

**FORMULASI ETOSOM EKSTRAK TEBU (*Saccharum officinarum*) SEBAGAI  
BAHAN DASAR PEMBUATAN PATCH ANTIDIABETES**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan**

**Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



**Oleh:**

**Mufidatul Ilmi kurniawati**

**145070500111020**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2018**

## DAFTAR ISI

Judul .....	i
Halaman Pengesahan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Surat Keputusan Dekan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Sertifikat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Pernyataan Keaslian Tulisan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Kata Pengantar .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Abstrak .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Abstract .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Daftar Isi .....	i
Daftar Tabel .....	i
Daftar Gambar .....	vi
Daftar Rumus .....	vii
Daftar Lampiran .....	viii
Daftar Singkatan .....	ix
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1 Latar Belakang .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.2 Rumusan Masalah .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3 Tujuan .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.4 Manfaat .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>



2.1 Diabetes ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.2 Tebu ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.3 Rute Pemberian Transdermal (*Transdermal drug delivery*) ..... **Error!**

**Bookmark not defined.**

2.4 Kulit dan Struktur Kulit ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.5 Sistem Pengantaran Obat ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.5.1 Liposom ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.5.2 Fitosom ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.5.3 Niosom ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.6 Etosom ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.6.1 Definisi dan Karakteristik Etosom ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.6.2 Mekanisme Penetrasi Kulit dari Sistem Etosom .. **Error! Bookmark not defined.**

2.6.3 Pembuatan Etosom ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.6.4 Parameter Uji Karakteristik Etosom ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.7 Monografi Bahan Eksipien Etosom Ekstrak Tebu . **Error! Bookmark not defined.**

2.7.1 Lesitin kedelai ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.7.2 Etanol ..... **Error! Bookmark not defined.**

2.7.3 Akuades ..... **Error! Bookmark not defined.**

**BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN . Error! Bookmark not defined.**

3.1 Kerangka Konsep.....	Error! Bookmark not defined.
3.2 Penjabaran Kerangka Konsep Penelitian ....	Error! Bookmark not defined.
3.3 Hipotesis Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
<b>BAB IV METODE PENELITIAN.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1 Rancangan Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.2 Variabel Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.4 Bahan dan Alat.....	Error! Bookmark not defined.
4.4.1 Bahan.....	Error! Bookmark not defined.
4.4.2 Alat.....	Error! Bookmark not defined.
4.5 Definisi Operasional.....	Error! Bookmark not defined.
4.6 Rancangan Formula.....	Error! Bookmark not defined.
4.7 Rasionalisasi Formula.....	Error! Bookmark not defined.
4.8 Prosedur Kerja.....	Error! Bookmark not defined.
4.8.1 Kerangka Kerja.....	Error! Bookmark not defined.
4.8.2 Pembuatan Ekstrak Tebu ( <i>Saccharum officinarum</i> ) ...	Error! Bookmark not defined.
4.8.3 Pembuatan Etosom Ekstrak Tebu.....	Error! Bookmark not defined.
4.9 Evaluasi Ekstrak Tebu.....	Error! Bookmark not defined.
4.9.1 Uji Kandungan Sakarin.....	Error! Bookmark not defined.
4.10 Evaluasi Etosom.....	Error! Bookmark not defined.



4.10.1 Uji <i>Organoleptic</i> .....	Error! Bookmark not defined.
4.10.2 Uji pH.....	Error! Bookmark not defined.
4.10.3 Pengukuran Diameter Etosom.....	Error! Bookmark not defined.
4.10.4 Perhitungan nilai distribusi ukuran partikel.....	Error! Bookmark not defined.
4.11 Spesifikasi Etosom Ekstrak Tebu.....	Error! Bookmark not defined.
4.12 Analisa Data.....	Error! Bookmark not defined.
4.12.1 Analisa Deskripsi.....	Error! Bookmark not defined.
4.12.2 Analisa Statistik.....	Error! Bookmark not defined.
BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....	Error! Bookmark not defined.
5.1 Hasil Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
5.1.1 Hasil ekstraksi.....	Error! Bookmark not defined.
5.1.2 Hasil uji kandungan sakarin.....	Error! Bookmark not defined.
5.1.3 Hasil evaluasi etosom ekstrak tebu.....	Error! Bookmark not defined.
5.1.3.1 Hasil uji <i>organoleptic</i> .....	Error! Bookmark not defined.
5.1.3.2 Hasil pengukuran pH.....	Error! Bookmark not defined.
5.1.3.3 Hasil analisa ukuran dan distribusi ukuran partikel etosom.....	Error! Bookmark not defined.
5.2 Analisa Data.....	Error! Bookmark not defined.
5.2.1 Pengukuran pH.....	Error! Bookmark not defined.
5.2.2 Analisa ukuran partikel dan distribusi.....	Error! Bookmark not defined.

BAB VI PEMBAHASAN ..... **Error! Bookmark not defined.**

6.1 Pembahasan hasil penelitian ..... **Error! Bookmark not defined.**

6.2 Implikasi terhadap bidang kefarmasian ..... **Error! Bookmark not defined.**

6.2 Keterbatasan penelitian ..... **Error! Bookmark not defined.**

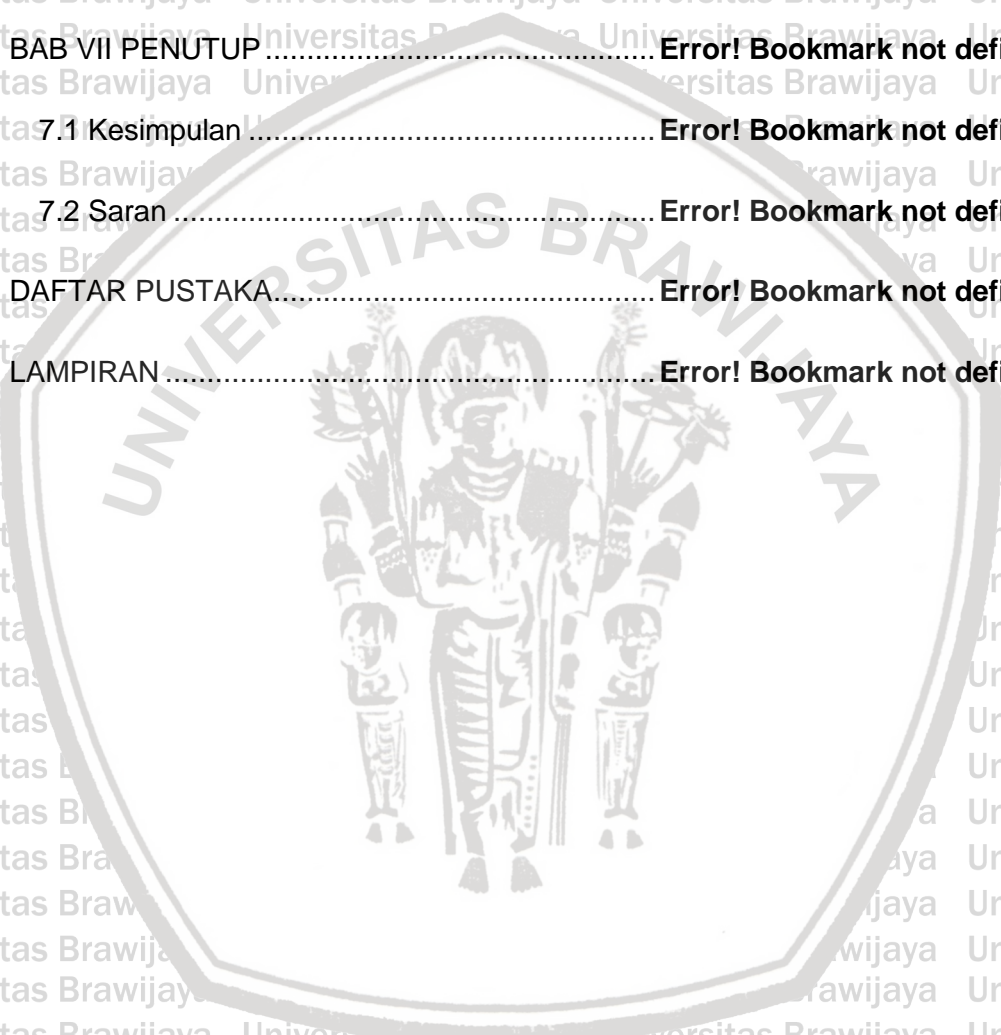
BAB VII PENUTUP ..... **Error! Bookmark not defined.**

7.1 Kesimpulan ..... **Error! Bookmark not defined.**

7.2 Saran ..... **Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR PUSTAKA ..... **Error! Bookmark not defined.**

LAMPIRAN ..... **Error! Bookmark not defined.**





## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Komposisi Formula Etosom Ekstrak Tebu .....	29
Tabel 4.2 Spesifikasi Etosom Ekstrak Tebu .....	34
Tabel 5.1 Perbandingan Spesifikasi dan Hasil <i>Organoleptic</i> Etosom Tebu .....	38
Tabel 5.2 Perbandingan Spesifikasi dan Hasil Pengamatan pH Etosom Tebu .....	38
Tabel 5.3 Ukuran Etosom Tebu Hasil PSA .....	39
Tabel 5.4 Nilai Distribusi Ukuran Partikel Etosom Tebu Hasil PSA .....	39

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Tebu .....	6
Gambar 2.2 Sketsa Morfologi Stratum Korneum .....	9
Gambar 2.3 Diagram Alir Mengenai Strategi Terkini untuk Rute Pemberian Transdermal .....	11
Gambar 2.4 Diagram Vesikel Etosom .....	14
Gambar 2.5 Citra Etosom pada SEM .....	15
Gambar 2.6 Mekanisme Penetrasi Kulit dari Sistem Etosomal .....	16
Gambar 2.7 Rumus Struktur Kimia Lesitin .....	20
Gambar 2.8 Rumus Struktur Kimia Etanol .....	21
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	24
Gambar 4.1 Kerangka Alur Kerja Optimasi Formula Etosom Ekstrak Tebu .....	31
Gambar 4.2 Kerangka Alur Kerja Pembuatan Etosom Ekstrak Tebu .....	32

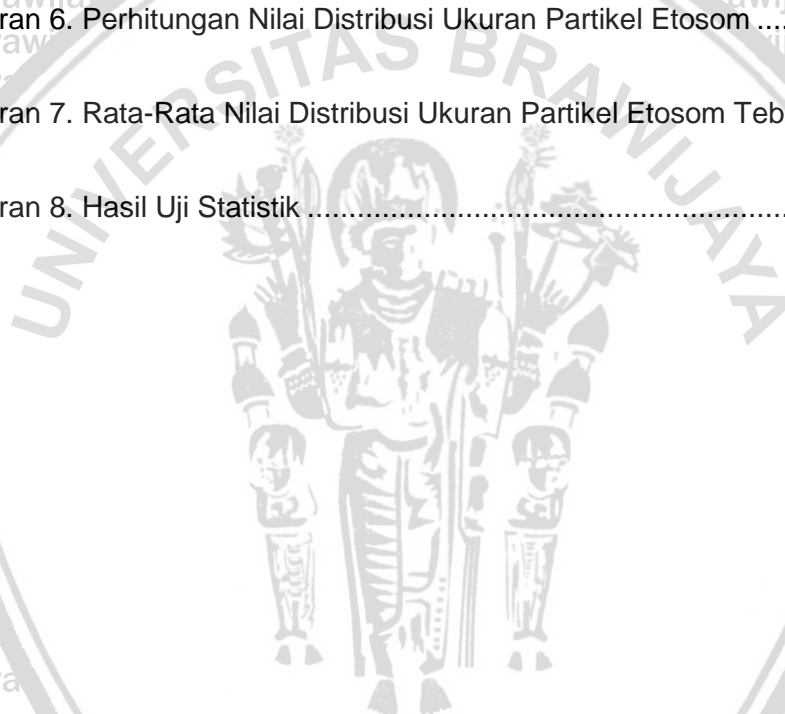
**DAFTAR RUMUS**





**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Determinasi Bahan Baku Ekstrak Tebu ( <i>Saccharum officinarum</i> ) ..	51
Lampiran 2. Surat Keterangan Ekstrak Tebu ( <i>Saccharum officinarum</i> ).....	52
Lampiran 3. Data Hasil Uji <i>Particle Size Analyzer</i> .....	53
Lampiran 4. Rata-Rata Nilai pH Etosom Tebu .....	70
Lampiran 5. Rata-Rata Ukuran Partikel Etosom Ekstrak Tebu.....	70
Lampiran 6. Perhitungan Nilai Distribusi Ukuran Partikel Etosom .....	70
Lampiran 7. Rata-Rata Nilai Distribusi Ukuran Partikel Etosom Tebu.....	71
Lampiran 8. Hasil Uji Statistik .....	72



**DAFTAR SINGKATAN**

ADA: *American Diabetes Association*



CC

Corneocyte

CE

Cornified Envelope

DM

Diabetes Mellitus

IS

Intercellular Space

LLB

Lamellar Lipid Bilayers

OAD

Obat Anti Diabetes

PDDI

Pusat Data Dan Informasi

PSA

Particle Size Analyzer

RBF

Round Bottom Flask

Riskesdas

Riset Kesehatan Dasar

SC

Stratum Corneum

SEM

Scanning Electron Microscope

SLS

Sodium Lauryl Sulfate

SNI

Standar Nasional Indonesia

SPSS

Statistical Product and Service Solutions

TDD

Transdermal Drug Delivery

TDDS

Transdermal Drug Delivery System

TEM

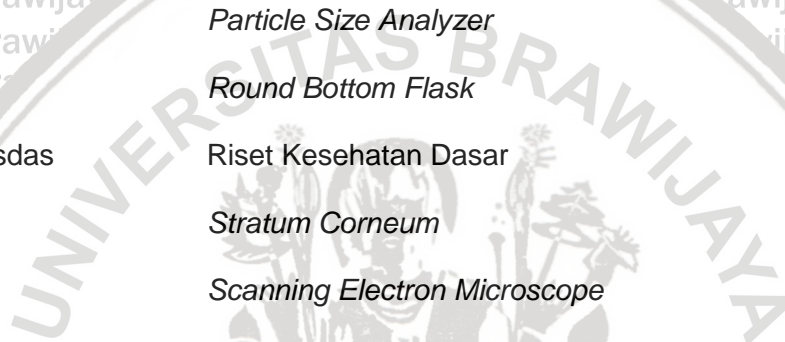
Transmission Electron Microscope

UPT

Unit Pelaksana Teknis

WHO

World Health Organization







HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

FORMULAS LETOSOM EKSTRAK TEBU (*Saccharum officinarum*) SEBAGAI

BAHAN DASAR PEMBUATAN PATCH ANTIDIABETES

Oleh:

Mufidatul Imani Kurniawati

NIM 145070500111020

Telah diajarkan pada

Hari : Kamis

Tanggal : 14 Januari 2018

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji/Pembimbing I

Dahlia Permatasari, M.Si., Apt

NIP. 2009128404242001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,

Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt, M.Si.

NIP. 19540231981032001





## ABSTRAK

Kurniawati, Mufidatul Ilmi. 2018. Formulasi Etosom Ekstrak Tebu (*Saccharum Officinarum*) sebagai Bahan Dasar Pembuatan Patch Antidiabetes. Tugas

Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: Dahlia Permatasari, M.Si., Apt.

Penanganan diabetes yang tersedia terbatas pada pengobatan oral, dan injeksi insulin, sementara pengobatan harus dilakukan seumur hidup, dimana dapat menurunkan kepatuhan pasien dan keberhasilan terapi. Kendati demikian, jalur administrasi lainnya telah dikembangkan, seperti rute transdermal. Kemampuan transdermal telah diakui dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Namun, rute transdermal memiliki keterbatasan jumlah obat yang dapat terpenetrasi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui formulasi optimum etosom dari ekstrak tebu (*Saccharum officinarum*) sebagai bahan dasar untuk patch antidiabetes. Tebu (*Saccharum officinarum*) diekstraksi menggunakan metode maserasi digesti dengan pelarut etanol 50%. Dalam penelitian ini, dilakukan pembuatan etosom dan karakterisasi pH serta ukuran partikel etosom. Etosom disiapkan dalam tiga formula sesuai persentase etanol (45%; 40%; 35%). Etosom ekstrak tebu dikarakterisasi *organoleptic*, pH dan ukuran partikel, serta nilai distribusi ukuran partikel (nilai span). Ekstrak tebu yang dihasilkan memiliki rendemen sebesar 26,1194% dan positif mengandung sakarin. Formula etosom optimum dalam penelitian ini yaitu Formula A dengan pH  $5,1167 \pm 0,05033$ , ukuran partikel  $31,9933 \pm 26,42639$ , dan nilai span  $4,37267 \pm 2,921182$ . Semua formula menunjukkan perbedaan pH tidak signifikan secara Kruskal-Wallis dengan nilai  $p > 0,05$  dan perbedaan ukuran partikel yang tidak signifikan dengan nilai  $p > 0,05$  uji *One Way ANOVA*. Hasil tersebut menunjukkan bahwa persentase etanol tidak berpengaruh signifikan terhadap pH dan ukuran partikel etosom.

**Keywords:** Antidiabetik, *Saccharum officinarum*, etosom, optimum



**ABSTRACT**

Kurniawati, Mufidatul Ilmi. 2018. The Formulation of Ethosomes from Sugar Cane Extract (*Saccharum Officinarum*) as Basic Ingredient for Antidiabetic Patch.

Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, University of Brawijaya. Supervisor: Dahlia Permatasari, M.Si., Apt.

The available diabetic treatments are limited in oral medicine, and insulin injection, while the treatment should be taken for life time, in which can decrease patient compliance and succeed of therapy. In spite of that, other administration routes have been developed, such as transdermal. Transdermal ability to increase patient compliance is approved. However, the transdermal route has limitation penetrated drugs. The goal of this study is finding the optimum formulation of ethosomes from sugar cane extract (*Saccharum officinarum*) as basic ingredient for antidiabetic patch. Sugarcane (*Saccharum officinarum*) was extracted using the digestive maceration method with ethanol 50% as solvent. In this study, both ethosomes preparation and ethosomes particle size characterization were conducted. Ethosomes prepared in three formulas according to the percentage of ethanol (45%; 40%; 35%). The ethosome of sugarcane extract is characterized by organoleptic, pH and particle size, as well as particle size distribution values (span values). The resulting sugarcane extract has a yield of 26.1194% and positively contains saccharin. The optimum etosomal formula in this research was Formula A with pH  $5.1167 \pm 0.05033$ , particle size  $31.9933 \pm 26.42639$ , and span value  $4.37267 \pm 2.921182$ . All formulas showed an insignificant difference of pH in the Kruskal-Wallis with  $p > 0.05$  and insignificant difference of particle size with  $p > 0.05$  One Way ANOVA test. The result implied that percentage of ethanol had no significant impact in both ethosomes particle size and pH.

**Keywords:** Antidiabetic, *Saccharum officinarum*, ethosomes, optimum





# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus merupakan penyakit kronis yang diakibatkan karena menurunnya kemampuan tubuh dalam memproduksi hormon insulin atau karena menurunnya sensitivitas reseptor dari insulin yang menyebabkan insulin yang dihasilkan tidak dapat bekerja dengan optimal. Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang memerlukan terapi jangka panjang, dan cenderung menyebabkan komplikasi, seperti infeksi, resiko kardiovaskular, diabetes retinopati, hingga resiko kematian yang lebih tinggi dibanding dengan orang yang tidak mengalami diabetes (PDDI, 2014).

Terapi jangka panjang Diabetes Melitus yang tersedia saat ini yaitu pengaturan pola makan, OAD (Obat Anti Diabetes), dan injeksi insulin. Keberhasilan terapi OAD sangat dipengaruhi oleh kepatuhan pasien, dimana pasien harus mengkonsumsi OAD seumur hidup, dan ditambah lagi dengan injeksi insulin yang bersifat invasif (Suciati *et al.*, 2011).

Di lain sisi, Kementrian Perindustrian Indonesia menyatakan nilai impor bahan baku obat mencapai Rp 11,4 triliun pada tahun 2012 yang menjadikan 95% bahan baku obat berasal dari barang impor, sedangkan Indonesia memiliki banyak keanekaragaman hayati yang berpotensi sebagai bahan obat, seperti tanaman tebu (*Saccharum officinarum*). Diketahui bahwa tanaman tebu yang merupakan salah satu bahan baku penghasil gula, dimana gula berkaitan erat dengan terjadinya Diabetes Melitus, justru dapat

mengatasi penyakit diabetes dengan kandungan lain di dalamnya yaitu berupaya senyawa fenolik, dan sakarin (Ojewunmi *et al.*, 2013).

Berdasarkan hal tersebut, maka sekarang sedang dikembangkan lebih lanjut obat herbal, yaitu tanaman tebu (*Saccharum officinarum*) dengan rute transdermal berbentuk *patch*. Rute transdermal memiliki keuntungan dibandingkan dengan rute oral, yaitu terhindar dari *first-pass effect* di hepar sehingga obat dapat memberikan efeknya sebelum obat termetabolisme, meningkatkan kepatuhan pasien karena penggunaannya yang mudah, area antarmuka yang luas, potensi penghantaran obat terus menerus, dan terkendali karena sediaan transdermal dapat diatur dan diperpanjang pelepasannya (hingga satu minggu) (Karande, *et al.*, 2006).

Selain keuntungan, kerugian rute transdermal juga patut dipertimbangkan. Obat yang dapat dihantarkan oleh sediaan transdermal harus mempunyai berat molekul yang rendah, bersifat lipofil, dan mempunyai efikasi pada dosis rendah (Prausnitz *et al.*, 2009). Hal tersebut dikarenakan adanya fungsi penghalang yang sangat baik yang menyebabkan jumlah penggunaan obat transdermal terbatas yaitu lapisan dan penyusun kulit.

Penelitian yang dilakukan oleh Mustaqim Prayoqi, dkk. (2016), meneliti tanaman tebu yang dikembangkan menjadi obat herbal rute transdermal dengan menggunakan sistem penghantaran obat berbentuk fitosom dengan berbasis nanoteknologi. Sistem penghantaran obat berbentuk fitosom dengan berbasis nanoteknologi bertujuan untuk mengoptimasi jumlah fitosom yang dapat terpenetrasi ke dalam kulit.

Penelitian ini ditujukan untuk melanjutkan penelitian sebelumnya dengan tujuan memformulasi bentuk sediaan yang secara teori dapat



meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi melalui kulit dengan sistem penghantaran obat lain, yaitu etosom. Peneliti mengusung etosom sebagai sistem penghantaran obat dengan keunggulan etosom yaitu sebagai *penetration enhancer* dengan adanya etanol sehingga meskipun tidak mencapai ukuran nano, diharapkan dengan adanya etanol dalam etosom dapat mengoptimasi jumlah obat yang terpenetrasi ke dalam kulit dengan meningkatkan daya penetrasinya.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana formula etosom ekstrak tebu (*Saccharum officinarum*) yang optimum berdasarkan karakteristik fisiknya?

## 1.3 Tujuan

1. Mendapatkan formula etosom ekstrak tebu (*Saccharum officinarum*) yang optimum berdasarkan karakteristik fisiknya.

## 1.4 Manfaat

1. Akademik
  - a. Menambah pengetahuan mengenai terapi alternatif lain dalam menangani Diabetes Mellitus.
  - b. Menambah pengetahuan mengenai formulasi etosom dengan kandungan obat berupa ekstrak tebu (*Saccharum officinarum*).
  - c. Menambah pengetahuan mengenai parameter karakteristik etosom sebagai salah satu sistem penghantaran obat.

2. Praktisi

a. Menambah khazanah ilmu pengetahuan mengenai terapi adjuvant

bagi penderita Diabetes Mellitus.

b. Menambah ilmu pengetahuan mengenai penciptaan model obat

menggunakan teknologi sistem penghantaran obat.





Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



UNIVERSITAS BRAWIJAYA





## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes

DM atau Diabetes Mellitus merupakan suatu penyakit dengan karakteristik kadar gula dalam darah yang tinggi (hiperglikemi) karena kekurangan jumlah insulin atau kerja insulin kurang optimal atau keduanya (Unggul, 2006). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 menunjukkan prevalensi nasional diabetes mellitus adalah 5,7%, dan masih ada sebanyak 13 provinsi mempunyai prevalensi diabetes mellitus di atas prevalensi nasional (KepmenKes, 2009).

Penatalaksanaan terapi DM saat ini masih terbatas pada pemberian insulin dan juga obat-obatan antidiabetes (Arulselman *et al.*, 2014). Sebagian besar obat antidiabetes saat ini tersedia dalam bentuk injeksi melalui alat suntik, pulpen, pompa, dan perangkat bebas jarum. Saat ini sekitar 74% obat digunakan secara oral dan mulai diketahui tidak seefektif yang diinginkan. Penghantaran oral obat atau molekul biogenik besar seperti peptida atau protein sulit dilakukan karena senyawa-senyawa tersebut akan terdegradasi di saluran pencernaan. Hal ini menyebabkan meningkatnya permintaan akan penghantaran obat antidiabetes non-invasif dengan efek samping yang lebih sedikit (Chetty and Chien, 1998).

Berdasarkan hal tersebut, saat ini mulai dikembangkan terapi antidiabetes dengan rute selain peroral, dan yang tidak bersifat invasif. Oleh karena itu, Penghantaran Obat Rute Transdermal atau

*Transdermal drug delivery* (TDDS) sangat ideal untuk penyakit yang memerlukan perawatan kronis, seperti Diabetes Mellitus karena potensinya yang dapat menghantarkan obat-obat terapeutik dalam jangka waktu lama, dan terkontrol (Suresh, *et al.*, 2012).

### 2.2 Tebu



Gambar 2.1 Tanaman tebu (Kumar, *et al.*, 2017).

Tebu (*Saccharum officinarum* Linn.) pada umumnya dikenal sebagai bagian dari family Poaceae. Klasifikasi taksonomi tebu (Steenis, 2006):

- Kingdom : Plantae
- Order : Poales
- Famili : Poaceae
- Subfamili : Panicoideae
- Tribe : Andropogoneae



Genus : *Saccharum*

Spesies : *S. officinarum*

*Saccharum officinarum* merupakan jenis tumbuhan yang tumbuh secara berumpun terdiri dari sejumlah batang kuat tak bercabang. Tebu memiliki jaringan di bawah tanah berupa rimpang dimana terdapat akar sekunder dekat dengan tanaman induk. Macam-macam warna batang tebu yaitu hijau, kemerah-merahan, ataupun ungu.

Berbagai macam fitokimia meliputi senyawa fenol, tanin, sterol, dan policosanol yang banyak terkandung dalam tanaman tebu memiliki efek sebagai antioksidan, karena potensi tersebut, tebu banyak digunakan. Selain fitokimia yang memiliki efek antioksidan, tebu mengandung banyak zat lain dengan efek lain yang berkhasiat bagi manusia, meliputi aktivitas analgesik, antihepatotoksik, diuretik, efek antihiperkolesterol, dan aktivitas antihiperlipidemia yang berkaitan erat dengan diabetes (Ojewunmi, *et al.*, 2013).

### 2.3 Rute Pemberian Transdermal (*Transdermal drug delivery*)

Rute pemberian transdermal merupakan rute alternatif dari rute oral dan injeksi. Pengantaran obat rute transdermal (TDD) semakin banyak diminati sebagai bentuk penyampaian obat dengan rute lain karena keuntungan potensinya. Manfaat rute transdermal dibandingkan dengan rute oral, yaitu terhindar dari *first-pass effect* di hepar sehingga obat dapat memberikan efeknya sebelum obat termetabolisme, peningkatan kepatuhan pasien, area antarmuka yang luas, potensi pengantaran obat terus menerus, dan terkendali karena sediaan

transdermal dapat diatur dan diperpanjang pelepasannya (hingga satu minggu) (Karande, *et al.*, 2006).

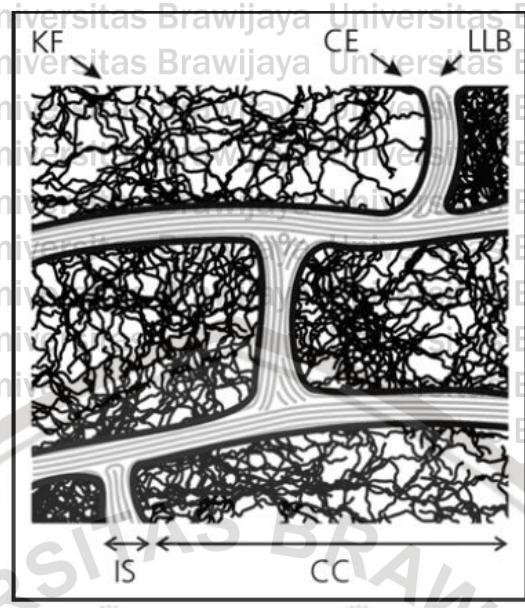
Selain itu, dibanding dengan injeksi, rute transdermal meminimalkan rasa sakit, mengurangi transmisi penyakit lewat penggunaan jarum suntik, dan efek samping sistemik yang berkurang. Keuntungan dari rute transdermal tersebut dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena penggunaannya yang mudah, dan tidak menimbulkan rasa sakit. Obat yang dapat dihantarkan oleh sediaan transdermal harus mempunyai berat molekul yang rendah, sifatnya lipofil, dan mempunyai efikasi pada dosis rendah (Prausnitz *et al.*, 2009).

Jumlah penggunaan obat transdermal yang agak terbatas ini dikarenakan adanya penghalang yang sangat baik yaitu kulit, yang sepenuhnya tersusun oleh beberapa mikron jaringan paling dalam yaitu stratum korneum yang sering disebut sebagai struktur "bata dan mortir" (Kalia, *et al.*, 2004).

**2.4 Kulit dan Struktur Kulit**

Kulit adalah salah satu organ tubuh manusia yang paling luas dan mudah diakses. Kulit memiliki penghalang yang sangat baik untuk transportasi molekuler, karena stratum korneum adalah penghalang yang paling tangguh terhadap pelepasan sebagian besar obat-obatan, kecuali obat-obatan dengan berat molekul rendah dan lipofilik. Fungsi penghalang stratum korneum (SC) sangat penting untuk mempertahankan homeostasis internal, dan stratum korneum dapat menjadi hambatan utama penetrasi obat.





**Gambar 2.2 Sketsa morfologi stratum korneum manusia (Schneider, et al., 2009).**

Keterangan: (CC) korneositis kaku; (CE) *cornified envelope*; (IS) *intercellular space*; (LLB) *lamellar lipid bilayers*.

Peran stratum korneum sebagai penghalang permeabilitas bergantung pada karakter hidrofobik, distribusi lipid, dan pengorganisasian lipid ke dalam serangkaian lapisan ganda lamelar. Pembentukan penghalang SC, khususnya komponen lipofilik, melibatkan beberapa enzim yang bergantung pada pH. Dua enzim pengolah lipid utama, yaitu  $\beta$ -glucocerebrosidase dan asam sphingomyelinase masing-masing memiliki pH optimum 5,6 dan 4,5. Keduanya terlibat dalam sintesis ceramide yaitu komponen penting dari penghalang permeabilitas. Aktivitas  $\beta$ -glucocererbrosidase adalah 10 kali lebih rendah secara *in situ* pada pH 7,4 daripada pH 5,5. Pengolahan lipid yang disekresikan oleh badan lamelar dan pembentukan struktur lamelar memerlukan lingkungan asam. Selain itu, asam lemak bebas dalam bentuk ekstraselular membentuk kristal cair

lamelar pada nilai pH 4,5-6 melalui ionisasi parsial (Saba *and* Yosipovitch, 2013).

Stratum korneum menunjukkan permeabilitas rendah, dengan ketebalan seragam dari 8,8-30,9 mikron dari spesies hewan domestic (Magnusson, *et al.*, 2001). Selain bersifat farmakologis, agen terapeutik harus memiliki keseimbangan sifat fisikokimia yang membuatnya meresap atau mudah menembus membran dengan karakteristik: berat molekul yang relatif rendah ( $<500$  Dalton), koefisien partisi air-oktanol sedang ( $10 < K_o/w < 1000$ ), Kelarutan dalam air ( $>1 \text{ mg.ml}^{-1}$ ), dan titik lebur sedang ( $<200^\circ \text{ C}$ ) (Filicori, *et al.*, 1994).

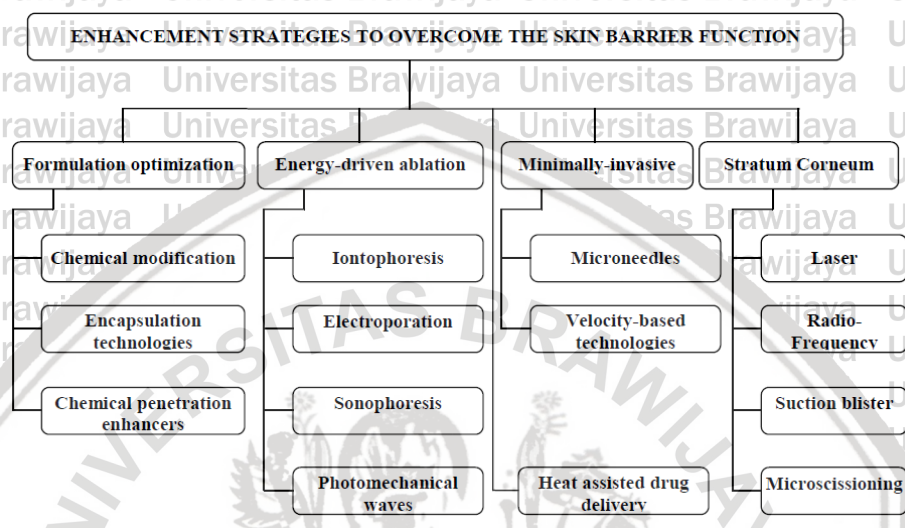
## 2.5 Sistem Penghantaran Obat

Ada dua pendekatan utama yang tersedia untuk menangani masalah penghalang rute transdermal yaitu dengan: (a) penggunaan senyawa kimia *enhancer* untuk memodifikasi permeabilitas stratum korneum secara sementara (yaitu membuat stratum korneum lebih *permeable* terhadap molekul hidrofilik), dan (b) modifikasi molekul terapeutik untuk dibuat lebih hidrofobik dan karena hal tersebut obat "dapat diterima" oleh membran. Strategi yang terakhir melibatkan derivatisasi kimia, atau enkapsulasi di dalam inti lipofilik (Gambar 2.3) (Suresh, *et al.*, 2012).

Tidak sedikit pengembangan obat menggunakan penghantaran teknologi enkapsulasi atau menggunakan senyawa kimia yang berfungsi sebagai *penetration enhancer*. Teknologi enkapsulasi yang sering digunakan yaitu golongan sistem vesicular, seperti liposom,



fitosom, transferosom, etosom, niosom, virosom, cubosom, dan lain sebagainya (Martinho, *et al.*, 2011). Senyawa kimia yang dikenal sebagai *penetration enhancer* yaitu etanol.



**Gambar 2.3** Diagram alir mengenai strategi terkini untuk Rute Pemberian Transdermal (Suresh, *et al.*, 2012).

### 2.5.1 Liposom

Liposom terdiri dari lapisan ganda fosfolipida tertutup yang menawarkan kompartemen hidrofobik (lapisan lipid) serta kompartemen hidrofilik (volume dalam liposom). Keuntungan liposom terkait dengan aplikasi farmasi sebagai pembawa obat, adalah berbagai macam obat dapat dimasukkan serta biokompatibilitas, yang secara inheren dihubungkan dengan fosfolipid alami. Oleh karena itu, liposom adalah kelompok pembawa nanopartikel terbesar yang digunakan untuk aplikasi kosmetik atau untuk tujuan terapeutik. Karena ukuran liposom lebih besar ( $\geq 50$  nm) daripada bukaan kulit, penetrasi pasif terhambat dan kekuatan pendorong dibutuhkan cukup besar untuk menarik liposom melalui kulit (Schneider, *et al.*, 2009).

### 2.5.2 Fitosom

Fitosom 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. Keuntungan dari teknologi fitosom yaitu: a) fosfatidilkolin merupakan komponen fitosom yang memiliki fungsi sebagai karier, b) keamanan dan komponen fitosom telah disetujui untuk penggunaan farmasetik, c) absorpsi dan bioavailabilitas dari fitokonstituen yang larut air meningkat sehingga dapat meningkatkan efek terapi, d) proses pembuatan fitosom relatif sederhana, e) fitosom memiliki kemampuan untuk menembus kulit dengan mudah sehingga meningkatkan efektifitasnya, f) fitokonstituen diselimuti oleh fosfolipid yang mencegahnya untuk dirusak oleh enzim pencernaan dan bakteri di saluran cerna pada penggunaan oral, g) fosfatidilkolin menutrisi kulit disamping berfungsi sebagai karier karena fosfatidilkolin merupakan salah satu bagian dari membran sel (Sharma dan Roy, 2010).

### 2.5.3 Niosom

Niosom adalah vesikel surfaktan non-ionik yang dibuat dari eter alkil polioksietilena, ester alkil polioksietilena atau diester sakarosa (Martinho, *et al.*, 2011). Niosom merupakan vesikel unilamelar atau multilamelar yang terbentuk dari surfaktan non ionik dengan kolesterol sebagai penstabil. Niosom memiliki struktur surfaktan multilamelar, oleh karena itu paling sesuai sebagai pembawa obat hidrofobik atau



ampifilik. Tipe surfaktan mempengaruhi efisiensi enkapsulasi, toksisitas, karakteristik, dan stabilitas dari niosom. Sorbitan monostearat (Span) merupakan salah satu surfaktan non ionik yang sering digunakan. Pada sistem niosom surfaktan non ionik merupakan kantong yang menyelubungi bahan obat sehingga difusi dalam basis lebih baik dan menghasilkan pelepasan bahan obat dari basis yang optimal (Anggraeni, Y., *et al.*, 2012).

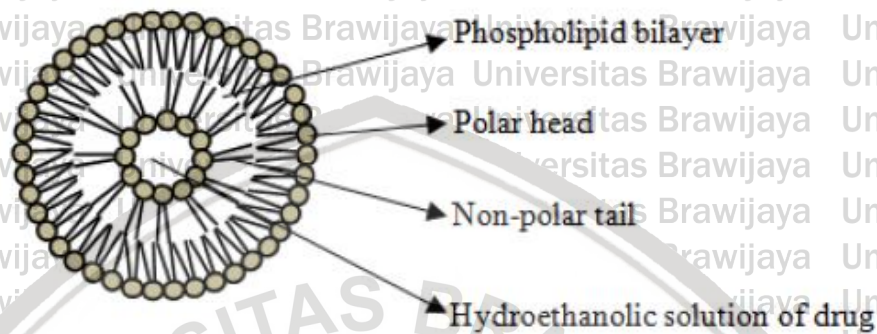
## 2.6 Etosom

### 2.6.1 Definisi dan Karakteristik Etosom

Teknologi Enkapsulasi terdiri dari penjebakan obat dalam sistem penghantaran seperti mikrosfer, liposom, dan nanopartikel. Liposom, transferosom, dan etosom berpotensi mengatasi penghalang kulit dan telah diketahui dapat meningkatkan permeabilitas obat dengan melalui penghalang stratum korneum (Tiwari, *et al.*, 2010).

Etosom adalah vesikel fosfolipid lunak yang tersusun terutama dari fosfolipid, alkohol (etanol atau isopropil alkohol) dengan konsentrasi yang relatif tinggi (20-45%), dan air, serta utamanya digunakan untuk penghantaran obat transdermal. Etosom memiliki tingkat penetrasi yang lebih tinggi melalui kulit dibandingkan dengan liposom sehingga dapat digunakan secara luas (Akiladevi and Basak, 2010). Selanjutnya, pembawa etosom dapat menghantarkan hingga intraselular secara efektif dari molekul hidrofilik, lipofilik ataupun amphiphil. Pada dasarnya, etosom menunjukkan lipid lapis ganda

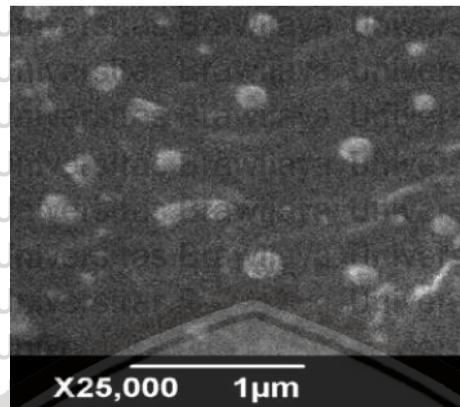
seperti liposom (Gambar 2.4), namun berbeda dari liposom dalam hal komposisi (kadar etanol tinggi).



**Gambar 2.4 Diagram vesikel etosom (Rakesh, et al., 2011).**

Berbeda dengan liposom konvensional, etosom menunjukkan ukuran vesikel yang lebih kecil, efisiensi penjejakan yang lebih tinggi, serta peningkatan stabilitas (Touitou, et al., 2000; Cortesi, et al., 2009). Etosom berperan sebagai sistem reservoir untuk pengiriman obat secara terus-menerus sehingga formulasi etosom dilakukan dengan mendesain agar etosom dapat menghantarkan obat-obatan secara terus-menerus (Jain, et al., 2004). Visualisasi dengan mikroskop elektron transmisi menunjukkan bahwa etosom dapat berupa unilamellar atau multilamellar sampai ke inti (L'opez-Pinto, et al., 2005; Rong, et al., 2009). Ukuran vesikula etosom bervariasi dari puluhan nanometer sampai beberapa mikron tergantung pada metode preparasi, komposisi, dan teknik aplikasi seperti sonikasi (Jain, et al., 2007; Ming, et al., 2011).

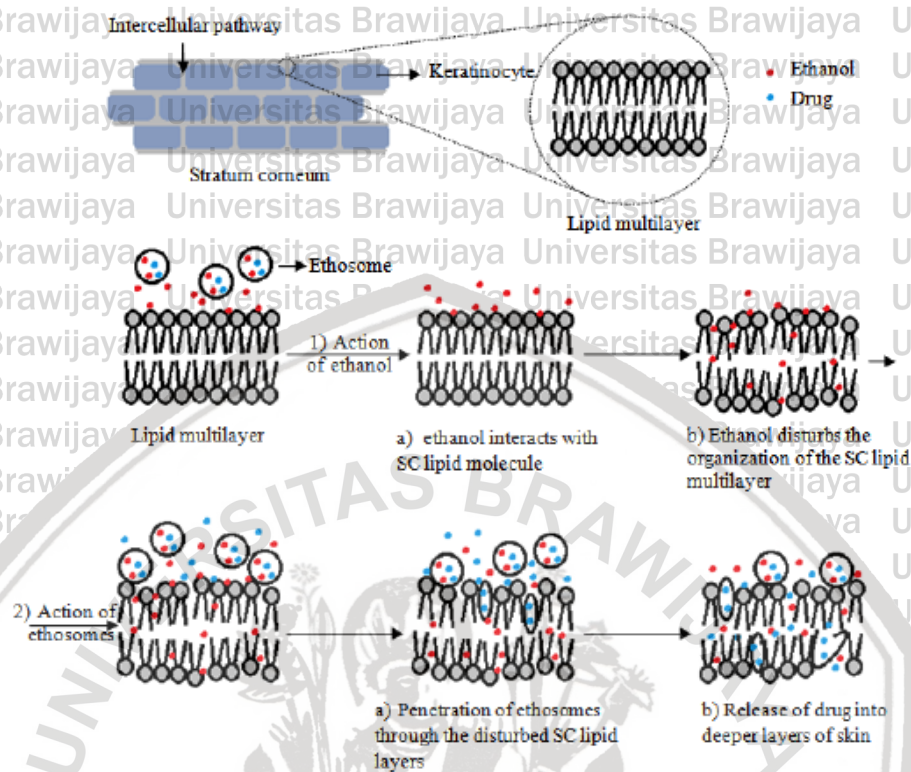




**Gambar 2.5** Citra etosom pada SEM (Rakesh, *et al.*, 2011).

### 2.6.2 Mekanisme Penetrasi Kulit dari Sistem Etosom

Etosom dapat bertindak sebagai pembawa untuk sebagian besar kelompok obat dan beragam dengan sifat fisikokimia yang berbeda, dan terdapat sejumlah aplikasi etosom di bidang farmasi, bioteknologi, dan kosmetik. Peningkatan permeasi etosom dapat disebabkan oleh kandungan etanolnya. Etanol meningkatkan fluiditas lipid membran sel yang menyebabkan peningkatan penetrasi etosom pada kulit. Etosom ini meresap ke dalam kulit dan menyatu dengan lipida membran sel kemudian melepaskan obat tersebut. Pembawa etosomal, yang mengandung konsentrasi etanol tinggi jika diterapkan pada kulit, sejumlah proses bersamaan dapat terjadi yang melibatkan stratum korneum, dan jalur pilosebace. Peningkatan permeasi dari etosom jauh lebih besar daripada etanol saja atau dari liposom konvensional. Hal tersebut menunjukkan beberapa jenis mekanisme permeasi sinergis antara etanol, vesikula, dan lipid kulit (Elsayed, *et al.*, 2006). Diperkirakan bahwa bagian awal dari mekanisme permeasi adalah karena 'efek etanol' (Gambar 2.4).



**Gambar 2.6 Mekanisme penetrasi kulit dari sistem etosomal (Rakesh, et al., 2011).**

Etanol diketahui memiliki sifat dapat meningkatkan permeasi dan mengganggu lapisan bilayer dari stratum korneum, meningkatkan fluiditas lipidnya, dan mengurangi kepadatan lipid multilayer, dimana hal tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas membran. Etanol juga diharapkan dapat mengekstrak lipid stratum korneum sebagai fungsi penghalang dari stratum korneum (Bach and Lippold, 1998; Thong, et al., 2007). Selanjutnya, etanol dapat bertindak sebagai agen *'blending'* untuk vesikel lipid dengan meningkatkan distribusinya di berbagai lapisan kulit. Selanjutnya diikuti oleh 'efek etosom', dimana vesikel etosom fleksibel berinteraksi dengan lapisan belahan stratum korneum yang



terganggu, dan bahkan mencapai jalur penetrasi melalui kulit berdasarkan sifat partikulatnya. Peleburan etosom dengan lipid kulit menyebabkan terjadinya pelepasan obat di lapisan dalam kulit, dan penyerapan di lapisan transdermal (Elsayed, *et al.*, 2006).

### 2.6.3 Pembuatan Etosom

Formulasi pembuatan etosom menggunakan metode panas dan dingin. Metode dingin dan metode panas adalah dua metode konvensional yang digunakan dalam pembuatan etosom. Metode dispersi mekanis klasik dan metode loading aktif gradien pH transmembran (Zhou Y, *et al.*, 2010) juga dilaporkan dalam berbagai literatur. Di antara metode-metode tersebut, metode dingin dingin adalah metode yang paling umum digunakan:

#### 1. Metode dingin

Larutkan bahan fosfolipid dan lipid lainnya dalam etanol dalam bejana tertutup pada suhu kamar dengan pengadukan yang kuat. Tambahkan propilen glikol atau poliol lainnya selama pengadukan. Panaskan campuran sampai 30°C dalam rendaman air. Panaskan air sampai 30°C di bejana terpisah dan tambahkan ke campuran di atas perlahan dalam aliran halus. Obat tersebut dapat dilarutkan dalam air atau etanol tergantung pada sifat hidrofilik / hidrofobiknya. Lanjutkan pengadukan selama 5 menit dan dinginkan suspensi vesikel yang dihasilkan pada suhu kamar. Ukuran vesikel dari formulasi etosomal dapat dimodulasi agar diinginkan dengan menggunakan metode

sonikasi atau metode ekstrusi. Akhirnya, formulasi harus disimpan di dalam lemari pendingin (Margarita and Toutou, 2010).

## 2. Metode panas

Dalam metode ini, didispersikan fosfolipid ke dalam air dengan pemanasan dalam rendaman air pada suhu 40° C sampai larutan koloid diperoleh. Dalam bejana terpisah, dicampurkan etanol dan glikol, dan campuran ini dipanaskan sampai 40°C. Setelah kedua campuran mencapai 40°C, tambahkan fasa organik ke fase air. Lanjutkan pengadukan selama 5 menit dan dinginkan suspensi vesikel yang dihasilkan pada suhu kamar. Obat tersebut dapat dilarutkan dalam air atau etanol tergantung pada sifat hidrofilik / hidrofobiknya. Modulasi ukuran vesikel etosomal dapat dilakukan dengan menggunakan metode sonikasi atau ekstrusi (Sheer and Chauhan, 2011).

## 3. Metode dispersi mekanis klasik

Larutkan fosfolipid dalam pelarut organik atau campuran pelarut organik di labu alas bawah (RBF). Keluarkan pelarut organik menggunakan vakum rotoris evaporator di atas suhu transisi lipid untuk membentuk film lipid tipis di dinding RBF. Sisa pelarut harus dikeluarkan dari film lipid yang diendapkan dengan membiarkannya dalam keadaan vakum semalaman. Hentikan film lipid dengan larutan obat hidroetanol dengan memutar labu pada suhu yang sesuai dengan atau tanpa sonikasi intermiten dan akhirnya, dinginkan suspensi etosom yang dihasilkan pada



suhu kamar. Formulasi harus disimpan di bawah pendinginan (Dubey V, *et al.*, 2007).

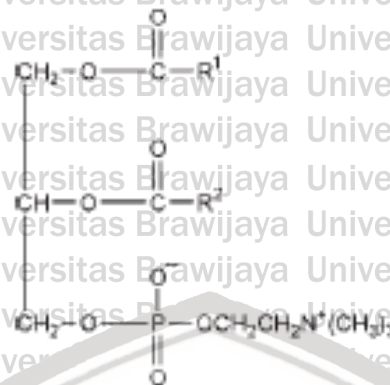
#### **2.6.4 Parameter Uji Karakteristik Etosom**

Parameter evaluasi etosom meliputi ukuran, bentuk molekul, kandungan obat, potensi zeta, dan sebagainya. Ukuran vesikel etosom termasuk salah satu parameter penting untuk dikarakterisasi, karena ukuran vesikel etosom dapat mempengaruhi penetrasi ke dalam kulit. Ukuran vesikel etosom utamanya tergantung pada komposisi dalam formula etosom yang digunakan. Pada umumnya, semakin tinggi konsentrasi etanol yang digunakan, maka terdapat penurunan ukuran vesikel secara signifikan, dan peningkatan ukuran vesikel etosom dapat terjadi pada peningkatan konsentrasi fosfolipid yang ditambahkan (Dubey V, *et al.*, 2010; Rao Y, *et al.*, 2008). Etosom diketahui telah berhasil dalam menghantarkan banyak obat, seperti Cyclosporine A, insulin, salbutamol, dan lain-lain (Touitou, *et al.*, 2001; Gangwar, *et al.*, 2010).

### **1.7 Monografi Bahan Eksipien Etosom Ekstrak Tebu**

#### **1.7.1 Lesitin kedelai**

Rumus struktur dari lesitin ditunjukkan pada gambar berikut:



**Gambar 2.7** Rumus struktur kimia lesitin (Rowe, et al., 2009).

Keterangan: R1 dan R2 adalah sam lemak yang dapat berbeda atau identik.

Nama kimia	: Lesitin
Rumus kimia	: $\alpha$ -Phosphatidylcholine
Sinonim	: fosfatida kedelai, fosfolipid kedelai, ovolesitin.
Fungsi	: emolien, agen pengemulsi, agen pelarut.
Pemerian	: bervariasi, mulai dari semilikuid kental hingga serbuk, tergantung asam lemak bebas yang terkandung. Berwarna coklat hingga kuning muda tergantung tingkat kemurnian. Mudah teroksidasi menjadi warna kuning tua atau coklat. Tidak berbau
Kelarutan	: larut dalam hidrokarbon alifatik dan aromatic, minyak mineral, dan asam lemak. Sukar larut dalam minyak nabati dan hewani, pelarut polar, dan air. Ketika dicampur dengan air, lesitin membentuk emulsi.



**Stabilitas** : terdekomposisi pada pH ekstrim. Bersifat higroskopik dan mudah terdegradasi oleh mikroba

**Inkompatibilitas** : inkompatibel dengan ester karena dapat menyebabkan higroskopik.

**Penyimpanan** : Lesitin cair disimpan dalam suhu ruang atau lebih. Suhu  $<10^{\circ}\text{C}$  dapat menyebabkan pemisahan.

Semua jenis lesitin disimpan dalam wadah tertutup rapat yang terlindung dari cahaya dan oksidasi.

(Rowe, *et al.*, 2009).

### 1.7.2 Etanol

Rumus struktur dari lesitin ditunjukkan pada gambar berikut:



**Gambar 2.8** Rumus struktur kimia etanol (Rowe, *et al.*, 2009).

**Nama kimia** : etanol

**Rumus kimia** :  $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

**Berat molekul** : 46.07

**Sinonim** : etanolum, etil alkohol, etil hidroksida.

**Fungsi** : pengawet antimikroba, disinfektan, penetran kulit, pelarut

Pemerian : bening, tidak berwarna, dan merupakan cairan volatil dengan sedikit bau khas.

Titik didih : 78.15°C

Titik nyala : 12°C

Titik leleh : -112°C

Stabilitas : dapat disterilkan dengan autoklaf atau filtrasi.

Inkompatibilitas : pada kondisi asam, larutan etanol dapat bereaksi dengan bahan pengoksidasi. Campuran dengan alkali dapat menghasilkan warna gelap, reaksi sejumlah residu aldehid. Garam organik atau akasia dapat mengendap. Inkompatibel dengan wadah aluminium, dan dapat berinteraksi dengan beberapa obat.

Penyimpanan : disimpan dalam wadah penyimpanan kedap udara, di ruang yang sejuk.

(Rowe, *et al.*, 2009).

### 1.7.3 Akuades

Nama kimia : air

Rumus kimia : H<sub>2</sub>O

Berat molekul : 18.02

Sinonim : aqua, hidrogen oksida,

Fungsi : pelarut

Pemerian : cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak berasa



Titik didih : 100°C

Titik leleh : 0°C

Stabilitas : terhindar dari kontaminasi ionik maupun organik.

Inkompatibilitas : dapat bereaksi cepat dengan logam alkali, dan

oksida, seperti kalsium oksida dan magnesium

oksida. Dapat bereaksi juga dengan garam

anhidrat, dan dengan bahan organik tertentu, serta

kalsium karbid.

Penyimpanan : terhindar dari kontaminasi ionik maupun organik

(Rowe, *et al.*, 2009).





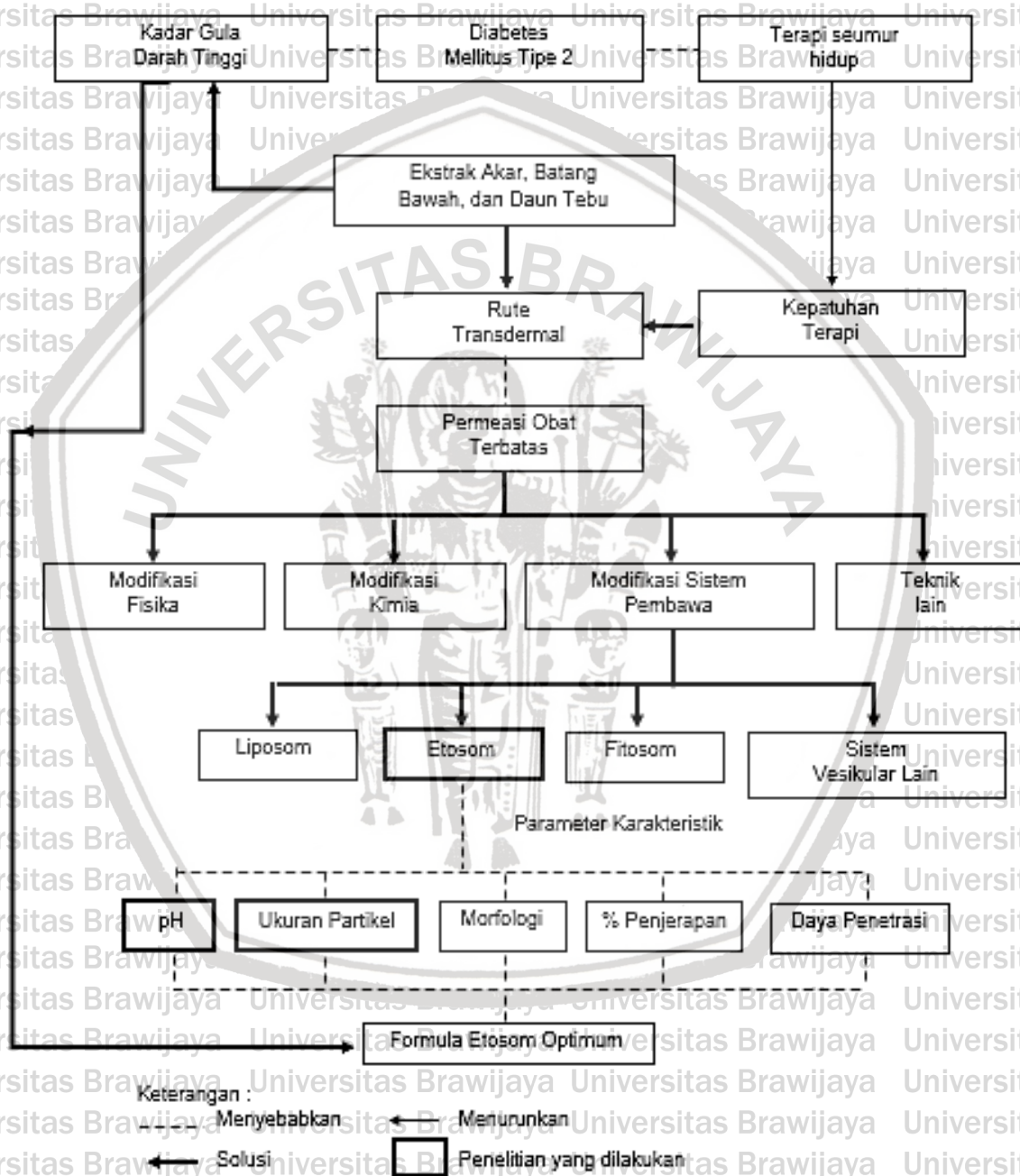




### BAB III

## KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian



### 3.2 Penjabaran Kerangka Konsep Penelitian

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik kadar gula darah tinggi, dan terjadi karena kekurangan jumlah insulin atau kerja insulin yang kurang optimal atau keduanya. Diabetes Mellitus tidak dapat disembuhkan sehingga terapi harus dilakukan seumur hidup, dimana hal tersebut dapat menurunkan kepatuhan terapi pasien, ditambah dengan sediaan terapi Diabetes Mellitus saat ini yang tersedia terbatas pada *Oral Anti Diabetes* (OAD) dan injeksi insulin.

Saat ini telah dikembangkan inovasi terapi antidiabetes melalui rute transdermal yang dapat meningkatkan kepatuhan terapi karena mudah digunakan, namun memiliki hambatan yaitu terbatasnya jumlah obat yang dapat terpenetrasi. Metode yang dapat dilakukan dalam meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit dibagi menjadi empat, yaitu modifikasi fisika, modifikasi kimia, modifikasi sistem pembawa, dan teknik lain. Banyak contoh modifikasi sistem pembawa obat, yaitu liposom, fitosom, etosom, dan sistem vesikular lain berupa fitosom.

Penelitian yang dilakukan oleh Mustaqim Prayoqi, dkk. (2016), meneliti tanaman tebu yang dikembangkan menjadi obat herbal rute transdermal dengan menggunakan sistem penghantaran obat berbentuk fitosom dengan berbasis nanoteknologi bertujuan untuk mengoptimasi jumlah fitosom yang dapat terpenetrasi ke dalam kulit dengan menghasilkan fitosom dengan ukuran partikel sekecil mungkin. Dalam penelitian ini, dengan bahan aktif yang sama yaitu ekstrak tebu, sistem penghantaran obat yang digunakan yaitu etosom. Etosom dapat mengatasi beberapa kelemahan liposom konvensional termasuk fitosom. Etosom memiliki tingkat penetrasi yang lebih tinggi melalui

kulit dibandingkan dengan liposom, dan bentuk sistem pembawa lainnya, karena etosom mengandung konsentrasi tinggi etanol yang menyebabkan distorsi lipid bilayer pada kulit, dan karena itu, saat digabungkan dengan membran vesikel, alkohol dapat meningkatkan kemampuan vesikel untuk berpenetrasi ke stratum korneum.

Karakteristik etosom sebagai sistem pembawa yang dapat meningkatkan jumlah obat yang terpenetrasi ke kulit meliputi pH, persentase penjerapan, ukuran partikel, morfologi, dan daya penetrasi. Dalam penelitian ini, hanya pH, dan ukuran partikel dari etosom ekstrak tebu yang akan diteliti.

### 3.3 Hipotesis Penelitian

Semakin besar jumlah etanol yang ditambahkan, maka ukuran vesikel etosom semakin kecil. Berdasarkan ukuran partikel, formula etosom optimum yaitu Formula A (FA).





## BAB IV METODE PENELITIAN

### 4.1 Rancangan Penelitian

Desain penelitian ini menggunakan metode eksperimental, yaitu penelitian yang menjelaskan adanya hubungan sebab-akibat atau pengaruh antarvariabel, serta membandingkan karakteristik antarvariabel melalui pengujian hipotesa. Penelitian dilakukan dengan metode analisa *post-test only* atau penelitian dilakukan dengan memanipulasi formula, kemudian diamati karakteristik akhir dari berbagai formula yang dirancang.

### 4.2 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini yaitu:

1. Variabel bebas (*independent variable*)

Perbandingan konsentrasi etanol yang digunakan.

2. Variabel terikat atau tergantung (*dependent variable*)

Karakteristik etosom ekstrak tebu (*Saccharum officinarum*) meliputi pH, dan ukuran partikel etosom.

3. Variabel kontrol

Bahan baku, metode yang digunakan, dan alat yang digunakan.

### 4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini disusun sejak Bulan Mei 2017, dan dilaksanakan di Laboratorium Simplisia dan Laboratorium Ekstraksi Balai Materia Medika Kota Batu untuk proses ekstraksi daun dan akar tebu, serta untuk menguji



kandungan sakarin dalam ekstrak tebu. Laboratorium Farmasetika Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya untuk pembuatan etosom, dan pengujian pH sediaan etosom. Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Brawijaya untuk menguji ukuran partikel etosom.

**4.4 Bahan dan Alat**

**4.4.1 Bahan**

Beberapa bahan yang digunakan yaitu ekstrak akar dan daun tebu, fosfatidilkolin yaitu lesitin kedelai (Fisher Scientific), etanol 70% (PT Smartlab), dan aquades (Hydrobatt), serta daun, batang bawah, dan akar tebu (Perkebunan Tebu Desa Pringgodani, Sidoarjo).

**4.4.2 Alat**

Alat-alat yang digunakan yaitu *beaker glass*, batang pengaduk, sendok stainless steel, Erlenmeyer, gelas ukur, *magnetic and heat stirrer* Arc Velp Scientific, sonikator Sonica. Beberapa instrumen yang digunakan yaitu pH meter, dan PSA (*Particle Size Analyzer*) Cilas 1090 Liquid.

**4.5 Definisi Operasional**

1. Etosom merupakan istilah yang berarti formulasi yang mengandung ekstrak tebu sebagai bahan obat yang terikat oleh hidroetanol, dan dikelilingi oleh lapisan fosfolipid yang membentuk vesikel.

2. Optimum menunjukkan formula etosom dengan ukuran partikel yang paling kecil.
3. Rata-rata ukuran partikel adalah nilai D90% (Diameter 90%) partikel etosom ekstrak tebu hasil uji PSA.
4. Nilai distribusi ukuran partikel adalah nilai yang menunjukkan homogenitas distribusi ukuran partikel etosom.

### 4.6 Rancangan Formula

Tabel 4.1 Komposisi formula etosom ekstrak tebu.

Bahan	Fungsi	Formula A (gram) (%)	Formula B (gram) (%)	Formula C (gram) (%)
Ekstrak tebu	Bahan obat (zat aktif)	1,005 gram (6,7% b/v)	1,005 gram (6,7% b/v)	1,005 gram (6,7% b/v)
Lesitin	Fase lipid	0,15 gram (1% b/v)	0,15 gram (1% b/v)	0,15 gram (1% b/v)
Etanol	- Fase hidroetanol - Penetration enhancer	6,75 mL (45% v/v)	6 mL (40% v/v)	5,25 mL (35% v/v)
Akuades	Fase hidroetanol	ad 15 mL	ad 15 mL	ad 15 mL

### 4.7 Rasionalisasi Formula

Etosom dibuat dengan metode injeksi-sonikasi, (Zeng ZW, *et al.*, 2009) dan terdiri dari lesitin (fosfolipid) 1% (b/v), dan berbagai perbandingan etanol yaitu 45%, 40%, dan 35% (v/v), bahan obat yaitu ekstrak tebu, dan akuades. Metode injeksi disini berfungsi untuk mencegah terjadinya penguapan pada saat penambahan etanol, dan sonikasi digunakan untuk memperkecil ukuran partikel.

Fosfolipid adalah komponen pembentuk vesikel dari sistem etosom. Fosfolipid dengan berbagai struktur kimia seperti fosfatidilkolin (PC), PC



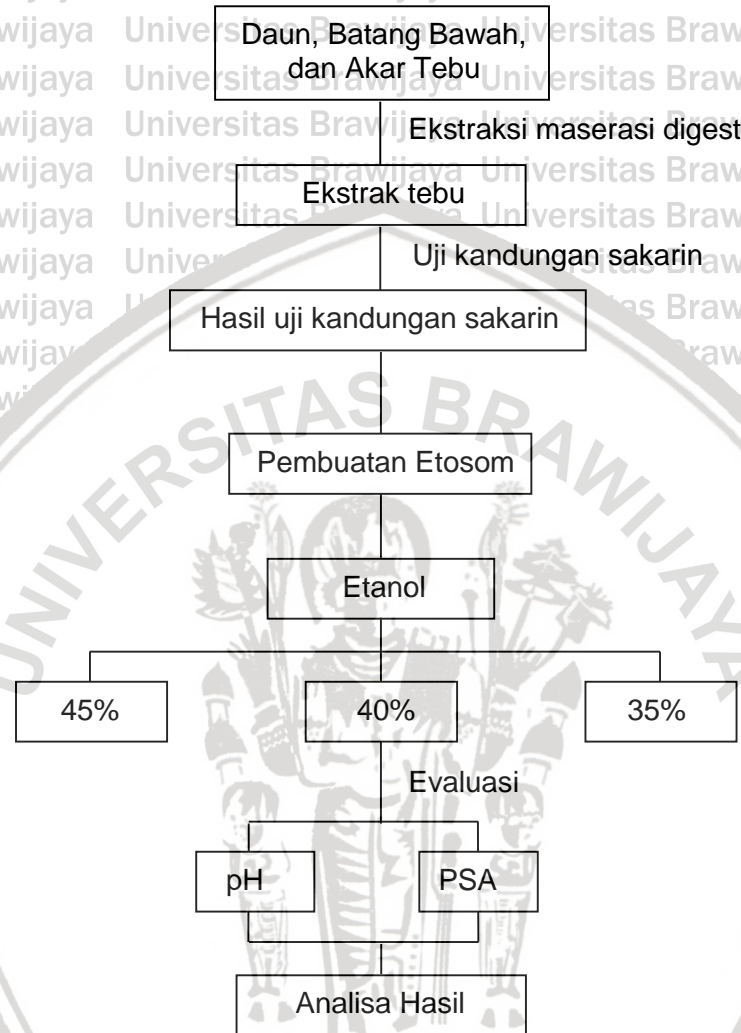
terhidrogenasi, fosfatidiletanolamin (PE) digunakan pada konsentrasi berkisar antara 0,5-10%. Sumber fosfolipid bisa berupa telur, kedelai, semi sintetis, dan sintetis. Beberapa fosfolipid pilihan adalah fosfolipid kedelai seperti Lipoid S100, Phospholipon 90 (PL-90).

Konsentrasi alkohol tinggi (20-45%) dalam formulasi memberikan karakteristik lembut, lentur, dan stabilitas pada vesikel serta berperan sebagai *penetration enhancer* dengan mengganggu struktur bilayer lipid kulit sehingga menghasilkan peningkatan permeabilitas membran (Atul KG, *et al.*, 2010).

Contoh alkohol, yang dapat digunakan, termasuk etanol (biasa digunakan) dan isopropil alkohol. Glikol juga bisa digunakan dalam olahan sebagai penambah penetrasi. Diantara glikol propilen glikol dan Transcutol umumnya digunakan (Sheo DM, *et al.*, 2010). Untuk memberikan stabilitas lebih lanjut pada vesikula etosom, kolesterol pada konsentrasi berkisar antara 0,1-1% juga dapat ditambahkan.

### 4.8 Prosedur Kerja

#### 4.8.1 Kerangka Kerja



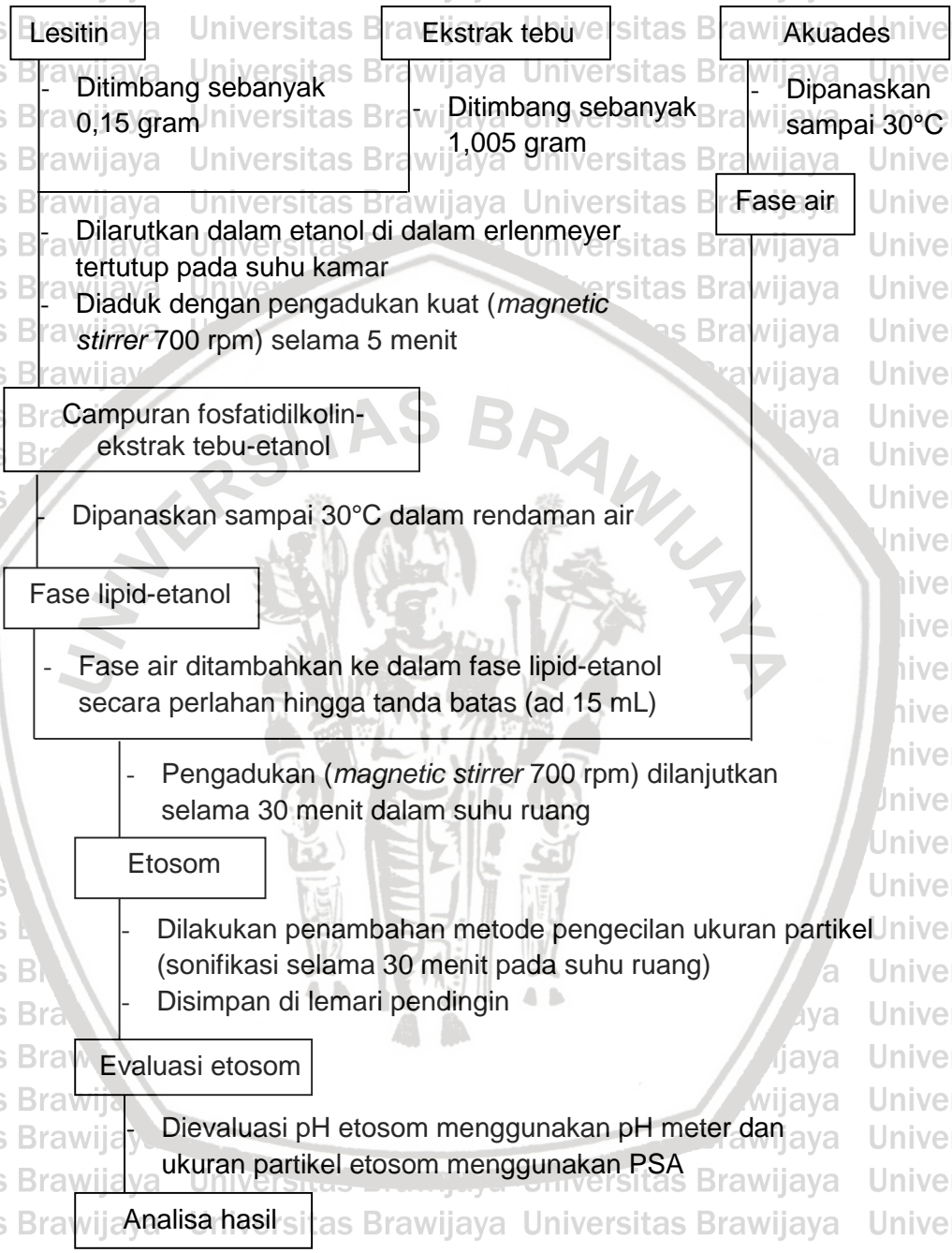
Gambar 4.1 Kerangka alur kerja optimasi formula etosom ekstrak tebu

#### 4.8.2 Pembuatan Ekstrak Tebu (*Saccharum officinarum*)

Simplisia (daun dan batang) tebu diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 50% selama 16 jam, dan diulangi sebanyak dua kali. Selanjutnya dilakukan pemisahan supernatan dari pelarutnya menggunakan evaporator pada suhu 50°C (Arulselvan, et al., 2014).



### 4.8.3 Pembuatan Etosom Ekstrak Tebu



Gambar 4.2 Kerangka alur kerja pembuatan etosom ekstrak tebu

## 4.9 Evaluasi Ekstrak Tebu

### 4.9.1 Uji Kandungan Sakarin

Diambil sebagian ekstrak sejumlah 100 mL dan diasamkan dengan HCl. Kemudian diekstrak sampel sebanyak 1 kali dengan 25 mL eter.

Kemudian setelah terjadi pemisahan larutan, diuapkan eter di udara terbuka. Lalu ditambahkan  $H_2SO_4$  10 tetes dan 40 mg reornisol. Setelah

itu dilakukan pemanasan perlahan dengan api yang kecil hingga terjadi perubahan warna menjadi warna hijau kotor. Kemudian didinginkan serta ditambahkan 10 mL aquades dan larutan NaOH 10% berlebihan.

Jika terbentuk warna hijau fluorescent, maka sampel positif mengandung sakcharin (Hadju dkk, 2012).

## 4.10 Evaluasi Etosom

### 4.10.1 Uji *Organoleptic*

Tujuannya adalah untuk melihat penampakan fisik dari homogenitas, warna, dan bau menggunakan metode pengamatan secara visual dan penciuman.

### 4.10.2 Uji pH

Pengukuran pH etosom yang dihasilkan dapat menggunakan pH meter. Spesifikasi pH yang diharapkan sesuai dengan pH kulit yaitu 4,0-6,0 (S. M. Ali and G. Yosipovitch, 2013).

### 4.10.3 Pengukuran Diameter Etosom

Rata-rata diameter etosom dapat diukur menggunakan *Particle*



Size Analyser (PSA), dengan spesifikasi ukuran diameter vesikel yaitu 40 nm - 20 µm (Martinho, dkk, 2011).

#### 4.10.4 Perhitungan nilai distribusi ukuran partikel

Lebar distribusi ukuran partikel diketahui melalui perhitungan nilai span dengan persamaan (Guntiboyina, *et al.*, 2014):

$$\text{Span} = \frac{D90\% - D10\%}{D50\%} \dots\dots\dots (1)$$

Dimana D90% merupakan diameter ukuran partikel dengan 90% populasi berada di bawah nilai D90, D50% menunjukkan diameter 50% populasi berada di bawah nilai D50, dan D10% merupakan diameter dengan 10% populasi berada di bawah nilai D10. Hasil perhitungan nilai span di bawah 1 menunjukkan distribusi ukuran yang sempit dan beragam (Mondal, *et al.*, 2008).

#### 4.11 Spesifikasi Etosom Ekstrak Tebu

Tabel 4.2 Spesifikasi etosom ekstrak tebu

No.	Parameter karakteristik etosom ekstrak tebu	Spesifikasi
1.	Organoleptic	Bentuk sediaan: cair Bau : khas tebu Warna : coklat
2.	pH	pH kulit yaitu 4,0-6,0 (S. M. Ali and G. Yosipovitch, 2013).
3.	Ukuran partikel	40 nm – 20 µm (Martinho, <i>et al.</i> , 2011)

## 4.12 Analisa Data

### 4.12.1 Analisa Deskripsi

Analisa *organoleptic* atau dikenal dengan analisa sensori deskriptif yaitu metode analisa dimana atribut dalam suatu produk diidentifikasi dan dideskripsikan oleh peneliti berdasarkan kemampuan dalam mengekspresikan persepsi melalui kata-kata.

### 4.12.2 Analisa Statistik

Analisa hasil data pengukuran rata-rata ukuran partikel yang dilakukan meliputi:

#### 1. Uji Normalitas

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui apakah hasil pengukuran ukuran partikel menghasilkan distribusi yang normal. Pengujian normalitas data yang dihasilkan dapat dilakukan dengan metode *Shapiro Wilk Test*. Distribusi ukuran partikel dianggap normal jika nilai signifikansi lebih dari sama dengan 0,05.

#### 2. Uji Homogenitas

Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui apakah variasi data antarkelompok sampel memiliki varians yang sama. Uji homogenitas dapat dilakukan dengan metode *Levene's Test*. Nilai signifikansi kurang dari 0,05 menunjukkan variasi data antarkelompok tidak sama.



### 3. Uji One Way ANOVA

ANOVA digunakan untuk membandingkan rata-rata data pada lebih dari 2 kelompok, dan dapat dilakukan pada kelompok dengan variabel tergantung numerik, data terdistribusi normal, dan variasi antarkelompok sama. Jika homogenitas atau normalitas tidak terpenuhi meski telah ditransformasi, maka analisa dapat dilakukan dengan non-parametrik. Jika  $p < 0,05$ , maka antarkelompok sampel terdapat perbedaan secara signifikan. Jika  $p > 0,05$ , maka disimpulkan antarsampel tidak berbeda signifikan.

### 4. Uji Kruskal-Wallis

Uji Kruskal-Wallis merupakan uji statistika non-parametrik untuk menguji hipotesis awal bahwa beberapa sampel berasal dari populasi yang sama (identik). Pada uji ini tidak lagi memperhatikan apakah data memiliki distribusi yang normal dan ragam yang homogen. Dengan interpretasi jika signifikansi yang didapatkan lebih dari 0,05 ( $p > 0,05$ ), maka  $H_1$  ditolak dan  $H_0$  diterima.







## **BAB V**

### **HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA**

#### **5.1 Hasil Penelitian**

##### **5.1.1 Hasil ekstraksi**

Bagian tanaman tebu (*Saccharum officinarum*) yang digunakan yaitu 1,7 Kg daun, 1 Kg batang bagian bawah yang memiliki akar yang terkubur dalam tanah, dan 4 Kg akar. Bahan tersebut diserbukkan menjadi 800 gram serbuk, dan diekstraksi sebanyak tiga kali dengan metode maserasi digesti menggunakan etanol 50% hingga menghasilkan ekstrak cair sebanyak 1,75 Liter dengan rendemen sebesar 26,1194%. Ekstrak tebu yang dihasilkan berupa cairan encer berwarna coklat tua, dan berbau khas tebu.

##### **5.1.2 Hasil uji kandungan sakarin**

Sesuai dengan SNI 01-28931994, dilakukan pengujian kandungan sakarin secara kualitatif pada ekstrak tebu yang dihasilkan dengan metode ekstraksi uji warna. Berdasarkan hasil pengujian, dapat diketahui bahwa sampel ekstrak tebu positif mengandung sakarin dengan terbentuknya warna hijau *fluorescent* pada sampel.

##### **5.1.3 Hasil evaluasi etosom ekstrak tebu**

Formula etosom pada penelitian ini hanya dibedakan berdasarkan persentase jumlah etanol 70% yang digunakan. Pada formula A, B, dan C digunakan etanol 70% sebanyak 45%, 40%, dan 35% secara berurutan,



sedangkan untuk jumlah bahan lain sama untuk semua formula yaitu ekstrak tebu 6,7% b/v, lesitin 1% b/v, dan akuades ad 15 mL.

### 5.1.3.1 Hasil uji organoleptic

**Tabel 5.1 Perbandingan spesifikasi dan hasil pengamatan organoleptic etosom tebu**

No.	Parameter	Spesifikasi	Hasil pengamatan
1.	Bau	Khas tebu	Khas tebu
2.	Warna	Cokelat	Cokelat
3.	Bentuk	Cair	Cair encer

Berdasarkan uji organoleptic, semua formula menunjukkan karakteristik sesuai dengan spesifikasi.

### 5.1.3.2 Hasil pengukuran pH

**Tabel 5.2 Perbandingan spesifikasi dan hasil pengamatan pH etosom tebu**

Formula A	Nilai pH ± SD			Spesifikasi
	Formula B	Formula C		
5,1167 ± 0,05033	5,3433 ± 0,48952	5,2300 ± 0,45431		4,0-6,0

Berdasarkan pengukuran pH, ketiga formula memiliki pH yang sesuai rentang spesifikasi pH yang diharapkan yaitu pH kulit, dan berdasarkan uji *Kruskal-Wallis*, data pH ketiga formula tidak berbeda signifikan serta menunjukkan bahwa penambahan etanol tidak berpengaruh signifikan terhadap nilai

pH, dengan nilai signifikansi yang dihasilkan yaitu 0,875 ( $p > 0,05$ ).

### 5.1.3.3 Hasil analisa ukuran dan distribusi ukuran partikel etosom

**Tabel 5.3 Ukuran partikel etosom tebu hasil PSA**

Ukuran partikel $\pm$ SD ( $\mu\text{m}$ )			Spesifikasi
Formula A	Formula B	Formula C	
31,9933 $\pm$ 26,42639	30,1133 $\pm$ 4,03896	67,5033 $\pm$ 34,10765	40 nm-20 $\mu\text{m}$

Hasil analisa ukuran partikel menunjukkan Formula A (FA) dan Formula B (FB) tidak berbeda signifikan, namun keduanya berbeda signifikan dengan Formula C (FC), dimana ukuran partikel FC lebih besar dua kali dibanding FA dan FB. Ketiga formula menunjukkan perbedaan tidak signifikan dengan nilai signifikansi 0,257 ( $p > 0,05$ ). Ketiga formula tidak memenuhi spesifikasi ukuran partikel etosom yang diharapkan.

**Tabel 5.4 Nilai distribusi ukuran partikel etosom tebu hasil pemeriksaan PSA**

Nilai distribusi ukuran partikel $\pm$ SD		
Formula A	Formula B	Formula C
4,37267 $\pm$ 2,921182	4,40267 $\pm$ 1,245425	6,94367 $\pm$ 2,799052

Hasil perhitungan distribusi ukuran partikel menunjukkan ketiga formula memiliki nilai span lebih besar dari 1. Nilai span  $> 1$  menunjukkan distribusi ukuran partikel yg lebar dan tidak homogen.



## 5.2 Analisis Data

### 5.2.1 Pengukuran pH

Hasil uji normalitas menunjukkan distribusi data normal, namun hasil uji homogenitas menunjukkan varians data tidak sama sehingga diperlukan transformasi data sebelum uji *One Way ANOVA*. Transformasi data pH dilakukan dengan  $\text{Log}_{10}$ , dan diperoleh uji homogenitas tetap menunjukkan varians yang tidak sama. Dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis* menggunakan data hasil transformasi. Berdasarkan hasil uji *Kruskal-Wallis*, diperoleh  $p > 0,05$  pada seluruh formula, yang menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh secara statistik antara konsentrasi etanol yang digunakan terhadap pH etosom ekstrak tebu.

### 5.2.2 Analisa ukuran partikel dan distribusi

Hasil uji normalitas menunjukkan distribusi data normal, namun hasil uji homogenitas menunjukkan varians data tidak sama sehingga diperlukan transformasi data sebelum uji *One Way ANOVA*. Transformasi data ukuran partikel  $D_{90\%}$  dilakukan dengan  $\text{Log}_{10}$ , dan diperoleh uji homogenitas menunjukkan varians sama. Dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA* menggunakan data hasil transformasi. Berdasarkan hasil *One Way ANOVA*, diperoleh  $p > 0,05$  pada seluruh formula sehingga yang menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh secara statistik antara konsentrasi etanol yang digunakan terhadap ukuran partikel etosom ekstrak tebu.





Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya



## BAB VI PEMBAHASAN

### 6.1 Pembahasan hasil penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui formula etosom ekstrak tebu (*Saccharum officinarum*) yang optimum berdasarkan hasil analisis ukuran partikel sebagai sistem penghantaran obat yang nantinya dapat digunakan untuk terapi adjuvant pada Diabetes Mellitus dan diadministrasikan melalui rute transdermal menuju sistemik dalam sediaan *patch*. Pemilihan ekstrak daun tebu sebagai zat aktif didasarkan pada penelitian Marilyn M. Thompson dan Jean Mayer (1959), yang menunjukkan bahwa sakarin dapat memberikan efek hipoglikemia dan menurunkan kadar gula darah pada tikus dan mencit. Tanaman tebu mengandung sakarin, terutama pada bagian daun, batang bawah, dan akar, namun selama ini, tanaman tebu hanya dimanfaatkan sebagai bahan baku utama gula, dimana dalam tahapan pembuatan gula terdapat proses pemanasan yang dapat menyebabkan sakarin rusak.

Upaya dalam memperoleh zat aktif yang terkandung di dalam tanaman tebu adalah dengan melakukan ekstraksi. Ekstraksi dilakukan sebanyak tiga kali dengan metode maserasi digesti menggunakan etanol 50% hingga menghasilkan ekstrak cair sebanyak 1,75 Liter dengan rendemen sebesar 26,1194%. Rendemen yang dihasilkan dari proses maserasi berulang atau remaserasi pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan rendemen hasil ekstraksi oleh Ojewunmi, *et al.* (2013) yaitu sebesar 7,7%, dikarenakan pada ekstraksi oleh Ojewunmi, *et al.* (2013) hanya dilakukan sekali maserasi, dan pelarut yang



3

digunakan yaitu air, serta bahan yang diekstrak hanya berasal dari daun tebu saja, sedangkan pada penelitian ini ekstraksi dilakukan secara berulang dengan pelarut etanol pada daun, batang bawah, dan akar tebu. Selain itu, ekstraksi menggunakan metode remaserasi dapat menghasilkan rendemen yang lebih besar dibandingkan metode ekstraksi dingin lain karena pada metode remaserasi memungkinkan waktu kontak antara pelarut dan simplisia lebih lama sehingga memberikan kesempatan pada lebih banyak pelarut untuk masuk ke dalam sel dan menarik senyawa-senyawa fitokimia dengan optimal (Pratiwi, 2010).

Selain karena metode ekstraksi yang digunakan, jumlah rendemen yang dihasilkan pada penelitian ini juga dipengaruhi oleh bagian tanaman yang diekstraksi seperti yang ditunjukkan pada penelitian Zailanie, dkk. (2001). Sakarin dalam tebu utamanya terkandung di bagian daun, dan akar, dan sebagian di bagian batang (Semwal, *et al.*, 2007; Saravanamuttu dan Sudarsanam, 2012). Setelah diekstraksi, kemudian dilakukan pengujian kandungan sakarin. Berdasarkan hasil pengujian tersebut yang tercantum dalam determinasi bahan dari UPT Materia Medika Batu menunjukkan bahwa ekstrak tebu yang dihasilkan mengandung sakarin.

Evaluasi *organoleptic* pada etosom ekstrak tebu menunjukkan karakter yang sesuai dengan spesifikasi yaitu berbentuk cairan encer karena etosom ekstrak tebu pada penelitian ini tersusun dari sebagian besar bahan cair meliputi ekstrak cair tebu, etanol 70%, dan akuades. Etosom ekstrak tebu berwarna cokelat dan berbau khas tebu yang

timbul dari karakter bahan aktif yang digunakan dalam formulasi etosom pada penelitian ini.

Evaluasi etosom ekstrak tebu selanjutnya yaitu ukuran partikel etosom. Menurut Nuno Martinho (2011), mikropartikel memiliki rentang ukuran dari 1-250  $\mu\text{m}$  (idealnya  $<125 \mu\text{m}$ ), dan penghantaran berbasis fosfolipid yang terdiri dari dua lapis membran terbagi dalam *Small Unilamellar Vesicles* (SUV dari 20 nm-100 nm), *Large Unilamellar Vesicles* (LUV dari 100-500 nm), dan *Multilamellar Vesicles* (MVL  $>500$  nm). Pada tulisan yang sama juga dibahas mengenai ukuran partikel yang dapat menembus sel Langerhans melalui transdermal yaitu 40 nm, sedangkan ukuran 750-1500 nm tertahan di infundibulum dari folikel rambut manusia, dan ukuran partikel 3-10  $\mu\text{m}$  dapat menembus melalui jalur kantung folikel, serta ukuran partikel  $>10 \mu\text{m}$  melewati jalur folikel rambut dan stratum korneum. Pada penelitian ini diinginkan spesifikasi ukuran partikel etosom yaitu 40 nm-20  $\mu\text{m}$ , karena jika nantinya etosom ekstrak tebu ini dapat digunakan sebagai terapi *adjuvant* Diabetes Melitus melalui rute transdermal, diharapkan dapat berpenetrasi dalam jumlah banyak dan mencapai sistemik yang akan dibantu oleh etanol yang terkandung dalam etosom sebagai *penetration enhancer*. Ukuran vesikel etosom utamanya tergantung pada komposisi dalam formula etosom yang digunakan. Pada umumnya, semakin tinggi konsentrasi etanol yang digunakan, maka terdapat penurunan ukuran vesikel secara signifikan, dan peningkatan ukuran vesikel etosom dapat terjadi pada peningkatan konsentrasi fosfolipid yang ditambahkan (Dubey V, *et al.*, 2010; Rao Y, *et al.*, 2008).



Kestabilan fisik etosom dipengaruhi oleh kecepatan, lama pengadukan, suhu, dan lama sonikasi. Pengadukan yang terlalu cepat dan lama dapat menyebabkan agregasi partikel etosom sehingga ukuran partikel menjadi lebih besar dan distribusi secara tidak merata, namun pengadukan yang terlalu pelan atau dalam waktu yang singkat dapat menyebabkan distribusi ukuran partikel tidak homogen karena proses pengecilan ukuran partikel tidak maksimal. Selain itu, peningkatan suhu juga dapat menyebabkan ukuran vesikel etosom menjadi lebih besar dan terdistribusi secara heterogen akibat agregasi partikel dikarenakan peningkatan mobilitas vesikel etosom (Dewi, 2010; Luthfiah, dkk., 2013; Aniket, *et al.*, 2015).

Ukuran partikel ketiga formula diuji normalitas dan homogenitas. Pada pengujian normalitas didapatkan data normal dengan nilai  $p > 0,05$ , namun uji homogenitas menunjukkan varians data tidak sama dengan  $p < 0,05$  yaitu 0,048. Setelah dilakukan transformasi dengan Log10, distribusi ukuran partikel ketiga formula menunjukkan varians data yang sama dengan nilai signifikansi homogenitas menjadi 0,052. Kemudian dilakukan uji statistik *One Way ANOVA*. FA dengan konsentrasi etanol 70 sebesar 45% dibandingkan dengan FB (40%) memiliki nilai signifikansi sebesar 0,951. FA dibanding FC (35%) memiliki signifikansi sebesar 0,257, sedangkan untuk FB dibanding FC memiliki signifikansi sebesar 0,395. Dari hasil uji ketiga formula menunjukkan pengaruh konsentrasi etanol tidak signifikan terhadap ukuran partikel dengan nilai signifikansi 0,257 ( $p > 0,05$ ). Kemudian, dilanjutkan dengan uji *post-hoc* menggunakan *Tukey SD* dan didapatkan bahwa antarformula FA, FB,

FC tidak memiliki perbedaan yang bermakna satu sama lain. Dalam data yang sama juga menunjukkan bahwa formula paling optimal didapatkan dari formula A, meski tidak signifikan terhadap ukuran partikel etosom ekstrak tebu.

Distribusi ukuran partikel dapat diketahui melalui perhitungan nilai span. Menurut Mondal, *et al.* (2008), nilai span lebih kecil dari 1 menunjukkan distribusi ukuran partikel yang sempit, dan polidispersi rendah. Semakin kecil nilai distribusi ukuran partikel, maka semakin homogen distribusi ukuran partikel yang dihasilkan. Berdasarkan hasil perhitungan nilai span pada ukuran partikel etosom ekstrak tebu, dihasilkan nilai >1 ketiga formula yaitu pada formula FA, FB, dan FC sebesar 4,37267 + 2,921182; 4,40267 + 1,245425; dan 6,94367 + 2,799052 secara berurutan. Hal tersebut menunjukkan bahwa ukuran partikel etosom ekstrak tebu memiliki nilai distribusi yang lebar dengan polidispersitas tinggi.

Selanjutnya dilakukan uji analisis pH. Hasil pengukuran pH ketiga formula diperoleh FA 5,1167 ± 0,05033, FB 5,3433 + 0,48952, dan FC 5,2300 + 0,45431. Pengukuran nilai pH dari ketiga formula memenuhi spesifikasi pH etosom, dimana spesifikasi pH etosom disesuaikan dengan pH kulit manusia yaitu 4,0-6,0 (S. M. Ali and G. Yosipovitch, 2013). Penyesuaian nilai pH etosom disesuaikan dengan pH kulit manusia bertujuan agar obat yang berpenetrasi ke Dalam kulit tidak menyebabkan iritasi akibat perbedaan pH.

Nilai pH Formula A tidak berbeda signifikan dengan Formula B, namun Formula C memiliki pH lebih besar dari kedua formula lain. Pada



uji normalitas, data nilai pH normal, namun pada uji homogenitas menunjukkan data nilai pH tidak homogen. Setelah dilakukan transformasi dengan Log<sub>10</sub>, nilai pH ketiga formula tetap menunjukkan varians data tidak sama sehingga dilakukan uji statistik *Kruskal-Wallis*.

Pada hasil uji *Kruskal-Wallis*, diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,875. Hasil tersebut menunjukkan konsentrasi etanol tidak berpengaruh signifikan terhadap pH etosom ekstrak tebu dengan nilai  $p > 0,05$ .

## 6.2 Implikasi terhadap bidang kefarmasian

Penambahan etanol pada pembuatan etosom tidak mempengaruhi nilai pH etosom. Dapat dikembangkan lebih lanjut ekstrak tebu sebagai antidiabetes *adjuvant* melalui rute transdermal menggunakan sistem penghantaran obat paling optimum berdasarkan karakter fisiknya.

## 6.2 Keterbatasan penelitian

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu tidak dilakukannya uji potensial zeta, % penjerapan, dan morfologi vesikel etosom.







## BAB VII PENUTUP

### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa perbedaan konsentrasi etanol 70% pada formula etosom ekstrak tebu tidak berpengaruh signifikan terhadap ukuran partikel dan pH etosom ( $p > 0,05$ ). Formula optimum didapatkan dari formula A dengan konsentrasi etanol 70% paling besar yaitu 45% dengan rerata ukuran partikel dan standar deviasi sebesar  $31.9933 \pm 26.42639$ , serta nilai span  $4,37267 \pm 2,921182$ .

### 7.2 Saran

Dari hasil penelitian, disarankan untuk perlu dilakukan uji evaluasi etosom lainnya untuk melengkapi data uji evaluasi etosom meliputi efisiensi penjerapan zat aktif, uji stabilitas, dan pengukuran potensial zeta. Selain itu, diperlukan juga untuk melakukan optimasi pengecilan ukuran partikel etosom, baik menggunakan metode mekanik atau kimia. Selanjutnya, untuk pengembangan lebih jauh dapat dilakukan uji penetrasi bahan aktif secara *in vitro* dan efektivitas etosom ekstrak tebu dalam mengontrol kadar gula darah melalui rute transdermal secara *in vivo*.



## DAFTAR PUSTAKA

- Akiladevi D, Basak S. Ethosomes A Noninvasive Approach for Transdermal Drug Delivery. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2010; 2 (4):14.
- Anggraeni, Y., et al. Karakteristik Sediaan dan Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *PharmaScientia*. 2012; 1 (1).
- Arulselvan P., et al. Antidiabetic Therapeutics from Natural Source: A Systematic Review. *Biomed Prev Nutr, Elsevier Masson SAS*. 2014.
- Atul KG, Lalit MN, Meenakshi C. Gel Containing Ethosomal Vesicles for Transdermal Delivery of Aceclofenac. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2010; 2 Suppl 2:102-108.
- Bach M, Lippold BC. Percutaneous Penetration Enhancement and Its Quantification. *Eur J Pharm Biopharm*. 1998; 46:1-3.
- Chetty DJ, Chien YW. Transdermal Delivery of CaCO<sub>3</sub>-Nanoparticles Containing Insulin. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 1998; 15:629-70.
- Cortesi R, Romagnoli R, Drechsler M, Menegatti E, Zaid AN, Ravani L, Esposito E. Liposomes- and Ethosomes-Associated Distamycins: A Comparative Study. *J Liposome Res*. 2009; 6:1-8.
- Dubey V, Mishra D, Dutta T, Nahar M, saraf DK, Jain NK. Dermal and Transdermal Delivery of an Anti-Psoriatic Agent Via Ethanollic Liposomes. *J Cont Rel*. 2007; 123:148-154.
- Dubey V, Mishra D, Nahar M, Jain V, Jain NK. Enhanced Transdermal Delivery of an Anti-HIV Agent Via Ethanollic Liposomes. *Nanomed Nanotech Biol Med*. 2010; 6:590-596.
- Elsayed MMA, Abdallah OY, Viviane FN, Khalafallah NM. Deformable Liposomes and Ethosomes: Mechanism of Enhanced Skin Delivery. *Int J Pharm*. 2006; 322:60-66.
- Filicori M, Flamigni C, Dellai P, Cognigni G, Michelacci L, Arnone R, Sambataro M, Falbo A. Treatment of Anovulation with Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone: Prognostic Factors and Clinical Results in 600 Cycles. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994; 79:1215-20.
- Gangwar S, Singh S, Garg G. Ethosomes: A Novel Tool for Drug Delivery Through the Skin. *Journal of Pharmacy Research*. 2010; 3(4):688-91.

Jain S, Tiwary AK, Sapra B, Jain NK. Formulation and Evaluation of Ethosomes for Transdermal Delivery of Lamivudine. *AAPS Pharma Sci Tech*. 2007; 12:E1-E9.

Jain S, Umamaheshwari RB, Bhadra D and Jain NK. Ethosomes: Novel Vesicular Carrier for Enhanced Transdermal Delivery of an Anti-HIV Agent. *Indian J Pharm Sci*. 2004; 66:72-81.

Kalia YN, Naik A, Garrison J, Guy RH. Iontophoretic Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004; 56:619-58.

Karande P, Jain A, and Mitragotri, S. Relationships Between Skin's Electrical Impedance and Permeability in The Presence of Chemical Enhancers. *Journal of Controlled Release*. 2006; 110:307-13.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Tahun 2030 Prevalensi Diabetes Melitus Di Indonesia Mencapai 21,3 Juta Orang*. Online [WWW]. 2009. Artikel ini diambil dari : [www.depkes.go.id](http://www.depkes.go.id) pada tanggal 8 Oktober 2015.

Kumar, Deepak, *et al*. *Jet Fuel from Sugarcane? It's not A Flight of Fancy*. PETROSS (Plants Engineered to Replace Oil in Sugarcane and Sweet Sorghum), University of Illinois at Urbana-Campaign. Online [WWW]. November; 21 2017. <http://petross.illinois.edu/news/jet-fuel-from-sugarcane-its-not-a-flight-of-fancy> [accessed 2 January 2018].

L'opez-Pinto JM, Gonz'alez-Rodr'iguez ML, Rabasco AM. Effect of Cholesterol and Ethanol on Dermal Delivery from DPPC Liposomes. *Int J Pharm*. 2005; 298:1-12.

Liu, Xingyan, Hong Liu, Jianqiang Liu, Zhiwei He, Congcong Ding, Guoliang Huang, Weihua Zhou, and Leshan Zhou. Preparation of A Ligustrazine Ethosome Patch and Its Evaluation in Vitro and in Vivo. *Int J Nanomedicine*. 2011; 6:241-247. doi:10.2147/IJN.S16044.

Magnusson BM, Walters KA, Roberts MS. Veterinary Drug Delivery: Potential for Skin Penetration Enhancement. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001; 50:205-27.

Margarita S, Touitou E. Bupirone Transdermal Administration for Menopausal Syndromes, in Vitro and in Animal Model Studies. *Int J Pharm*. 2010; 387:26-33.

Martinho, Nuno, Christiane Damge, Catarina Pinto Reis. 2011. Recent Advance in Drug Delivery Systems. *Journal of Biomaterial and Nanobiotechnology*. 2011; 2:510-526.

Ming C, Xiangli L, Alfred F. Skin Penetration and Deposition of Carboxyfluorescein and Temoporfin from Different Lipid Vesicular Systems: in Vitro Study with Finite and Infinite Dosage Application. *Int J Pharm*. 2011; 408:223-234.



Mondal, et al. Effect of Different Formulation Variables on Some Particle Characteristic of Poly (DL-Lactide Co Glycolide) Nanoparticle. *The Pharmaceutical Society of Japan*. 2008; 128 (4):595-601.

Ojewunmi, O., et al. Evaluation of the Anti-Diabetic and Antioxidant Activities of Aqueous Extracts of *Morinda lucida* and *Saccharum officinarum* Leaves in Alloxan-Induced Diabetic Rat. *International Journal of Biochemistry Research & Review*. 2013; 3(3): 266-277.

Pratiwi, Endah. Perbandingan Metode Maserasi, Remaserasi, Perkolasi dan Reperkolasi dalam Ekstraksi Senyawa Aktif *Andrographolide* dari Tanaman *Sambiloto (Andrographis paniculata (Burm.F.) Nees)*. *Journal of Agroindustrial Technology*. IPB Resipitory. Institut Pertanian Bogor. 2010.

Prausnitz, Mark R, and Robert Langer. Transdermal Drug Delivery. *Nature Biotechnology*. 2009; 26(11):1261-68.

Prayogi, Mustaqim, dkk. 2016. Standarisasi Produk Antidiabetes *Soadpatch (Saccharum officinarum for Antidiabetic Drug Patch)* dalam Meningkatkan Mutu serta Keamanan dari Ekstrak Tebu *Saccharum officinarum* Rute Transdermal Berbasis Nanoteknologi Fitosom. PIMNAS XXIX IPB. DIKTI.

Pusat Data Dan Informasi. 2014. Waspada Diabetes Eat Well Live Well. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia . Jakarta

Rakesh, et al. Ethosomes for Transdermal and Topical Drug Delivery. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011; 4(3):17-24.

Rao Y, Zheng F, Zhang X, Gao J, Liang W. In Vitro Percutaneous Permeation and Skin Accumulation of Finasteride Using Vesicular Ethosomal Carriers. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2008; 9:860-865.

Rong H, Da-xiang C, Feng G. Preparation of Fluorescence Ethosomes Based on Quantum Dots and Their Skin Scar Penetration Properties. *Mater Lett*. 2009; 63:1662-1664.

Rowe, R.C., et al. Handbook of Pharmaceutical Excipient. 5<sup>th</sup> Ed. London: The Pharmaceutical Press. 2006.

Saba M. Ali and Gil Yosipovitch. 2013. Skin pH: from Basic Science to Basic Skin Care. *Acta Derm Venereol*. 2013; 93:261-267.

Schneider, Marc, et al. 2009. Nanoparticles and Their Interactions with The Dermal Barrier. *Dermato-Endocrinology*. 2009; 1(4):197-206.

Sharma, S. and Roy RK. Phytosome: an Emerging Technology. *International Journal of Pharma Research and Technology*. 2010; 2(s):1-7.

Sheer A, Chauhan M. Ethosomes as Vesicular Carrier for Enhanced Transdermal Delivery of Ketoconazole-Formulation and Evaluation. *IJPI's Journal of Pharmaceutics and Cosmetology*. 2011; 1:1-14.

Sheo DM, Sunil KP, Anish KG, Gyanendra KS, Ram CD. Formulation Development and Evaluation of Ethosome of Stavudine. *Indian J Pharm Educ Res*. 2010; 44:102-108.

Steenis, C.G. Flora untuk Sekolah di Indonesia. Jakarta: Pradnya Paramita. 2006.

Suciati, Ame, et al. 2011. Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum* Linn.) dan Rimpang Kunyit (*Curcumma domestica* Val.) dengan Pembanding Glibenklamid pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. MKB. Vol 43: 1-8

Suresh, et al. Enhancement of Transdermal Delivery System and Antidiabetic Approach: An Overview. *Int J Pharm*. 2012; 2(1):129-141.

Thong HY, Zhai H, Maibach HI. Percutaneous Enhancers: An Overview. *J skin Pharmacol Physiol*. 2007; 2:1-12.

Tiwari RK, Chauhan NS, Yogesh HS. Ethosomes: A Potential Carriers for Transdermal Drug Delivery. *International Journal of Drug Development & Research*. 2010; 2 (2):448-52.

Touitou E, Dayan N, Bergelson L, Godin B, Eliaz M. Ethosomes - Novel Vesicular Carriers for Enhanced Delivery: Characterization and Skin Penetration Properties. *J Cont Rel*. 2000; 65:403-418.

Touitou E, Godin B, Dayan N, Piliponsky A, Levi-Schaffer F, Weiss C. Intracellular Delivery Mediated by An Ethosomal Carrier. *Biomaterials*. 2001; 22:3053-59.

Unggul, PribacR. Kupas Tuntas Diabetes. Jakarta: Majalah Harmorti. 2006.

Zailanie, Kartini, Tri Susanto, dan Simon BW. 2001. Ekstraksi dan Pemurnian Alginat dari *Sargassum filipendula* Kajian dari Bagian Tanaman, Lama Ekstraksi dan Konsentrasi Isopropanol. *Jurnal Teknologi Pertanian*. 2001; 2 (1):10-27.

Zeng ZW, Wang XL, Zhang YD, Li NF. Preparation of Matrine Ethosome, Its Percutaneous Permeation in Vitro and Anti-Inflammatory Activity in Vivo in Rats. *J Liposome Res*. 2009; 19(2):155-162.

Zhou Y, Wei Y, Liu H, Zhang G, Wu X. Preparation and in Vitro Evaluation of Ethosomal Total Alkaloids of Sophora Alopecuroides Loaded by A Transmembrane ph-Gradient Method. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2010; 11:1350-1358.