

Uji Antipiretik Patch Ekstrak Etanol Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L.) dengan Matriks Kitosan dan Enhancer SPAN-80 terhadap Temperatur dan Jumlah Makrofag pada Tikus Putih

Vivi Kariyaningtias^{(a)*}, Iwan Sahrial Hamid^(b), Teguh Widodo^(a)

^(a)Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya, Indonesia

^(b)Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Penggunaan obat tradisional dapat digunakan untuk pengobatan berbagai macam penyakit, salah satunya bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) sebagai bahan antipiretik. Pada penelitian ini dilakukan uji antipiretik patch ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) dengan menggunakan matriks kitosan dan enhancer Span-80 terhadap temperatur dan jumlah makrofag pada tikus putih yang diinduksi vaksin DPT-Hb. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada pengaruh signifikan dari pemberian ekstrak etanol bawang merah dan penambahan enhancer Span-80 dalam kecepatan penurunan temperatur dan makrofag intraperitoneal tikus putih. Penelitian ini menggunakan 20 tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi vaksin DPT-Hb secara intraperitoneal kemudian dibagi dalam empat kelompok, yaitu kontrol positif (paracetamol peroral), kontrol negatif (patch kosong tanpa ekstrak dan tanpa enhancer), formula 1 (dengan ekstrak dan tanpa enhancer), dan formula 2 (dengan ekstrak dan enhancer). Data dianalisis dengan uji statistik One Way Anova dilanjutkan uji Duncan 5%. Perhitungan korelasi digunakan untuk mengetahui hubungan antara penurunan temperatur dan jumlah makrofag intraperitoneal. Hasil penurunan temperatur tidak ada perbedaan bermakna dari kontrol positif (paracetamol peroral) dan formula 2 (dengan ekstrak dan enhancer), sedangkan pada kontrol negatif (tanpa ekstrak dan tanpa enhancer) tidak ada perbedaan bermakna dengan formula 1 (dengan ekstrak dan tanpa enhancer) dengan signifikansi >0,05 untuk semua kelompok perlakuan. Hasil jumlah makrofag intraperitoneal berbeda bermakna pada semua kelompok dengan signifikansi >0,05.

Kata Kunci: *Allium ascalonicum* L., patch, matriks kitosan, enhancer Span-80, makrofag intraperitoneal, temperatur.

Antipyretic Test Patch Extract Ethanol Onion (*Allium ascalonicum* L.) with Chitose Matrix and SPAN-80 Enhancer on Temperature and Amount of Macrophage in White Rat

Traditional medicine can be used to treat various diseases, one of which is onion (*Allium ascalonicum* L.) as an antipyretic agent. In this study, the antipyretic potency of ethanol extract of onion (*Allium ascalonicum* L.) was tested using chitosan and Span-80 as enhancer matrix with temperature and number of intraperitoneal macrophages in white rats as parameters. This study used 20 male white rats Wistar that were induced with DPT-Hb vaccine intraperitoneally and then divided into four groups namely positive control group (paracetamol), negative control (placebo without extract and without enhancer), formulation 1 (with extract and without enhancer), and formulation 2 (with extracts and enhancers). The results were analyzed using One Way Anova and if the results were significant, then the test continued with Duncan 5%. Correlation calculations were used to determine the relationship between temperature reduction and total intraperitoneal macrophages. The results showed that the temperature reduction did not provide a significant difference between the positive control (paracetamol) and formulation 2 (with extracts and enhancers), whereas in the negative control (without extract and without enhancer) there was no significant difference with formulation 1 (with extract and without enhancers). The total results of intraperitoneal macrophages were significantly different in all groups with a significant > 0.05.

Key Words: *Allium ascalonicum* L., patch, matriks chitose, enhancer Span-80, macrophage intraperitoneal, temperatur.

*Corresponding author: Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1 Surabaya, e-mail: viviankarya@gmail.com

PENDAHULUAN

Indonesia memiliki potensi alam yang beraneka ragam, lebih dari 30.000 jenis tumbuhan terdapat di Indonesia dan 7.000 diantaranya diperkirakan memiliki khasiat untuk pengobatan berbagai macam penyakit (Saifuddin, Rahayu dan Teruna, 2011) salah satunya bawang merah (*Allium ascalonicum* L.). Penggunaan bawang merah sebagai obat tradisional berhubungan dengan kandungan zat aktif yang dimilikinya, salah satu zat tersebut adalah flavonoid, alkaloid, polifenol, seskuiterpenoid, monoterpenoid, steroid, triterpenoid, dan kuinon. Berbagai penelitian menunjukkan flavonoid memiliki efek antipiretik. Flavonoid mampu menghambat enzim siklooksigenase yang berperan dalam metabolisme asam arakhidonat menjadi prostaglandin (Amila, Rusnadi dan Lukmayani, 2008). Prostaglandin berperan dalam proses inflamasi dan peningkatan suhu tubuh, apabila prostaglandin tidak dihambat maka terjadi peningkatan suhu tubuh yang akan mengakibatkan demam (Suwertayasa, Bodhy, and Edy 2013). Meningkatnya prostaglandin akan menginduksi terjadinya kenaikan suhu tubuh sehingga terjadi demam (Guyton and Hall, 2007).

Demam yang berarti suhu tubuh di atas batas normal, dapat disebabkan oleh kelainan di dalam otak sendiri atau oleh bahan-bahan toksik yang mempengaruhi pusat pengaturan suhu. Penyebab demam meliputi penyakit yang disebabkan oleh bakteri, tumor otak, dan keadaan lingkungan yang dapat berakhir dengan *heartstroke* (Guyton and Hall, 2007). Peningkatan suhu tubuh pada keadaan patologi diawali dengan melepaskan suatu zat pirogen endogen atau sitokin misalnya interleukin-1 (IL-1) yang memacu pelepasan prostaglandin (PG) yang berlebih di daerah proptik hipotalamus. Pada suhu 37°C limfosit dan makrofag menjadi lebih aktif. Bila suhu melampaui 40-41°C maka akan terjadi situasi kritis yang bisa menjadi fatal, karena tidak terkontrol lagi oleh tubuh (Tjay dan Rahardja, 2007). Obat antipiretik yang digunakan adalah parasetamol meskipun relatif aman, parasetamol tetap memiliki efek samping berupa hepatotoksitas, nekrosis hepar yang fatal, nekrosis tubuler ginjal dan koma hipoglikemik pada penggunaan jangka panjang atau dalam dosis yang berlebihan. Efek samping dari penggunaan parasetamol dengan dosis yang cukup besar dapat terjadi pusing, ketegangan, dan disorientasi (Soedibyo dan Souvriyanti, 2006). Formulasi *patch* ekstrak etanol Bawang merah dapat mengatasi permasalahan tersebut karena pemberian obat melalui topikal masuk ke peredaran sistemik. Penggunaan enhancer span-80 diharapkan meningkatkan penetrasi absorpsi obat karena span-80 berfungsi sebagai *emulsifying agent* tunggal dalam pembuatan krim, emulsi dan salep untuk penggunaan topikal yang menghasilkan emulsi air dalam minyak yang

stabil dan mikroemulsi (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

Makrofag memiliki fungsi fagositosis yang akan menyebabkan demam. Mekanisme kerjanya yaitu ketika pirogen masuk kedalam tubuh akan menimbulkan reaksi langsung dan tidak langsung, reaksi langsung yaitu segera mempengaruhi pusat hipotalamus untuk meningkatkan *setpoint*, untuk reaksi tidak langsung akan membutuhkan periode laten untuk menimbulkan efek. Pirogen akan dilepaskan ke dalam jaringan/darah dan akan difagositosis oleh makrofag. Seluruh sel ini selanjutnya mencerna hasil pemecahan bakteri dan melepaskan zat *interleukin-1* yang disebut juga *leukosit pirogen* atau *pirogen endogen* pada cairan tubuh. Saat *interleukin-1* mencapai hipotalamus akan segera mengaktifkan proses demam (Guyton and Hall, 2007).

Bahan penyusun matriks *patch* yang digunakan dalam percobaan ini adalah kitosan yang merupakan senyawa dengan rumus kimia poli 2-amino-2-dioksi-β-D-Glukosa yang dapat dihasilkan dengan proses hidrolisis kitin menggunakan basa kuat yang disebut deasetilasi. Kitosan sebagai biomaterial cocok untuk dikembangkan dan diaplikasikan pada banyak bidang, sebab kitosan bersifat *biocompatible* dan *biodegradable*. Selain itu hasil degradasi dari kitosan tidak berbahaya dan non-antigenik (tidak menyebabkan respon kekebalan pada organisme (Bailey dan David, 1987).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat gelas, mortir, stemper, cawan petri, timbangan analitik, batang pengaduk, kertas perkamen, sendok tanduk, oven, pipet tetes, lemari asam, kandang tikus, wadah untuk makanan tikus, wadah untuk minuman tikus, label, sekam, penutup kandang, timbangan hewan, *spuit*, gunting, kapas, plester, kasa, toples, *ear* termometer Activita ET Braun, *stopwatch*, *tissue*, serbet, sarung tangan, masker, mikroskop, *opti lab*, laptop, dan kaca objek.

Bahan

Ekstrak etanol Bawang merah (*Allium ascalonicum* L.), enhancer Span-80, matriks Kitosan, Propilen Glikol, akuades, parasetamol drop, pakan tikus, vaksin DPT-Hb, larutan *Wright stain*, buffer *Wright stain*, minyak emersi dan kloroform.

Pembuatan *patch* ekstrak etanol Bawang merah (*Allium ascalonicum* L.)

Pembuatan *patch* diawali dengan mengkalibrasi cawan petri dengan air untuk mengukur berapa kapasitas cawan petri. Timbang semua bahan sesuai formula pada tabel 1. dan larutan diukur menggunakan gelas ukur, kemudian *patch* dibuat dengan cara mengasamkan akuades dengan asam asetat kemudian taburkan kitosan ke atas larutan dan

biarkan mengembang hingga 24 jam. Kemudian tambahkan Span-80 dan ekstrak etanol Bawang merah di mortir kemudian aduk homogen dengan perlahan untuk menghindari aerasi dan *patch* tetap jernih. Setelah itu tambahkan Propilen glikol san aduk homogen. Tuang campuran ke dalam cawan petri kemudian masukkan ke dalam oven dengan suhu 37°C, suhu oven harus dijaga agar

lapisan film yang terbentuk tidak rusak, hingga larutan menguap dan terbentuk sediaan *patch* yang lentur, jernih, dan tanpa aerasi. Lapisan film yang telah terbentuk bila belum digunakan dapat disimpan terlebih dahulu pada desikator. Lembaran tipis *patch* dipotong dengan ukuran 2 cm x 2 cm. Komposisi formulasi *patch* ekstrak etanol bawang merah dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Komposisi formulasi *patch* ekstrak etanol bawang merah

Nama Bahan	Konsentrasi K(+) %	K(-) %	F 1(%)	F 2 (%)
Ekstrak etanol <i>Allium ascalonicum</i> L.	-	-	9 g	9 g
Kitosan	-	1 g (1,5%)	1 g (1,5%)	1 g (1,5%)
Asam asetat	-	1 ml	1 ml	1 ml
Span 80	-	-	-	1,6 g (2%)
Propilen glikol	-	-	0,75 ml (1,5%)	0,75 ml (1,5%)
Parasetamol	0,09 ml	-	-	-
Akuades	-	ad 80 ml	ad 80 ml	ad 80 ml

Rancangan Penelitian

Tikus diadaptasi terlebih dahulu dengan lingkungan baru selama 1 minggu, dan dipastikan tikus yang digunakan berjenis kelamin jantan dan dalam kondisi sehat. Selama masa adaptasi semua tikus diberi perlakuan sama seperti pemberian makan, pemberian minum dan bobot dari masing-masing tikus dijaga agar seragam dan tetap masuk dalam rentang rata-rata bobot tikus yang ditentukan. Perlakuan tersebut bertujuan untuk menghindari adanya kesalahan dalam perolehan data akibat variasi biologis dari tikus. Setelah diadaptasi, masing-masing tikus diukur temperatur tubuh dengan *ear thermometer*. kemudian tikus diinduksi dengan vaksin DPT-Hb secara *intraperitoneal*. Setelah diberi vaksin DPT-Hb diukur suhu tikus dengan menggunakan *ear thermometer* pada jam pertama, bertujuan untuk mengetahui pada menit beberapa tikus mulai timbul demam. Setelah satu jam diberi vaksin DPT-Hb, tikus diberikan perlakuan sesuai dengan kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol negatif tikus hanya diberikan *patch* kosong tanpa ekstrak dan tanpa enhancer, pada kelompok kontrol positif tikus diberikan sirup parasetamol, pada formula 1 diberi *patch* dengan matriks dan ekstrak tetapi tanpa enhancer, kemudian pada formula 2 diberi *patch* dengan matriks, enhancer dan dengan ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.).

Evaluasi Sediaan Patch

Evaluasi sediaan *patch* yaitu uji penampilan fisik meliputi uji kejernihan, ada tidaknya aerasi, tidak adanya keriput, halus tidaknya permukaan dan warna. Kemudian dilanjutkan dengan uji kadar air (*moisture content*), uji daya lipat, keseragaman berat dan ketebalan *patch*.

Uji Antipiretik

Hewan percobaan yang digunakan adalah 20 ekor tikus putih, masing-masing di ukur suhu telinga dengan *ear thermometer*. Tikus tersebut di bagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol negatif hanya diberi *patch* kosong tanpa ekstrak, kelompok kontrol positif diberi obat sediaan Parasetamol (Sanmol), kelompok perlakuan 1 (F1) diberi *patch* yang hanya berisi ekstrak etanol bawang merah tanpa tambahan *enhancer*, kelompok perlakuan 2 (F2) diberi *patch* ekstrak etanol bawang merah dengan *enhancer*. Selanjutnya diinduksi dengan vaksin DPT-Hb secara *intraperitoneal*. Setelah pemberian vaksin DPT-Hb diukur suhu telinga tiap 15 menit pada satu jam awal, setelah satu jam pemberian vaksin DPT-Hb kemudian tikus diberi perlakuan sesuai formula kelompok tikus. *Patch* tersebut dipasang dipunggung tikus yang telah dicukur setelah satu jam pemberian vaksin DPT-Hb. Ukur suhu tubuh tikus melalui telinga tiap 15 menit pada jam kedua setelah diberi vaksin DPT-Hb dan dilanjutkan pengukuran suhu tubuh tiap 30 menit pada jam ketiga.

Pengamatan Makrofag

Hewan coba dikorbankan untuk mengambil cairan *intraperitoneal* di sekitar usus tikus dengan cara di *euthanasi*, dimasukkan kedalam toples berisi kloroform. Pengambilan cairan *intraperitoneal* dilakukan dengan cara pemurnian yaitu menginjektikan akuades ± 5 ml kedalam *intraperitoneal* lalu tunggu ± 3-5 menit kemudian bedah tikus pada daerah perut dan ambil cairan *intraperitoneal* dengan *sputit* di sekitar dinding usus. Tiap tikus di replikasi hasil cairan *intraperitoneal* sebanyak 3 kali dan dibuat hapusan cairan *intraperitoneal* yang di beri pewarnaan *wright stain* dan buffer *wright stain*.

Hasil makrofaag diamati dengan mikroskop perbesaran 100x.

Analisis Data

Untuk melihat perbedaan penurunan temperatur dan jumlah makrofaag tikus antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dihitung dengan uji statistik *One Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan Uji Duncan 5% bila terdapat perbedaan bermakna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil evaluasi penampilan fisik sediaan *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) menunjukkan adanya perbedaan penampilan fisik pada warna sediaan. Pada formulasi kontrol negatif berwarna bening, sedangkan pada formula 1 (tanpa enhancer) dan formula 2 (dengan enhancer) memiliki kesamaan warna yaitu berwarna coklat kemerahan. Namun pada parameter kejernihan, aerasi, keriput dan tekstur menunjukkan tidak adanya perbedaan penampilan fisik karena ada atau tidaknya penambahan enhancer Span-80 tidak mempengaruhi penampilan fisik pada sediaan *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.).

Berdasarkan hasil perhitungan kadar air (*Moisture Content*), yang dilakukan dengan 3 kali replikasi. Hasil evaluasi *moisture content* pada *patch* kontrol negatif, Formula 1 (tanpa Enhancer) dan Formula 2 (dengan Enhancer) tidak terdapat perbedaan bermakna. *Patch* dengan nilai kadar air yang kecil akan membuat *patch* lebih stabil dan tidak mudah rapuh pada saat proses penyimpanan.

Uji evaluasi sediaan *patch* ekstrak etanol bawang merah diperoleh keseragaman berat *patch* dengan hasil rata-rata 0,2344 – 0,2545 mg, hasil keseragaman berat pada kelompok Formula 1 (Tanpa Enhancer Span-80) tidak berbeda bermakna dengan kelompok negatif namun berbeda bermakna dengan kelompok Formula 2 (dengan Enhancer Span-80). Ketebalan *patch* rata-rata 0,524 - 0,842 mm. Ketebalan ketebalan *patch* dipengaruhi oleh teknik penuangan larutan *patch* ke dalam cetakan. Ketebalan *patch* diukur pada 5 titik berbeda dengan menggunakan jangka sorong. Bobot *patch* berpengaruh pada kandungan bahan di dalamnya. Bila bobot *patch* berkurang dari bobot yang telah ditentukan, maka kemungkinan ada salah satu bahan yang beratnya berkurang. Bila salah satu bahan yang berkurang adalah bahan aktif maka akan berpengaruh pada jumlah bahan aktif pada uji penetrasi, sehingga keseragaman bobot perlu diperhatikan. Variasi kehilangan berat *patch* yang mengakibatkan pada perbedaan berat *patch* bisa diakibatkan karena metode penuangan ini menyebabkan kemungkinan larutan *patch* masih tidak rata tebalnya sehingga menyebabkan berat tiap sisi berbeda sehingga diperlukan *water pass* agar permukaan *patch* rata.

Uji evaluasi daya lipat menunjukkan semua formula *patch* yaitu kontrol negatif, Formula 1 dan Formula 2 menunjukkan hasil yang sama yaitu >300 kali. Hal tersebut menunjukkan semua formula masuk dalam standart ketahanan daya lipat yang mempengaruhi ketahanan dari *patch* dimana *patch* menjadi lebih elastis sehingga dapat meningkatkan kenyamanan dan tidak mengganggu aktifitas dari penggunaanya, selain itu juga dapat digunakan dalam jangka waktu yang lama karena *patch* tidak mudah sobek ketika digunakan, hal itu dapat mempengaruhi proses penetrasi obat menjadi lebih maksimal dan terkendali karena kondisi *patch* yang baik.

Hasil Uji Antipiretik

Hasil pengukuran temperatur pada tikus putih dapat dilihat pada tabel 1 dan gambar 1. Hasil yang di dapatkan pada *menit ke-0* kontrol negatif, kontrol positif, F1 (-E) dan F2 (E) tidak berbeda bermakna. *Menit ke-15* kontrol negatif, F2 (E), F1 (-E) tidak berbeda bermakna tetapi berbeda bermakna dengan kontrol positif. *Menit ke-30* kontrol negatif, F2 (E), F1 (-E) tidak berbeda bermakna tetapi berbeda bermakna dengan kontrol positif. *Menit ke-45* Kontrol negatif, F2 (E), F1 (-E) dan kontrol positif tidak berbeda bermakna. *Menit ke-60* kontrol negatif, F2 (E), F1 (-E) dan kontrol positif tidak berbeda bermakna. *Menit ke-75* F2 (E), kontrol positif, kontrol negatif dan F1 (-E) tidak berbeda bermakna. *Menit ke-90* kontrol negatif, F2 (E), F1 (-E) dan kontrol positif tidak berbeda bermakna. *Menit ke-105* kontrol positif, F2 (E) dan F1 (-E) tidak berbeda bermakna. F1 (-E) dan kontrol negatif tidak berbeda bermakna, sedangkan kontrol positif dan F2 (E) berbeda bermakna dengan kontrol negatif. *Menit ke-120* kontrol positif dan F2 (E) tidak berbeda bermakna. F1 (-E) dan kontrol negatif tidak berbeda bermakna, sedangkan kontrol positif dan F2 (E) berbeda bermakna dengan F1 (-E) dan kontrol negatif. *Menit ke-150* kontrol positif dan F2 (E) tidak berbeda bermakna. F1 (-E) dan kontrol negatif tidak berbeda bermakna, sedangkan kontrol positif dan F2 (E) berbeda bermakna, sedangkan kontrol positif dan F2 (E) berbeda bermakna dengan F1 (-E) dan kontrol negatif. *Menit ke-180* kontrol positif dan F2 (E) tidak berbeda bermakna, sedangkan F1 (-E) dan kontrol negatif tidak berbeda bermakna, sedangkan kontrol positif dan F2 (E) berbeda bermakna dengan F1 (-E) dan kontrol negatif. Penurunan suhu dimulai terlihat pada menit ke 105 dan jelas terlihat perbedaannya pada menit ke 120, karena pada kontrol positif dan pada Formula 2 (dengan enhancer) tidak terdapat perbedaan bermakna, kemudian pada hasil Formula 1 (tanpa enhancer) dan kontrol negatif tidak terdapat perbedaan bermakna. Hal tersebut menunjukkan penurunan suhu antara kontrol positif dan Formula 2 (dengan enhancer) sama dan lebih cepat dari pada kontrol negatif dan Formula 1 (tanpa enhancer). Sehingga dapat dibuktikan bahwa enhancer Span-80 memiliki

pengaruh dalam membantu meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit.

Hasil yang di dapatkan pada perubahan *T₀* ke *T₁₅* yaitu F1 (-E), F2 (E) dan kontrol negatif tidak berbeda bermakna, tetapi berbeda bermakna dengan kontrol positif. *T₁₅* ke *T₃₀* yaitu F2 (E), F1 (-E), kontrol positif dan kontrol negatif tidak berbeda bermakna. *T₃₀* ke *T₄₅* yaitu F2 (E), F1 (-E), kontrol positif dan kontrol negatif tidak berbeda bermakna. *T₄₅* ke *T₆₀* yaitu kontrol negatif, F1 (-E), kontrol positif dan F2 (E) tidak berbeda bermakna. *T₆₀* ke *T₇₅* yaitu kontrol negatif, F1 (-E) dan F2 (E) tidak berbeda bermakna, sedangkan F1 (-E), F2 (E) dan kontrol positif tidak berbeda bermakna, sedangkan kontrol negatif berbeda bermakna dengan kontrol positif. *T₇₅* ke *T₉₀* yaitu kontrol negatif dan F1 (-E) tidak berbeda bermakna, sedangkan F1 (-E), F2 (E) dan kontrol positif tidak berbeda bermakna, sedangkan F2 (E) dan kontrol positif berbeda bermakna dengan kontrol negatif. *T₉₀* ke *T₁₀₅* yaitu kontrol negatif, F1 (-E), kontrol positif dan F2 (E) tidak berbeda bermakna. *T₁₀₅* ke *T₁₂₀* yaitu kontrol negatif, F1 (-E), F2 (E) dan kontrol

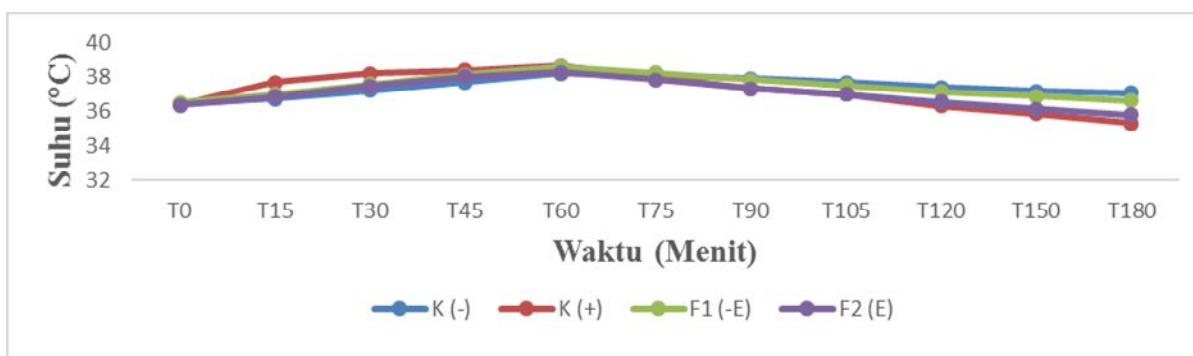
positif tidak berbeda bermakna. *T₁₂₀* ke *T₁₅₀* yaitu kontrol negatif, F1 (-E), F2 (E) dan kontrol positif tidak berbeda bermakna. *T₁₅₀* ke *T₁₈₀* yaitu kontrol negatif, F1 (-E) dan F2 (E) tidak berbeda bermakna, sedangkan F2 (E) dan kontrol positif tidak berbeda bermakna, sedangkan kontrol negatif dan F1 (E) berbeda bermakna dengan kontrol positif. Perbedaan temperatur mulai muncul pada *T₆₀* ke *T₇₅* yang menunjukkan kontrol negatif memiliki hasil penurunan yang sama dengan Formula 1 (tanpa Enhancer) sedangkan kontrol negatif memiliki kesamaan dengan Formula 2 (dengan Enhancer), tetapi Formula 1 (tanpa Enhancer) juga memiliki kesamaan dengan Formula 2 (dengan Enhancer). Hal tersebut menunjukkan bahwa Formula 1 (tanpa Enhancer) juga mempunyai kemampuan untuk menurunkan temperatur tikus mekipun hasil masih dibawah Formula 2 (dengan Enhancer) dan kontrol positif. Hasil perhitungan rata-rata temperatur tubuh tikus dan perubahan suhu dari menit ke menit dapat dilihat pada Tabel 2-3 dan gambar 1-2.

Tabel 2. Hasil perhitungan rata-rata temperatur tubuh tikus.

Waktu (menit ke-)	Temperatur tubuh tikus (rata-rata) ± SD setelah pemberian vaksin DPT-Hb 0,1 ml tiap kelompok perlakuan selama 180 menit (°C)			
	K (-)	K (+)	F1 (-E)	F2 (E)
0	36.42 ± 0.327 ^a	36.40 ± 0.212 ^a	36.50 ± 0.339 ^a	36.36 ± 0.304 ^a
15	36.72 ± 0.303 ^a	37.68 ± 0.576 ^b	36.98 ± 0.294 ^a	36.84 ± 0.364 ^a
30	37.20 ± 0.367 ^a	38.20 ± 0.452 ^b	37.60 ± 0.282 ^a	37.48 ± 0.363 ^a
45	37.70 ± 0.524 ^a	38.42 ± 0.697 ^a	38.14 ± 0.450 ^a	38.02 ± 0.443 ^a
60	38.20 ± 0.620 ^a	38.68 ± 1.035 ^a	38.64 ± 0.507 ^a	38.28 ± 0.481 ^a
75	38.12 ± 0.449 ^a	37.92 ± 0.605 ^a	38.26 ± 0.541 ^a	37.86 ± 0.517 ^a
90	37.92 ± 0.486 ^a	37.32 ± 0.687 ^a	37.84 ± 0.517 ^a	37.34 ± 0.439 ^a
105	37.70 ± 0.418 ^b	36.98 ± 0.544 ^a	37.52 ± 0.486 [*]	37.00 ± 0.412 ^a
120	37.40 ± 0.524 ^b	36.30 ± 0.122 ^a	37.12 ± 0.249 ^b	36.52 ± 0.511 ^a
150	37.18 ± 0.443 ^b	35.88 ± 0.164 ^a	36.86 ± 0.207 ^b	36.14 ± 0.545 ^a
180	37.06 ± 0.364 ^b	35.30 ± 0.254 ^a	36.62 ± 0.238 ^b	35.80 ± 0.583 ^a

Keterangan :

K (-) = Kontrol negatif ; K (+) = Kontrol positif F1 (-E) = Formula 1 tanpa Enhancer ; F2 (E) =Formula 2 dengan Enhancer
Data dengan superscript huruf yang berbeda menandakan signifikan bermakna



Gambar 1. Temperatur tubuh tikus (rata-rata) ± SD setelah pemberian vaksin DPT-Hb 0,1 ml tiap kelompok perlakuan selama 180 menit (°C)

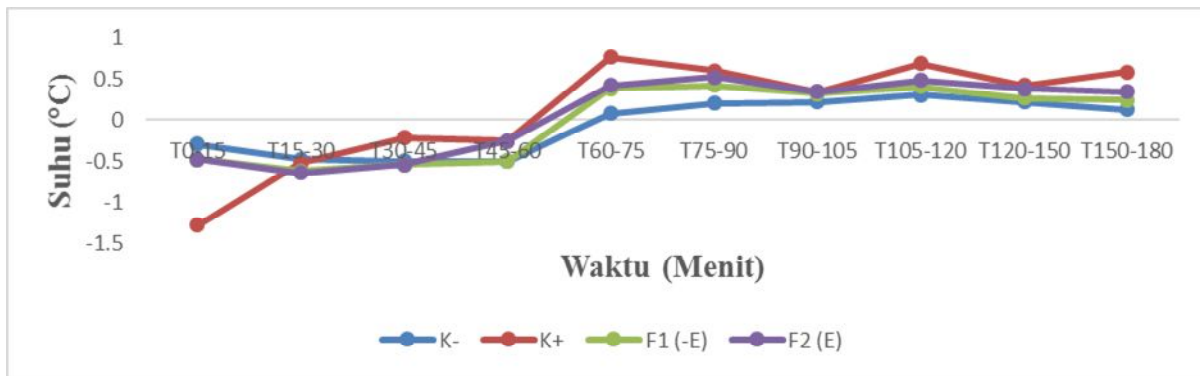
Keterangan :

K (-) = Kontrol negatif ; K (+) = Kontrol positif F1 (-E) = Formula 1 tanpa Enhancer ; F2 (E) =Formula 2 dengan Enhancer

Tabel 3. Hasil Perubahan Suhu Tikus tiap Menit ke Menit Pengamatan

Waktu (menit ke-hingga ke-)	Perubahan Temperatur tubuh tikus (rata-rata) ± SD dari menit ke menit tiap pengamatan			
	K (-)	K (+)	F1 (-E)	F2 (E)
0-15	-0.30 ± 0.16 ^b	-1.28 ± 0.60 ^a	-0.48 ± 0.26 ^b	-0.48 ± 0.16 ^b
15-30	-0.48 ± 0.30 ^a	-0.52 ± 0.55 ^a	-0.62 ± 0.24 ^a	-0.64 ± 0.15 ^a
30-45	-0.50 ± 0.23 ^a	-0.22 ± 0.30 ^a	-0.54 ± 0.33 ^a	-0.54 ± 0.29 ^a
45-60	-0.50 ± 0.25 ^a	-0.26 ± 0.46 ^a	-0.50 ± 0.16 ^a	-0.26 ± 0.13 ^a
60-75	0.08 ± 0.29 ^a	0.76 ± 0.70 ^b	0.38 ± 0.08 [*]	0.42 ± 0.08 [*]
75-90	0.20 ± 0.07 ^a	0.60 ± 0.25 ^b	0.42 ± 0.13 [*]	0.52 ± 0.15 ^b
90-105	0.22 ± 0.08 ^a	0.34 ± 0.30 ^a	0.32 ± 0.24 ^a	0.34 ± 0.11 ^a
105-120	0.30 ± 0.14 ^a	0.68 ± 0.51 ^a	0.40 ± 0.29 ^a	0.48 ± 0.16 ^a
120-150	0.22 ± 0.08 ^a	0.42 ± 0.18 ^a	0.26 ± 0.18 ^a	0.38 ± 0.13 ^a
150-180	0.12 ± 0.08 ^a	0.58 ± 0.28 ^b	0.24 ± 0.18 ^a	0.34 ± 0.13 [*]

Keterangan: K (-) = Kontrol negatif ; F1 (-E) = Formula 1 tanpa Enhancer ; F2 (E) =Formula 2 dengan Enhancer
 Data dengan supercript huruf yang berbeda menandakan sinifikan bermakna



Gambar 2. Perubahan Temperatur tubuh tikus (rata-rata) ± SD dari menit ke menit tiap pengamatan (-) = Kontrol negatif ; K (-) = Kontrol positif F1 (-E) = Formula 1 tanpa Enhancer ; F2 (E) =Formula 2 dengan Enhancer

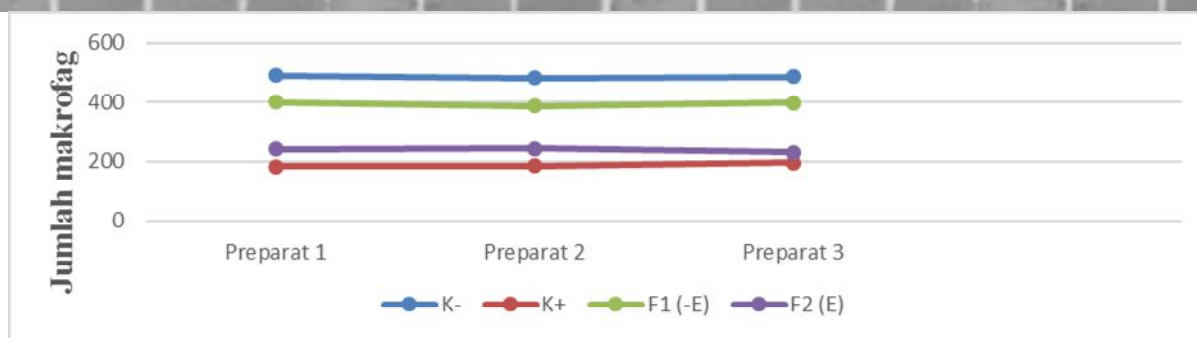
Hasil pengamatan makrofag dapat dilihat pada tabel 4 dan gambar 3-4. Hasil yang di dapatkan yaitu pada preparat 1,2 dan 3 hasil kontrol positif, Formula 2 (dengan enhancer), Formula 1 (tanpa enhancer) dan kontrol negatif berbeda bermakna. Hasil makrofag pada kontrol negatif yaitu 472.2 – 491, pada kontrol positif 182.6-195.2, pada Formula 1 (tanpa enhancer) 386.6 – 400, pada Formula 2 (dengan enhancer) 229,6 – 242.6. Hasil pengamatan makrofag dapat dilihat bahwa dari rentang terendah yaitu kontrol positif, kemudian Formula 2 (dengan enhancer), Formula 1 (tanpa enhancer), dan makrofag terbanyak pada kontrol negatif. Hal tersebut menunjukkan bahwa kontrol positif yaitu dengan

menggunakan paracetamol dapat menurunkan jumlah makrofag paling baik. Pada Formula 2 (dengan enhancer) juga dapat menurunkan jumlah makrofag tetapi tidak sebaik kontrol positif dengan paracetamol, hal ini menunjukkan bahwa enhancer Span-80 mampu meningkatkan penetrasi ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) kedalam kulit. Pada Formula 1 (tanpa enhancer) dapat menurunkan jumlah makrofag tetapi kemampuan penurunan dibawah Formula 2 yang diberi penambahan enhancer Span-80. Pada kontrol negatif jumlah makrofag yang didapat sangat banyak, hal tersebut menunjukkan kemampuan alami sistem imun dari tubuh.

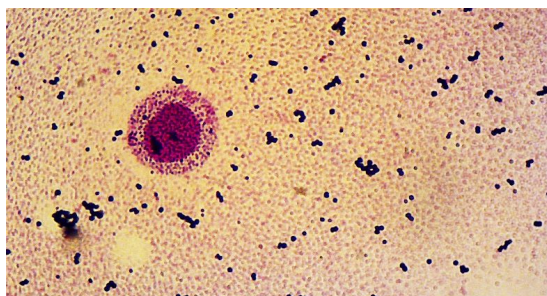
Tabel 4. Hasil uji pengaruh patch ekstrak etanol bawang merah pada jumlah makrofag

Preparat	K-	K+	F1 (-E)	F2 (E)
1	491 ± 6.96 ^d	182.6 ± 11.72 ^a	400 ± 11.42 ^c	240.8 ± 9.01 ^b
2	482.8 ± 22.79 ^d	183.2 ± 11.05 ^a	386.6 ± 16.20 ^c	242.6 ± 5.17 ^b
3	487.2 ± 9.15 ^d	195.2 ± 5.63 ^a	397.8 ± 9.88 ^c	229.6 ± 14.22 ^b

K (-) = Kontrol negatif ; K (-) = Kontrol positif F1 (-E) = Formula 1 tanpa Enhancer ; F2 (E) =Formula 2 dengan Enhancer
 Data dengan supercript huruf yang berbeda menandakan sinifikan bermakna



Gambar 3. Hasil uji pengaruh patch ekstrak etanol bawang merah pada jumlah makrofag (-) = Kontrol negatif ; K (-) = Kontrol positif F1 (-E) = Formula 1 tanpa Enhancer ; F2 (E) =Formula 2 dengan Enhancer



Gambar 5. Sel makrofag pada hapusan cairan intraperitoneal tikus Wistar jantan (mikroskop pembesaran100x)

KESIMPULAN

Sediaan *patch* ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) telah terbukti memiliki efek antipiretik berdasarkan hasil analisis statistik *patch* dengan enhancer tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif yang menggunakan parasetamol sebagai antipiretik. Sehingga ekstrak etanol bawang merah (*Allium ascalonicum* L.) mampu menurunkan demam dan dapat menurunkan jumlah makrofag meikuti penurunan suhu dari tikus putih. Telah terbukti penambahan enhancer Span-80 dapat membantu meningkatkan penetrasi obat kedalam kulit.

DAFTAR PUSTAKA

Amila, G., Rusnadi, R. dan Lukmayani, Y. 2008, Uji efek antipiretik jus jeruk nipis pada tikus putih galur sprague dawley sel kelamin, *Mimbar*, 24(1): 27-35.

Bailey, J.E. and David, F.O. 1987, *Biochemical Engineering Fundamentals*, McGraw-Hill Book Company, New York.

Guyton, A.C. and Hall, J.E. 2007, *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, ECG, Jakarta, pp. 453-456.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association, Washington D.C, 6: 580-584.

Saifuddin, A., Rahayu, V. dan Teruna H.Y. 2011, *Standarisasi Bahan Obat Alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta.

Soediby, S. dan Souvriyanti, E. 2006, Gambaran Presepsi Orang Tua tentang Penggunaan Antipiretik sebagai Obat Demam, *Sari Pediatri*, 8: 142-146.

Suwertayasa, I.P., Bodhy, W. dan Edy, H.J. 2013, Uji efek antipiretik ekstrak etanol daun tembelean (*Lantana camara* L.) pada tikus putih jantan galur wistar, *Jurnal Ilmiah Farmasi Universitas Sam Ratulangi*, 2(3): 45-49.

Tjay, T.H. dan Rahardja, K. 2007, *Obat-obat Penting*, Elex Media Komputindo, Jakarta, pp. 570-572.