berasal dari ekstrak buah pare yang berwarna kecoklatan, serta mempunyai bau yang khas. Rasa pahit berasal dari buah pare yang pahit dan kandungan alkaloid dari buah pare.



Gambar 4.2 Penampakan organoleptis patch ekstrak pare

## 2. Uji keseragaman

Tabel 4.5 Hasil evaluasi keseragaman bobot

No	F1 (gram)	F2 (gram)	F3 (gram)
1	0,40	0,44	0,45
2	0,46	0,48	0,48
3	0,45	0,49	0,46
4	0,50	0,50	0,48
5	0,50	0,50	0,46
	0,46 ± 0,04	0,48 ± 0,02	0,46 ± 0,01

Keterangan : F1 = 1 : 1    F2 = 2 : 1    F3 = 4 : 1

Bobot patch berpengaruh pada kandungan bahan di dalamnya, hasil evaluasi keseragaman bobot dapat dilihat pada tabel 4.5. Bobot patch berkurang dari bobot yang telah ditentukan, maka kemungkinan ada salah satu bahan yang beratnya berkurang. Berkurangnya berat sediaan karena menguapnya pelarut 96% saat proses penguapan pelarut. Berat patch bervariasi tergantung dari zat aktif yang terkandung dan bahan tambahan yang dipakai. Pada penelitian (Rahim, Deviarny, Yenti, & Ramadani, 2016) menggunakan ekstrak Rimpang teki memiliki berat 2.58 – 3.11 gram sedangkan hasil evaluasi bobot sediaan patch ekstrak buah pare memiliki 0.462 - 0.482 gram, jika berat sediaan semakin besar maka berpengaruh pada ketebalan dan pelepasan obat. Sehingga dapat disimpulkan berat sediaan patch ekstrak pare dikatakan ideal karena tidak terlalu berat atau terlalu ringan.

### 3. Ketebalan

Tabel 4.6 Hasil evaluasi ketebalan

No	F1 (mm)	F2 (mm)	F3 (mm)
1	0.33	0.22	0.32
2	0.29	0.25	0.27
3	0.40	0.38	0.22
4	0.30	0.40	0.31
5	0.30	0.37	0.25
	$0.32 \pm 0.04$	$0.32 \pm 0.08$	$0.27 \pm 0.04$

Keterangan : F1 = 1:1    F2 = 2:1    F3 = 4:1

Hasil pemeriksaan evaluasi ketebalan dapat dilihat pada tabel 4.6. Ketebalan patch yang baik secara umum kurang dari 1 mm karena jika terlalu tebal akan mengurangi kenyamanan pengguna dan pelepasan obat (Kandavilli et al., 2002). Ketebalan juga dipengaruhi oleh berat bahan yang dipakai dalam formula. Penelitian (Ameliana et al., 2016) membuat sediaan patch ibuprofen dengan ketebalan 0.27 - 0.42 mm sedangkan pada hasil pembuatan patch ekstrak pare memiliki ketebalan 0.27 - 0.32 mm. Semakin tebal patch akan berpengaruh pada pelepasan zat aktif dari sediaan dan efek yang ditimbulkan juga semakin lama (Ameliana et al., 2016)..

#### 4. Uji ketahanan lipat

Tabel 4.7 Hasil ketahanan lipat

No	Formula	Lipatan ( kali )
1	F1	<300
2	F2	<300
3	F3	<300

Keterangan : F1 = 1 : 1    F2 = 2 : 1    F3 = 4 : 1

Evaluasi ini bertujuan untuk mengetahui elastisitas dari sediaan patch, hasil pemeriksaan uji ketahanan lipat dapat dilihat pada tabel 4.7, dimana patch dilipat hingga tidak berbentuk. Jika patch tahan hingga lebih dari 300 kali maka patch elastis. Pada sediaan patch transdermal Repaglinid kurang dari 300 kali lipatan (S. S. Kumar, Behury, & Sachinkumar, 2013) dengan plasticizer Propilenglikol dan Polietilen glikol sebesar 30%. Sediaan patch ekstrak buah pare, semua formula tidak berhasil mencapai 300 kali lipatan hal karena sediaan patch transdermal yang dihasilkan terlalu tipis dan kering sehingga mudah untuk robek dan patah dan dapat disimpulkan bahwa patch ekstrak pare kurang elastis.

#### 5. Uji pH permukaan

Tabel 4.8 Hasil evaluasi pH permukaan

No.	Formula	Rata-rata $\pm$ SD
1	F1	6.27 $\pm$ 0.01
2	F2	6.31 $\pm$ 0.01
3	F3	6.32 $\pm$ 0.01

Keterangan : F1 = 1 : 1    F2 = 2 : 1    F3 = 4 : 1

Hasil pengukuran pH permukaan patch transdermal ekstrak buah pare dapat dilihat pada tabel 4.8. pH sediaan jika terlalu tinggi maka akan menyebabkan kulit bersisik, sedangkan jika pH sediaan terlalu rendah akan menyebabkan iritasi pada kulit. Pemeriksaan pH pada sediaan patch ibuprofen memiliki 7,31-7,43 (Ameliana et al., 2016) sedangkan patch ekstrak buah pare memiliki pH 6,27-6,32. Sediaan patch ekstrak buah pare lebih baik karena memenuhi persyaratan kulit yang berkisar 4,5-6,5.

## 6. Uji higroskopis

Tabel 4.9 Hasil uji higroskopis sediaan patch ekstrak buah Pare

No.	Formula	Bobot awal (gram)	Bobot akhir (gram)	Kelembaban (%)
1	F1	0.418	0.434	3.80
2	F3	0.227	0.207	9.60
3	F3	0.417	0.415	0.40

Keterangan : F1 = 1 : 1      F2 = 2 : 1      F3 = 4 : 1

Hasil uji higroskopis sediaan patch transdermal ekstrak buah pare dapat dilihat pada tabel 4.9. Uji higroskopis digunakan untuk mengetahui kadar air pada patch, jika hasil presentase kadar air kurang dari 10% maka dikatakan patch stabil dalam penyimpanan. Dari ketiga formula bisa dikatakan F3 paling stabil, lalu F1 dan F2. Sediaan patch ekstrak etanol daun Murbei memiliki persen kelembaban 29,06 (Fatmawaty et al., 2017) sedangkan patch ekstrak buah pare 0,4-9,6. Patch ekstrak pare dikatakan lebih stabil dibanding sediaan patch etanol daun murbei, karena kandungan air yang kurang dari 10%. Nilai persentase daya serap yang rendah akan menghasilkan patch yang relative stabil dan terlindungi dari kontaminasi mikroba. Secara umum, kapasitas persen daya serap kelembaban dari film akan meningkat jika hidrofilitas dari polimer atau plastizicer atau

enhancer yang digunakan juga meningkatkan (Ammar, 2009 dalam Fatmawaty et al, 2017).

#### 4.7 Hasil Efektifitas Sediaan Patch Transdermal Ekstrak buah Pare

Uji antipiretik *patch transdermal* ekstrak buah pare dengan dosis 150 mg dan variasi basis terdiri 6 kelompok yaitu, F1, F2, F3, kontrol negative (bahan tambahan), kontrol positif (byebyeFever), Ekstrak kental buah pare. Masing-masing kelompok diberi induksi suspense ragi 20%. Pemberian suspense ragi pada mencit untuk meningkat suhu tubuh mencit karena ragi merupakan salah satu jamur *Saccharomyces cerevisiae* dianggap mikroorganisme atau benda asing oleh tubuh mencit sehingga suhu meningkat. Sebagai respons terhadap benda asing tersebut, jaringan yang terinfeksi atau jaringan yang rusak memulai pembentukan mediator proinflamasi (sitokin, seperti interleukin 1, interleukin 6 dan TNF-  $\alpha$ ), yang meningkatkan sintesis prostaglandin. Prostaglandin merupakan mediator inflamasi yang bekerja di pusat pengaturan suhu di hipotalamus dengan bantuan enzim siklooksigenase dalam pembentukan prostaglandin sebagai penyebab demam melalui metabolisme asam arakidonat mensintesis prostaglandin E2 melalui jalur siklooksigenase 2 (COX-2) akan melintasi barrier darah-otak dan menyebar ke pusat pengaturan suhu di hipotalamus, sehingga menimbulkan respon dengan meningkatkan suhu atau demam (Mutia et al., 2017)

Tabel 4.10 Persentase daya efektifitas antipiretik patch transdermal ekstrak buah pare

No	Formula	Persentase Daya Antipiretik (%)
1	F1	1.35
2	F2	2.68
3	F3	3,94
4	Kontrol positif	11,25
5	Ekstrak kental buah pare	6.03

Tabel 4.11 Data hasil pengamatan uji antipiretik patch ekstrak buah Pare

No	Formula	Suhu awal	Suhu tubuh mencit (°C)								
			Waktu (Menit)								
			0	30	60	90	120	150	180	210	240
1	F1	36.6	38.9	38.9	38.9	38.7	38.7	38.5	38.3	38.2	38.0
2	F2	36.4	38.8	38.8	38.6	38.4	38.3	37.9	37.5	37.2	36.9
3	F3	36.4	38.7	38.8	38.6	37.9	37.3	37.0	36.5	36.2	36.1
4	Kontrol positif	36.4	39.1	38.0	37.6	36.8	34.4	33.5	32.4	30.0	30.5
5	Kontrol negative	36.6	38.9	39.2	39.2	39.2	39.1	39.1	39.1	39.0	38.9
6	Ekstrak kental buah pare	36.4	38.9	39.1	39.0	38.7	38.4	37.9	37.4	37.1	36.7

Keterangan : F1 ( PVP : Etil selulosa (1:1), F2 ( 2:1) F3 (4:1)

Kontrol negative : tanpa perlakuan

Kontrol positif : Byebye fever

No	Formula	Rata-rata ± SD
1	F1	38.54 ± 0.34
2	F2	37.97 ± 0.67
3	F3	37.31 ± 1.02
4	Kontrol Positif	34.15 ± 3.10
5	Kontrol Negatif	39.12 ± 0.10
6	Ekstrak Kental Buah Pare	37.90 ± 0.87

Pada tabel 4.11 menunjukkan bahwa rata-rata penurunan terbanyak terdapat pada F3, hal ini diduga karena ekstrak buah pare dengan kombinasi PVP