

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Mellitus (DM)

##### 2.1.1 Pengertian DM

Diabetes melitus adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin yang progresif. Diabetes melitus berhubungan dengan risiko aterosklerosis dan merupakan predisposisi untuk terjadinya kelainan mikrovaskular seperti retinopati, nefropati dan neuropati. Penyakit diabetes melitus jika tidak dikelola dengan baik akan dapat mengakibatkan terjadinya berbagai komplikasi menahun, seperti penyakit serebrovaskular, penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah tungkai, gangguan pada mata, ginjal dan syaraf. Penyandang diabetes melitus mempunyai risiko 2 kali lebih besar untuk mengalami penyakit jantung koroner dan penyakit pembuluh darah otak, 5 kali lebih mudah menderita ulkus/gangren, 7 kali lebih mudah mengidap gagal ginjal terminal, dan 25 kali lebih mudah mengalami kebutaan akibat kerusakan retina daripada pasien non diabetes. Usaha untuk menyembuhkan kembali menjadi normal sangat sulit jika sudah terjadi komplikasi, karena kerusakan yang terjadi umumnya akan menetap. Usaha pencegahan diperlukan lebih dini untuk mengatasi komplikasi tersebut dan diharapkan akan sangat bermanfaat untuk menghindari terjadinya berbagai hal yang tidak menguntungkan (Eliana, 2015).

### 2.1.2 Etiologi dan Patofisiologi DM

Menurut ADA (2015), etiologi dari DM menentukan klasifikasi dari penyakit DM.

**Tabel 2.1.2 Klasifikasi DM berdasarkan etiologi (ADA, 2015)**

<b>1. Diabetes Mellitus Tipe 1</b>
Destruksi sel umumnya menjurus ke arah defisiensi insulin absolut
A. Melalui proses imunologik (Otoimunologik)
B. Idiopatik
<b>2. Diabetes Mellitus Tipe 2</b>
Bervariasi, mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin
<b>3. Diabetes Mellitus Tipe Lain</b>
A. Defek genetik fungsi sel :
• kromosom 12, HNF-1 (dahulu disebut MODY 3),
• kromosom 7, glukokinase (dahulu disebut MODY 2)
• kromosom 20, HNF-4 (dahulu disebut MODY 1)
• DNA mitokondria
B. Defek genetik kerja insulin
C. Penyakit eksokrin pankreas:
• Pankreatitis
• Trauma/Pankreatektomi
• Neoplasma
• Cistic Fibrosis
• Hemokromatosis
• Pankreatopati fibro kalkulus
D. Endokrinopati:
1. Akromegali
2. Sindroma Cushing
3. Feokromositoma
4. Hipertiroidisme
E. Diabetes karena obat/zat kimia: Glukokortikoid, hormon tiroid, asam nikotinat, pentamidin, vacor, tiazid, dilantin, interferon
F. Diabetes karena infeksi
G. Diabetes Imunologi (jarang)
H. Sidroma genetik lain: Sindroma Down, Klinefelter, Turner, Huntington, Chorea, Prader Willi
<b>4. Diabetes Mellitus Gestasional</b>
Diabetes mellitus yang muncul pada masa kehamilan, umumnya bersifat sementara, tetapi merupakan faktor risiko untuk DM Tipe 2
<b>5. Pra-diabetes:</b>
A. IFG (Impaired Fasting Glucose) = GPT (Glukosa Puasa Terganggu)
B. IGT (Impaired Glucose Tolerance) = TGT (Toleransi Glukosa Terganggu)

Pada kondisi puasa, 75% glukosa tubuh dibutuhkan oleh jaringan tubuh yang tidak tergantung insulin seperti otak dan jaringan *splanchnic* (hati dan saluran pencernaan). Sisa 25% metabolisme glukosa terjadi pada otot yang

dipengaruhi oleh insulin. Glukagon diproduksi oleh sel pankreas untuk melawan aksi dari insulin dan menstimulasi produksi glukosa oleh hati sehingga dapat mencegah hipoglikemia saat kondisi puasa (DeFronzo, 2009). Pada saat makan, proses pencernaan karbohidrat meningkatkan konsentrasi glukosa dalam plasma dan menstimulasi pelepasan insulin dari sel pankreas. Efek dari pelepasan insulin yaitu penekanan produksi glukosa oleh hati dan menstimulasi pemakaian glukosa oleh jaringan perifer. Sekitar 80-85% pemakaian glukosa pada jaringan perifer digunakan oleh otot dan sisanya dimetabolisme oleh adiposit (Dipiro *et al.*, 2011).

Pada penderita diabetes, produksi insulin terganggu sehingga tidak mampu mempertahankan keseimbangan toleransi tubuh secara normal. Gangguan produksi insulin tersebut dapat dikarenakan kelainan pada fungsi sel pankreas dan penurunan stimulus sekresi insulin pada hormon usus (Dipiro *et al.*, 2011). Selain gangguan produksi insulin, keadaan diabetes juga dipengaruhi resistensi insulin. Resistensi insulin berhubungan dengan jaringan adiposa visceral dan obesitas. Jaringan adiposa visceral yaitu sel lemak pada rongga perut, termasuk omental, mesentrik, retroperitoneal, dan jaringan adiposa perifer. Pada bagian tersebut, asam lemak dilepaskan dalam sirkulasi porta dan memasuki hati yang memicu produksi VLDL dan menurunkan sensitivitas insulin dalam jaringan perifer. Beberapa sitokin seperti TNF- $\alpha$ , interleukin 6, dan resistin yang diproduksi jaringan adiposa visceral juga mempengaruhi resistensi insulin (DeFronzo, 2009).

### 2.1.3 Penatalaksanaan DM

Tujuan terapi DM yaitu mengurangi resiko mikrovaskuler dan makrovaskuler, memperbaiki gejala, mengurangi angka kematian, serta meningkatkan kualitas hidup pasien (ADA, 2015).

**Tabel 2.1.3 Target Penatalaksanaan Diabetes (ADA, 2015)**

Parameter	Kadar yang diharapkan
Glukosa Darah Puasa	80-120mg/dl
Glukosa Plasma Puasa	90-130mg/dl
Glukosa Darah Saat Tidur	100-140mg/dl
Glukosa Plasma Saat Tidur	110-150mg/dl
Kadar Insulin	<7%
Kadar HbA1c	<7mg/dl
Kadar Kolesterol HDL	>45mg/dl (Pria) >55mg/dl (Wanita)
Kadar Trigliserida	<200mg/dl
Tekanan Darah	<130/80mmHg

Terapi yang dapat dilakukan yaitu pengaturan diet seimbang dalam hal karbohidrat (60-70%), protein (10-15%), dan lemak (20-25%). Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stress akut, dan kegiatan fisik dengan dasar pertimbangan berat badan ideal (Depkes, 2005). Selain diet, berolahraga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Olahraga yang disarankan yaitu CRIFE (*Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance Training*) dengan target sasaran 75-85% denyut nadi maksimal (220 – umur penderita), disesuaikan dengan kemampuan dan kondisi penderita. Beberapa contoh olahraga yang disarankan yaitu jalan atau lari pagi, bersepeda, berenang, dan lain sebagainya. Olahraga aerobik paling tidak dilakukan selama total 30-40 menit per hari didahului pemanasan 5-10 menit dan diakhiri pendinginan 5-10 menit. Olahraga akan memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh dan juga meningkatkan penggunaan glukosa (Depkes, 2005).

Secara farmakologi, terapi DM dapat menggunakan *insulin secretagogues*, *insulin sensitizers*, *insulin replacement*, dan obat golongan lain. *Insulin secretagogues* merupakan golongan obat yang memicu pengeluaran hormon insulin pada tubuh. Obat-obatan *insulin secretagogues* dapat dicontohkan seperti *Sulfonylurea* (Glipizide, Glimiperide, dan Glibenclamide) serta *Non-Sulfonylurea* (Nateglinide, Rapaglinide). *Insulin sensitizers* merupakan golongan obat yang meningkatkan sensitifitas hormon insulin terhadap reseptor insulin dalam tubuh. Obat-obatan *insulin sensitizers* dapat dicontohkan seperti *Thiazolidinediones* (Pioglitazone dan Rosiglitazone), *Biguanide* (Metformin), serta *DPP-IV Inhibitors* (Sitagliptin). *Insulin replacement* merupakan terapi pemberian insulin eksogen atau pemberian hormon dari luar ke dalam tubuh. Obat-obatan *insulin replacement* terklasifikasi berdasarkan onset kerjanya, meliputi: Sangat cepat (Lispro, Aspart dan Glulisine), cepat (Humulin R), sedang (Humulin N), serta lama (Glargine dan Detemir). Obat golongan lain memiliki mekanisme yang beragam namun berhubungan dengan pengendalian kontrol gula darah dalam tubuh. Contoh obat-obatan golongan lain tersebut yaitu acarbose dan miglitol (ADA, 2015).

## 2.2 Tanaman Tebu

### 2.2.1 Klasifikasi Tebu

Kingdom	: Plantae	Tribe	: Andropogoneae
Order	: Poales	Genus	: Saccharum
Famili	: Poaceae	Spesies	: <i>Saccharum officinarum</i>
Subfamili	: Panicoideae		(Singh <i>et al.</i> , 2015)

### 2.2.2 Habitat Tanaman Tebu

Tanaman tebu tumbuh didaerah tropika dan subtropika sampai batas garis isotherm 20°C yaitu antara 19° LU–35° LS. Kondisi tanah yang baik bagi tanaman tebu adalah yang tidak terlalu kering dan tidak terlalu basah, selain itu akar tanaman tebu sangat sensitif terhadap kekurangan udara dalam tanah sehingga pengairan dan drainase harus sangat diperhatikan. Dilihat dari jenis tanah, tanaman tebu dapat tumbuh baik pada berbagai jenis tanah seperti tanah alluvial, grumosol, latosol dan regusol dengan ketinggian antara 0 – 1400 m diatas permukaan laut. Akan tetapi lahan yang paling sesuai adalah kurang dari 500 m diatas permukaan laut. Sedangkan pada ketinggian > 1200 m diatas permukaan laut pertumbuhan tanaman relative lambat. Kemiringan lahan sebaiknya kurang dari 8%, meskipun pada kemiringan sampai 10% dapat juga digunakan untuk areal yang dilokalisir. Kondisi lahan terbaik untuk tebu adalah berlereng panjang, rata dan melandai sampai 2% apabila tanahnya ringan dan sampai 5 % apabila tanahnya lebih berat (Indrawanto *et al.*, 2010).

### 2.2.3 Morfologi Tanaman Tebu

Batang tanaman tebu berdiri lurus dan beruas-ruas yang dibatasi dengan buku-buku. Pada setiap buku terdapat mata tunas. Batang tanaman tebu berasal dari mata tunas yang berada dibawah tanah yang tumbuh keluar dan berkembang membentuk rumpun. Diameter batang antara 3-5 cm dengan tinggi batang antara 2-5 meter dan tidak bercabang. Akar tanaman tebu termasuk akar serabut tidak panjang yang tumbuh dari cincin tunas anakan. Pada fase pertumbuhan batang, terbentuk pula akar dibagian yang lebih atas akibat pemberian tanah sebagai tempat tumbuh. Daun tebu berbentuk busur panah

seperti pita, berseling kanan dan kiri, berpelelah seperti daun jagung dan tak bertangkai. Tulang daun sejajar, ditengah berlekuk. Tepi daun kadang-kadang bergelombang serta berbulu keras. Bunga tebu berupa malai dengan panjang antara 50-80 cm. Cabang bunga pada tahap pertama berupa karangan bunga dan pada tahap selanjutnya berupa tandan dengan dua bulir panjang 3-4 mm. Terdapat pula benangsari, putik dengan dua kepala putik dan bakal biji. Buah tebu seperti padi, memiliki satu biji dengan besar lembaga 1/3 panjang biji. Biji tebu dapat ditanam di kebun percobaan untuk mendapatkan jenis baru hasil persilangan yang lebih unggul (Indrawanto *et al.*, 2010).

#### **2.2.4 Kandungan Tanaman Tebu**

Kandungan pada tanaman tebu terbagi dalam beberapa bagian yang diantaranya lilin tebu, jus tebu (bagian batang), daun tebu, serta produk olahan tebu. Lilin tebu merupakan deposit bubuk kuning keputihan hingga gelap pada permukaan batang dan daun tebu. Lilin tebu berpotensi menggantikan lilin carnauba yang bernilai mahal. Lilin tebu digunakan secara komersial sebagai sumber dari lemak alkohol rantai panjang, asam, ester, aldehid, dan keton. Lilin tebu juga mengandung policosanol dan D-003 dengan beberapa steroid serta terpenoid. Policosanol merupakan campuran dari alifatik alkohol rantai panjang primer dengan rentang 2.5-80%. Octasocanol merupakan kandungan dominan dari policosanol dalam lilin tebu (Awika & Rooney, 2004). Komponen lain yaitu asam lemak alifatik rantai panjang. Campuran asam tersebut dikenal dengan istilah D-003 (Mas, 2004). Walaupun asam lemak dan lemak alkohol merupakan konstituen utama, namun kandungan steroid fitosterol dan terpenoid juga terkandung dalam lilin tebu (Georges *et al.*, 2006).

Jus tebu (*Sugarcane Juice*) yang biasa diambil dari tebu secara umum mengandung 70-75% air, 13-15% sukrosa, dan 10-15% serat. Analisa dengan HPLC-DAD atau *High-Performance Liquid Chromatography with Diode-Array Detection* menghasilkan data kandungan komponen fenolat seperti hidroksisinamat, asam sinapat, dan asam kafeat, disertai kandungan flavon seperti apigenin, luteolin, dan trisin (Maurício, 2006). Kandungan flavon seperti swertisin, tricin-7-O-neohesperosid-4'O-rhamnosid, tricin-7-O-metilglukoronat-4'O-rhamnosid, dan tricin-7-O-metilglukoronid juga teridentifikasi dalam jus tebu (Colombo et al., 2009).

Daun tebu mengandung berbagai polikosanol dan D-003 karena memiliki lapisan lilin tebu yang tebal. Daun tebu juga mengandung banyak senyawa fenolik seperti flavonoid. Mikrofraksinasi HPLC dari ekstrak etanol tebu mengandung diosmetin-8-C-glukosida, tricin-7-O-neohesperosid, vitexin, orientin, luteolin-8-C-ramnosil glukosida, dan tricin-4'-O-(erthroguaiacylglyceril)-eter (Singh et al., 2015).

Produk olahan tebu diantaranya adalah sirup penggilingan, gula coklat, molase, dan gula non-sentrifuga. Flavonoid glikosida, tricin-7-(2'-ramnosil)-galakturonid, orientin-7,3'-dimethylether, dan iso-orientin-7,3'-O-dimethyl ether juga terdeteksi dalam olahan tebu. Turunan senyawa fenol juga banyak terkandung dalam olahan tebu, seperti 1-metil-2-pirolidin, 2,3-butanediol, 4-hidroksibenzaldehid, benzil alkohol, siringaldehid, dimetilsulfoksid, dan benzofenon (Payet et al., 2006)

### 2.2.5 Tinjauan Farmakologi

Tanaman tebu mengandung banyak senyawa fitokimia termasuk senyawa fenolik, sterol tumbuhan, dan polikosanol. Senyawa fenol membantu pertahanan alami tumbuhan terhadap serangan hama maupun penyakit, sedangkan sterol tumbuhan dan polikosanol merupakan komponen dari lilin dan minyak tebu. Senyawa fitokimia terkenal dengan aktivitas antioksidan, penurunan kolesterol, dan keuntungan kesehatan lain (Singh, 2015). Beberapa penelitian menunjukkan tebu memiliki aktivitas farmakologi sebagai analgesik (Costa *et al.*, 1989), antihepatotoksik (Jin *et al.*, 1981), antihiperqlikemi (Arruzabala *et al.*, 1994 & Takahazhi *et al.*, 1985), diuretik (Ribeiro *et al.*, 1986 & Caceres *et al.*, 1987), pelepasan asetilkolin (Re *et al.*, 1999), efek antiinflamasi (Ledon *et al.*, 2003), efek antihiperkolesterolemia (Arruzabala *et al.*, 2000), dan aktivitas antitrombotik (Molina *et al.*, 2002 & Molina *et al.*, 2000).

Sebagai antidiabetes, tanaman tebu memiliki aktivitas hipoglikemik pada glikon A, B, C, D, dan E. Aktivitas lain dari tanaman Tebu juga diketahui sebagai hepatoprotektor, antioksidan, immunomodulator, antitrombosis, dan menjaga kesehatan jantung (Subramoniam, 2016). Tanaman tebu memiliki potensi penghambatan enzim yang berkaitan dengan diabetes mellitus tipe 2, *yeast alpha glucosidase* (Ranilla *et al.*, 2008). Penelitian secara *invivo* menjelaskan bahwa kandungan sakarin dalam tanaman tebu dapat menurunkan kadar gula darah dengan mekanisme induksi reflek pelepasan insulin yang dimediasi oleh *nervus gustatory*, meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas, menghambat degradasi insulin dengan menghambat aktivitas insulinase, merusak sel alpha yang memproduksi glukagon dan mengganggu proses pemecahan gula di hati (Thompson dan Mayer, 1959).

## 2.3 Sediaan Transdermal *Patch*

### 2.3.1 Pengertian Transdermal *Patch*

Transdermal *patch* atau penghantaran transdermal merupakan sediaan obat dimana zat aktif berdifusi menembus lapisan kulit menuju sirkulasi sistemik untuk menghasilkan respon terapeutik (Brown et al., 2006). Menurut Nawazish et al. (2013), transdermal *patch* atau *skin patch* merupakan medikasi adhesif (pengobatan melalui penempelan) yang diletakkan diatas kulit untuk menghantarkan dosis spesifik dari suatu medikasi yang menembus lapisan kulit menuju aliran darah.

### 2.3.2 Keuntungan dan Kerugian *Patch*

Penggunaan sediaan *Patch* memiliki keuntungan yaitu baik digunakan untuk obat-obatan yang memiliki waktu paruh pendek, memiliki analogi seperti infus IV, tidak mengalami metabolisme lintas pertama, mengurangi efek samping obat, mengurangi dosis pemberian obat, mengikuti kinetika obat orde nol, dapat diaplikasikan secara individu atau digunakan sendiri oleh pasien, serta meningkatkan kepatuhan pasien. Kerugian dari penggunaan sediaan *Patch* yaitu kemungkinan adanya reaksi alergi dari bahan pelekat *patch*, kemungkinan adanya iritasi lokal, berpotensi disalahgunakan atau penggunaan yang salah, dipengaruhi faktor temperatur, serta memiliki sifat fisik dan kimiawi yang poten dan sesuai untuk penggunaan transdermal (Cox et al., 2008)

### 2.3.3 Mekanisme Kerja Transdermal *Patch*

Transdermal *patch* memiliki mekanisme penghantaran obat dengan menembus lapisan kulit. Jalur penembusan obat secara transdermal dapat

terjadi melalui saluran keringat, folikel rambut, dan kelenjar sebaceous atau secara langsung menembus stratum korneum (Nawazish et al., 2013). Menurut Bathe dan Kapoor (2015), mekanisme penembusan obat secara transdermal dapat digolongkan kedalam tiga rute. Kategori rute penembusan obat melalui kulit yaitu (Bathe dan Kapoor, 2015):

A) Rute Transfolikuler

Rute transfolikuler memiliki mekanisme difusi melalui folikel rambut dan saluran keringat. Rute transfolikuler merupakan rute penembusan obat terpendek untuk mencapai sirkulasi sistemik yang membutuhkan area luas untuk berdifusi. Saluran folikuler merupakan kanal yang berkesinambungan melalui stratum korneum untuk menghantarkan obat, namun beragam faktor seperti sekresi, jumlah dan isi kelenjar mempengaruhi penghantaran obat pada rute tersebut. Transfolikuler atau rute trans *appendageal* hanya sebatas 0.1% dari seluruh permukaan kulit dan memiliki kontribusi yang kecil terhadap penghantaran obat.

B) Rute Transeluler

Rute transeluler memiliki mekanisme difusi melalui keratinosit dan *lipid lamellae*. Korneosit memiliki banyak keratin yang terhidrasi sehingga membuatnya menjadi jalur hidrofilik. Korneosit yang juga dikelilingi lipid menyebabkan obat memerlukan tahapan partisi dan difusi untuk melaluinya. Rute transeluler merupakan rute yang banyak digunakan untuk sistem transdermal.

### C) Rute Interseluler

Rute Interseluler memiliki mekanisme difusi melalui *lipid lamellae*. Difusi terjadi dengan menembus *lipid bilayer* antar sel. Pada rute interseluler, molekul tertinggal pada *lipid bilayer* dan mengalir mengitari keratinosit menuju dermis. Kebanyakan molekul obat lebih mudah larut pada lipid dibandingkan protein sehingga rute penembusan *lipid bilayer* (interseluler) merupakan rute yang paling umum digunakan dibanding penembusan protein keratinosit (Transeluler).

#### 2.3.4 Karakteristik *Patch*

Suatu sistem yang menghantarkan obat melalui kulit termasuk sediaan *patch* harus memiliki kandungan dengan karakteristik koefisien partisi yang sesuai, memiliki masa molekuler yang rendah ( $<500\text{Da}$ ), dan memiliki dosis efektif yang rendah (dalam rentang miligram) (Bathe dan Kapoor, 2015). Menurut Walters (2009), sediaan *patch* memiliki karakteristik laju pelepasan obat orde satu atau orde nol, kemampuan difusi melalui stratum korneum dan epidermis, laju balik konstan (menentukan prediksi koefisien partisi), dan laju klirens plasma yang konstan. Karakteristik lain yang perlu diperhatikan yaitu sifat polaritas, kapabilitas ikatan hidrogen, dan efek potensial penghantar (Walters, 2009)

#### 2.3.5 Komponen Transdermal *Patch*

Komponen dasar dari sediaan *patch* adalah matriks polimer atau reservoir obat, zat aktif, peningkat permeasi, pelekat tekanan sensitif (*pressure sensitive*

*adhesive*), laminasi *backing*, *release liner*, dan zat tambahan tertentu seperti *plasticizers* dan pelarut (Aggarwal, 2009)

#### A) Matriks Polimer

Polimer merupakan bahan tambahan utama untuk sediaan transdermal. Penghantaran sediaan transdermal merupakan sediaan yang terfabrikasi dengan lapisan-lapisan laminasi polimer, dimana reservoir obat atau obat dengan matriks polimer tersusun berlapis antara dua lapisan polimer. Lapisan terluar merupakan lapisan *backing* yang mencegah hilangnya obat melewati permukaan *backing* dan lapisan dalam merupakan lapisan yang berfungsi sebagai pelekat atau membran pengontrol laju pelepasan obat (Nawazish *et al.*, 2013).

#### B) Obat

Hal yang paling utama dalam sediaan transdermal *patch* yaitu zat aktif atau obat harus memiliki karakteristik fisikokimia dan farmakokinetik yang sesuai (Nawazish *et al.*, 2013).

#### C) Peningkat Permeasi

Peningkatan permeabilitas dari stratum korneum digunakan untuk meningkatkan level terapeutik obat yang berinteraksi dengan komponen stratum korneum seperti protein dan lipid. Peningkatan absorpsi dari obat lipofilik disebabkan adanya komponen lipid yang meluluh pada epidermis karena terkena senyawa peningkat penetrasi. Luluhnya komponen lipid menyebabkan peningkatan kondisi kulit menjadi lebih basah dan meningkatkan mekanisme transepidermal

serta transfolikuler. Sifat kelarutan dari senyawa peningkat penetrasi mempengaruhi permeasi dari obat hidrofilik (Parivesh *et al.*, 2010)

D) Pelekat Tekanan Sensitif

Pelekat Tekanan Sensitif atau *Pressure Sensitive Adhesive (PSA)* menjaga kontak antara *patch* dan permukaan kulit. *Patch* sebaiknya dapat melekat tidak melebihi penekanan jari, dapat melekat dengan cepat, dan tahan lama (Nawazish *et al.*, 2013)

E) Laminasi *Backing*

Fungsi utama dari laminasi *backing* yaitu melindungi sediaan dari interaksi terhadap permukaan luar *patch*. Lapisan *backing* harus tahan terhadap senyawa kimia dan kompatibel dengan bahan lain karena senyawa yang tidak kompatibel dapat menyebabkan kebocoran atau difusi bahan lain menembus lapisan pelindung *patch*. Laminasi juga harus elastis, fleksibel, dan kuat (Nawazish *et al.*, 2013).

F) *Release Liner*

Selama penyimpanan, *release liner* berfungsi untuk menjaga obat agar tidak termigrasi menuju lapisan pelekat dan terkontaminasi. *Release liner* lebih dikaitkan sebagai bahan pengemas dibandingkan sebagai bahan pembentuk sediaan (Nawazish *et al.*, 2013)

G) Zat Tambahan Lain

Beberapa pelarut seperti kloroform, metanol, aseton, dan diklorometan digunakan sebagai reservoir obat. Penambahan *Plasticizers* seperti dibutilftalat, trietilsitrat, polietilen glikol, dan

propilen glikol untuk melapisi sediaan transdermal *patch* (Nawazish *et al.*, 2013).

### 2.3.6 Optimalisasi Penetrasi *Patch*

Penggunaan transdermal *patch* seringkali terhalang oleh tingkat permeasi suatu obat sehingga dibutuhkan optimalisasi penetrasi sediaan yang salah satunya dengan menggunakan peningkatan permeasi (*permeation enhancer*). Beberapa peningkatan permeasi diklasifikasikan menurut tabel 2.3.6 sebagai berikut (Parivesh *et al.*, 2010):

**Tabel 2.3.6 Klasifikasi Peningkat Permeasi**

<b>Golongan Peningkat Permeasi</b>	<b>Contoh</b>
Terpena (minyak esensial)	Nerodilol, Menthol, Cineol, Limonene, Carvone
Pirolidon	N-Metil-2-pirolidon (NMP), Azone
Asam lemak dan ester	Asam oleat, Asam linoleat, Asam laurat, Asam Kaprat
Sulfoksida dan senyawa terkait	Dimetil Sulfoksida (DMSO), Dimetil Formamida
Alkohol, Glikol, dan Gliserida	Etanol, Propilen glikol, Oktil Alkohol
Golongan lain	Fosfolipid, Siklodekstrin, Turunan Asam Amino, Enzim

Metode peningkatan penetrasi dapat dilakukan dengan berbagai cara yang diantaranya adalah (Bathe dan Kapoor, 2015):

- *Drug / Pro-Drug* dimana bentuk *pro-drug* atau metabolit obat seringkali memiliki tingkat penetrasi yang lebih baik dibanding zat aktif obat tersebut. Tingkat penetrasi metabolit obat yang baik dipengaruhi oleh koefisien partisinya yang lebih sesuai dalam menembus stratum korneum
- Sistem eutektik yang merupakan campuran senyawa kimia atau beberapa elemen dalam satu bentuk yang memadat pada suhu yang rendah dibanding bentuk lainnya. Bahan obat yang memiliki titik lebur yang

rendah memiliki tingkat kelarutan yang baik, termasuk pada lapisan lipid kulit.

- Liposom yang merupakan partikel koloid yang terkonsentrasi menjadi lapisan bimolekuler sehingga mampu meng-enkapsulasi obat. Dengan enkapsulasi liposom, obat dapat dihantarkan menembus kulit dengan mudah.
- Fitosom yang merupakan pengembangan dari produk herbal konvensional dengan mengikat komponen ekstrak tanaman herbal dengan fosfatidilkolin (fosfolipid) sehingga dapat dihasilkan produk yang mempunyai tingkat penetrasi yang lebih baik daripada ekstrak herbal konvensional.
- *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) yang membantu hidrasi kulit sehingga meningkatkan potensi permeasi obat. Hidrasi kulit terjadi karena lapisan film oklusif dari SLN yang kontak dengan lapisan kulit
- Iontoforesis yang menggunakan energi listrik rendah secara langsung pada area kulit maupun secara tidak langsung pada sediaan obat.
- Elektroporasi yang menggunakan energi listrik yang lebih tinggi dibandingkan iontoforesis sehingga menginduksi penetrasi melalui pori-pori kulit.
- Sonoforesis dan fonoforesis yang menggunakan energi ultrasonik secara simultan maupun sebelum terapi transdermal
- Radiasi laser dan gelombang fotomekanik yang menyebabkan lapisan stratum korneum pada kulit mengalami ablasi tanpa merusak lapisan epidermis sehingga bahan obat lebih mudah terpenetrasi.

- Frekuensi radio yang menyebabkan induksi panas pada kanal mikro dalam membran sehingga dapat mengontrol laju pelepasan obat.
- Magnetoforesis yang memberikan gaya dorong pada proses difusi dari bahan diamagnetik sehingga lebih mudah menembus kulit.
- Jarum mikro dengan panjang 50-110 mikrometer sehingga obat terpenetrasi seperti rute subkutan dan obat dapat menembus kulit dengan mudah
- Abrasi kulit yang menghilangkan lapisan atas dari kulit secara langsung sehingga penghalang penetrasi obat dapat berkurang
- Injeksi tanpa jarum dengan cara menembakkan larutan atau partikel padatan dengan kecepatan supersonik menembus lapisan kulit.
- Penekanan yang merupakan metode *non-invasive* dan biasa digunakan dengan kekuatan 25kPa sehingga membantu penetrasi bahan obat menembus kulit.

### 2.3.7 Pemilihan Fitosom

Menurut Jain *et al.* (2010), konstituen bioaktif yang berasal dari tanaman seringkali bersifat hidrofilik sehingga sulit menembus membran sel dalam kulit. Fitosom terbuat dari kompleks fosfatidilkolin dimana fosfatidil bersifat lipofilik dan kolin bersifat hidrofilik. Konstituen bioaktif dari tanaman dapat berikatan pada bagian kolin yang bersifat hidrofilik sehingga memberikan stabilitas yang lebih baik (Gandhi *et al.*, 2012).

Keuntungan dan kerugian penggunaan fitosom antara lain (Gandhi *et al.*, 2012):

- Meningkatkan absorpsi konstituen bioaktif sehingga memberikan efek yang lebih baik
- Komponen fosfatidilkolin memiliki fungsi lain sebagai penutrisi kulit sehingga menunjang sediaan transdermal
- Ikatan antara fosfatidilkolin dan konstituen fitokimia membentuk kompleks yang memiliki profil stabilitas yang baik
- Enkapsulasi fitosom pada konstituen fitokimia menyebabkan bahan bioaktif terjaga dari degradasi akibat enzim maupun bakteri
- Fitosom bersifat biokompatibel dan aman digunakan sebagai sistem penghantar obat
- Fitosom memiliki kerugian yaitu dapat mengeliminasi senyawa bioaktif dengan cepat

### 2.3.8 Pemilihan Polimer

Desain dan pemilihan polimer harus memenuhi kriteria fabrikasi dari keefektifan sediaan transdermal *patch*. Permasalahan utama dari desain polimer matriks tidak hanya pada profil pelepasan, namun juga pada keseimbangan adhesi dan kohesi, fisikokimia, kompatibilitas, serta stabilitas dengan komponen obat lain dalam sediaan maupun dengan permukaan kulit. Polimer pada sistem transdermal dapat dibagi kedalam beberapa kelompok, yaitu (Nawazish *et al.*, 2013):

- Polimer natural meliputi: turunan selulosa, zein, gelatin, *shellac*, lilin, *gums*, karet natural, kitosan, dan sebagainya.
- Elastomer sintesis meliputi: polibutadin, karet hidrin, poliisobutilen, karet silikon, nitril, akrilonitril, neoprena, karet butil, dan sebagainya.

- Polimer sintesis meliputi: polivinil alkohol, polivinilklorida, polietilen, polipropilen, poliakrilat, poliamida, poliurea, polivinilpirolidon, polimetilen, dan sebagainya.
- Polimer *cross linked* meliputi: polietilen glikol, eudragit, etil selulosa, dan hidroksipropilmetilselulosa (HPMC).
- Polimer lain meliputi: EVA dan poliuretan

### 2.3.9 Evaluasi Sediaan *Patch*

#### A) Ketebalan (Lewis et al., 2006)

Ketebalan transdermal *patch* ditentukan dengan mikroskop *travelling*, jangka sorong, atau mikrometer skrup pada beberapa titik film

#### B) Keseragaman Bobot (Samanta et al., 2003)

Keseragaman bobot ditimbang dengan mengambil 10 *patch* secara acak dan dihitung bobotnya. Hasil penimbangan tidak boleh memiliki simpang deviasi yang berbeda secara signifikan

#### C) Penentuan Kadar Obat (Costa et al., 2007)

Penentuan kadar obat ditentukan dari pelarutan area kecil dari film (1 cm<sup>2</sup>) pada pelarut dan volume yang sesuai. Area yang dilarutkan ditimbang sebelum dilarutkan. Film yang terlarut dikocok selama 24 jam dalam inkubator pengocok bersamaan dengan sonikasi dan filtrasi.

#### D) Keseragaman Kadar Obat (Nawazish et al., 2013)

10 film *patch* dianalisa kadarnya diikuti 20 film *patch* jika 10 film pertama tidak sesuai standar. Standar kadar obat sebesar >85% dan < 115% (RSD < 6 %)

E) Kadar Kelembaban (Bagyalakshmi et al, 2007)

Bobot tiap film ditimbang dan disimpan pada desikator yang mengandung kalsium klorida pada suhu ruang selama 24 jam. Film ditimbang kembali dan dihitung persen kelembaban sesuai rumus:

$$\% \text{ kelembaban} = \frac{(\text{Bobot awal} - \text{Bobot akhir})}{\text{Bobot akhir}} \times 100$$

F) Kerataan (Nawazish et al., 2013)

Satu strip film dipotong pada bagian tengah dan dua dari tiap tepi *patch*.

Panjang dari tiap strip dihitung menurut rumus:

$$\% \text{konstriksi} = \frac{\text{Panjang awal} - \text{Panjang akhir}}{\text{Panjang awal}} \times 100$$

G) Keregangan (Khan et al., 2000)

Film diapit oleh plat besi dimana salah satu ujung difiksasi dan ujung yang lain merupakan ujung yang dapat bergerak. Film diberikan beban tertentu hingga tertarik. Beban ditambah hingga film robek. Keregangan dihitung

dengan rumus:  $\frac{F}{ab(1+\epsilon)}$  dimana F adalah gaya, a adalah lebar film, b adalah ketebalan film, L adalah panjang film, dan l adalah elongasi film.

H) Ketahanan Lipatan (Ubaidulla et al., 2007)

Kapasitas film dalam menerima lipatan ditentukan dengan melipat film pada tempat yang sama hingga film putus. Banyaknya lipatan yang dapat diterima film hingga putus merupakan nilai ketahanan lipatan

I) Kekuatan lekat (Minghetti et al., 2004)

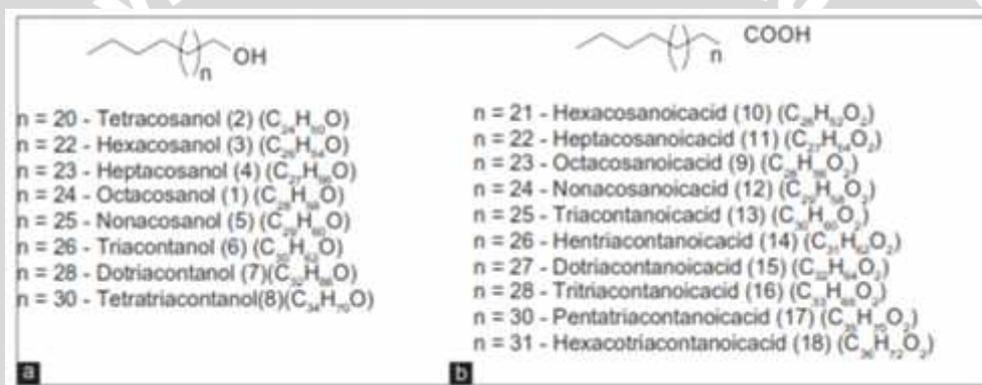
Daya lekat *patch* dianalisa dengan PSA yang menjelaskan kapasitas adhesif dari ikatan pada permukaan dengan aplikasi tekanan ringan.

## 2.4 Bahan Pembuatan Transdermal Patch

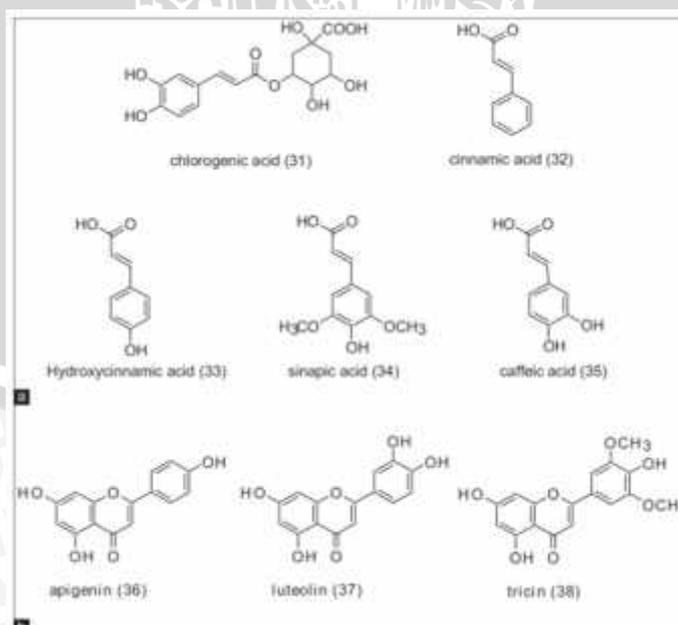
### 2.4.1 Fitosom Ekstrak Tebu

#### A) Ekstrak Tebu

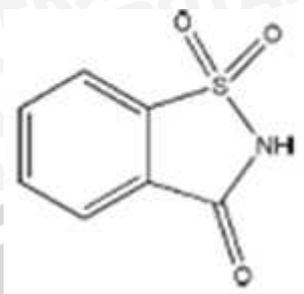
Kandungan pada ekstrak tebu diantaranya adalah lemak alkohol rantai panjang dan asam lemak jenuh rantai panjang. Selain itu, didalam ekstrak tebu juga terkandung senyawa fenolik (Singh *et al.*, 2015). Menurut Thompson dan Mayer (1959), ekstrak tebu juga mengandung sakarin yang memiliki peran utama dalam terapi penyakit diabete mellitus.



Gambar 2.4.1.A.1 Struktur Lemak Alkohol dan Asam Lemak Jenuh Rantai Panjang Ekstrak Tebu (Singh *et al.*, 2015)



Gambar 2.4.1.A.2 Struktur Senyawa Fenolik Ekstrak Tebu (Singh *et al.*, 2015)



**Gambar 2.4.1.A.3 Struktur Senyawa Sakarin (Rowe et al., 2009)**

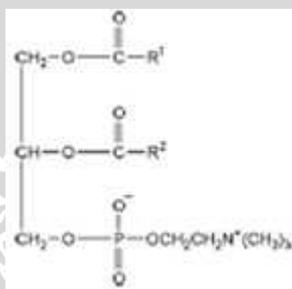
Senyawa sakarin memiliki fungsi sebagai bahan pemanis buatan yang memiliki tingkat rasa manis 300-600 kali dari sukrosa (Rowe et al., 2009). Pemanis merupakan pemicu meningkatnya kadar gula dalam darah. Namun kandungan ekstrak tebu yang bersifat *Multicomound* atau memiliki banyak kandungan justru dapat menurunkan kadar gula dalam darah dengan mekanisme yang belum diketahui sehingga sakarin sintesis tidak mampu digunakan sebagai antidiabetes (Subramoniam, 2016). Menurut Santoso (2011), pada pembuatan gula, tebu diolah dengan pemanasan hingga 900°C dimana senyawa sakarin dapat terdekomposisi pada suhu lebih dari 125°C (Rowe et al., 2009). Hal tersebut menyebabkan gula komersial tidak mampu digunakan sebagai antidiabetes meskipun memiliki sumber tanaman tebu.

Menurut Subramoniam (2016), Ranilla et al. (2008), Singh et al. (2014), serta Thompson dan Mayer (1959), ekstrak tebu dapat bekerja sebagai antidiabetes dengan bekerja pada glikon A, B, C, D, dan E, enzim yeast alpha glucosidase, menstimulasi penyerapan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi dari enzim yang membatasi kecepatan metabolisme tubuh, menstimulasi pelepasan insulin, meningkatkan pelepasan insulin oleh pankreas yang dimediasi oleh nervus gustatori, menghambat degradasi insulin dengan menghambat

kerja aktivitas insulinase, berefek toksik terhadap sel alpha pankreas sehingga menurunkan produksi glukagon, mengurangi efek epinefrin dan glukagon pada reseptornya, mengganggu proses glukoneogenesis di hati, serta menghambat pemecahan gula di hati dengan menghambat aktivitas glucose-6-phosphatase.

### B) Lesitin Kedelai

Struktur kimia:



Gambar 2.4.1.B Struktur kimia Lesitin

Nama kimia	: Lechitin atau 1,2-diacyl-sn-glycero-3-phosphocholine
Rumus kimia	: R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> - -Phosphatidylcholine
Berat molekul	: -
Sinonim	: E322, soybean phosphatides, soybean lechitin, soybean phospholipids, vegetable lechitin
Fungsi	: Emolient, pengemulsi, agen solubilisasi
Pemerian	: Semi larutan viskus hingga serbuk tergantung jumlah asam lemak bebas yang dikandung. Berwarna coklat hingga kuning terang tergantung tingkat <i>bleaching</i> dan kemurnian. Tidak berbau

atau seperti kacang-kacangan seperti minyak kedelai

Kelarutan : larut dalam senyawa alifatik dan aromatik hidrokarbon, hidrokarbon halogenasi, minyak mineral, dan asam lemak. Praktis tidak larut dalam minyak sayur dan minyak hewan dingin, pelarut polar, dan air.

Titik didih : -

Titik nyala : -

Titik leleh : -

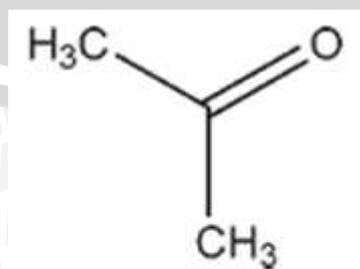
Stabilitas : terdekomposisi pada pH ekstrim, higroskopis, mudah terdegradasi mikrobiologi. Terpisah pada penyimpanan dibawah 10°C, dan terdegradasi pada suhu 160-180°C

Inkompatibilitas : inkompatibel dengan esterase hidrolisis

Penyimpanan : disimpan pada suhu ruang, tertutup dengan baik, terhindar dari cahaya dan oksidasi.

### C) Aseton (Rowe *et al.*, 2009)

Struktur kimia:

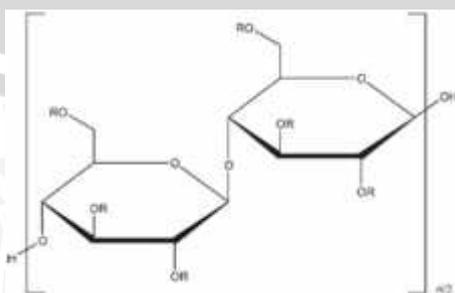


Gambar 2.4.1.C Struktur kimia Aseton

Nama kimia	: 2-propanon
Rumus kimia	: $C_3H_6O$
Berat molekul	: 58.08
Sinonim	: Acetonum, dimethylformaldehyde, dimethyl ketone; -ketopropane, pyroacetic ether
Fungsi	: pelarut
Pemerian	: cairan jernih tidak berwarna, volatil, mudah terbakar, berbau dan berasa manis
Kelarutan	: larut dalam air, mudah larut dalam etanol (95%)
Titik didih	: $56.2\text{ }^{\circ}\text{C}$
Titik nyala	: $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$
Titik leleh	: $94.3\text{ }^{\circ}\text{C}$
Stabilitas	: stabil dalam penyimpanan tepat
Inkompatibilitas	: oksidator, pelarut terklorinasi, sulfur diklorida, kalium <i>t</i> -butoksida, heksakloromelamin, iodin
Penyimpanan	: sejuk, kering, ventilasi baik dan tidak terkena cahaya matahari langsung.

#### 2.4.2 HPMC (Rowe *et al.*, 2009)

Struktur Kimia :



Gambar 2.4.2 Struktur Kimia HPMC

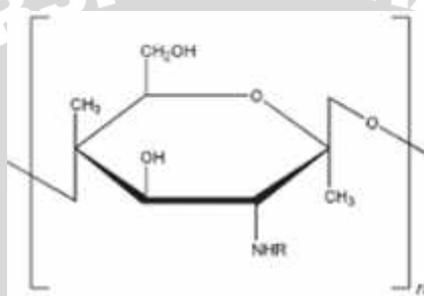
Nama kimia	: Cellulose hydroxypropyl methyl ether
Rumus kimia	: R-hypromellose-R
Berat molekul	: 10.000 - 1.500.000
Sinonim	: Benecel MHPC, E464, hydroxypropyl methylcellulose, HPMC, hypromellose, Methocel, methylcellulose propylene glycol ether, methyl hydroxypropylcellulose, metolose, MHPC, Pharmacoat, tylopur, tylose MO
Fungsi	: Materi bioadhesif, penyalut, pengontrol pelepasan, pendispersi, peningkat disolusi, pengemulsi, penstabil emulsi, pengembang pelepasan, pembentuk film, penyabun, pengoptimal granulasi, pemodifikasi pelepasan, mukoadhesif, pelarut, penstabil, pensuspensi, pengikat tablet, penebal, peningkat viskositas.
Pemerian	: Tidak berbau dan tidak berasa, putih atau putih krem fibrus maupun bubuk granul.
Kelarutan	: larut pada air dingin, membentuk larutan koloid viskus, praktis tidak larut pada air panas, kloroform, etanol 95%, dan eter, namun larut pada campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, serta campuran air dan alkohol.
Titik didih	: -
Titik lebur	: coklat pada 190-200°C, chars pada 225-230°C
Stabilitas	: stabil dalam penyimpanan tepat, dapat bersifat higroskopis setelah pengeringan.

**Inkompatibilitas** : inkompatibel dengan pengoksidasi kuat, tidak dapat membentuk kompleks dengan garam metalik atau ionik organik untuk membentuk endapan tak terlarut.

**Penyimpanan** : sejuk, kering, dan tertutup dengan baik.

#### 2.4.3 Kitosan (Rowe *et al.*, 2009)

**Struktur Kimia** :



**Gambar 2.4.3 Struktur Kimia Kitosan**

**Nama kimia** : Poly- -(1,4)-2-Amino-2-deoxy-D-glucose

**Rumus kimia** : R=H atau COCH<sub>3</sub>

**Berat molekul** : 10.000 - 1.000.000

**Sinonim** : 2-Amino-2-deoxy-(1,4)- -D-glucopyranan, Chitosani hydrochloridum, deacetylated chitin, deacetylchitin, -1,4-poly-D-glucosamine, poly-D-glucosamine, poly-(1,4)-D-glukopyranosamine).

**Fungsi** : penyalut, desintegran, pembentuk film, mukoadhesif, pengikat tablet, peningkat viskositas

**Pemerian** : Tidak berbau, putih atau serbuk putih krem atau seperti kapas

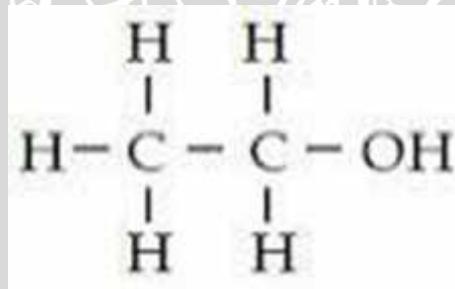
**Kelarutan** : larut sebagian dalam air, praktis tidak larut dalam etanol 95%, pelarut organik lain, dan larutan netral atau alkali

pada pH diatas 6.5. Kitosan dapat dilarutkan dengan asam organik dan beberapa asam mineral anorganik kecuali asam sulfurat dan fosforat.

- Titik didih : -
- Titik nyala : -
- Stabilitas : stabil dalam penyimpanan tepat, dapat bersifat higroskopis setelah pengeringan.
- Inkompatibilitas : inkompatibel dengan pengoksidasi kuat
- Penyimpanan : sejuk dan wadah kering 2-8°C

#### 2.4.4 Etanol (Rowe *et al.*, 2009)

Struktur Kimia :



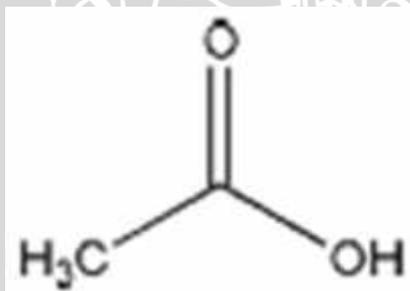
Gambar 2.4.4 Struktur Kimia Etanol

- Nama kimia : etanol
- Rumus kimia : C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O
- Berat molekul : 46.07
- Sinonim : Ethanolum (96 per centum), ethyl alcohol, ethyl hydroxide, grain alcohol, methyl carbinol
- Fungsi : pengawet, desinfektan, peningkat penetrasi, pelarut
- Pemerian : cairan jernih tidak berwarna, volatil, mudah terbakar, berbau khas dan berasa membakar

- Kelarutan : larut dalam kloroform, eter, gliserin dan air
- Titik didih : 78.15 °C
- Titik nyala : 14 °C
- Stabilitas : stabil dalam penyimpanan tepat
- Inkompatibilitas : pada kondisi asam bereaksi dengan oksidator, reaksi dengan alkali menyebabkan warna menjadi lebih gelap dan membentuk aldehid, garam organik dan akasia akan mengendap jika dicampurkan, inkompatibel dengan wadah aluminium dan berinteraksi dengan beberapa obat
- Penyimpanan : sejuk dan wadah kedap udara

#### 2.4.5 Asam Asetat (Rowe *et al.*, 2009)

Struktur Kimia :



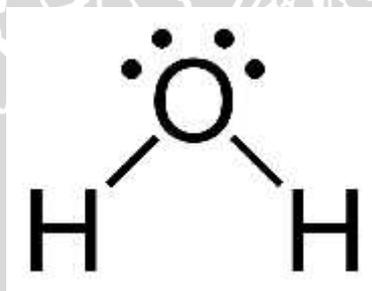
Gambar 2.4.2 Struktur Kimia Asam Asetat

- Nama kimia : asam etanolat
- Rumus kimia :  $C_2H_4O_2$
- Berat molekul : 60.05
- Sinonim : Acidum aceticum glaciale, E260, ethanoic acid, ethylic acid, methane carboxylic acid, vinegar acid.
- Fungsi : pemberi suasana asam dan pelarut

Pemerian	: kristalin jernih atau larutan yang mudah menguap dan tidak berwarna dengan bau khas
Kelarutan	: larut dalam etanol, eter, gliserin, air, dan minyak menguap
Titik didih	: 118 °C
Titik nyala	: 39 °C
Stabilitas	: stabil dalam penyimpanan tepat
Inkompatibilitas	: bereaksi dengan senyawa alkalin
Penyimpanan	: sejuk dan wadah kedap udara

#### 2.4.6 Akuades (Rowe *et al.*, 2009)

Struktur Kimia :



Gambar 2.4.6 Struktur Kimia Akuades

Nama kimia	: air
Rumus kimia	: H <sub>2</sub> O
Berat molekul	: 18.02
Sinonim	: Aqua, aqua purificata, hydrogen oxide
Fungsi	: pelarut
Pemerian	: cairan jernih tidak berwarna, tidak berbau dan tidak berasa
Kelarutan	: larut dalam sebagian besar pelarut polar

- Titik didih : 100 °C
- Titik leleh : 0 °C
- Stabilitas : secara kimia stabil dalam seluruh bentuk fisika
- Inkompatibilitas : senyawa yang dapat terhidrolisis, logam alkali, logam alkali oksida, garam anhidrat dan kalsium karbida.
- Penyimpanan : disimpan dalam wadah yang tepat.

