

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik dengan ciri-ciri tingginya kadar gula dalam darah yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Ndraha, 2014). Angka kasus diabetes di Indonesia berdasarkan hasil survey WHO pada tahun 2008 menempati urutan keempat tertinggi di dunia setelah Cina, India dan Amerika (Meydani, 2011). Data Riskesdas pada tahun 2013 menunjukkan bahwa proporsi diabetes di Indonesia pada tahun 2013 meningkat hampir dua kali lipat dibandingkan tahun 2007. Proporsi diabetes melitus di Indonesia sebesar 6,9%, toleransi glukosa terganggu (TGT) sebesar 29,9% dan glukosa darah puasa (GDP) terganggu sebesar 36,6%. Proporsi penduduk di pedesaan yang menderita diabetes melitus hampir sama dengan penduduk di perkotaan. Prevalensi diabetes melitus meningkat dari 1,1% (2007) menjadi 2,1% (2013) (Eliana, 2015).

DM tipe 2 terjadi pada 90-95% dari seluruh kasus diabetes (ADA, 2016). DM tipe 2 adalah penyakit metabolik dengan ciri terjadinya hiperglikemia karena terjadi resistensi insulin yaitu turunnya kemampuan insulin dalam merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan menghambat produksi glukosa oleh hati. Sebagian besar komplikasi kronik akibat penyakit DM tipe 2 terjadi pada organ vital yang dapat berakibat pada kematian (Ndraha, 2014). Resiko kematian penderita DM lebih besar 4-5 kali dibandingkan dengan non DM dengan penyebab kematian 50% akibat penyakit jantung koroner dan 30% akibat gagal ginjal (Meydani, 2011).

Saat ini terapi farmakologi untuk mengontrol gula darah pasien DM antara lain dengan obat-obatan golongan sulfonilurea, glinid, biguanid, tiazolidindion, acarbose, agonis GLP-1 dan insulin (Ndraha, 2014). Tujuan dari pengobatan DM adalah untuk mencegah komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Pencegahan komplikasi dilakukan dengan melakukan pengobatan secara rutin seumur hidup karena DM merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan secara permanen sehingga banyak pasien yang jenuh dan tidak patuh dalam menjalankan terapinya. Keberhasilan terapi penyakit DM sangat dipengaruhi oleh kepatuhan pasien dalam menjalankan terapinya. Rata-rata kepatuhan pasien dalam menjalankan terapi jangka panjang untuk penyakit kronis di negara maju dapat mencapai 50% sedangkan pada negara berkembang lebih rendah. Beberapa alasan pasien tidak patuh menggunakan obat yang adalah ketika bepergian tidak membawa obat, berhenti minum obat karena lupa dan berhenti minum obat karena sibuk (Hapsari, 2014).

## **2.2. Tebu (*Saccharum officinarum*)**

### **2.2.1. Klasifikasi Tanaman Tebu**

Tanaman tebu (*Saccharum officinarum*) merupakan tanaman dari famili poaceae asli daerah Asia selatan dan Asia tenggara. Tanaman tebu dikenal sebagai tanaman penghasil gula (Singh *et al*, 2015). Di daerah Jawa Barat disebut Tiwu, di Jawa Tengah dan Jawa Timur disebut Tebu atau Rosan (Indrawanto *dkk*, 2010). Menurut UPT Materia Medica Batu (2016) determinasi tanaman tebu adalah:

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)

Sub Kingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)

|                   |   |
|-------------------|---|
| Super Divisi      | : Spermatophyta (Menghasilkan biji)   |
| Divisi            | : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)   |
| Kelas             | : Liliopsida (Monokotil)  |
| Sub Kelas         | : Commelinidae  |
| Ordo              | : Poales  |
| Famili            | : Poaceae (Suku rumput-rumputan)  |
| Genus             | : Saccharum   |
| Species           | : <i>Saccharum officinarum</i> L.   |
| Kunci Determinasi | : 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14b-16a-239a-240b-241b-242a-1b-4b-5. |

### 2.2.2. Deskripsi Tanaman Tebu

Tanaman tebu memiliki batang yang tinggi, tidak bercabang dan tumbuh tegak. Tanaman yang tumbuh, tinggi batangnya dapat mencapai 3-5 meter atau lebih. Pada batang terdapat lapisan lilin yang berwarna putih dan keabu-abuan. Lapisan ini banyak terdapat sewaktu batang masih muda. Ruas-ruas batang dibatasi oleh buku-buku yang merupakan tempat duduk daun. Pada ketiak daun terdapat sebuah kuncup yang biasa disebut "mata tunas". Bentuk ruas batang dan warna batang tebu yang bervariasi merupakan salah satu ciri dalam pengenalan varietas tebu. Tebu memiliki daun tidak lengkap, karena hanya terdiri dari helai daun dan pelepah daun saja. Daun berkedudukan pada pangkal buku. Panjang helaian daun antara 1-2 meter, sedangkan lebar 4-7 cm, dan ujung daunnya meruncing. Pelepah tumbuh memanjang menutupi ruas. Pelepah juga melekat pada batang dengan posisi duduk berselang seling pada buku dan melindungi mata tunas (UPT Materia Medica Batu, 2016).



**Gambar 2.1 Tanaman Tebu (Indrawanto dkk, 2010)**

### 2.2.3. Manfaat Tanaman Tebu

Menurut Singh *et al* (2014), selain dapat menghasilkan gula dan wax yang berpotensi dapat menggantikan *carnauba wax* yang mahal, tanaman tebu mengandung konstituen fitokimia yang memiliki aktivitas farmakologi yang telah diuji baik secara *in vitro* maupun *in vivo* antara lain:

- Aktivitas analgesik

Ekstrak etanol (95%) dari daun dan tunas segar yang diinjeksikan secara intragastrik dengan dosis 1g/kg pada mencit memiliki aktivitas analgesik.

- Aktivitas antihepatotoksik

Ekstrak air batang tebu kering yang diinjeksikan secara intraperitoneal dengan dosis 25 mg/kg pada mencit dapat mencegah efek hepatotoksik yang diinduksi kloroform.

- Aktivitas diuretik

Ekstrak etanol (50%) daun segar yang diinjeksikan secara intragastrik dengan dosis 40 ml/kg pada tikus memiliki aktivitas diuretik.

- Induksi pelepasan asetilkolin

Kandungan polioksanol pada tebu dapat meningkatkan pelepasan asetilkolin baik secara spontan amupun terinduksi pada mencit.

- Aktivitas antiinflamasi

Campuran asam lemak yang diisolasi dari wax tebu yang diberikan secara oral baik pada tikus maupun mencit memiliki efek antiinflamasi.

- Aktifitas antihiperkolesterol

Kandungan polioksanol pada tebu yang diberikan secara oral dengan dosis 5-200 mg/kg pada kelinci selama empat minggu dapat menurunkan nilai kolesterol dan LDL-C (*low density lipoprotein cholesterol*) secara signifikan bergantung pada dosis yang diberikan. Terjadi penurunan serum trigliserida namun tidak bergantung pada dosis yang diberikan, namun tidak terjadi perubahan pada nilai HDL-C (*high density lipoprotein cholesterol*). Kandungan polioksanol pada tebu dengan dosis 25 atau 200 mg/kg yang diberikan bersamaan dengan diet kaya kolesterol selama 60 hari dapat mencegah aterosklerosis pada kelinci jantan. Pada kelompok kelinci perlakuan tidak terjadi hiperkolesterolemia dan penebalan intima yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kelinci kontrol.

- Aktivitas antitrombotik

Kandungan polioksanol (25 mg/kg) dan D-003 (200 mg/kg) pada tebu yang diberikan secara oral pada tikus secara signifikan meningkatkan kadar 6 keto-PGF1- $\alpha$  (metabolit stabil dari prostasiklin) pada plasma jika dibandingkan

dengan kelompok kontrol. Selain itu senyawa D-003 juga secara signifikan mengurangi kadar tromboksan pada plasma tikus jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

- Aktivitas antihiperlikemia

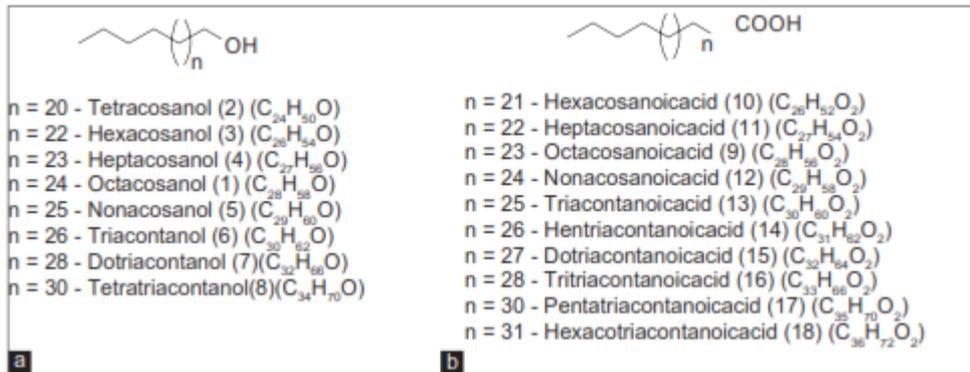
Ekstrak etanol daun kering (1 g/kg) dan batang kering (60 mg/kg) tebu yang diinjeksikan secara intragastrik pada kelinci dapat menurunkan kadar gula darah. Selain itu jus batang kering tebu dengan dosis 200 mg/kg yang diinjeksikan secara intraperitoneal pada mencit dapat menyebabkan efek hipoglikemia pada mencit. Menurut Ojewunmi *et al* (2013), ekstrak air daun tebu dengan dosis 400 mg/kg yang diberikan secara oral pada tikus DM yang diinduksi aloksan memiliki efek antihiperlikemia, antihiperlipidemia dan antioksidan.

#### 2.2.4. Kandungan Kimia

Menurut Singh *et al* (2015), kandungan senyawa kimia pada tebu antara lain:

- Wax tebu

Konsentrasi wax pada tebu adalah 0,1-0,3% bergantung pada varietasnya. Kandungan dari wax tebu adalah lemak alkohol rantai panjang, asam, ester, aldehid dan keton. Senyawa polioksanol dan D-003 ditemukan bersama dengan steroid dan terpenoid dari hasil isolasi wax tebu. Polioksanol adalah campuran alkohol alifatik rantai panjang dengan konsentrasi 2,5-80% dari wax. Kandungan senyawa oktaoksanol adalah 50-80% dari senyawa polioksanol. Konstituen aktif utama lainnya adalah asam lemak alifatik rantai panjang yang dikenal dengan nama D-003 namun konsentrasinya lebih rendah dari polioksanol.

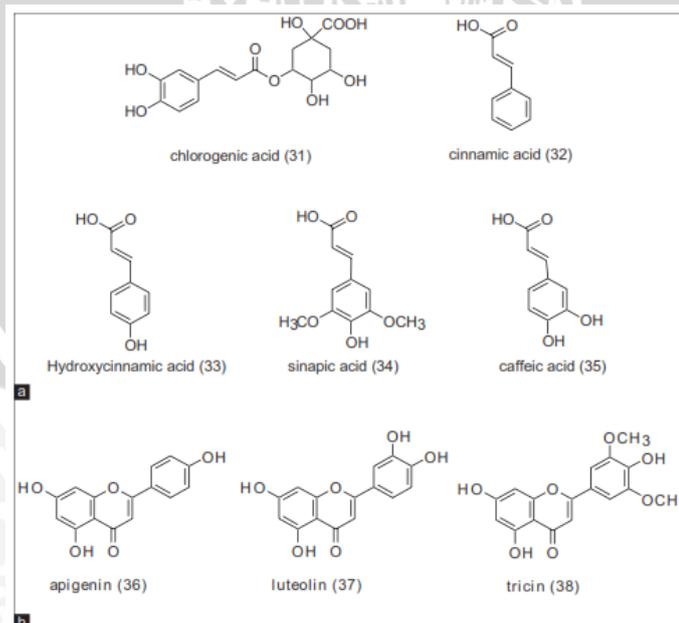


**Gambar 2.2 Lemak alkohol rantai panjang dan asam lemak jenuh rantai panjang pada wax tebu (Singh et al, 2015)**

Keterangan: (a) lemak alkohol rantai panjang; (b) asam lemak jenuh rantai panjang

- Jus tebu

Jus tebu didapatkan dari penggilingan batang tebu, secara umum jus tebu mengandung 70-75% air, 13-15% sukrosa dan 10-15% serat. Selain itu jus tebu juga mengandung asam klorogenik, asam sinamat dan flavon. Hasil analisa HPLC menunjukkan adanya senyawa asam fenolik seperti asam sinapik, asam caffeic, apigenin, luteolin dan trisin. Diantara senyawa flavon yang memiliki konsentrasi paling tinggi adalah turunan trisin.



**Gambar 2.3 Senyawa fenolik pada jus tebu (Singh et al, 2015)**

Keterangan: (a) asam fenolik; (b) flavon

- Daun tebu

Daun tebu sumber penting dari berbagai polioksanol dan D-003, selain itu daun tebu juga mengandung senyawa flavon.

Menurut Irawan (2015), tebu juga mengandung sakarin yang memiliki efek antidiabetes. Namun senyawa ini rusak saat proses pembuatan gula karena adanya proses pemanasan. Menurut Santoso (2011), proses pembuatan gula melibatkan pemanasan hingga 900°C. Sedangkan menurut Rowe *et al* (2009), dekomposisi sakarin terjadi pada suhu 125°C.

### 2.3. Rute Transdermal

Obat yang diberikan dengan rute konvensional biasanya menghasilkan rentang fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma yang besar yang dapat menyebabkan terjadinya toksisitas atau efektivitas yang rendah. Absorpsi yang tidak dapat diprediksi dan frekuensi pemberian obat yang berulang merupakan faktor yang menyebabkan dikembangkannya sistem penghantaran obat yang terkontrol. Tujuan utama sistem penghantaran obat terkontrol adalah untuk menjamin keamanan, meningkatkan efektivitas obat dan kepatuhan pasien. Sistem penghantaran obat dengan rute transdermal adalah sediaan obat yang jika dipasang pada kulit normal akan menghantarkan obat melalui kulit dengan pelepasan yang terkontrol ke sirkulasi sistemik (Prabhakar *et al*, 2013).

Menurut Prabhakar *et al* (2013), keuntungan pemberian obat dengan rute transdermal antara lain:

- Meningkatkan bioavailabilitas obat karena tidak terjadi *first pass metabolism* di hepar.
- Resiko dan ketidaknyamanan rute intravena dapat dihindari.

- Mengurangi frekuensi pemberian obat, pelepasannya terkontrol dan memperpanjang durasi efek obat.
- Mudah menghentikan pemberian obat.
- Meningkatkan kepatuhan pasien karena mengurangi frekuensi pemberian obat.
- Mudah dilakukan secara mandiri oleh pasien.

Namun menurut Gaikwad (2013), kerugian pemberian obat dengan rute transdermal antara lain:

- Hanya obat yang relatif poten yang dapat menjadi kandidat untuk rute transdermal karena keterbatasan obat dalam menembus kulit.
- Dapat menyebabkan dermatitis pada pasien.
- Penggunaan rute transdermal tidak ekonomis.

Menurut Prabhakar *et al* (2013), syarat obat dapat diformulasikan menjadi rute transdermal antara lain:

- Berat molekul obat maksimal 1000 dalton.
- Memiliki afinitas yang baik pada fase lipofilik maupun hidrofilik.
- Memiliki titik leleh yang rendah.
- Merupakan obat yang poten.
- Waktu paruhnya pendek.
- Tidak menginduksi reaksi alergi maupun iritasi di kulit.
- Obat tidak menyebabkan efek toleransi terhadap obat tersebut.

Obat yang terdegradasi di saluran pencernaan dan diinaktivasi oleh *first pass metabolisme* merupakan kandidat yang tepat untuk rute transdermal. Selain itu obat yang harus digunakan dalam jangka waktu yang lama dan menyebabkan

efek samping pada jaringan yang bukan merupakan target obat juga dapat diformulasikan menjadi sediaan rute transdermal (Prabhakar *et al*, 2013).

#### 2.4. Metode Peningkatan Penetrasi

Menurut Bharkatiya and Nema (2009), berbagai metode telah dikembangkan untuk memudahkan obat melewati barrier fungsional dari kulit. Metode untuk meningkatkan penetrasi obat di kulit dibagi menjadi empat modifikasi antara lain:

a. Modifikasi fisika

- Iontoforesis

Metode ini menggunakan arus listrik untuk meningkatkan permeasi obat melalui kulit. Obat diaplikasikan di elektroda yang memiliki muatan yang sama dengan obat, kemudian elektroda dengan muatan yang berbeda diletakkan di tempat lain di tubuh. Elektroda yang bermuatan sama dapat mendorong obat menembus kulit sedangkan elektroda yang bermuatan berbeda menarik obat sehingga dapat menembus kulit.

- Elektroporasi

Metode ini menggunakan arus listrik tegangan tinggi (50-1000 volt) dalam waktu singkat (mikrosekon atau milisekon) untuk membentuk pori sementara akibat arus listrik, sehingga dapat meningkatkan permeasi obat melalui kulit.

- Mikroporasi

Metode ini menggunakan jarum mikro yang memiliki panjang 10-200  $\mu\text{m}$  dengan ketebalan 10-50  $\mu\text{m}$ , sehingga dapat melubangi kulit hanya pada bagian stratum korneum dan meningkatkan permeasi obat.

- Panas

Pemanasan dapat meningkatkan sirkulasi darah, permeabilitas pembuluh darah dan kelarutan obat, sehingga dapat meningkatkan permeasi obat ke kulit, sehingga dapat mencapai sirkulasi sistemik. Pemanasan dilakukan dengan meningkatkan suhu kulit sebesar 5°C.

- Sonoforesis

Metode ini menggunakan energi ultrasonik dengan frekuensi antara 20 KHz dan 100 KHz untuk meningkatkan permeasi obat di kulit. Energi ultrasonik menyebabkan gangguan lipid pada stratum korneum dengan membentuk rongga gas sehingga dapat meningkatkan penetrasi obat di kulit.

b. Modifikasi kimia

- Penggunaan agen peningkat penetrasi

Penggunaan agen peningkat penetrasi meningkatkan penetrasi obat dengan merubah sifat barrier dari stratum korneum. Beberapa golongan agen peningkat penetrasi antara lain alkohol dan poliol (etanol, propilen glikol), surfaktan (tween, span, SLS), asam lemak (asam oleat), amina dan amida (azone, N-metilpirolidon), terpen (limonen), sulfoksida (dimetilsulfoksida) dan ester (isopropilmiristat).

- Prodrug

Prodrug merupakan senyawa turunan inaktif dari senyawa aktif obat, senyawa ini lebih lipofilik dibandingkan obat aslinya dan memiliki sifat fisikokimia yang berbeda. Prodrug akan dimetabolisme menjadi senyawa aktif obat oleh tubuh, sehingga dapat memberikan efek terapi ke tubuh. Perbedaan lipofilisitas dan sifat fisikokimia dari obat yang asli memiliki potensi meningkatkan permeasinya di kulit.

c. Teknik lainnya

- Supersaturasi

Metode ini memanfaatkan peningkatan perbedaan gradien konsentrasi obat pada hukum Fick untuk meningkatkan permeasi obat tanpa mengubah struktur stratum korneum.

- Air sebagai agen peningkat penetrasi

Hidrasi pada kulit dapat menyebabkan membesarnya stratum korneum dan membuka struktur rapat dari stratum korneum yang menyebabkan peningkatan penetrasi obat.

d. Modifikasi sistem pembawa

- Mikroemulsi

Mikroemulsi mengandung air, minyak dan surfaktan dengan konsentrasi tinggi. Peningkatan penetrasi oleh mikro emulsi diakibatkan besarnya perbedaan gradien konsentrasi obat mikroemulsi dan kulit.

- *Solid lipid nanoparticle*

Metode ini meningkatkan permeasi obat dengan menggunakan pembawa lipid.

- Liposom

Merupakan vesikel bilayer berukuran mikroskopik yang biasanya dibuat dari fosfolipid dan kolesterol. Liposom mengandung fase lipofil dan hidrofil yang dapat menjadi pembawa obat baik polar maupun non polar.

- Transferosom

Merupakan modikasi liposom yang dibuat dari fosfolipid kolesterol dan surfaktan contohnya sodium kolat, sehingga dapat meningkatkan kemampuan penetrasi liposom.

- Etosom

Merupakan liposom yang mengandung fosfolipid dan alkohol dalam konsentrasi tinggi, dapat pula mengandung glikol dan air. Konsentrasi alkohol yang tinggi dapat meningkatkan kemampuan penetrasi liposom.

- Niosom

Merupakan vesikel yang dibuat dengan surfaktan non ionik.

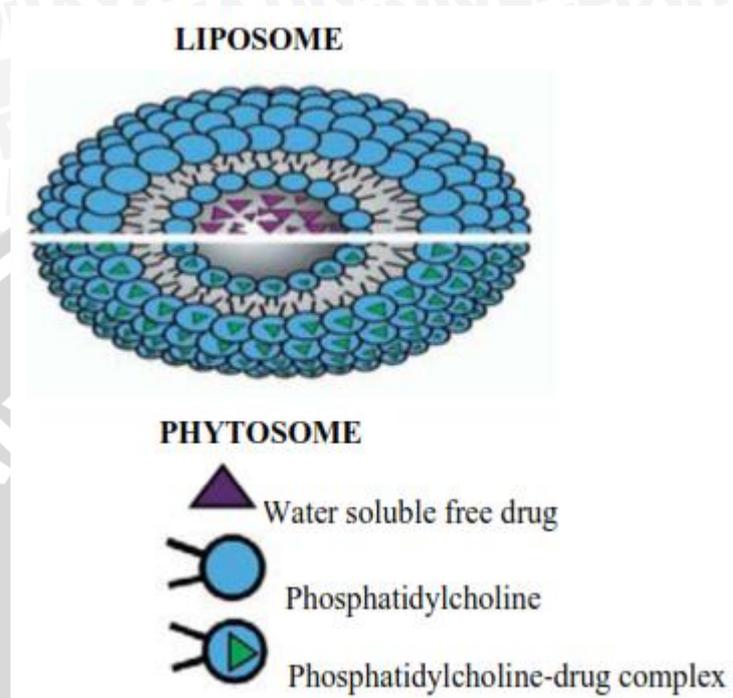
## 2.5. Fitosom

Sebagian besar konstituen bioaktif dari tanaman bersifat hidrofilik, sehingga sulit menembus membran sel. Saat ini telah dikembangkan bentuk sediaan baru yang mengandung fitokonstituen bioaktif yang terbungkus dan terikat dengan lipid yang disebut dengan fitosom. Teknologi ini menyebabkan peningkatan absorpsi sehingga menghasilkan bioavailabilitas dan efek terapi yang lebih baik dibandingkan dengan teknologi konvensional (Jain *et al*, 2010).

Konstituen aktif dari ekstrak tanaman yang larut air memiliki afinitas untuk terikat langsung dengan fosfatidilkolin. Reaksi ini dapat terjadi pada pelarut non polar. Fosfatidilkolin memiliki bagian fosfatidil yang bersifat lipofilik dan kolin yang bersifat hidrofilik. Sehingga membentuk molekul kompleks yang kompatibel dengan lipid yang disebut dengan fitosom. Ikatan molekul antara fitokonstituen aktif dan bagian kolin terbentuk melalui ikatan kimia sehingga memberikan profil stabilitas yang lebih baik (Gandhi *et al*, 2012).

Sama seperti fitosom, liposom juga dibentuk dengan mencampurkan senyawa larut air dengan fosfatidil kolin. Namun pada sediaan liposom tidak terbentuk ikatan kimia antara fosfatidilkolin dan senyawa larut air. Perbedaan ini menyebabkan fitosom lebih mudah diabsorpsi dan menghasilkan bioavailabilitas

lebih baik dibandingkan liposom. Fitosom juga lebih superior dibandingkan liposom pada sediaan topikal.



Gambar 2.4 Perbedaan antara liposom dan fitosom (Gandhi *et al*, 2012)

### 2.5.1. Keuntungan dan Kerugian Fitosom

Menurut Gandhi *et al* (2012), keuntungan sediaan fitosom antara lain:

- Meningkatkan absorpsi konstituen fitokimia polar pada rute oral maupun topikal sehingga memberikan efek terapi lebih besar dan membutuhkan dosis yang lebih kecil.
- Fosfatidilkolin yang digunakan sebagai karier memiliki efek hepatoprotektif dan memberikan nutrisi pada kulit sehingga menambah nilai manfaat produk.
- Terbentuk ikatan molekul antara fosfatidilkolin dan konstituen fitokimia sehingga fitosom memberikan profil stabilitas yang baik.
- Enkapsulasi dengan fitosom mencegah degradasi senyawa fitokimia oleh enzim dan bakteri.

- Proses pembuatan fitosom relatif mudah.
- Komposisi fitosom aman dan telah disetujui untuk digunakan sebagai penghantar obat.

Sedangkan kerugian sediaan fitosom adalah fitosom dapat mengeliminasi fitokonstituen dengan cepat (Berry and Naved, 2016).

### 2.5.2. Evaluasi Fitosom

Evaluasi yang dapat dilakukan untuk sediaan fitosom antara lain:

- Pemeriksaan morfologi

Morfologi partikel fitosom diamati menggunakan *transmission electron microscope* (TEM) dan *scanning electron microscope* (SEM) (Dwivedi *et al*, 2014).

- Efisiensi penyerapan

Efisiensi penyerapan dapat ditentukan dengan melakukan sentrifugasi pada formula (Kareparamban *et al*, 2012).

- Kandungan obat

Jumlah kandungan obat dapat diukur dengan *high performance liquid chromatographic* (HPLC) atau dengan metode spektroskopi lainnya yang sesuai (Dwivedi *et al*, 2014).

- Ukuran vesikel dan potensial zeta

Ukuran partikel dan potensial zeta dapat ditentukan dengan *dynamic light scattering* (Kareparamban *et al*, 2012). Ukuran vesikel fitosom juga dapat diketahui dengan *particle size analyzer* (PSA) (Tahir, 2014).

- Tegangan permukaan

Tegangan permukaan cairan fitosom dapat diukur dengan metode tensiometer cincin Du Nouy (Kareparamban *et al*, 2012).

- Evaluasi spektroskopi

Evaluasi spektroskopi digunakan untuk mengkonfirmasi terbentuknya ikatan kompleks antara fitokonstituen dan fosfolipid. Metode evaluasi spektroskopi yang dapat digunakan antara lain HNMR, CNMR dan FTIR (Kareparamban *et al*, 2012).

- Stabilitas vesikel

Stabilitas vesikel ditentukan dengan mengukur ukuran vesikel dan morfologinya setelah disimpan dalam waktu tertentu (Dwivedi *et al*, 2014).

## 2.6. Struktur Kulit

Kulit adalah organ terbesar manusia yang memiliki fungsi mencegah masuknya zat-zat berbahaya dan organisme infeksius ke dalam tubuh manusia serta mencegah dehidrasi dengan membantu menyimpan cairan tubuh. Ekskresi hasil metabolisme tubuh juga dapat dilakukan oleh kulit melalui kelenjar keringat. Kulit dibagi menjadi tiga lapisan utama yaitu epidermis, dermis dan hipodermis (Jones and Rospond, 2008).

- Epidermis

Lapisan paling dalam adalah *stratum germinativum* yang juga dikenal sebagai lapisan sel basal. Sel keratinosit bergerak dari lapisan sel basal ke atas melalui semua lapisan-lapisan epidermis yang lain. Ketika bergerak menuju ke atas struktur sel berubah menjadi semakin pipih, kehilangan inti, dan akhirnya kering. Ketika sel ini mencapai lapisan paling luar yaitu *stratum corneum*, sel

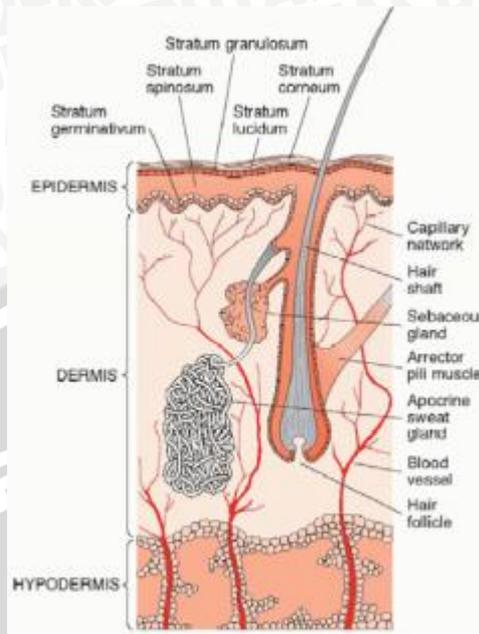
tersebut dikenal sebagai sel tanduk. Hal tersebut menyebabkan *stratum corneum* juga dikenal sebagai lapisan tanduk. Sel-sel tanduk yang mati kemudian terlepas dari kulit. Siklus regenerasi ini membutuhkan waktu sekitar satu bulan (Jones and Rospond, 2008).

- Dermis

Lapisan ini biasanya 40 kali lebih tebal dari epidermis. Pada dermis terdapat sel mast dan fibroblast. Sel mast memiliki reseptor immunoglobulin E dan mengandung senyawa penting yaitu, zat yang bereaksi lambat pada proses anafilaksis, prostaglandin E, dan histamin. Fibroblast berfungsi mensintesis komponen penunjang struktur kulit yaitu, serat-serat elastik, kolagen, dan serat retikulum. Serat elastik (jaringan elastik) adalah serat yang memberi sifat elastis pada kulit. Komponen utama dari jaringan elastik adalah elastin yaitu suatu protein tanpa bentuk tertentu. Kolagen merupakan protein fibrosa (berbentuk serat) yang merupakan komponen utama kulit (lebih dari 70%). Kolagen berfungsi memberi ketahanan kulit terhadap cedera yang diakibatkan kekuatan eksternal. Serat-serat retikulum berukuran lebih kecil dibanding kolagen namun fungsinya kurang lebih sama. Selain itu lapisan ini juga memiliki pembuluh darah dan saraf yang berkontribusi terhadap sensasi nyeri, suhu, gatal, dan tekanan. Pada lapisan ini juga terdapat kelenjar keringat yang memiliki saluran hingga lapisan epidermis (Jones and Rospond, 2008).

- Hipodermis

Hipodermis tersusun atas sel-sel lemak (jaringan adiposa), kolagen, dan pembuluh-pembuluh darah yang lebih besar. Jaringan berlemak mempengaruhi regulasi panas tubuh dan memberikan efek bantalan terhadap tekanan eksternal dan cedera (Jones and Rospond, 2008).



Gambar 2.5 Struktur kulit (Jones and Rospond, 2008)

### 2.7. Faktor yang Mempengaruhi Permeabilitas Kulit

Menurut Prausnitz *et al* (2012), faktor-faktor yang mempengaruhi permeabilitas kulit antara lain:

- Parameter absorpsi

Sediaan rute transdermal konvensional merupakan suatu proses difusi yang dipengaruhi oleh hukum Fick. Sehingga laju absorpsi atau flux (J) dari suatu senyawa dalam melewati barrier proporsional dengan perbedaan konsentrasi diantara barrier. Untuk obat rute transdermal, perbedaan konsentrasi antar barrier dapat disederhanakan menjadi konsentrasi obat dalam pembawa (Cv) dan koefisien permeabilitas (Kp).

$$J = Kp \times Cv \dots\dots\dots(1)$$

Kp merupakan koefisien yang didapatkan dari faktor yang berhubungan dengan obat dan barrier termasuk interaksi diantaranya. Faktor tersebut antara lain koefisien partisi (Km), koefisien difusi (D) dan tebal membran difusi (L).

$$J = \left( \frac{D \cdot K_m}{L} \right) \cdot C_v \dots \dots \dots (2)$$

Keempat faktor pada persamaan (2) mempengaruhi kinetika absorpsi obat rute transdermal. Namun dua dari empat faktor tersebut yaitu  $K_m$  dan  $C_v$  sangat dipengaruhi oleh satu faktor tambahan yaitu pembawa obat.

- Peran pembawa

Komposisi dari pembawa mempengaruhi laju absorpsi dan bioavailabilitas obat, karena pembawa mempengaruhi potensi obat dan efektivitas terapinya. Terdapat dua faktor kritis dalam mendesain sediaan rute transdermal yaitu melarutkan obat dalam pembawa ( $C_v$ ) dan memaksimalkan koefisien partisi obat dari pembawa ke stratum korneum ( $K_m$ ). Koefisien partisi dideskripsikan sebagai kemampuan obat lepas dari pembawa menuju lapisan terluar stratum korneum. Hal tersebut dijelaskan dengan persamaan berikut.

$$K_m = \frac{C_{sc}}{C_v} \dots \dots \dots (3)$$

- Konsentrasi obat

Faktor yang mendorong terjadinya absorpsi obat pada rute transdermal adalah konsentrasi obat pada pembawa. Banyak produk obat topikal yang memiliki konsentrasi tinggi memberikan efek yang lebih poten. Namun terdapat keuntungan jika obat tidak terlarut pada pembawa, khususnya pada sediaan *patch* karena dapat memperlama pelepasan obat. Pada kondisi tersebut ketika obat terlarut pembawa diabsorpsi oleh tubuh, obat yang tidak terlarut pembawa mulai terlarut ke pembawa untuk mempertahankan titik ekuilibrium obat dalam pembawa. Sehingga konsentrasi obat terlarut dalam pembawa tetap konstan dan menghasilkan pelepasan obat yang konstan oleh pembawa.

- Koefisien partisi

Umumnya obat rute topikal diabsorpsi dalam jumlah sedikit karena hanya memiliki fraksi partisi yang rendah di stratum korneum. Sebagian besar obat tetap berada di permukaan kulit dan hilang karena berbagai faktor (eksfoliasi, berkeringat, terbersihkan, tergosok, teradsorpsi ke pakaian dan terdegradasi baik secara kimia maupun cahaya). Bahkan setelah 10-12 jam pemberian obat rute topikal, obat yang tidak hilang karena eksfoliasi dan tergosok masih tersisa banyak di permukaan kulit dan mudah hilang karena dibersihkan dengan sabun atau air. Pada sediaan *patch* yang rusak dan dilepaskan setelah beberapa hari pemakaian separuh dari jumlah obat masih terdapat pada *patch*.

Beberapa faktor fisika dan kimia dapat digunakan untuk meningkatkan partisi obat. Hidrasi pada kulit dapat meningkatkan absorpsi obat di kulit 5 hingga 10 kali lipat. Eksipien seperti etanol dan propilen glikol dapat merubah struktur barier kulit sehingga meningkatkan partisi obat. Namun penggunaan etanol dan propilen glikol dengan konsentrasi tinggi memberikan efek samping rasa terbakar, tersengat dan iritasi pada kulit pasien.

- Variasi regional

Seluruh area kulit tubuh tidak sama permeabilitasnya. Hal tersebut disebabkan karena variasi ketebalan stratum korneum, jumlah kelenjar sebacea dan status hidrasi area kulit tersebut yang dapat mempengaruhi absorpsi obat rute transdermal. Dari hasil penelitian yang ada saat ini tingkat area dari yang paling buruk hingga paling baik absorpsinya adalah:

1. Kuku
2. Telapak tangan dan kaki
3. Badan dan ekstremitas

4. Wajah dan kulit kepala

5. Skrotum

### 2.8. Rute Absorpsi Transdermal

Menurut Gaikwad (2013), terdapat dua rute potensial obat dalam menembus kulit yaitu transkorneal dan transappendeal.

a. Rute transkorneal

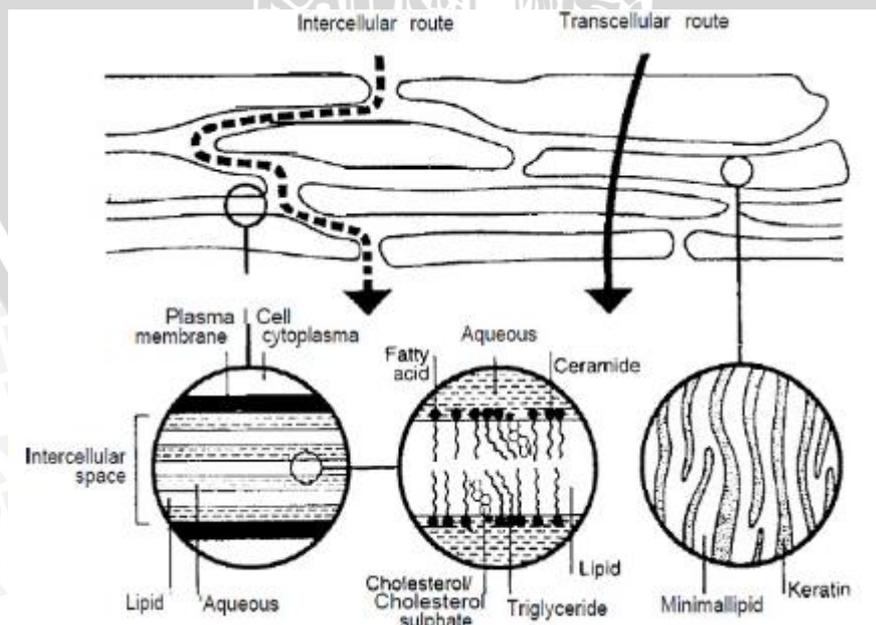
Rute transkorneal dibagi menjadi dua yaitu:

a. Rute interselular (paraseluler)

Rute ini biasanya terjadi pada obat hidrofilik. Ketika stratum korneum terhidrasi, air terakumulasi pada bagian luar permukaan sel keratin. Sehingga molekul polar dapat menembus kulit (Gaikwad, 2013).

b. Rute transeluler (intraseluler)

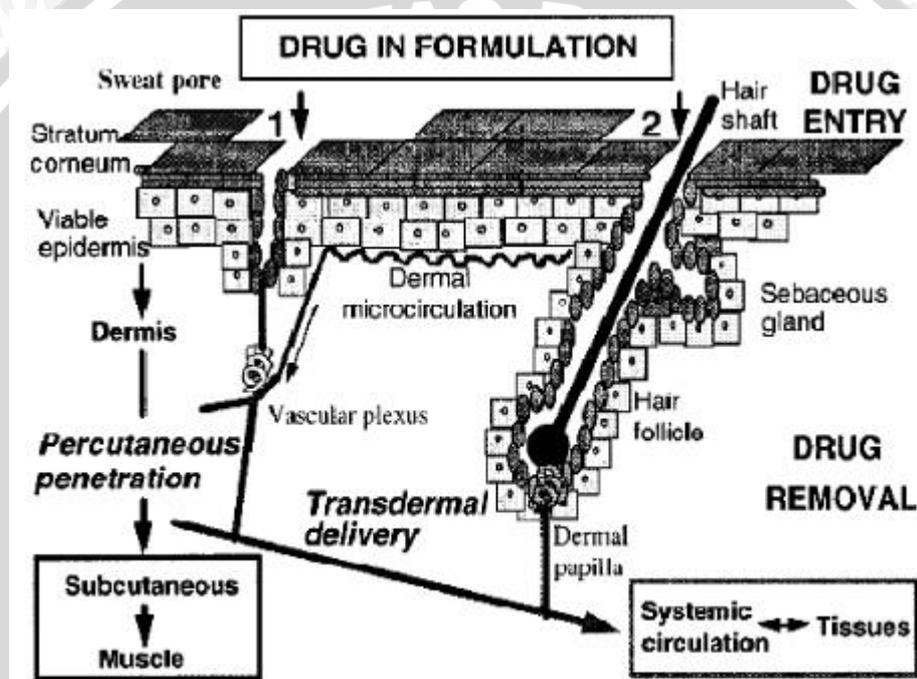
Senyawa non polar dapat menembus kulit melalui rute transeluler. Molekul lipofilik dapat terlarut dan pada matriks lipid pada sel keratin (Gaikwad, 2013).



Gambar 2.6 Rute interselular dan transelular (Bhowmick and Sengodan, 2013)

b. Rute transappendageal

Pada rute ini molekul obat dapat melintasi kulit melalui folikel rambut, kelenjar sebaceous atau kelenjar keringat. Rute transappendageal merupakan rute minor karena luas permukaannya yang relatif kecil (kurang dari 0,1% dari luas permukaan total). Namun rute ini penting untuk molekul polar yang besar (Gaikwad, 2013).



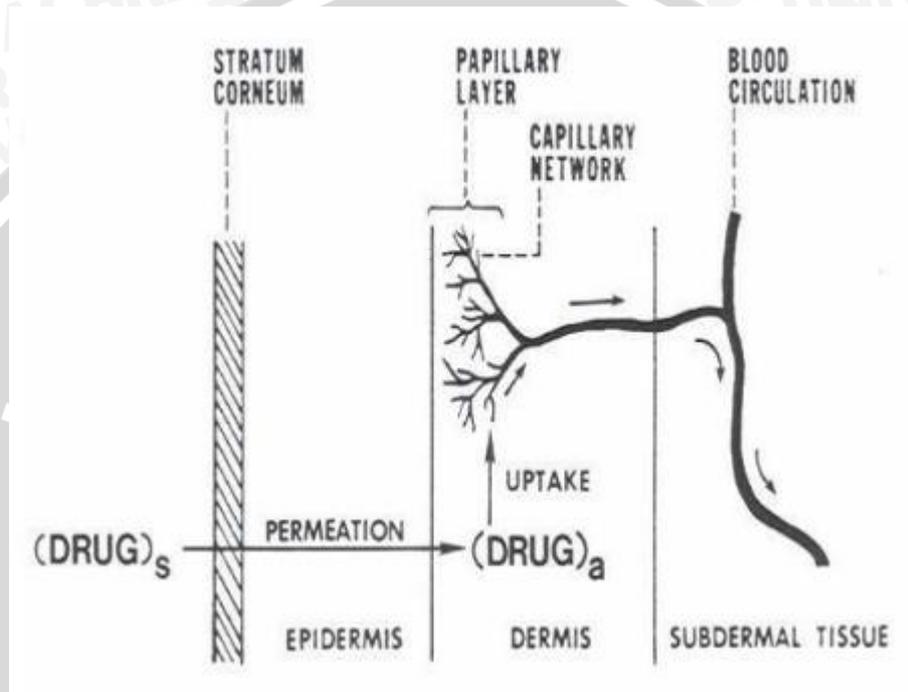
**Gambar 2.7 Rute transappendageal (Bhowmick and Sengodan, 2013)**

Keterangan: (1) rute melalui kelenjar keringat; (2) rute melalui folikel rambut

Rute absorpsi obat sangat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dari obat, sifat fisikokimia yang paling mempengaruhi adalah kemampuan partisi dari obat pada setiap fase kulit (Gaikwad, 2013). Menurut Bhowmick and Sengodan (2013), langkah-langkah sediaan transdermal yang diaplikasikan di kulit mencapai sirkulasi sistemik antara lain:

1. Pelepasan obat dari sediaan.
2. Partisi obat pada bagian stratum korneum.
3. Difusi melalui stratum korneum.

4. Partisi obat dari stratum korneum ke bagian epidermis yang berair.
5. Difusi obat dari bagian epidermis yang berair ke bagian dermis paling atas.
6. Penyerapan obat pada pembuluh kapiler lokal sehingga dapat menuju sirkulasi sistemik.



**Gambar 2.8 Perjalanan obat rute transdermal menuju sirkulasi sistemik (Bhowmick and Sengodan, 2013)**

## 2.9. Bahan Sediaan Fitosom Ekstrak Tebu

### 2.9.1. Ekstrak Tebu

Ekstrak etanol daun kering (1 g/kg) dan batang kering (60 mg/kg) tebu yang diinjeksikan secara intragastrik pada kelinci dapat menurunkan kadar gula darah. Selain itu jus batang kering tebu dengan dosis 200 mg/kg yang diinjeksikan secara intraperitoneal pada mencit dapat menyebabkan efek hipoglikemia pada mencit (Singh *et al*, 2014). Ekstrak air daun tebu dengan dosis 400 mg/kg yang diberikan secara oral pada tikus DM yang diinduksi aloksan memiliki efek antihiperlikemia, antihiperlipidemia dan antioksidan (Ojewunmi *et al*, 2013).

Salah satu kandungan tanaman tebu adalah sakarin (Semwal *et al*, 2007; Saravanamuttu and Sudarsanam, 2012). Namun senyawa ini rusak saat proses pembuatan gula karena adanya proses pemanasan (Irawan, 2015). Dekomposisi sakarin terjadi pada suhu 125°C (Rowe *et al*, 2009). Sedangkan proses pembuatan gula melibatkan pemanasan hingga 900°C (Santoso, 2011). Menurut Thompson and Mayer (1959), mekanisme sakarin dalam menurunkan kadar gula darah adalah:

- 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.
- Menghambat pemecahan gula di hati dengan menghambat aktivitas glucose-6-phosphatase.

Selain itu tebu mengandung flavonoid (Singh *et al*, 2014). Senyawa flavonoid dapat menstimulasi penyerapan glukosa pada jaringan perifer, mengatur aktivitas dan ekspresi dari enzim yang membatasi kecepatan metabolisme tubuh serta menstimulasi pelepasan insulin (Carazolli *et al*, 2008).

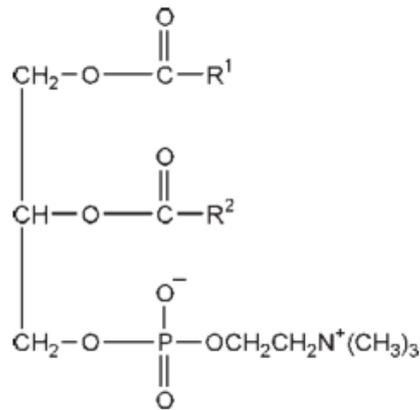
### 2.9.2. Lesitin Kedelai

Fosfolipid merupakan komponen utama dari membran sel, sehingga biokompatibilitasnya dengan tubuh sangat baik. Fosfolipid terkenal karena

struktur ampifiliknya. Penggunaan fosfolipid sebagai penghantar obat menghasilkan efek terapeutik yang lebih baik dan efektif. Lesitin merupakan fosfolipid alami yang mengandung fosfatidilkolin. Fosfolipid terdistribusi luas pada tanaman dan hewan, sumber utama fosfolipid dari tanaman didapatkan dari minyak tanaman (kedelai, biji kapas, jagung dan bunga matahari), sedangkan pada hewan didapatkan dari jaringan hewan (kuning telur dan otak sapi). Namun sumber utama produksi fosfolipid yang banyak digunakan berasal dari kuning telur dan kedelai (Li *et al*, 2014).

Lesitin memiliki berbagai bentuk fisik dari cairan kental hingga bubuk padat, tergantung kandungan asam lemak bebasnya. Warna lesitin juga bervariasi dari coklat hingga kuning cerah tergantung adanya pewarnaan putih pada saat produksi atau tingkat kemurnian lesitin. Ketika terkena paparan udara terjadi oksidasi yang cepat sehingga menyebabkan warna kuning gelap atau coklat. Lesitin praktis tidak berbau. Lesitin yang berasal dari minyak kedelai berasa seperti minyak kedelai (Rowe *et al*, 2009).

Menurut Rowe *et al* (2009), lesitin larut dalam hidrokarbon alifatik dan aromatik, hidrokarbon terhalogenasi, minyak mineral serta asam lemak. Lesitin bersifat higroskopis. Lesitin praktis tidak larut minyak sayuran dan hewan dingin, pelarut polar dan air. Lesitin terdekomposisi pada pH ekstrim dan terdegradasi oleh mikroba. Ketika dipanaskan lesitin terdegradasi dan menjadi lebih gelap serta terdekomposisi. Lesitin inkompatibel dengan enzim esterase yang dapat menyebabkan hidrolisis pada lesitin. Rumus struktur kimia lesitin adalah sebagai berikut.



**Gambar 2.9 Rumus struktur kimia lesitin (Rowe et al, 2009)**

Keterangan: R<sub>1</sub> dan R<sub>2</sub> adalah asam lemak yang dapat berbeda atau identik.

Lesitin berbentuk cair harus disimpan di suhu ruang, suhu dibawah 10°C menyebabkan pemisahan fase. Lesitin harus disimpan dalam wadah tertutup terlindung cahaya dan oksidasi. Lesitin padat yang telah dipurifikasi harus disimpan di *freezer* (Rowe et al, 2009).

Menurut Li et al, (2014) perbedaan antara lesitin kuning telur dan kedelai antara lain:

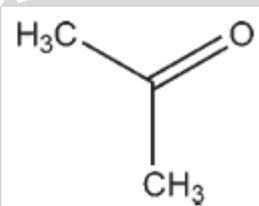
- Lesitin kuning telur mengandung lebih banyak fosfatidilkolin.
- Fosfolipid pada kuning telur berbentuk sebagai *long chain polyunsaturated fatty acids* n-6 dan n-3, utamanya asam arakidonat dan *docosahexaenoic acid* (DHA) yang tidak ada pada lesitin kedelai.
- Lesitin hewan mengandung sphingomyelin.
- Tingkat saturasi lesitin kuning telur lebih tinggi daripada kedelai.
- Pada fosfolipid kuning telur asam lemak rantai jenuh biasanya berada pada sn-1 dan asam lemak rantai tidak jenuh pada sn-2, sedangkan pada fosfolipid kedelai asam lemak tidak jenuh berada pada sn-1 dan sn-2.

Lesitin terdegradasi oleh mikroba, terdekomposisi pada pH ekstrem dan pemanasan 160-180°C, mudah teroksidasi serta inkompatibel dengan enzim

esterase karena dapat menyebabkan hidrolisis (Rowe *et al*, 2009). Tidak terdapat perbedaan signifikan efisiensi penyerapan antara lesitin kuning telur dan kedelai. Namun harga lesitin kedelai lebih murah daripada lesitin kuning telur (Budai *et al*, 2013).

### 2.9.3. Aseton

Rumus struktur dari aseton ditunjukkan pada gambar berikut.



**Gambar 2.10 Rumus struktur kimia dari aseton (Rowe *et al*, 2009)**

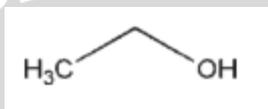
|               |  |
|---------------|--|
| Nama kimia    | : 2-propanon (Rowe <i>et al</i> , 2009).   |
| Rumus kimia   | : C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O (Rowe <i>et al</i> , 2009).  |
| Berat molekul | : 58,08 (Rowe <i>et al</i> , 2009).  |
| Sinonim       | : Acetonum, dimethylformaldehyde, dimethyl ketone; β-ketopropane, pyroacetic ether (Rowe <i>et al</i> , 2009). |
| Fungsi        | : pelarut (Rowe <i>et al</i> , 2009).  |
| Pemerian      | : cairan jernih tidak berwarna, volatil, mudah terbakar, berbau dan berasa manis (Rowe <i>et al</i> , 2009).   |
| Kelarutan     | : larut dalam air, mudah larut dalam etanol (95%) (Rowe <i>et al</i> , 2009).                                  |
| Titik didih   | : 56,2°C (Rowe <i>et al</i> , 2009).   |
| Titik nyala   | : -20°C (Rowe <i>et al</i> , 2009).  |
| Titik leleh   | : 94,3°C (Rowe <i>et al</i> , 2009).   |
| Stabilitas    | : stabil dalam penyimpanan tepat (Rowe <i>et al</i> , 2009).   |

Inkompatibilitas : oksidator, pelarut terklorinasi, sulfur diklorida, kalium  $\text{t}$ -butoksida, heksakloromelamin, iodin (Rowe *et al*, 2009).

Penyimpanan : sejuk, kering, ventilasi baik dan tidak terkena cahaya matahari langsung (Rowe *et al*, 2009).

#### 2.9.4. Etanol

Rumus struktur dari etanol ditunjukkan pada gambar berikut.



**Gambar 2.11 Rumus struktur kimia dari etanol (Rowe *et al*, 2009)**

- Nama kimia : etanol (Rowe *et al*, 2009).
- Rumus kimia :  $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$  (Rowe *et al*, 2009).
- Berat molekul : 46,07 (Rowe *et al*, 2009).
- Sinonim : Ethanolum (96 per centum), ethyl alcohol, ethyl hydroxide, grain alcohol, methyl carbinol (Rowe *et al*, 2009).
- Fungsi : pengawet, desinfektan, peningkat penetrasi, pelarut (Rowe *et al*, 2009).
- Pemerian : cairan jernih tidak berwarna, volatil, mudah terbakar, berbau khas dan berasa membakar (Rowe *et al*, 2009).
- Kelarutan : larut dalam kloroform, eter, gliserin dan air (Rowe *et al*, 2009).
- Titik didih :  $78,15^\circ\text{C}$  (Rowe *et al*, 2009).
- Titik nyala :  $14^\circ\text{C}$  (Rowe *et al*, 2009).
- Stabilitas : stabil dalam penyimpanan tepat (Rowe *et al*, 2009).

Inkompatibilitas : pada kondisi asam bereaksi dengan oksidator, reaksi dengan alkali menyebabkan warna menjadi lebih gelap dan membentuk aldehyd, garam organik dan akasia akan mengendap jika dicampurkan, inkompatibel dengan wadah alumunium dan berinterkasi dengan beberapa obat (Rowe *et al*, 2009).

Penyimpanan : sejuk dan wadah kedap udara (Rowe *et al*, 2009).

### 2.9.5. Akuades

Nama kimia : air (Rowe *et al*, 2009).

Rumus kimia : H<sub>2</sub>O (Rowe *et al*, 2009).

Berat molekul : 18,02 (Rowe *et al*, 2009).

Sinonim : Aqua, aqua purificata, hydrogen oxide (Rowe *et al*, 2009).

Fungsi : pelarut (Rowe *et al*, 2009).

Pemerian : cairan jernih tidak berwarna, tidak berbau dan tidak berasa (Rowe *et al*, 2009).

Kelarutan : larut dalam sebagian besar pelarut polar (Rowe *et al*, 2009).

Titik didih : 100°C (Rowe *et al*, 2009).

Titik leleh : 0°C (Rowe *et al*, 2009).

Stabilitas : secara kimia stabil dalam seluruh bentuk fisika (Rowe *et al*, 2009).

Inkompatibilitas : senyawa yang dapat terhidrolisis, logam alkali, logam alkali oksida, garam anhidrat dan kalsium karbida (Rowe *et al*, 2009).

Penyimpanan : disimpan dalam wadah yang tepat (Rowe *et al*, 2009).