

Formulation and Effectivity Study of Antipyretic Patch from Ethanol Extract of Bitter Melon Leaf (*Momordica charantia* L.)

Radhia Riski¹, Akbar Awaluddin², Alisa Riko¹

¹Bagian Farmaseutika, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Perintis Kemerdekaan Km. 13,7 Daya, Makassar 90242

²Bagian Farmakologi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Perintis Kemerdekaan Km. 13,7 Daya, Makassar 90242

Artikel info

Diterima : 19 Mei 2020
Direvisi : 14 Juni 2020
Disetujui : 18 Juni 2020

Keyword

Antipyretic
Leaves
Momordica charantia L.
Patch

ABSTRACT

Bitter melon leaves contain flavonoids that has potential as fever-reducing medicines. The purpose of this study is to formulate patch preparations of bitter melon (*Momordica charantia* L.) extract and determine their efficacy as antipyretic agent. The patch was prepared with HPMC and PVP using solvent evaporation method. The antipyretic activity was tested subcutaneously with the concentration of 5% in 1 ml. The evaluation of preparation characteristics included organoleptic test, uniformity of weight, folding endurance test, loss on drying, and suitor test. The effectivity study showed optimum result at the concentration of 1% with optimum temperature decrease after 90 and 120 minutes.

Formulasi dan Uji Efektivitas Patch Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Pare (*Momordica charantia* L.)

Kata kunci

Antipiretik
Daun
Momordica charantia L.
Patch

ABSTRAK

Daun pare (*Momordica charantia* L.) mempunyai kandungan flavonoid yang memiliki potensi sebagai obat penurun panas. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi sediaan *patch* ekstrak daun pare (*Momordica charantia* L.) dan menguji efektivitasnya sebagai antipiretik. Pembuatan sediaan *patch* menggunakan basis HPMC dan PVP dengan metode penguapan pelarut (*solvent evaporation casting*). Metode pengujian efek antipiretik yang dilakukan dalam penelitian ini adalah induksi pepton 5% sebanyak 1 ml secara subkutan. Karakteristik sediaan didapat dari evaluasi meliputi uji organoleptik, uji keseragaman bobot, uji ketahanan lipatan, uji ketebalan dan uji susut pengeringan. Hasil uji efektivitas diperoleh pada konsentrasi 1% dengan penurunan suhu yang optimal pada menit 90 dan 120.

Koresponden author

Radhia Riski
Bagian Farmaseutika, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Perintis Kemerdekaan Km. 13,7 Daya, Makassar 90242

PENDAHULUAN

Demam merupakan dampak sekunder dari infeksi atau penyakit lainnya. Biasanya, jaringan yang terinfeksi atau jaringan yang rusak memulai pembentukan mediator proinflamasi (sitokin seperti interleukin 1, interleukin 6 dan TNF- α), yang meningkatkan sintesis prostaglandin E2 di dekat daerah hipotalamus yang kemudian memicu hipotalamus untuk meningkatkan suhu tubuh (Dinarello, 2015). Obat yang biasa digunakan untuk menurunkan demam adalah obat golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), yang paling umum digunakan adalah parasetamol. Meskipun relatif aman, parasetamol dan obat golongan NSAID lainnya tetap memiliki efek samping berupa hepatotoksitas (terutama pada pasien lanjut usia), induksi tukak lambung, tukak duodenum yang kadang disertai anemia karena pendarahan pada saluran cerna, serta gangguan ginjal (Rotundo & Pysopoulos, 2020; Yoon *et al.*, 2016), sehingga diperlukan pengobatan alternatif dari sediaan bahan alam yang memiliki efek samping yang rendah.

Pemanfaatan tumbuhan sebagai obat tradisional masih selalu digunakan masyarakat di Indonesia terutama di daerah pedesaan yang masih kaya dengan keanekaragaman tumbuhannya. Ada beberapa manfaat yang dapat diambil dari penggunaan obat tradisional, diantaranya harganya yang murah, terkait dengan kemudahan dalam mendapatkan bahan baku, bahkan tanaman obat dapat ditanam sendiri di halaman rumah, efek samping yang ditimbulkan obat tradisional relatif kecil, sehingga aman digunakan (Payab *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2015). Salah satu tanaman yang dipercaya dapat digunakan sebagai obat adalah Pare (*Momordica charantia* L.). Daun pare digunakan oleh sebagian masyarakat sebagai penurun panas dengan cara ditumbuk kemudian ditambahkan air dan disaring lalu diminum saat pagi hari sebelum makan (Ermawati *et al.*, 2011).

Kandungan metabolit sekunder pada daun pare yang digunakan sebagai antipiretik yaitu flavonoid. Flavonoid mampu menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin (O'Leary *et al.*, 2004). Peningkatan prostaglandin akan menginduksi terjadinya kenaikan *set point* suhu tubuh, sehingga menimbulkan demam (Conti, 2016; Kita *et al.*, 2015). Ekstrak etanol daun pare terbukti memiliki aktivitas sebagai antipiretik pada hewan coba tikus. Hasil dari penelitian yang telah dilakukan bahwa pada saat diinduksi ekstrak etanol daun pare pada pemberian dosis oral 1,512 g/100 g BB tikus mampu menurunkan suhu tubuh pada hewan coba tikus (Ermawati *et al.*, 2011).

Transdermal mulai banyak digunakan dalam pengobatan melalui kulit untuk tujuan efek terapi lokal pada penyakit kulit serta untuk penggunaan obat secara sistematis. Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch*. *Patch* merupakan sediaan dengan rute pemberian obat secara perkutan yang ditujukan untuk pemakaian luar dengan sistem kontak dengan kulit secara tertutup. Sediaan *patch* memiliki kelebihan dibandingkan dalam bentuk sediaan peroral

diantaranya menghindari gastrointestinal, obat dapat terdegradasi, meningkatkan bioavailabilitas, rute terbaik untuk pasien pediatri, dan kemungkinan overdosis lebih kecil dan mudah mendeteksi obat (Jalwal, 2010; Sharma, 2018).

Uraian tersebut melatar belakangi peneliti untuk membuat formulasi sediaan *patch* dengan tujuan untuk memudahkan pasien yang tidak dapat menelan obat dapat menggunakan alternatif *patch* dan meningkatkan kepatuhan pasien karena mengurangi frekuensi pemakaian.

METODE KERJA

Pengambilan dan pengolahan sampel

Sampel daun pare diperoleh dari daerah Kecamatan Lamasi Timur, Kabupaten Luwu, Sulawesi Selatan. Daun pare yang diperoleh disortasi basah dipisahkan dari kotoran-kotoran atau bahan asing yang ikut pada saat pengambilan sampel. Setelah itu dicuci bersih dengan air mengalir kemudian dilakukan perajangan dengan tujuan untuk mempermudah pada saat proses pengeringan. Selanjutnya dikeringkan di oven simplisia pada suhu 45°C. Kemudian dilakukan sortasi kering untuk memisahkan bahan pengotor lain atau bahan simplisia yang rusak pada saat proses pengeringan kemudian diekstraksi.

Ekstraksi daun pare

Sampel ditimbang sebanyak 300 g, kemudian dimasukkan ke dalam wadah dan diekstraksi secara maserasi menggunakan larutan penyari etanol 70% 1:10 selama 3x24 jam, sesekali dilakukan pengadukan, kemudian saring. Setelah itu diremaserasi dengan menggunakan pelarut yang sama. Filtrat yang dikumpulkan, kemudian diuapkan hingga diperoleh ekstrak kental.

Formula

Sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun pare dirancang dalam 3 formula dengan variasi konsentrasi ekstrak (Tabel 1).

Pembuatan *patch* transdermal

HPMC dilarutkan dengan 5 mL aquadest, setelah larut kemudian dimasukkan PVP yang telah dilarutkan dengan 5 mL aquadest sambil diaduk hingga homogen. Ekstrak etanol daun pare dilarutkan dengan propilenglikol 1,5 mL dan diaduk hingga homogen.

Campuran ekstrak etanol daun pare ditambahkan ke dalam campuran polimer, lalu ditambahkan asam oleat 0,5 mL diaduk hingga homogen, kemudian dituang dalam cawan Petri lalu dikeringkan pada suhu kamar. Setelah kering *patch* dilepaskan kemudian dibungkus aluminium dan disimpan dalam desikator hingga siap dievaluasi.

Evaluasi sediaan *patch* transdermal

Pemeriksaan organoleptik

Pemeriksaan organoleptik meliputi pengamatan bentuk, warna, bau dari *patch* yang dihasilkan (Rahim *et al.*, 2016).

Ketebalan *patch*

Patch yang dihasilkan diukur ketebalannya dengan menggunakan mikrometer sekrup dengan tingkat

Tabel 1 Komposisi formula *patch*

Bahan	Fungsi	Jumlah		
		F1	F2	F3
Ekstrak	Zat Aktif	0,15 g	0,45 g	0,75 g
HPMC	Polimer	3,3%	3,3%	3,3%
PVP	Polimer	0,16%	0,16%	0,16%
PG	enhancer	7%	7%	7%
Aquadest	Pelarut	ad 15 ml	ad 15 ml	ad 15 ml

ketelitian alat yaitu 0,01 mm. Pengukuran dilakukan pada 3 titik yang berbeda (Rahim *et al.*, 2016).

Keseragaman bobot

Masing-masing formula diambil tiga *patch* secara acak, ditimbang masing-masing, kemudian dihitung berat rata-rata *patch* pada masing-masing formula (Rahim *et al.*, 2016).

Ketahanan lipat

Pengujian dilakukan dengan melipat *patch* berkali-kali pada posisi yang sama hingga *patch* tersebut patah. Banyaknya lipatan pada tempat yang sama tanpa patah dianggap sebagai nilai ketahanan terhadap pelipatan. Jumlah ketahanan lipat yang memenuhi standar yaitu >200 (Rahim *et al.*, 2016).

Susut pengeringan

Patch ditimbang dan disimpan dalam desikator selama 24 jam, setelah 24 jam *patch* ditimbang ulang dan ditentukan persentase susut pengeringannya (Rahim *et al.*, 2016). Nilai susut pengeringan yang baik adalah <9,29%.

Uji efektivitas *patch* transdermal

Tikus putih sebelum diberi perlakuan, terlebih dahulu diberi makan dan minum secukupnya. Kemudian dicukur rambut-rambut yang berada di daerah punggung. Pertama-tama diukur suhu rektal awal tikus, kemudian diinduksi demam menggunakan pepton 5% 1 ml secara subkutan, setelah 1 jam suhu rektal tikus kemudian diukur kembali dengan menggunakan termometer digital, Setiap kelompok diberi perlakuan secara topikal sebagai berikut :

1. Kelompok I : F1
2. Kelompok II : F2
3. Kelompok III : F3
4. Kelompok IV : kontrol negatif (*patch* tanpa ekstrak).
5. Kelompok V : kontrol positif (sirop parasetamol + *patch* tanpa ekstrak).

Pengamatan dilakukan pada tiap kelompok tikus putih dengan melihat penurunan suhu tubuh dengan interval waktu 30 menit selama 2 jam kemudian dihitung rata-rata penurunan suhu tubuh

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk memformulasi ekstrak etanol daun pare yang dibuat dalam bentuk sediaan *patch* antipiretik kemudian dilakukan pengujian efektivitas. Proses ekstraksi simplisia daun pare menggunakan metode maserasi. Metode ekstraksi maserasi dipilih karena metode maserasi relatif aman

dan dapat digunakan untuk zat yang tahan dan atau tidak tahan pemanasan. Maserasi juga dilakukan dalam ruangan tertutup untuk menghindari pengaruh cahaya matahari terhadap stabilitas senyawa-senyawa yang akan diambil. Pelarut yang digunakan dalam maserasi ini yaitu etanol 70%. Pelarut etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal, etanol merupakan pelarut yang bersifat universal sehingga dapat menyari lebih banyak di banding dengan pelarut lain. Pengadukan dalam proses ekstraksi bertujuan untuk mencapai keseimbangan konsentrasi sampel dan penyari. Remaserasi dilakukan bertujuan untuk menarik zat aktif yang masih terkandung di dalam sampel. Dengan mengekstraksikan daun pare sebanyak 300 g dengan pelarut etanol 70% diperoleh ekstrak kental 37,82 g dengan persen rendamen 12,60%.

Ekstrak yang diperoleh diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* dengan variasi konsentrasi zat aktif yang menggunakan polimer HPMC dan PVP. Tipe *patch* yang diformulasi yaitu tipe matriks, polimer akan berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan obat dari *patch*. Keuntungan tipe ini yaitu tidak terjadi kebocoran membran sehingga tidak terjadi pelepasan obat dalam jumlah besar dan akan membentuk suatu sediaan *patch* yang nyaman untuk digunakan (Modi, 2012).

Formulasi matriks *patch* dilakukan dengan menggunakan metode penguapan pelarut (*solvent evaporation casting*). Polimer yang digunakan dalam penelitian ini yaitu HPMC dan PVP sebagai polimer hidrofilik yang secara luas telah digunakan dalam pembuatan matriks *patch*. Plasticizer yang digunakan yaitu propilenglikol. Plasticizer berfungsi untuk memberikan kekuatan mekanis pada sediaan dan menghasilkan *patch* yang lebih fleksibel. *Enhancer* yang digunakan yaitu propilenglikol sebagai peningkat penetrasi, dimasukkan ke dalam formulasi untuk meningkatkan kelarutan obat melalui kulit yang akan secara reversibel mengurangi hambatan penghalang kulit. Dengan demikian memungkinkan obat untuk menembus ke jaringan yang layak dan memasuki sirkulasi sistemis (Connor *et al.*, 2015; Hashmat *et al.*, 2020).

Formula yang telah didapat dilakukan pemeriksaan organoleptik bertujuan untuk melihat sifat fisik dari sediaan berupa warna, bentuk dan bau dari *patch* yang dihasilkan.

Berdasarkan hasil pada Tabel 3 menunjukkan bahwa F1 dan F2 dikatakan memiliki ketahanan lipat yang baik karena semua formula memenuhi standar

Tabel 2 Hasil pemeriksaan organoleptik

Formula	Warna	Bentuk	Bau	Gambar
F1	Hijau kecokelatan	Bulat, tipis, kering, lentur dan tidak pecah	Khas pare	
F2	Hijau kecokelatan	Bulat, tipis, kering, lentur dan tidak pecah	Khas pare	
F3	Hijau kehitaman	Bulat, tipis, agak basah dan pecah	Khas pare	

persyaratan yaitu >200 kali dilipat *patch* masih keadaan baik dan tidak retak (Prajapati *et al.*, 2011). F3 memiliki ketahanan lipat yang tidak memenuhi syarat yaitu >200 kali dilipat karena masih lembap sehingga mudah patah atau robek, hal ini dikarenakan kemungkinan ekstrak yang digunakan lebih banyak. Ketebalan *patch* memiliki peran penting dalam memberikan karakter fisik *patch*. Berdasarkan hasil pengukuran ketebalan *patch* pada Tabel 3 menunjukkan bahwa ketebalan seluruh *patch* tiap formula memenuhi persyaratan dilihat dari standar deviasi yang diperoleh lebih kecil dari masing-masing formula.

Pengujian bobot setiap sediaan dinilai penting untuk menjamin tidak adanya bobot yang hilang dalam jumlah besar pada proses pembuatan. Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa F1, F2, dan F3 tidak memenuhi keseragaman bobot karena SD pada masing-masing formula >0,05, berdasarkan literatur SD yang baik apabila nilai <0,05. Pada Tabel 3 disimpulkan bahwa F1 dan F2 memiliki susut pengeringan yang baik dan memenuhi persyaratan yaitu dengan rata-rata 5,22% dan 8,21%. F3 memiliki susut pengeringan yang lebih besar, besarnya susut pengeringan kemungkinan karena sulit mengatur kandungan lembap dengan metode penguapan pelarut, hal ini dikarenakan suhu yang dipakai pada saat pengeringan adalah suhu ruangan (Fatmawaty *et al.*, 2017).

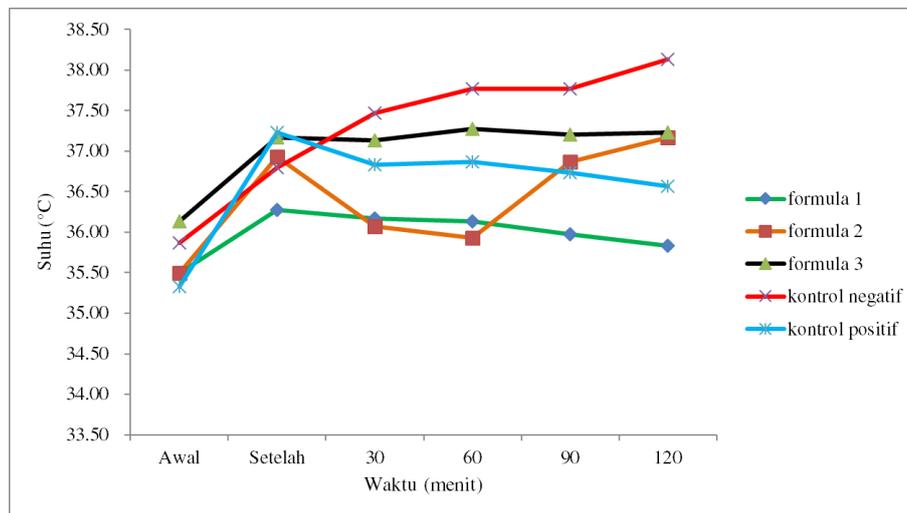
Pengujian efektivitas antipiretik dilakukan terhadap 15 tikus yang dibagi dalam 5 kelompok yang masing-masing terdiri dari 3 ekor tikus. Hewan uji yang

mengalami peningkatan suhu sebesar atau lebih dari 0,6°C dapat dikategorikan telah mengalami demam (Kalay, 2014). Berdasarkan pada Gambar 2 dapat disimpulkan bahwa semua hewan uji mengalami peningkatan suhu di atas 0,6°C. Dilakukan pengamatan data penurunan suhu tubuh selama 2 jam dengan interval waktu 30 menit. Penurunan suhu rata-rata tikus bervariasi meskipun terdapat dalam satu kelompok yang sama. Penurunan suhu yang bervariasi ini mungkin disebabkan oleh faktor endogen masing-masing tikus yang bersifat individual terhadap pencetus demam dan banyak dipengaruhi oleh beberapa faktor non fisik atau lingkungan (Kalay, 2014). Adanya stres pada tikus karena perlakuan dalam pengukuran suhu rektal yang berulang-ulang merupakan salah satu faktor pengganggu yang menyebabkan kenaikan suhu tikus

Rata-rata suhu rektal pada masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat dari Gambar 2. Pada kelompok perlakuan parasetamol dan F1 menunjukkan penurunan suhu yang lebih besar dibandingkan perlakuan pada kelompok kontrol negatif, F2 dan F3. Pada Gambar 2 juga terlihat bahwa titik optimal penurunan suhu rektal tikus pada kelompok perlakuan parasetamol dan F1 berada pada rentang 90 menit sampai 120 menit. Ini menunjukkan bahwa parasetamol sebagai pembanding mampu menurunkan suhu badan yang demam begitu pun F1 mempunyai efek menurunkan suhu rektal yang sama dengan parasetamol. Hal ini dikarenakan adanya senyawa kimia flavonoid yang terkandung dalam

Tabel 3 Hasil evaluasi sediaan patch transdermal

Formula	Ketahanan lipatan (kali)	Ketebalan (mm)	Bobot patch (g)	Rata-rata susut pengering (%)
F1	280±0,00	0,36±0,05	3,50±0,47	5,22
F2	219±0,00	0,43±0,07	3,56±0,37	8,21
F3	90±0,00	1,02±0,06	3,94±0,48	15,13



Gambar 2 Grafik penurunan suhu

ekstrak daun pare. Flavonoid dapat menurunkan demam karena flavonoid dapat menghambat enzim siklooksigenase yang berperan dalam biosintesis prostaglandin sehingga demam terhambat yang menyebabkan penurunan suhu demam (Ginwala *et al.*, 2019; Pérez-Cano & Castell, 2016). Konsentrasi 1% sudah merupakan dosis dengan konsentrasi tertinggi yang dapat berikatan dengan reseptor. Sehingga pada dosis yang lebih besar, ikatan pada reseptor yang bersangkutan sudah melewati titik jenuh, yang pada akhirnya tidak memberikan efek antipiretik yang lebih baik.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil yang diperoleh, maka dapat disimpulkan bahwa karakteristik fisik dari patch transdermal ekstrak etanol daun pare menggunakan polimer HPMC dan PVP yang memenuhi syarat dan memiliki efektivitas antipiretik yaitu formula 1 dengan konsentrasi 1% akan tetapi pada uji keseragaman bobot tidak memenuhi persyaratan.

DAFTAR PUSTAKA

- Connor MH, Baldwin AL, Eickhoff J. Effects of energy enhancer patches on cortisol production, peripheral circulation, and psychological measures: A pilot study. *Adv Mind Body Med.* **2015**;29(1); 12-17
- Conti B. Prostaglandin E2 that triggers fever is synthesized through an endocannabinoid-dependent pathway. *Temperature (Austin, Tex.).* **2016**;3(1); 25-27
- Dinarello CA. The history of fever, leukocytic pyrogen and interleukin-1. *Temperature.* **2015**;2(1); 8-16
- Ermawati EF, Samigun, Hadjanti ES. The antipyretic effect of bitter melon (*Momordica charantia*) leaf in male white mice *Biofarmasi.* **2011**;9(1); 7-11
- Fatmawaty A, Nisa M, Irmayani I, Sunarti S. Formulasi patch ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) dengan variasi konsentrasi polimer polivinil pirolidon dan etil selulosa. *J Pharm Med Scie.* **2017**;2(1); 65-69
- Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu DI, Jain P, Khan ZK. Potential role of flavonoids in treating chronic inflammatory diseases with a special focus on the anti-inflammatory activity of apigenin. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* **2019**;8(2); e35
- Hashmat D, Shoaib MH, Ali FR, Siddiqui F. Lornoxicam controlled release transdermal gel patch: Design, characterization and optimization using co-solvents as penetration enhancers. *PLOS ONE.* **2020**;15(2); e0228908
- Jalwal P. A review on transdermal patches. *Pharma Research.* **2010**;3; 139-149
- Kalay S. Uji efek antipiretik ekstrak etanol daun prasman (*Eupatorium triplinerve* Vahl.) pada tikus jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi vaksin DTP HB. *Pharmacol.* **2014**;3(3); 182-187
- Kita Y, Yoshida K, Tokuoka SM, Hamano F, Yamazaki M, Sakimura K, Kano M, Shimizu T. Fever is mediated by conversion of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol to prostaglandin E2. *PLOS ONE.* **2015**;10(7); e0133663
- Modi C. Effect of components (polymer, plasticizer and solvent) as a variable in fabrication of diclofenac transdermal patch. *J Pharm Bioallied Sci.* **2012**;4(Suppl 1); S57-S59
- O'Leary K, de Pascual-Teresa S, Needs P, Bao Y, O'Brien N, Williamson G. Effect of flavonoids and vitamin E on cyclooxygenase-2 (COX-2) transcription. *Mutation Res.* **2004**;551(1-2); 245-254
- Payab M, Hasani-Ranjbar S, Aletaha A, Ghasemi N, Qorbani M, Atlasi R, Abdollahi M, Larijani B. Efficacy, safety, and mechanisms of herbal medicines used in the treatment of obesity: A protocol for systematic review. *Medicine.* **2018**;97(1); e8825
- Pérez-Cano FJ, Castell M. Flavonoids, inflammation and immune system. *Nutrients.* **2016**;8(10); e659
- Prajapati ST, Patel CG, Patel CN. Formulation and evaluation of transdermal patch of repaglinide. *ISRN Pharmaceutics.* **2011**;2011; e651909
- Rahim F, Deviarny C, Yenti R, Ramadani P. Formulasi sediaan patch transdermal dari rimpang rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) untuk pengobatan nyeri sendi pada tikus putih jantan. *Scientia.* **2016**;6(1); 1-6
- Rotundo L, Pysopoulos N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World J Hepatol.* **2020**;12(4); 125-136
- Sharma N. A brief review on transdermal patches.

Organic Med Che. **2018**:7(2); e555707

Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pirsopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: A comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol.* **2016**:4(2); 131-142

Zhang J, Onakpoya IJ, Posadzki P, Eddouks M. The safety of herbal medicine: From prejudice to evidence. *Evid Based Complement Alternat Med.* **2015**: e316706