

**PENGARUH PENAMBAHAN METODE HOMOGENISASI
(ULTRATURRAX) DALAM PENGECILAN UKURAN PARTIKEL PADA
PEMBUATAN FITOSOM EKSTRAK TEBU (*Saccharum officinarum*)
SEBAGAI BAHAN DASAR PEMBUATAN PATCH ANTIDIABETES**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Hamidah

NIM 145070500111015

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2018

DAFTAR ISI

TUGAS AKHIR	2	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PENGESAHAN		Error! Bookmark not defined.
SURAT KEPUTUSAN DEKAN		Error! Bookmark not defined.
SERTIFIKAT		Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN		Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR		Error! Bookmark not defined.
ABSTRAK		Error! Bookmark not defined.
ABSTRACT		Error! Bookmark not defined.
DAFTAR GAMBAR	7	
DAFTAR SINGKATAN	9	
BAB 1 PENDAHULUAN		Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar Belakang		Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan Masalah		Error! Bookmark not defined.
1.3 Tujuan Penelitian		Error! Bookmark not defined.
1.3.1 Tujuan Umum		Error! Bookmark not defined.
1.3.2 Tujuan Khusus		Error! Bookmark not defined.
1.4 Manfaat Penelitian		Error! Bookmark not defined.
1.4.1 Manfaat Akademik		Error! Bookmark not defined.
1.4.2 Manfaat Praktis		Error! Bookmark not defined.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....Error! Bookmark not defined.

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

2.1.1 Pengertian.....Error! Bookmark not defined.

2.1.2 Patofisiologi DM Tipe 2.....Error! Bookmark not defined.

2.1.3 Terapi Farmakologi.....Error! Bookmark not defined.

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

2.2.1 Klasifikasi Tebu.....Error! Bookmark not defined.

2.2.2 Kandungan dan Manfaat Tebu.....Error! Bookmark not defined.

2.2.3 Sakarin.....Error! Bookmark not defined.

2.3 Kulit.....Error! Bookmark not defined.

2.4 Rute Penetrasi Obat Melalui Kulit.....Error! Bookmark not defined.

2.5 Faktor yang mempengaruhi penyerapan obat melalui kulit.....Error!

Bookmark not defined.

2.6 Pendekatan Peningkatan Penetrasi.....Error! Bookmark not defined.

2.7 Metode Pengecilan Ukuran Partikel.....Error! Bookmark not defined.

2.8 Liposom.....Error! Bookmark not defined.

2.9 Fitosom.....Error! Bookmark not defined.

2.10 Bahan Sediaan Fitosom Ekstrak Tebu.....Error! Bookmark not defined.

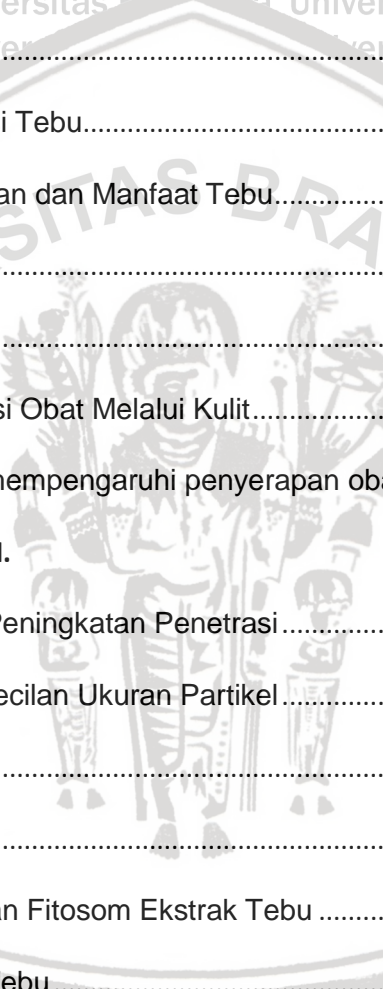
2.10.1 Ekstrak Tebu.....Error! Bookmark not defined.

2.10.2 Lesitin Kedelai.....Error! Bookmark not defined.

2.10.3 Etanol.....Error! Bookmark not defined.

2.10.4 Aseton.....Error! Bookmark not defined.

2.10.5 Aquadest.....Error! Bookmark not defined.



BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESISError! Bookmark not defined.

3.1. Kerangka Konsep.....Error! Bookmark not defined.

3.2 Penjabaran Kerangka KonsepError! Bookmark not defined.

3.3 HipotesisError! Bookmark not defined.

BAB 4 METODE PENELITIANError! Bookmark not defined.

4.1 Rancangan PenelitianError! Bookmark not defined.

4.2 Sampel PenelitianError! Bookmark not defined.

4.3 Lokasi dan Waktu PenelitianError! Bookmark not defined.

4.4 VariabelError! Bookmark not defined.

4.5 Bahan dan AlatError! Bookmark not defined.

4.5.1 BahanError! Bookmark not defined.

4.5.2 Alat.....Error! Bookmark not defined.

4.6 Alur KerjaError! Bookmark not defined.

4.7 Prosedur Penelitian.....Error! Bookmark not defined.

4.7.1 Ekstraksi TebuError! Bookmark not defined.

4.7.2 Pengujian Kandungan Sakarin.....Error! Bookmark not defined.

4.7.3 Formula Fitosom.....Error! Bookmark not defined.

4.7.3.1 Rancangan FormulaError! Bookmark not defined.

4.7.3.2 Prosedur Pembuatan Fitosom.....Error! Bookmark not defined.

4.7.4 Evaluasi FitosomError! Bookmark not defined.

4.7.4.1 Uji *Organoleptic*.....Error! Bookmark not defined.

4.7.4.2 Uji pH.....Error! Bookmark not defined.

4.7.4.3 Uji Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel.....Error! Bookmark not defined.

4.8 Analisis Data.....Error! Bookmark not defined.

4.8.1 Uji Normalitas.....Error! Bookmark not defined.

4.8.2 Uji Homogenitas.....Error! Bookmark not defined.

4.8.3 Uji One Way ANOVA.....Error! Bookmark not defined.

4.8.4 Uji Kruskal-Wallis.....Error! Bookmark not defined.

4.9 Spesifikasi Produk yang Ditetapkan.....Error! Bookmark not defined.

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....Error! Bookmark not defined.

5.1 Hasil Ekstraksi Tebu.....Error! Bookmark not defined.

5.2 Hasil Uji Kandungan Sakarin.....Error! Bookmark not defined.

5.3 Hasil Evaluasi Fitosom Ekstrak Tebu.....Error! Bookmark not defined.

5.3.1 Uji *Organoleptic*.....Error! Bookmark not defined.

5.3.2 Uji pH.....Error! Bookmark not defined.

5.3.3 Analisa Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel Fitosom.....Error! Bookmark not defined.

BAB 6 PEMBAHASAN.....Error! Bookmark not defined.

BAB 7 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.



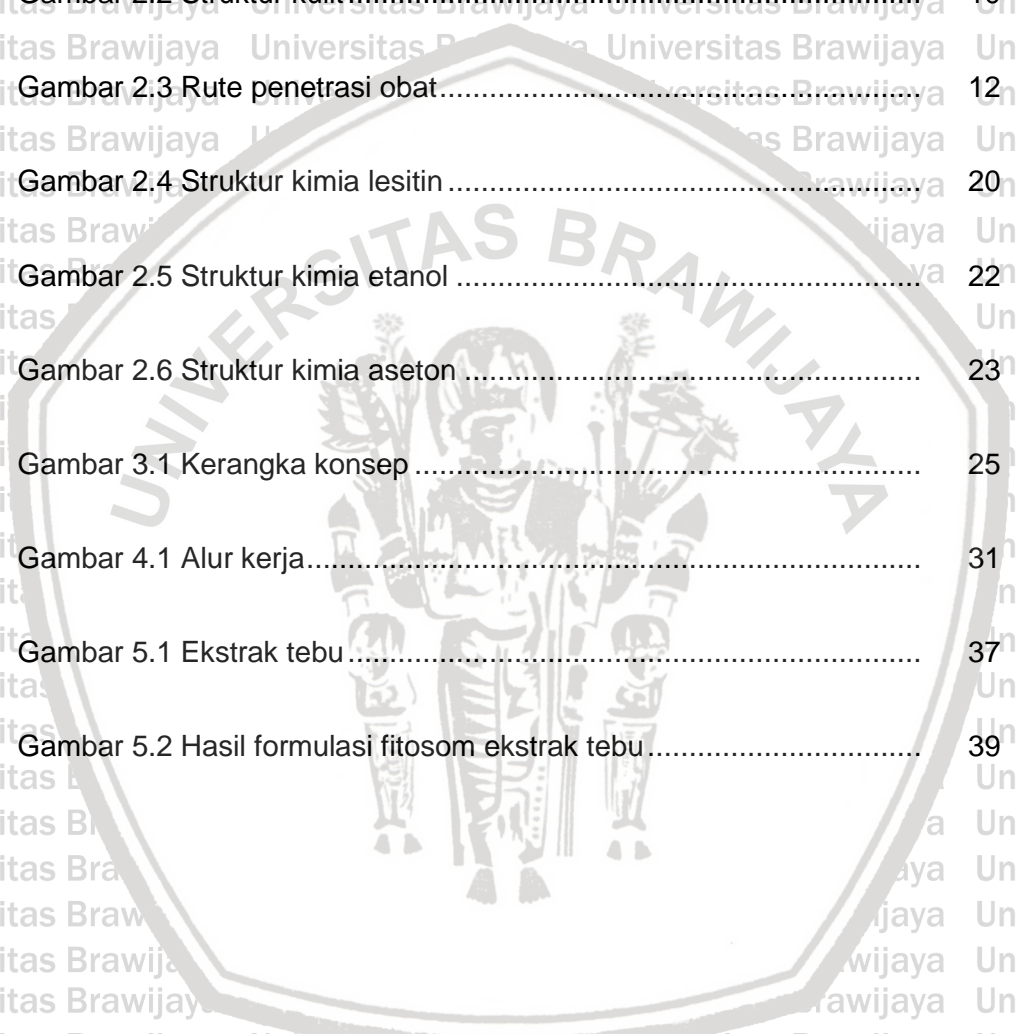
DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Spesifikasi Produk	22
Tabel 5.1 Perbandingan <i>organoleptic</i> hasil pengamatan dan spesifikasi	39
Tabel 5.2 Perbandingan pH hasil pengukuran dan spesifikasi	40
Tabel 5.3 Ukuran partikel fitosom hasil pemeriksaan PSA	41
Tabel 5.4 Distribusi ukuran partikel fitosom	41



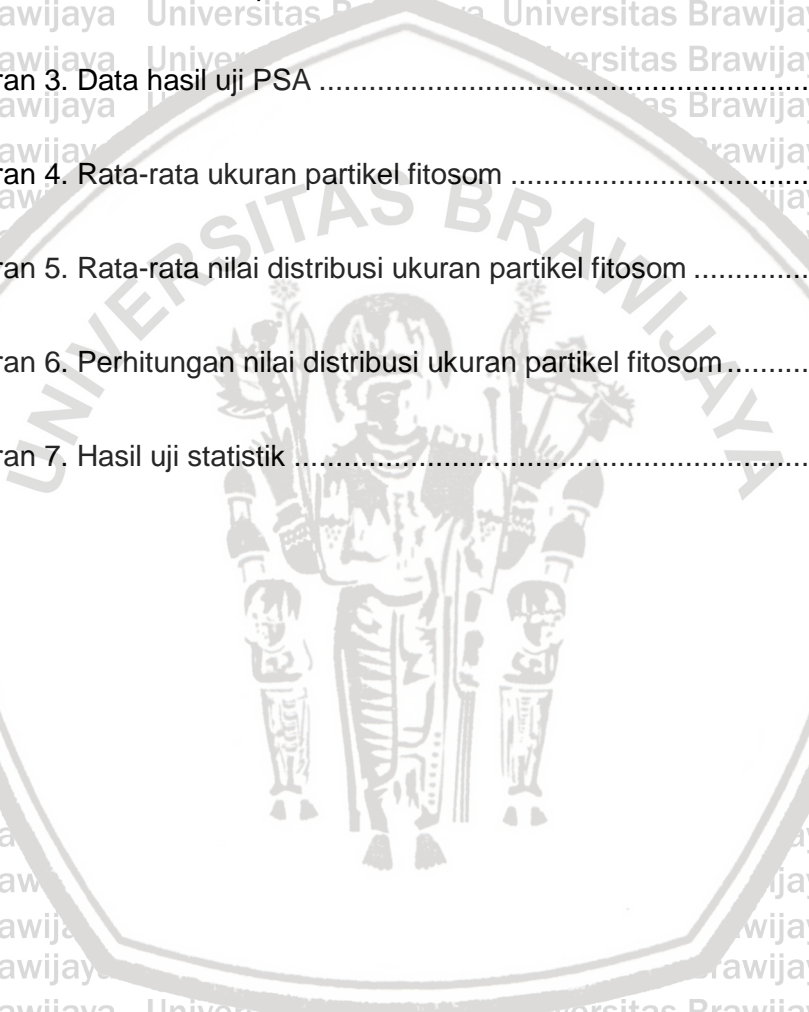
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur kimia sakarin.....	9
Gambar 2.2 Struktur kulit.....	10
Gambar 2.3 Rute penetrasi obat.....	12
Gambar 2.4 Struktur kimia lesitin.....	20
Gambar 2.5 Struktur kimia etanol.....	22
Gambar 2.6 Struktur kimia aseton.....	23
Gambar 3.1 Kerangka konsep.....	25
Gambar 4.1 Alur kerja.....	31
Gambar 5.1 Ekstrak tebu.....	37
Gambar 5.2 Hasil formulasi fitosom ekstrak tebu.....	39



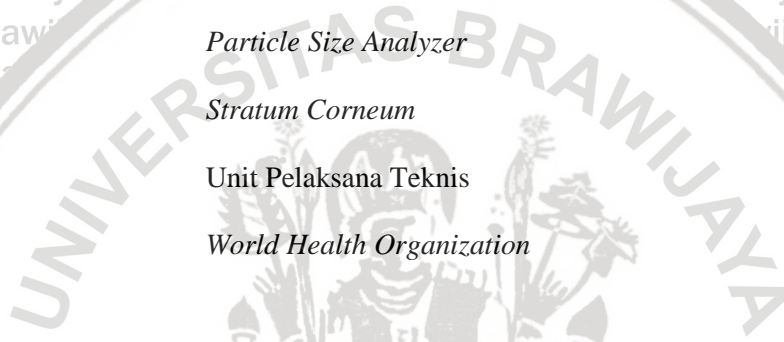
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Determinasi tanaman tebu	51
Lampiran 2. Dokumentasi pembutan fitosom ekstrak tebu	52
Lampiran 3. Data hasil uji PSA	54
Lampiran 4. Rata-rata ukuran partikel fitosom	72
Lampiran 5. Rata-rata nilai distribusi ukuran partikel fitosom	72
Lampiran 6. Perhitungan nilai distribusi ukuran partikel fitosom	73
Lampiran 7. Hasil uji statistik	74



DAFTAR SINGKATAN

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
DM	Diabetes Mellitus
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
OAD	Obat Anti Diabetes
PDDI	Perhimpunan Donor Darah Indonesia
PSA	<i>Particle Size Analyzer</i>
SC	<i>Stratum Corneum</i>
UPT	Unit Pelaksana Teknis
WHO	<i>World Health Organization</i>



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH PENAMBAHAN METODE HOMOGENISASI
(ULTRATURRAX) DALAM PENGECILAN UKURAN PARTIKEL PADA
PEMBUATAN FITOSOM EKSTRAK TEBU (*Saccharum officinarum*)
SEBAGAI BAHAN DASAR PEMBUATAN PATCH ANTIDIABETES**

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

Oleh:

Hamidah

NIM 145070500111015

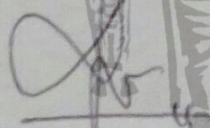
Telah diuji pada

Hari Kamis

Tanggal 4 Januari 2018

dan dinyatakan lulus oleh:

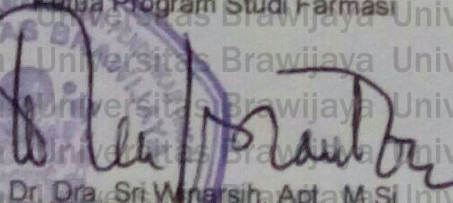
Penguji / Pembimbing I



Dahlia Permatasari, M.Si., Apt
NIP. 2009128404242001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi



Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt, M.Si
NIP. 195408231981032001

ABSTRAK

Hamidah. 2017. Pengaruh Penambahan Metode Homogenisasi (*Ultraturrax*) dalam Pengecilan Ukuran Partikel pada Pembuatan Fitosom Ekstrak Tebu (*Saccharum officinarum*) sebagai Bahan Dasar Pembuatan *Patch* Antidiabetes. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: Dahlia Permatasari, M.Si., Apt.

Diabetes mellitus (DM) merupakan masalah kesehatan yang serius dan saat ini Indonesia menempati urutan keenam dunia untuk penderita diabetes tertinggi. Terapi DM dilakukan seumur hidup sehingga dapat menurunkan kepatuhan pasien yang dapat memicu kegagalan terapi. Rute transdermal dapat dipilih untuk meningkatkan kepatuhan pasien. Tanaman Tebu *Saccharum officinarum* dikenal sebagai penghasil gula yang dapat memicu DM. Namun, kandungan sakarin dalam ekstrak tebu dapat dimanfaatkan sebagai antidiabetes. Modifikasi sistem pembawa dan modifikasi ukuran partikel dapat digunakan untuk meningkatkan penetrasi obat melalui rute transdermal. Modifikasi sistem pembawa yang digunakan yaitu fitosom dan modifikasi ukuran partikel yang digunakan yaitu sonikasi dan homogenisasi. Penelitian ini dilakukan untuk memaksimalkan formula fitosom ekstrak tebu (*Saccharum officinarum*) sebagai bahan dasar pembuatan *patch* antidiabetes. Ekstraksi tebu (*Saccharum officinarum*) dilakukan dengan metode maserasi digesti, dilanjutkan dengan membuat formulasi fitosom ekstrak tebu (*Saccharum officinarum*) yang dibuat dispersi mekanik, homogenisasi (*ultraturrax*) dengan variasi kecepatan sampel A:B:C yaitu 20.000 : 17.600 : 15.000 rpm, dan ditambah sonikasi. Fitosom ekstrak tebu dievaluasi *organoleptic*, pH, ukuran partikel dan distribusi partikel. Rendemen ekstrak tebu yang diperoleh adalah 26,1194% dan positif mengandung sakarin. Fitosom ekstrak tebu berwarna coklat, memiliki bau khas tebu, dan memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit. Penggunaan homogenisasi (*ultraturrax*) memberikan pengaruh terhadap ukuran partikel fitosom, sementara variasi kecepatan homogenisasi (*ultraturrax*) memberikan pengaruh yang tidak signifikan terhadap ukuran partikel fitosom yang terbentuk. Kecepatan yang terbaik dalam penelitian ini yaitu 15.000 rpm (sampel C) yang memiliki ukuran partikel sebesar $11,13 \pm 1,556053 \mu\text{m}$ dan nilai distribusi ukuran partikel $2,675 \pm 0,3287$.

Kata kunci: diabetes mellitus, *Saccharum officinarum*, fitosom, *ultraturrax*

ABSTRACT

Hamidah. 2017. The Effect of Adding Homogenization Method (*Ultraturrax*) in Decreasing Particle Size phytosomes Sugarcane Extract (*Saccharum officinarum*) as Basic Material for Antidiabetic Patch. Final Assignment, Pharmacy Program Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisor: Dahlia Permatasari, M.Si., Apt

Diabetes mellitus (DM) is a serious health problem and currently Indonesia ranks sixth in the world for the highest diabetics. DM therapy is taken for lifetime so can decrease adherence of patients which can trigger therapy failure. Transdermal routes can be selected to improve patient compliance. Sugar cane (*Saccharum officinarum*) plant is known as a sugar producer that can trigger DM. But the saccharin content in sugarcane extract can be used as an antidiabetic. Modification of the carrier system and particle size modification can be used to increase drug penetration through transdermal routes. Modification of the carrier system used phytosomes and the modification of particle size used sonication and homogenization. This research was conducted to maximize the formula of phytosomes extract of sugar cane (*Saccharum officinarum*) as the basic material for antidiabetic patch. The extraction of sugarcane (*Saccharum officinarum*) was performed by digestion maseration method, followed by making a formulation of phytosomes extract of *Saccharum officinarum* which made by mechanical dispersion, homogenization (*ultraturrax*) with variation of sample rate A: B: C that is 20,000: 17,600: 15,000 rpm, and plus sonication. The phytosomes of sugarcane extract is evaluated by organoleptic, pH, particle size and particle distribution. The yield of the obtained sugarcane extract was 26.1194% and positively contain saccharin. Phosphorous sugar cane extract is brown, has a distinctive smell of sugarcane, and has a pH corresponding to the pH of the skin. The use of homogenization (*ultraturrax*) has an effect on the size of the phytosomal particles, while the variation in homogenization velocity (*ultraturrax*) gives no significant effect on the size of the phytosomes particle formed. The best rapidity in this study was 15,000 rpm (C sample) which had particle size $11.13 \pm 1.556053 \mu\text{m}$ and the particle size distribution value 2.675 ± 0.3287 .

Key words: Diabetic mellitus, *Saccharum officinarum*, phytosomes, *ultraturrax*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

“Kesehatan dan penyakit memiliki porsi yang sama dalam kehidupan.”

Peperata lama ini sudah disadari manusia sejak dahulu kala dan sejak saat itu manusia telah berusaha untuk mengendalikan penyakit. Salah satu penyakit kronis yang meluas di dunia, yang mengancam nyawa adalah penyakit diabetes (Semwal, *et al.*, 2007).

Diabetes mellitus (DM) merupakan masalah kesehatan yang serius. Insiden ini meningkat terus menerus diseluruh dunia baik di negara berkembang maupun negara maju yang memiliki predisposisi komplikasi kronis seperti retinopati, nefropati, penyakit jantung koroner, dan penyakit neurologis (Ojewunmi, *et al.*, 2013). Menurut *International Diabetes Federation* (2017) dalam bukunya *Diabetes Atlas Eighth Edition 2017* disebutkan bahwa Indonesia menempati urutan keenam didunia untuk penderita diabetes tertinggi yaitu 10,3 juta penduduk dan urutan keenam didunia untuk penduduk dengan diabetes yang tidak terdiagnosis sebanyak 0,5 juta penduduk. Prevalensi yang cukup tinggi di Indonesia dan terus mengalami peningkatan ini yang membuat DM menjadi salah satu penyakit yang manjadi perhatian di Indonesia.

Terapi DM tipe 2 yang selama ini dilakukan yaitu dengan menjaga pola makan dan menggunakan obat OAD (Oral Anti Diabetes) ataupun injeksi

insulin untuk mempertahankan kadar glukosa darah dalam rentang normal.

Baik OAD ataupun insulin harus di gunakan setiap hari dan penggunaannya



jangka panjang. Sehingga dapat mengakibatkan kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat menurun yang dapat memicu terjadi gagal terapi (Suciati, *et al.*, 2011).

Penurunan kepatuhan pasien tentu akan sangat mempengaruhi keberhasilan terapi, sehingga diperlukan adanya suatu inovasi baru dan efektif untuk dapat meningkatkan keberhasilan terapi, salah satu inovasi yang sedang dikembangkan yaitu *patch*. *Patch* atau yang lebih dikenal dengan koyo merupakan sediaan transdermal yang memerlukan ukuran partikel yang sesuai agar dapat membawa sediaan obat menembus kulit sampai ke pembuluh darah. Namun pemberian obat melalui kulit atau rute transdermal memiliki kelemahan yaitu permeasi obat yang terbatas. Oleh karena itu dalam pembuatannya dibutuhkan sistem penghantaran obat.

Saat ini telah dikembangkan sistem penghantaran obat berbasis teknologi fitosom. Fitosom adalah sistem vesikular dalam penghantaran transdermal yang merupakan gabungan fosfolipid dalam pelarut nonpolar (Tahir, dkk., 2016). Penelitian sebelumnya oleh Prayogi, dkk (2016) telah menghasilkan sediaan *patch* fitosom ekstrak tebu. Namun, masih perlu dilakukan optimasi ukuran partikelnya agar dapat mampu menembus lapisan kulit sampai ke pembuluh darah. Semakin kecil ukuran suatu partikel maka akan memiliki luas permukaan yang lebih besar yang akan memudahkan penyerapan obat (Komariah, 2011).

Untuk mendapatkan partikel dengan ukuran yang lebih kecil dapat dilakukan dengan cara *top down* yang terdiri dari tiga metode yaitu *milling*/penggilingan, sonikasi dan homogenisasi. *Milling* atau penggilingan merupakan metode penggerusan material dari tingkat ruah (bulk material)

menjadi dimensi yang lebih kecil (Agusetiani, dkk., 2013). Sonikasi adalah aplikasi dari penggunaan energi suara untuk mengaduk partikel dalam suatu sampel, dapat mempercepat pelarutan suatu partikel dengan cara memecah reaksi intermolekuler (Suslick dan Price, 1999). Sementara homogenisasi, adalah metode untuk menyatukan fase air dan lipid serta menyeragamkan ukuran (Nurgilis, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Ojewunmi (2013), menunjukkan bahwa ekstrak tebu (*Saccharum officinarum*) telah terbukti efektif dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus DM yang diinduksi aloksan. Sehingga dapat digunakan sebagai alternatif bahan aktif untuk terapi diabetes mellitus.

Besarnya pengaruh ukuran partikel dalam keberhasilan terapi transdermal digunakan sebagai dasar penyusunan penelitian ini dimana penulis akan melihat pengaruh penggunaan metode top-down dengan menggunakan homogenisasi dan sonikasi serta pengaruh kecepatan homogenisasinya terhadap ukuran partikel fitosom yang akan diformulasikan dalam sediaan *patch* fitosom ekstrak tebu yang harapannya dapat menjadi salah satu inovasi terapi diabetes mellitus tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penggunaan metode homogenisasi (*ultraturrax*) terhadap ukuran dan distribusi partikel fitosom ekstrak tebu yang akan diformulasikan dalam sediaan *patch*?
2. Bagaimana pengaruh perbedaan kecepatan *ultraturrax* terhadap ukuran dan partikel fitosom ekstrak tebu yang akan diformulasikan dalam sediaan *patch*?

3. Berapa kecepatan optimum *ultraturrax* dalam pembuatan fitosom ekstrak tebu yang akan diformulasikan dalam sediaan *patch*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah sebagai upaya peningkatan penetrasi fitosom ekstrak tebu kedalam kulit yang diformulasikan dalam sediaan transdermal *patch*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh penggunaan metode homogenisasi (*ultraturrax*) terhadap ukuran dan distribusi partikel fitosom yang akan diformulasikan dalam sediaan *patch*.
2. Mengetahui pengaruh perbedaan kecepatan *ultraturrax* terhadap ukuran dan distribusi partikel fitosom yang akan diformulasikan dalam sediaan *patch*.
3. Mengetahui kecepatan optimum *ultraturrax* dalam pembuatan fitosom ekstrak tebu yang akan diformulasikan dalam sediaan *patch*?

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini dapat menambah informasi mengenai penggunaan homogenisasi (*ultraturrax*) dan kecepatan yang ideal untuk menghasilkan ukuran partikel yang sesuai dalam pembuatan fitosom ekstrak tebu untuk dijadikan sediaan *patch*. Hasil ini berguna dibidang akademik untuk pengembangan sediaan berbasis teknologi fitosom di masa yang akan datang.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat menyajikan data kecepatan homogenisasi yang ideal untuk menghasilkan ukuran partikel yang sesuai dalam pembuatan fitosom ekstrak tebu sehingga hasil penelitian ini dapat menjadi dasar pengembangan sediaan farmasetika yang menggunakan teknologi fitosom dengan metode emulsifikasi sehingga dapat digunakan oleh masyarakat secara luas.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Pengertian

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik yang disebabkan oleh ketidakmampuan pancreas untuk memproduksi insulin yang cukup atau ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan insulin yang diperoleh secara efektif (PDDI, 2014).

Secara umum diabetes mellitus dibagi menjadi dua tipe yaitu (Dipiro, *et al.*, 2008):

1. DM tipe 1, terjadi akibat kerusakan autoimun dari sel β pancreas. Penanda dari kerusakan autoimun dari sel β pancreas terlihat pada saat diagnosis pada 90% individu dan termasuk sel islet antibodi, antibodi untuk asam glutamate dekarboksilase dan antibodi untuk insulin. Tipe ini dapat terjadi pada semua usia, namun umumnya terjadi pada anak-anak dan dewasa muda. Individu muda umumnya memiliki laju kerusakan sel β yang cepat dan disertai dengan ketoasidosis, sedangkan orang dewasa mampu mempertahankan sekresi insulin yang cukup untuk mencegah terjadinya ketoasidosis selama bertahun-tahun, yang mana sering disebut sebagai LADA.
2. DM tipe 2, terjadi akibat tubuh mengalami resistensi insulin dan sekresi insulin yang relative kurang, dengan sekresi insulin yang semakin rendah dari waktu ke waktu. Kebanyakan individu pada tipe ini mengalami obesitas, yang dapat menyebabkan resistensi insulin. Dalam beberapa kasus, hipertensi, dislipidemia, dan tingginya kadar plasminogen yang mengaktivasi

penghambat tipe 1 (PAI-1) dapat ditemukan pada pasien dengan DM tipe 2.

Tipe ini sering disebut sebagai sindroma resistensi insulin atau sindroma metabolik. Pasien dengan DM tipe 2 dapat meningkatkan resiko terjadinya komplikasi makrovaskular. Faktor genetik pada tipe ini sangat kuat dan berlaku untuk semua kelompok etnis selain keturunan eropa.

2.1.2 Patofisiologi DM Tipe 2

Menurut Binfar (2005), DM tipe 2 terjadi ketika sel-sel target dari insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal atau dikenal dengan resistensi insulin. Selain itu, DM tipe 2 dapat juga disebabkan oleh adanya gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Pada awal perkembangan DM tipe 2, sel-sel β pankreas memperlihatkan adanya gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin sehingga akan mengalami kerusakan sel-sel β pancreas yang terjadi secara progresif, yang seringkali akan mengakibatkan defisiensi insulin (Binfar, 2005).

2.1.3 Terapi Farmakologi

Terapi antidiabetes oral atau yang biasa dikenal dengan OAD (Obat Anti Diabetes) dapat dilakukan dengan menggunakan satu atau kombinasi dari dua jenis obat. Pemilihan dan penggunaan OAD harus mempertimbangkan tingkat keparahan diabetes dan kondisi kesehatan pasien secara umum (Binfar, 2005).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, OAD dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu (Binfar, 2005) :

- a. Obat yang bekerja meningkatkan sekresi insulin, meliputi golongan sulfonylurea dan glinida,
- b. Sensitizer insulin, obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin, meliputi golongan biguanida dan tiazolidindion,
- c. Inhibitor katabolisme karbohidrat, yang bekerja menghambat absorpsi glukosa, meliputi golongan inhibitor α -glukosidase.

2.2 Tebu

2.2.1 Klasifikasi Tebu

Klasifikasi taksonomi tebu (*Saccharum officinarum* Linn.) (Steenis, 2006) :

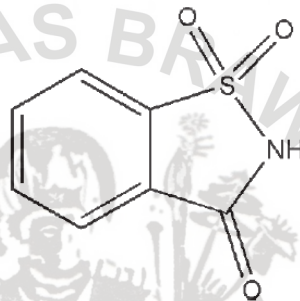
Kingdom	: Plantae	Tribe	: Andropogoneae
Order	: Poales	Genus	: Saccharum
Famili	: Poaceae	Spesies	: <i>Saccharum officinarum</i>
Subfamili	: Panicoideae		

2.2.2 Kandungan dan Manfaat Tebu

Saccharum officinarum atau tanaman tebu terdiri dari berbagai macam fitokimia termasuk komponen fenolik, sterol tanaman dan polikosanol. Fenol membantu dalam pertahanan alami tanaman terhadap hama dan penyakit, sementara sterol tanaman dan policosanol adalah komponen dari lilin dan minyak tanaman. Kandungan fitokimianya telah meningkatkan minat peneliti karena aktivitasnya sebagai antioksidan, penurun kolesterol dan manfaat kesehatan potensial lainnya. Beberapa peneliti telah melaporkan aktivitas biologis yang berbeda-beda dari tanaman tebu dalam model in-vitro dan vivo, diantaranya yaitu

sebagai aktivitas analgesik, antihepatotoksik, diuretik, antihiperqlikemi, pelepasan asetilkolin, efek antiinflamasi, antihiperkolesteroloemia, dan antitrombotik (Singh, *et al.*, 2015). Aktivitas antihiperqlikemi yang dimiliki oleh tanaman tebu karena adanya kandungan sakarin yang mampu menurunkan kadar gula darah (Ojewunmi *et al.* 2013).

2.2.3 Sakarin



Gambar 2.1 Struktur Kimia Sakarin

Sakarin merupakan salah satu kandungan dari tanaman tebu, namun senyawa ini rusak saat proses pembuatan gula karena adanya proses pemanasan (Irawan, 2015). Saat ini sakarin berfungsi sebagai bahan pemanis buatan yang memiliki tingkat rasa manis 300-600 kali dari sukrosa (Rowe, *et al.*, 2009). Pemanis merupakan salah satu pemicu terjadinya diabetes, namun ekstrak tebu yang memiliki banyak kandungan salah satunya sakarin justru dapat menurunkan kadar gula dalam darah dengan mekanisme yang belum diketahui, sehingga sakarin sintesis tidak mampu digunakan sebagai antidiabetes (Subramoniam, 2016).

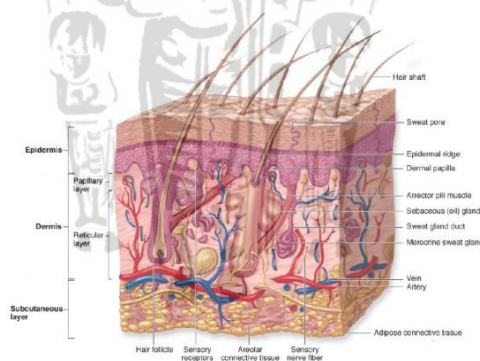
Menurut Thompson dan Mayer (1959), sakarin dalam tanaman tebu dapat menurunkan kadar gula darah dengan beberapa mekanisme, yaitu :

- Meningkatkan pelepasan insulin oleh pankreas yang dimediasi oleh nervus gustatori

- Menghambat degradasi insulin dengan menghambat kerja aktivitas insulinase
- Menurunkan produksi glukagon karena berefek toksik terhadap sel alpha pankreas
- Mengurangi efek epinefrin dan glukagon pada reseptornya
- Mengganggu proses glukoneogenesis di hati
- Menghambat pemecahan gula di hati dengan menghambat aktivitas glucose-6-phosphatase

2.3 Kulit

Kulit adalah organ tubuh terbesar yang memiliki banyak fungsi, diantaranya fungsi barrier proteksi dari pengaruh mekanik, kimia, mikrobiologi dan fisikal dari luar tubuh, fungsi termoregulasi, respon imun, senyawa biokimia, dan sebagai organ sensoris (Desai, *et al.*, 2010; Asmara, dkk., 2012).



Gambar 2.2 Struktur Kulit (Mescher, 2010)

Kulit terdiri atas 3 lapisan utama yaitu epidermis, dermis, dan hypodermis.

Setiap lapisannya terdiri dari sel dan jaringan yang berbeda, seperti yang dijelaskan oleh Kalangi (2013) :

1. Epidermis

Epidermis adalah lapisan kulit yang paling luar dan terdiri dari jaringan epitel serta tidak mempunyai pembuluh darah dan limfa. Epidermis tersusun dari 5 lapisan yaitu Stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal, serta memiliki empat jenis sel yaitu keratinosit, melanosit, sel Langerhans, dan sel Merkel.

Stratum korneum terdiri dari lapisan sel-sel mati, pipih, tidak berinti dan sitoplasmanya digantikan oleh keratin. Stratum lusidum terbentuk dari lapisan gepeng yang tembus cahaya dan agak eosinofilik, serta sedikit ahesi sehingga seringkali tampak garis celah pemisah dengan stratum korneum. Dibawahnya terdapat stratum granulosum yang terdiri dari sel gepeng yang mengandung banyak granula basofilik/keratohialin. Stratum spinosum merupakan lapisan kedua dari dalam yang terdiri dari sel yang berbentuk poligonal. Lapisan paling dalam yaitu stratum basal yang terdiri dari satu lapis sel yang melekat pada dermis dibawahnya, pada lapisan ini terjadi proliferasi sel yang berfungsi untuk regenerasi epitel.

2. Dermis

Dermis adalah lapisan dibawah epidermis yang terdiri atas stratum papilaris dan stratum retikularis, serta sel yang terdapat pada dermis berupa jaringan ikat seperti fibroblast, sel lemak, sedikit makrofag, dan sel mast. Stratum papilaris tersusun lebih longgar dan ditandai dengan adanya papila dermis yang mengandung pembuluh-pembuluh kapiler yang memberi nutrisi pada epitel diatasnya, sementara stratum retikularis memiliki lapisan yang lebih tebal dan dalam, lapisan ini menyatu dengan hipodermis/fasia superfisial yang berada dibawahnya.

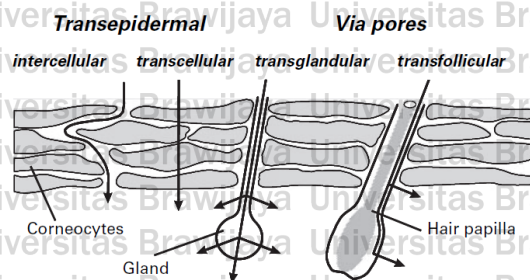
3. Hipodermis

Hipodermis adalah lapisan subkutan dibawah retikularis dermis. Hipodermis merupakan jaringan ikat longgar dengan serat kolagen halus yang sejajar dengan permukaan kulit dan beberapa diantaranya menyatu dengan dermis. Lapisan ini memiliki lebih banyak sel lemak daripada lapisan dermis.

Kulit memiliki luas permukaan yang besar dan akses yang mudah, sehingga kulit berpotensi menjadi aplikasi penghantar obat. Penghantar kulit berfokus pada penghantar topikal untuk mengobati kondisi lokal kulit atau menghantarkan obat secara transdermal, yaitu menghantarkan obat melewati lapisan kulit menuju sirkulasi sistemik. Pengantar topikal atau transdermal memiliki kelebihan daripada obat oral konvensional dan sediaan intravena, diantaranya mencegah dari metabolisme lintas pertama, meminimalisasi nyeri dan memungkinkan untuk mengontrol pelepasan obat. Meskipun kulit memiliki luas permukaan yang besar, pengantaran molekul obat melalui kulit memiliki tantangan sebagaimana kulit berperan sebagai barier utama (Desai, *et al.*, 2010).

2.4 Rute Penetrasi Obat Melalui Kulit

Obat berpenetrasi melalui kulit melibatkan difusi melalui epidermis melalui aksesoris kulit yaitu folikel rambut dan kelenjar keringat, yang hanya 0,1% dari keseluruhan bagian kulit manusia. Permeasi obat melalui kulit biasanya dibatasi oleh stratum korneum (Lane, 2013).



Gambar 2.3 Rute Penetrasi Obat (Trommer dan Neubert, 2006)

Menurut Bathe dan Kapoor (2015), mekanisme obat menembus kulit secara transdermal dapat digolongkan kedalam tiga rute, yaitu :

1. Rute Transfolikuler

Rute transfolikuler adalah rute penembusan obat yang terpendek dalam mencapai sirkulasi sistemik yang membutuhkan area luas untuk berdifusi. Rute transfolikuler mempunyai mekanisme difusi melalui folikel rambut dan saluran keringat. Saluran folikuler merupakan kanal yang berkesinambungan melalui stratum korneum untuk menghantarkan obat, namun terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi penghantaran obat pada rute tersebut, diantaranya sekresi, jumlah, dan isi kelenjar. Meskipun merupakan rute terpendek, rute transfolikuler memiliki kontribusi yang kecil dalam penghantaran obat, dikarenakan rute ini hanya sebatas 0,1% dari keseluruhan permukaan kulit.

2. Rute Transeluler

Rute transeluler adalah rute yang banyak digunakan untuk sistem penghantaran transdermal. Rute ini mekanisme difusinya melalui keratinosit dan lipid *lamellae*. Keratinosit mempunyai banyak keratin yang terhidrasi sehingga membuatnya menjadi jalur hidrofilik. Selain itu, keratinosit juga dikelilingi lipid yang menyebabkan obat untuk melaluinya memerlukan partisi dan difusi.

3. Rute Interseluler

Rute interseluler mekanisme difusinya melalui lipid lamellae. Difusi pada rute ini terjadi dengan menembus lipid bilayer antar sel. Molekul obat kebanyakan

lebih mudah larut dalam lipid dibandingkan protein, sehingga rute interseluler menjadi rute yang paling umum digunakan dibandingkan rute transeluler.

2.5 Faktor yang mempengaruhi penyerapan obat melalui kulit

Menurut Asmara, dkk. (2012), terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi penyerapan obat melalui kulit, yaitu :

1. Faktor fisikokimiawi obat

Konsentrasi obat, koefisien partisi, dan ukuran molekul obat merupakan faktor fisikokimiawi yang dapat mempengaruhi penyerapan obat.

Konsentrasi sediaan topikal yang meningkat akan menjadi daya pendorong molekul obat, sehingga dapat meningkatkan penyerapannya. Koefisien partisi merupakan kemampuan zat aktif obat terlepas dari pembawa agar dapat berinteraksi dan berdifusi ke dalam lapisan kulit, sehingga peningkatan nilai koefisien partisi dapat meningkatkan penyerapan zat aktif ke dalam kulit. Sementara hal yang berbeda terjadi pada ukuran partikel, untuk dapat meningkatkan penyerapan maka ukuran partikel dari zat aktif harus semakin kecil.

2. Penetration enhancer

Penetration enhancer merupakan bahan kimia yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan penyerapan obat topikal dengan cara merusak atau mengubah sifat fisikokimia stratum korneum sehingga tahanan difusinya menurun. Bahan kimia yang memiliki efek penetration enhancer yaitu pelarut (alkohol, metanol, propylen glikol, dll) dan beberapa surfaktan seperti asam linoleat, asam oleat, kalsium tioglikolat, dan sodium deoksikolat.

3. Oklusi dan lokasi aplikasi obat

Oklusi meningkatkan penyerapan obat melalui peningkatan status hidrasi stratum korneum, sementara lokasi aplikasi obat yang berbeda dapat memberikan pengaruh yang berbeda terhadap penyerapan obat tergantung pada ketebalan dari stratum korneumnya.

2.6 Pendekatan Peningkatan Penetrasi

Menurut Bharkatiya dan Nema (2009), terdapat beberapa pendekatan untuk meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit, yaitu :

1. Pendekatan fisika

- Iontophoresis, adalah proses untuk meningkatkan penetrasi obat melalui kulit dengan menggunakan arus listrik dengan elektroda pada dua sisi. Peningkatan penetrasi dengan pendekatan ini memiliki beberapa mekanisme yang berbeda.
- Electroporation, adalah metode peningkatan penetrasi obat dengan metode elektrik lain dengan melibatkan application of short, tekanan tegangan tinggi (50-1000 volts) ke kulit.
- Microporation, melibatkan penggunaan dari microneedles yang diaplikasikan ke kulit sehingga akan menembus stratum korneum dan meningkatnya permeabilitasnya.
- Pemanasan, dapat meningkatkan permeasi obat ke dalam kulit dengan cara meningkatkan sirkulasi cairan tubuh, permeabilitas membran pembuluh darah, membatasi tingkat permeabilitas membran, dan kelarutan obat, sehingga dapat memfasilitasi transfer obat melalui membran.

2. Pendekatan Kimia

- Penggunaan agen peningkat permeasi (permeation enhancers)
Permeation enhancers dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan berbagai mekanisme, diantaranya berinteraksi dengan lipid intercellular untuk merusak susunannya dan meningkatkan fluiditasnya, ekstraksi lipid dari stratum korneum, merusak ikatan air, meningkatkan kelarutan dan meningkatkan partisi ke dalam stratum korneum.
- Prodrug approach, membutuhkan mekanisme tambahan didalam tubuh untuk berubah menjadi zat aktif yang memiliki efek terapeutik. Namun didalam tubuh, Prodrug digunakan sebagai peningkat penetrasi karena bersifat lebih lipofilik daripada obat aktifnya dan memiliki sifat fisikokimia yang berbeda.

3. Pendekatan formula

Peningkatan penetrasi dengan pendekatan formulasi khusus terutama didasarkan pada penggunaan pembawa koloid. Partikel berukuran submicron dimaksudkan untuk mengangkut molekul aktif yang terperangkap ke dalam kulit. Pembawa tersebut meliputi liposom, transferosom, etosom, niosom, nanoemulsi, dan nanopartikel padat-lipid.

2.7 Metode Pengecilan Ukuran Partikel

Modifikasi ukuran partikel dapat dilakukan dengan metode *bottom up* dan *top down*. *Bottom up* adalah menyusun atom-atom atau molekul-molekul hingga membentuk partikel berukuran nanometer dari larutan, sementara *top down* adalah pembuatan partikel berukuran nanometer secara langsung atau mekanik

(Agusetiani, dkk., 2013). Pembentukan nanopartikel secara topdown dapat dibagi menjadi tiga metode yaitu *milling*, sonikasi, dan homogenisasi.

Milling atau penggilingan merupakan metode penggerusan material dari tingkat ruah (bulk material) menjadi dimensi yang lebih kecil dan menyebabkan ukuran partikel material tersebut mengalami penurunan menjadi nanopartikel (Agusetiani, dkk., 2013). Sonikasi adalah aplikasi dari penggunaan energi suara untuk mengaduk partikel dalam suatu sampel, dapat mempercepat pelarutan suatu partikel dengan cara memecah reaksi intermolekuler, prosesnya dengan menggunakan gelombang ultrasonik dengan frekuensi 20 KHz- 10 Mhz yang ditembakkan ke dalam medium cair untuk menghasilkan gelembung kavitasi yang dapat membuat partikel memiliki diameter dalam skala nanometer (Suslick dan Price, 1999). Sementara homogenisasi, adalah metode untuk menyatukan fase air dan lipid serta menyeragamkan ukuran (Nurgilis, 2015).

2.8 Liposom

Liposom adalah struktur vesikular yang tersusun atas bilayer terhidrasi yang terbentuk secara spontan ketika fosfolipid tersebar didalam air. Liposom dapat juga didefinisikan sebagai struktur yang terdiri dari satu atau lebih bidang konsentris lipid bilayer yang dipisahkan dengan air atau kompartemen larutan penyangga. Fosfolipid adalah komponen utama dari bilayer, contoh fosfolipid yang dapat digunakan untuk membentuk bilayer yaitu fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin dan fosfatidilserin. Bilayer dapat terbentuk karena adanya sifat amfifilik, yang artinya bilayer dapat bersifat polar dan non polar (Varun, dkk., 2012).

Liposom memiliki beberapa turunan yang didasarkan pada komposisi penyusunnya, yaitu sebagai berikut (Bansal, dkk., 2012) :

1. Niosom

Sistem penghantaran obat vesikular yang dibuat dengan cara hidrasi dari campuran kolesterol dan non-ionik surfaktan. Niosom merupakan vesikel surfaktan non-ionik yang diperoleh dari hidrasi sintesis surfaktan non-ionik, dengan atau tanpa penggabungan dengan kolesterol atau lipid lainnya. Pada niosom, vesikel akan membentuk amfifil yaitu surfaktan non-ionik yang distabilkan dengan menambahkan kolesterol dan surfaktan anionik dalam jumlah yang sedikit seperti disetil fosfat.

2. Transferosom

Transferosom terdiri dari paling sedikit satu lapisan dalam kompartemen larutan yang dikelilingi oleh lipid bilayer yang memiliki sifat khusus karena adanya penggabungan antara "edge activator" dan membran vesicular. *Edge Activators* yang digunakan yaitu surfaktan seperti natrium kolat, natrium deoksikolat, span 80, dan tween 80. Ukuran partikel transferosom sangat kecil dan bersifat fleksibel sehingga mampu berpenetrasi melalui pori-pori SC.

3. Herbosom (Fitosom)

Kebanyakan konstituen aktif tanaman bersifat polar atau larut air. Namun, fitokonstituen larut air seperti flavonoid, tanin, aglikon glikosida merupakan zat yang memiliki sifat absorpsi yang buruk karena ukuran molekulnya yang besar sehingga tidak mengalami difusi pasif atau karena kelarutannya yang buruk dalam lipid sehingga tidak dapat menembus membran yang kaya akan lipid. Untuk mengatasi masalah tersebut dapat dilakukan dengan memasukkannya ke dalam sistem penghantaran obat yaitu fitosom. Fitosom memiliki profil farmakodinamik dan farmakokinetik yang lebih baik jika dibandingkan dengan

ekstrak herbal konvensional. Lapisan molekular dari fitosom terdiri dari fosfatidilkolin dan fosfolipid lainnya.

2.9 Fitosom

Fitosom merupakan pengembangan dari produk herbal dengan mengikat ekstrak dan fosfatidilkolin, sehingga dihasilkan produk dengan tingkat penetrasi yang lebih baik (Sharma dan Roy, 2010). Fitosom terbuat dari kompleks fosfatidilkolin yaitu fosfatidil yang bersifat lipofilik dan kolin bersifat hidrofilik. Bagian kolin yang akan berikatan dengan konstituen bioaktif dari tanaman sehingga dapat memberikan stabilitas yang lebih baik (Gandhi, *et al.*, 2012).

Fitosom sebagai sistem pembawa memiliki beberapa keuntungan diantaranya yaitu, komponen fosfatidilkolin selain sebagai pembawa juga berfungsi sebagai penutrisi kulit karena merupakan salah satu bagian dari membran sel digunakan dapat menunjang sediaan transdermal, fitosom bersifat biokompatibel dan aman digunakan sebagai sistem penghantaran obat, memiliki kemampuan untuk menembus kulit dengan mudah sehingga meningkatkan efektifitas bahan aktif, ikatan antara fosfatidilkolin dan konstituen fitokimia membentuk kompleks yang memiliki profil stabilitas yang baik, proses pembuatannya relatif sederhana, absorpsi dan bioavailabilitas dari fitokonstituen yang larut air meningkat sehingga dapat meningkatkan efek terapi, dan fitokonstituennya diselimuti oleh fosfolipid yang dapat mencegah terjadinya degradasi oleh enzim pencernaan dan bakteri di saluran cerna pada penggunaan oral (Sharma dan Roy, 2010; Gandhi, *et al* 2012). Sementara kerugian dari fitosom yaitu dapat mengeliminasi senyawa bioaktif dengan cepat (Gandhi, *et al* 2012).

2.10 Bahan Sediaan Fitosom Ekstrak Tebu

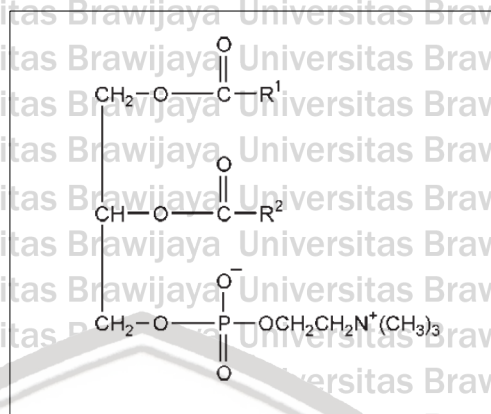
2.10.1 Ekstrak Tebu

Ekstrak tebu memiliki kandungan, diantaranya yaitu lemak alkohol rantai panjang dan asam lemak jenuh rantai panjang, serta senyawa fenolik (Singh, *et al.*, 2015). Selain itu pada beberapa ekstrak tebu juga terdapat kandungan sakarin yang dapat berperan untuk terapi penyakit diabetes mellitus (Thomson dan Mayer, 1959).

Ekstrak air daun tebu terbukti memiliki efek antihiperqlikemia, antihiperlipidemia, dan antioksidan pada percobaan terhadap tikus DM yang diinduksi aloksan dengan pemberian secara oral dengan dosis 400 mg/kg (Ojewunmi, *et al.*, 2013). Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Singh, *et al.* (2014), menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kering dan batang kering tebu dapat menurunkan kadar gula darah pada kelinci yang diinjeksikan secara intragastrik dan jus batang kering tebu dengan dosis 200 mg/kg yang diberikan secara injeksi intraperitoneal dapat menyebabkan hipoglikemia pada mencit.

2.10.2 Lesitin Kedelai (Rowe, *et al.*, 2009)

Struktur kimia :



Gambar 2.4 Struktur kimia lesitin

- Nama kimia : Lesitin
- Rumus kimia : α -phosphatidylcholine
- Kandungan : 21% fosfatidilkolin, 22% fosfatidiletanolamin, dan 19% fosfatidilinositol, bersama komponen lain
- Sinonim : soybean phospholipids, sternpur, vegetable lecithin
- Fungsi : Emolien, agen pengemulsi, dan agen
- Pemerian : Berbentuk semirquida sampai serbuk, tergantung pada kandungan asam lemak bebas. Warna bervariasi dari coklat hingga kuning muda. Praktis tidak berbau, memiliki rasa hambar atau mirip kacang, mirip minyak kedelai.
- Kelarutan : Larut dalam hidrokarbon alifatik dan aromatik, hidrokarbon terhalogenasi, minyak mineral dan asam lemak.
- Stabilitas : Terdekomposisi dalam pH ekstrim, higroskopis dan dapat mengalami degradasi oleh mikroba. Suhu 160-180°C akan menyebabkan degradasi dalam

waktu 24 jam. Suhu dibawah 10°C dapat
menimbulkan pemisahan.

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

Struktur kimia :



Gambar 2.5 Struktur Molekul Etanol

Nama kimia :

etanol

Rumus kimia :

C_2H_6O

Berat molekul :

46,07

Sinonim :

Ethanolum, ethyl alcohol, ethyl hydroxide, grain
alcohol, methyl carbinol

Fungsi :

pengawet, disinfektan, peningkat penetrasi, pelarut

Pemerian :

cairan jernih tidak berwarna, mudah menguap,
mudah terbakar, berbau dan berasa membakar

Kelarutan :

larut dalam kloroform, eter, gliserin, dan air

Titik didih :

78,5°C

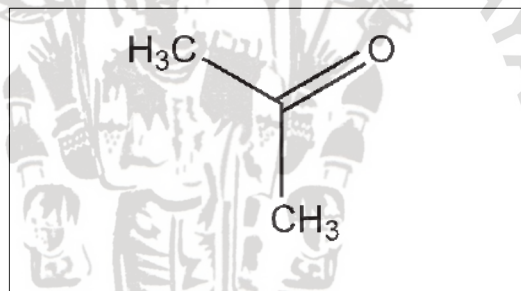
Titik nyala : 12°C

Titik leleh : -112°C

Stabilitas : stabil dalam penyimpanan tepat (kedap udara dan sejuk).

2.10.4 Aseton (Rowe, et al., 2009)

Struktur kimia :



Gambar 2.6 Struktur Kimia Aseton

Nama kimia : 2-propanon

Rumus kimia : $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$

Berat molekul : 58,08

Sinonim : Acetonum, dimethylformaldehyde, dimethyl ketone, β -ketopropane, pyroacetic ether

Fungsi : Pelarut

Pemerian : Cairan jernih tidak berwarna, mudah menguap, mudah terbakar, berbau dan berasa manis

Kelarutan : Larut dalam air, mudah larut dalam etanol

Titik didih : 56,2°C

Titik nyala : -20°C

Titik leleh : 94,3°C

Stabilitas : Stabil dalam penyimpanan tepat (sejuk, kering, dan terhindar dari sinar matahari langsung).

2.10.5 Aquadest (Rowe, et al., 2009)

Nama kimia : Air

Rumus kimia : H₂O

Berat molekul : 18,02

Sinonim : Aqua, aqua purificata, hydrogen oxide

Fungsi : pelarut

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

Titik didih : 100°C

Titik nyala : -20°C

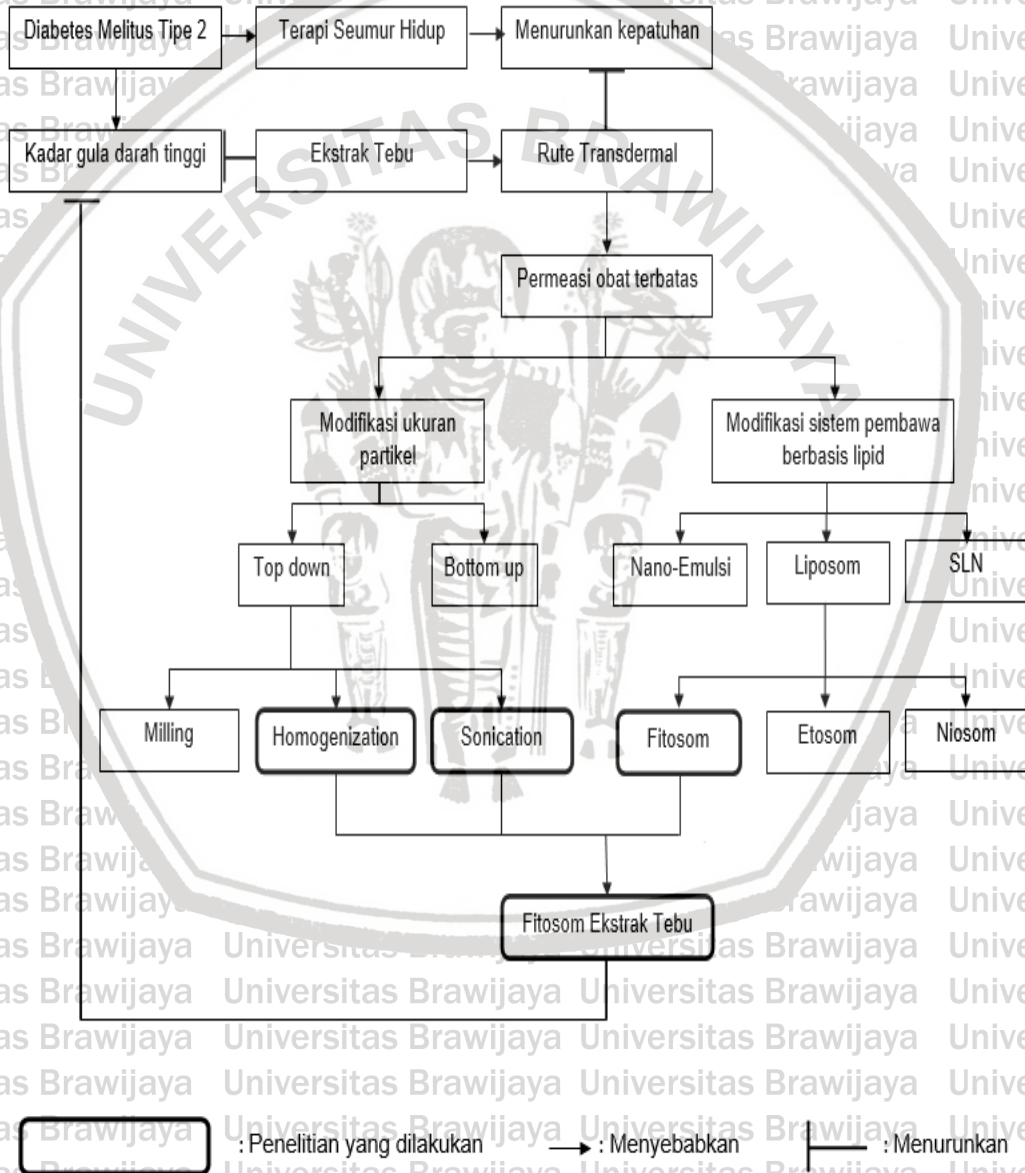
Titik leleh : 94,3°C 766

Stabilitas : stabil dalam penyimpanan tepat.

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep

1.2 Penjabaran Kerangka Konsep

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah dan tidak dapat disembuhkan, sehingga untuk menghindari progresifitasnya dibutuhkan terapi secara rutin seumur hidup sehingga membuat banyak pasien jenuh dan tidak patuh dalam menjalankan terapinya. Tanaman tebu (*Saccharum officinarum*) memiliki kandungan sakarin yang telah terbukti dapat menurunkan kadar gula darah, sehingga tanaman tebu dapat dikembangkan menjadi obat antidiabetes. Namun agar dapat meningkatkan kepatuhan pasien, maka diperlukan sediaan dalam bentuk bukan oral, sediaan yang dapat meningkatkan kepatuhan pasien yaitu dengan rute transdermal. Kelemahan dari rute ini adalah kemampuan zat aktif untuk berpenetrasi kedalam kulit terbatas, sehingga dibutuhkan modifikasi sediaan.

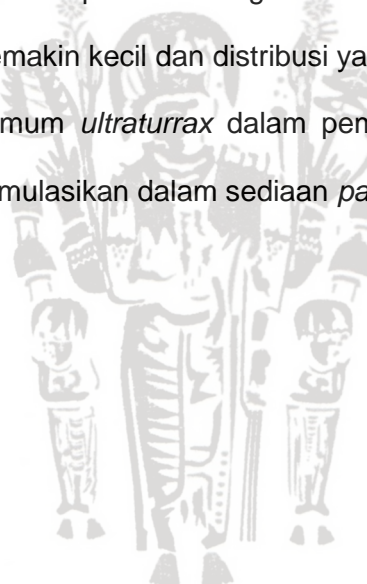
Modifikasi dapat dilakukan dengan dua cara yaitu modifikasi ukuran partikel dan modifikasi sistem pembawa. Modifikasi ukuran partikel yang dapat dilakukan yaitu dengan *bottom up* atau *top down*. Dalam penelitian ini modifikasi yang dilakukan yaitu *top down*, dengan mengecilkan ukuran partikel dengan sonikasi dan homogenisasi agar didapatkan sediaan dengan ukuran yang lebih kecil. Sementara modifikasi sistem pembawa diantaranya ada nano-emulsi, liposom dan SLN. Sistem pembawa liposom memiliki beberapa turunan diantaranya etosom, fitosom, dan niosom. Modifikasi yang dilakukan dalam penelitian ini adalah dengan sistem pembawa fitosom untuk meningkatkan permeasi ekstrak tebu untuk sediaan rute transdermal. Penggunaan sistem pembawa fitosom serta diproses dengan homogenisasi dan sonikasi, dapat menghasilkan fitosom ekstrak tebu dengan ukuran yang sesuai, sehingga dapat

meningkatkan penetrasi sediaan *patch* fitosom ekstrak tebu sebagai obat antidiabetes.

1.3 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini yaitu

1. Penggunaan metode homogenisasi (*ultraturrax*) dapat menghasilkan fitosom ekstrak tebu dengan ukuran yang lebih kecil dan distribusi yang homogen.
2. Semakin tinggi kecepatan homogenisasi dapat menghasilkan ukuran partikel yang semakin kecil dan distribusi yang homogen.
3. Kecepatan optimum *ultraturrax* dalam pembuatan fitosom ekstrak tebu yang akan diformulasikan dalam sediaan *patch* yaitu 20.000 rpm.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan yaitu rancangan penelitian eksperimental murni (*true experimental*), *post-test only*.

4.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 3 formula fitosom yang dibuat dengan 3 metode yang berbeda dengan replikasi sebanyak 3 kali.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli-Desember 2017 di Universitas Brawijaya. Kegiatan pembuatan fitosom dilakukan di Laboratorium Farmasetika Farmasi Fakultas Kedokteran dan untuk analisis ukuran dan distribusi partikel fitosom dilakukan di Laboratorium Kimia Analitik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Sementara untuk ekstraksi tebu dan uji kandungan sakarin dilakukan di Laboratorium Simplisia dan Laboratorium Ekstraksi Balai Materia Medika Batu.

4.4 Variabel

Variabel dalam penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori, yaitu :

1. Variabel Bebas

Variabel bebas dari penelitian ini adalah kecepatan *ultraturrax* dalam memperkecil ukuran partikel fitosom ekstrak tebu

2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah ukuran partikel fitosom ekstrak tebu.

3. Variabel Kontrol

Variabel kontrol dalam penelitian ini adalah perbandingan fosfatidilkolin-ekstrak tebu dan durasi penggunaan *ultraturrax*.

4.5 Bahan dan Alat

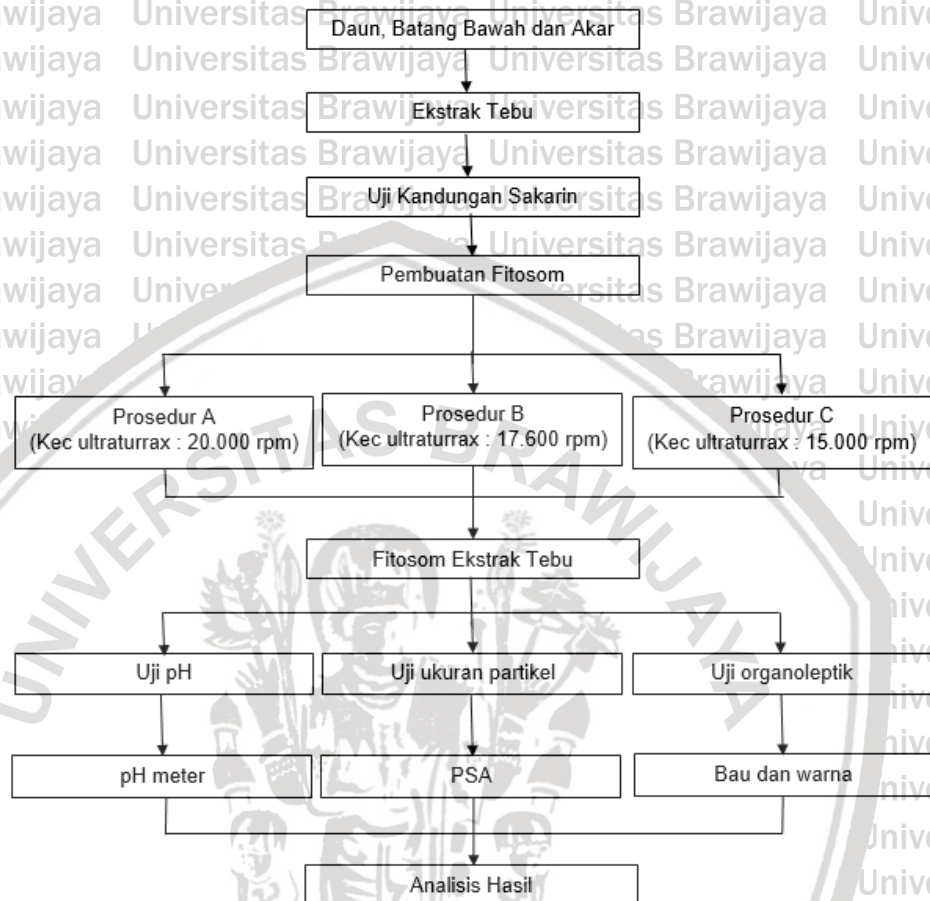
4.5.1 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu daun dan akar tebu dari perkebunan tebu di Desa Pringgondani, Sidoarjo. Lesitin kedelai (Fischer Scientific), etanol 96% (PT.Smart Lab), aquades (Hydrobatt), dan aseton (PT. Insoclay).

4.5.2 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu rotary evaporator IKA RV 10 Basic, Magnetic stirrer Arc Velp Scientific, Sonikator sonica, neraca analitik (Mettler Toledo), *ultraturax*, PSA (*Particle Size Analyzer*) Cilas 1090 Liquid, pH meter, gelas beaker, gelas ukur, dan batang pengaduk.

4.6 Alur Kerja



Gambar 4.1 Alur Kerja

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Ekstraksi Tebu

Ekstraksi tebu dalam penelitian ini menggunakan metode maserasi yang dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini :

1. 1,7 kg daun, 1 kg batang bawah dan 4 kg akar dikeringkan selama 3 hari dengan panas matahari.
2. Digiling dan didapatkan 800 gram serbuk tebu.
3. Direndam dengan 4 liter etanol 50% dalam toples.

4. Ditutup rapat dan diaduk dengan shaker digital selama 24 jam pada suhu 40°C.
5. Ampas dan maserat dipisahkan dengan kain flannel kemudian maserat ditampung.
6. Ampas direndam dengan 4 liter etanol 50% dalam toples.
7. Ditutup rapat dan diaduk dengan shaker digital selama 24 jam pada suhu 40°C.
8. Ampas dan maserat dipisahkan dengan kain flannel kemudian maserat ditampung.
9. Ampas direndam dengan 3,6 liter etanol 50% dalam toples.
10. Ditutup rapat dan diaduk dengan shaker digital selama 24 jam pada suhu 40°C.
11. Ampas dan maserat dipisahkan dengan kain flannel kemudian maserat ditampung.
12. Ditampung seluruh maserat yang telah dipisahkan dari ampasnya dan didapatkan 11,6 liter maserat.
13. Pelarut diuapkan dengan rotary evaporator selama 4 jam dan dilanjutkan diatas water bath selama 2 jam.
14. Dilakukan analisis kandungan sakarin secara kualitatif.

4.7.2 Pengujian Kandungan Sakarin

Ekstrak tebu diambil sejumlah 100 mL dan diasamkan dengan HCl 8N.

Selanjutnya sampel di ekstraksi sebanyak 1 kali dengan 25 mL eter. Lalu eter diuapkan di udara terbuka setelah terjadi pemisahan larutan. Langkah selanjutnya yaitu pada ekstrak ditambahkan H₂SO₄ 36 N 10 tetes dan 40 mg resorsinol,

dilakukan pemanasan dengan api kecil hingga terjadi perubahan warna menjadi warna hijau kotor. Selanjutnya campuran didinginkan lalu ditambahkan 10 mL aquades dan larutan NaOH 10% berlebih. Sampel dikatakan positif mengandung sakarin apabila terbentuk warna hijau *fluorescent* (Ojewunmi *et al.*, 2013).

4.7.3 Formulasi Fitosom

4.7.3.1 Rancangan Formula

Pembuatan fitosom dilakukan dengan mencampurkan fosfatidilkolin dan ekstrak tebu dengan perbandingan 437,5 mg fosfatidilkolin dan 1000 mg ekstrak tebu yang dilarutkan dalam etanol 50% ad 15 mL.

4.7.3.2 Prosedur Pembuatan Fitosom

a. Prosedur A

Pembuatan fitosom ekstrak tebu untuk prosedur A yaitu, lesitin ditimbang 437,5 mg, kemudian didispersikan dalam 12,5 ml aseton. Aseton diuapkan dengan rotary evaporator. Selanjutnya Ekstrak tebu ditimbang sebanyak 1000 mg dan ditambahkan etanol 50% ad 15 ml. Fase lipid dan ekstrak dicampur dan diaduk dengan magnetic stirrer dengan kecepatan 750 rpm selama 15 menit, dilanjutkan dengan menggunakan *ultraturrax* dengan kecepatan 20.000 rpm selama 15 menit untuk homogenasi dan mengecilkan ukuran fitosom. Kemudian diperkecil lagi ukuran fitosomnya dengan sonikator selama 30 menit.

b. Prosedur B

Pembuatan fitosom ekstrak tebu untuk prosedur B yaitu, lesitin ditimbang 437,5 mg, kemudian didispersikan dalam 12,5 ml aseton. Aseton diuapkan dengan rotary evaporator. Selanjutnya Ekstrak tebu ditimbang sebanyak 1000 mg dan

ditambahkan etanol 50% ad 15 ml. Fase lipid dan ekstrak dicampur dan diaduk dengan magnetic stirrer dengan kecepatan 750 rpm selama 15 menit, dilanjutkan dengan menggunakan *ultraturrax* dengan kecepatan 17.600 rpm selama 15 menit untuk homogenasi dan mengecilkan ukuran fitosom. Kemudian diperkecil lagi ukuran fitosomnya dengan sonikator selama 30 menit.

c. Prosedur C

Pembuatan fitosom ekstrak tebu untuk prosedur C yaitu, lesitin ditimbang 437,5 mg, kemudian didispersikan dalam 12,5 ml aseton. Aseton diuapkan dengan rotary evaporator. Selanjutnya Ekstrak tebu ditimbang sebanyak 1 gram dan ditambahkan etanol 50% ad 15 ml. Fase lipid dan ekstrak dicampur dan diaduk dengan magnetic stirrer dengan kecepatan 750 rpm selama 15 menit, dilanjutkan dengan menggunakan *ultraturrax* dengan kecepatan 15.000 rpm selama 15 menit untuk homogenasi dan mengecilkan ukuran fitosom. Kemudian diperkecil lagi ukuran fitosomnya dengan sonikator selama 30 menit.

4.7.4 Evaluasi Fitosom

4.7.4.1 Uji *Organoleptic*

Uji *organoleptic* dilakukan untuk melihat penampakan fisik dari homogenitas, warna, dan bau. Pengujian ini dapat dilakukan dengan metode pengamatan secara visual dan penciuman.

4.7.4.2 Uji pH

Uji pH dilakukan pada ketiga parameter yang dibuat beserta pengulangannya, pengukuran dapat dilakukan dengan menggunakan pH meter Schott.

4.7.4.3 Uji Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel

Karakterisasi dilakukan dengan menggunakan *Particle Size Analyzer*

Cilas (PSA) (Tahir, 2014) dan distribusi ukuran partikel didapatkan dengan menghitung *Span Value* sebagai berikut :

$$\text{Span value} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

4.8 Analisis Data

4.8.1 Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi sebuah data, apakah mengikuti atau mendekati distribusi normal. Metode yang digunakan yaitu Shapiro-Wilk. Signifansi dari uji ini adalah :

H_0 = Distribusi data tidak normal

H_1 = Distribusi data normal

Jika distribusi data normal (H_1) maka pengujian yang dilakukan adalah uji parametrik. Namun, jika distribusi data tidak normal (H_0) maka pengujian yang dilakukan adalah uji non parametrik.

4.8.2 Uji Homogenitas

Uji homogenitas data umumnya menggunakan *Levene's test*. Pengujian ini dapat menunjukkan homogenitas dua atau lebih kelompok yang diambil datanya.

Jika data pengujian yang didapatkan adalah homogen maka pengujian dapat dilanjutkan dengan uji parametrik.

4.8.3 Uji One Way ANOVA

Uji One Way ANOVA dilakukan untuk membandingkan rata-rata pengaruh perlakuan dari percobaan yang menggunakan satu faktor dengan tiga atau lebih kelompok. Data yang digunakan yaitu data hasil uji ukuran partikel yang merupakan jenis hipotesis komparatif karena data yang diperoleh akan dilakukan analisis perbandingan atau hubungan. Analisis data menggunakan uji One Way ANOVA karena jenis data yang diperoleh yaitu ukuran partikel dan pH dari tiga kelompok kecepatan yang berbeda yaitu 20.000 rpm, 17.600 rpm, dan 15.000 rpm.

Uji One Way ANOVA digunakan dengan asumsi bahwa residual berdistribusi normal dan residual memiliki ragam homogen. Jika syarat uji parametrik tidak terpenuhi, maka dilakukan uji non parametrik. Pada uji non parametrik, uji One Way ANOVA dapat diganti dengan uji Kruskal-walis.

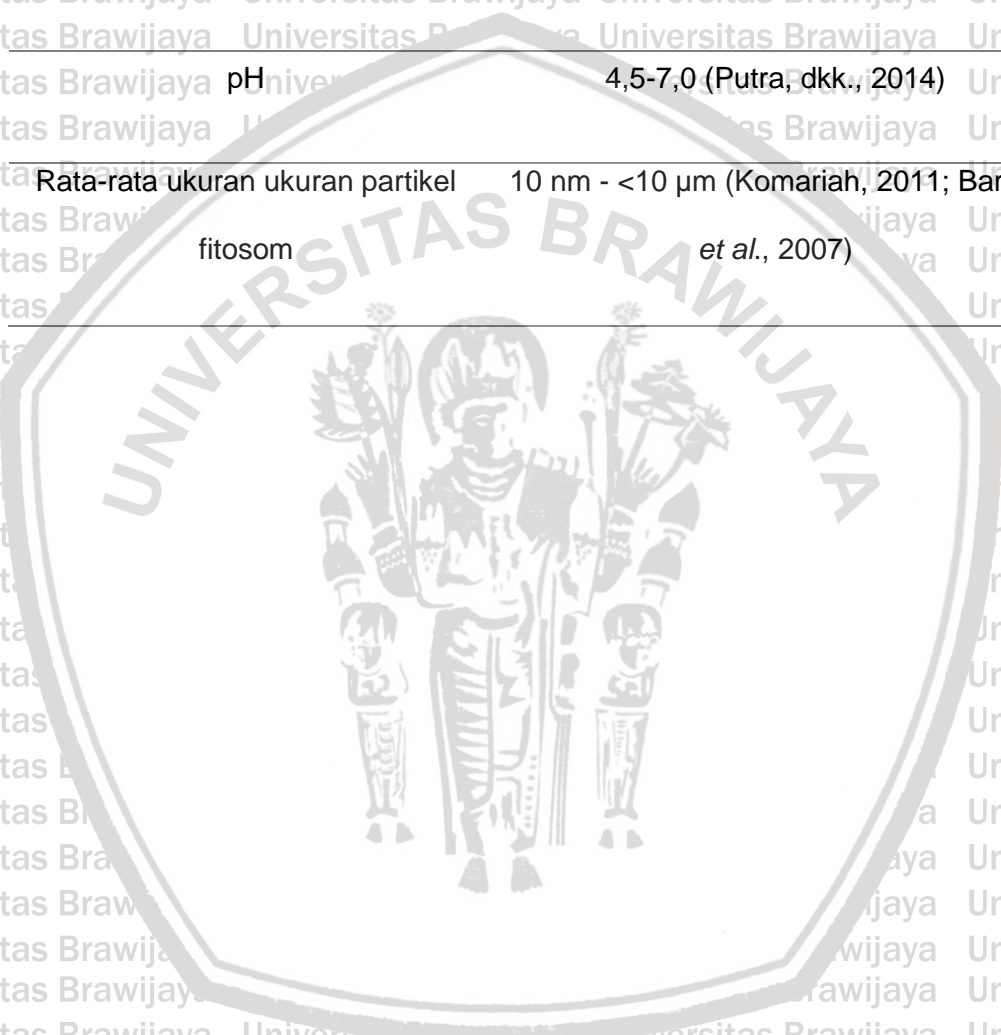
4.8.4 Uji Kruskal-Wallis

Uji Kruskal-Wallis merupakan uji statistika nonparametrik 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.

4.9 Spesifikasi Produk yang Ditetapkan

Tabel 4.1 Spesifikasi Produk

Evaluasi Fitosom Ekstrak Tebu	Spesifikasi
<i>Organoleptic</i>	Bau khas tebu dan berwarna coklat
pH	4,5-7,0 (Putra, dkk., 2014)
Rata-rata ukuran partikel fitosom	10 nm - <10 µm (Komariah, 2011; Baroli, <i>et al.</i> , 2007)



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Ekstraksi Tebu

Tanaman tebu (*Saccharum officinarum*) diekstraksi melalui metode maserasi digesti dengan pengulangan sebanyak tiga kali. Bagian tanaman yang digunakan yaitu 1,7 kg daun, 1 kg batang bawah dan 4 kg akar. Ketiga bahan tersebut setelah kering digiling dan menghasilkan 800 gram serbuk simplisia tebu.

Dari serbuk tersebut selanjutnya didapatkan 1,75 L ekstrak tebu yang berwarna coklat tua dan berbau khas tebu. Ekstrak tebu yang didapatkan memiliki persentase rendemen sebesar 26,1194%.



Gambar 5.1 Ekstrak Tebu

5.2 Hasil Uji Kandungan Sakarin

Uji kandungan sakarin dilakukan secara kualitatif pada ekstrak tebu yang dihasilkan. Uji yang dilakukan yaitu dengan metode ekstraksi uji warna, yang didapatkan hasil berupa warna hijau fluorescent. Warna tersebut menandakan bahwa ekstrak tebu yang dihasilkan benar mengandung sakarin.

5.3 Hasil Evaluasi Fitosom Ekstrak Tebu

Formulasi fitosom ekstrak tebu pada penelitian ini tidak dibedakan berdasarkan bahan penyusunnya, melainkan dibedakan berdasarkan kecepatan yang digunakan dalam proses homogenisasi dari fitosom ekstrak tebu. Pada ketiga formula fitosom ekstrak tebu digunakan ekstrak tebu sebanyak 1000 mg, lesitin kedelai sebanyak 437,5 mg, dan etanol 50% ad 15 ml untuk setiap betas.

Sementara untuk kecepatan homogenisasi yang digunakan untuk formula A, B, dan C secara berturut-turut adalah 20.000 rpm, 17.600 rpm, dan 15.000 rpm.

5.3.1 Uji *Organoleptic*

Setelah proses pembuatan fitosom ekstrak tebu selesai, pengamatan pertama yang dilakukan yaitu uji *organoleptic* untuk melihat kesesuaian fitosom ekstrak tebu yang dihasilkan dengan spesifikasi yang sudah ditentukan. Uji *organoleptic* yang dilakukan meliputi warna dan bau. Hasil pengamatan dan perbandingan dengan spesifikasinya dapat dilihat pada Tabel 5.1 dan hasil formulasi fitosom ekstrak tebu dapat dilihat pada Gambar 5.2.

Tabel 5.1 Perbandingan *organoleptic* hasil pengamatan dan spesifikasi

Parameter	Sampel	Hasil Pengamatan	Spesifikasi
Warna	A	Coklat	Coklat
	B	Coklat	
	C	Coklat	
Bau	A	Khas tebu	Khas tebu



Gambar 5.2 Hasil Formulasi Fitosom Ekstrak Tebu

5.3.2 Uji pH

Pengujian kedua yang dilakukan yaitu pengujian pH, dengan spesifikasi yang diinginkan yaitu sesuai dengan pH kulit 4,5-6 dikarenakan fitosom ekstrak tebu ini akan diformulasikan menjadi sediaan transdermal *patch*. Hasil pH yang didapatkan pada ketiga formula yaitu berada pada rentang pH 4,5-6 sesuai dengan spesifikasi. Hasil pengukuran pH dapat dilihat pada Tabel 5.2

Tabel 5.2 Perbandingan pH hasil pengukuran dan spesifikasi

Sampel	Hasil Pengamatan (Rata-rata ± SD)	Spesifikasi
A	5,822 ± 0,042193	4,5-7,0 (pH Kulit)
B	5,503 ± 0,243006	
C	5,633 ± 0,188228	

5.3.3 Analisa Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel Fitosom

Analisis ukuran partikel dilakukan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*). Hasil pemeriksaan ukuran partikel dari setiap sampel ditunjukkan oleh

Tabel 5.3 dan distribusi ukuran partikel fitosom ditunjukkan oleh Tabel 5.4.

Tabel 5.3 Ukuran partikel fitosom hasil pemeriksaan PSA

Sampel	Kecepatan (rpm)	Rata-rata ± SD (µm)	Spesifikasi
A	20.000	29,8 ± 39,70962	
B	17.500	84,82 ± 30,08646	10 nm - <10 µm
C	15.000	11,13 ± 1,556053	

Tabel 5.4 Distribusi ukuran partikel fitosom

Sampel	Kecepatan (rpm)	Rata-rata ± SD (µm)
A	20.000	10,2404 ± 13,7766
B	17.500	8,5221 ± 2,6384
C	15.000	2,675 ± 0,3287

Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa data memiliki distribusi yang normal namun tidak homogen, sehingga perlu dilakukan transformasi data sebelum dilakukan uji One-Way ANOVA. Setelah dilakukan

transformasi dengan log10 pada data hasil yang didapatkan tetap saja yaitu data terdistribusi secara normal namun tidak homogen. Sehingga tidak dapat dilakukan uji One-Way ANOVA dan dilakukan pengujian non parametrik yaitu Kruskal-Wallis. Pada uji Kruskal-Wallis didapatkan hasil Chi Square sebesar 4,356 dengan probabilitas (sig.) sebesar 0,113, sehingga H1 ditolak, yang artinya tidak terdapat pengaruh besarnya kecepatan *ultraturrax* terhadap besarnya ukuran partikel yang dihasilkan.



BAB 6

PEMBAHASAN

Ekstrak tebu (*Saccharum officinarum*) yang didapatkan dari ekstraksi maserasi digesti yang diulang sebanyak tiga kali yaitu 1,75 L dengan persentase rendemen sebesar 26,1194%. Persentase rendemen didapatkan dari perbandingan ekstrak yang didapatkan dengan massa awal dari bahan yang digunakan. Pengulangan maserasi/remaserasi, pelarut dan bahan yang digunakan berpengaruh pada hasil rendemen yang dihasilkan, hal ini ditunjukkan dengan adanya perbedaan hasil rendemen yang dihasilkan pada ekstraksi ini dengan ekstraksi yang dilakukan oleh Ojewunmi, *et al* (2013). Ojewunmi, *et al* (2013), melakukan ekstraksi dengan bahan daun tebu saja, menggunakan pelarut air, dan maserasi hanya dilakukan sekali. Persentase rendemen yang didapatkan yaitu 7,7%, dapat terlihat bahwa persentase rendemen yang didapatkan pada ekstraksi ini lebih tinggi.

Menurut Pratiwi (2010), maserasi digesti merupakan proses maserasi yang dilakukan dengan merendam simplisia didalam pelarut disertai pengadukan dengan kecepatan konstan dan pemanasan dengan suhu diatas suhu kamar yaitu sekitar 40 sampai 50°C. Hal ini juga yang mungkin mempengaruhi hasil rendemen yang dihasilkan dimana pada penelitian ini digunakan kecepatan 50 rpm dan pemanasan suhu 40°C sementara pada penelitian Ojewunmi, *et al* (2013) hanya direndam saja pada suhu kamar. Hal ini diperkuat dengan pernyataan Suzery dkk (2010) dimana peningkatan temperatur pada proses maserasi akan menghasilkan rendemen ekstrak yang lebih besar.

Hasil uji kandungan sakarin pada ekstrak tebu menunjukkan bahwa ekstrak mengandung sakarin sesuai dengan determinasi bahan yang didapatkan dari UPT

Materia Medika Batu.

Formulasi fitosom dibuat dengan tiga kecepatan pengadukan yang berbeda untuk mengetahui kecepatan pengadukan terbaik yang dapat

menghasilkan fitosom ekstrak tebu sebagai bahan dasar pembuatan *patch* antidiabetes. Kecepatan pengadukan terbaik harus menghasilkan fitosom yang

memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan seperti *organoleptic*, ukuran, dan pH.

Spesifikasi yang memenuhi syarat sebagai sistem penghantaran adalah memiliki

ukuran $10\text{ nm} - < 10\text{ }\mu\text{m}$ dan memiliki pH 4,5-7,0. Partikel berukuran $10\text{ nm} - < 10\text{ }\mu\text{m}$ dapat berpenetrasi ke dalam lapisan kulit (Komariah, 2011; Baroli *et al.*, 2007).

Nilai pH fitosom yang sesuai untuk penggunaan topikal harus disesuaikan dengan pH fisiologis kulit. Menurut Putra, dkk. (2014), pH fisiologis kulit pada keadaan

normal yaitu sebesar 4,5-7,0.

Hasil uji *organoleptic* fitosom ekstrak tebu yang telah dibuat sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan yaitu berwarna coklat dan berbau khas tebu yang

merupakan bahan aktif dari sediaan yang akan dibuat. Ekstrak tebu berwarna coklat tua, sementara fitosom ekstrak tebu yang dihasilkan berwarna coklat

sampai coklat muda, hal ini dikarenakan dalam pembuatan fitosom ekstrak tebu dilakukan pencampuran dengan lesitin kedelai yang berwarna coklat juga namun

lebih muda, selain itu juga dilakukan pengadukan dan pengecilan ukuran partikel, dimana semakin kecil ukuran partikel semakin pudar warna yang dihasilkan.

Salah satu parameter sifat fisikokimia yang cukup penting dalam pembuatan sediaan topikal adalah pH sediaan, karena pH sediaan dapat

mempengaruhi efektivitas dari pelepasan obat, stabilitas sediaan dan kenyamanan dalam penggunaan (Ningsih, dkk., 2015). Sediaan topikal yang dapat diterima adalah yang sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5-7 (Putra, dkk., 2014) dan tidak mengiritasi. Hasil pengukuran rata-rata pH pada ketiga sampel fitosom ekstrak tebu sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan yaitu berada pada rentang pH kulit, sampel A didapatkan $5,822 \pm 0,042193$; sampel B $5,503 \pm 0,243006$; dan sampel C $5,633 \pm 0,188228$.

Penelitian dilanjutkan untuk mengetahui ukuran dan distribusi ukuran partikel fitosom. Pengujian diameter rata-rata partikel dan distribusi ukuran partikel dinyatakan dengan penentuan diameter rata-rata partikel fitosom dan perhitungan *span value* berdasarkan hasil pengujian dengan alat PSA. Penentuan diameter rata-rata partikel fitosom yaitu dengan melihat nilai diameter pada saat 90% partikel telah terhitung, dimana sudah menggambarkan ukuran partikel dari keseluruhan sampel yang diujikan. Sedangkan penentuan *span value* dengan melihat seberapa jauh jarak antara nilai diameter pada saat 10% dan diameter pada saat 90% partikel terhitung dan dibagi dengan nilai diameter pada saat 50% dimana menggambarkan setengah sampel sudah diujikan. Pengujian ini dilakukan karena ukuran partikel sediaan transdermal menjadi salah satu faktor penting dalam keberhasilan terapi. Ukuran partikel pada fitosom sangat penting karena dapat mempengaruhi stabilitas dan bioavailabilitas dari fitokonstituen sistem enkapsulasi. Semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan akan semakin besar dan memiliki pelepasan yang lebih cepat (Rasei, *et al.*, 2014). Penelitian yang dilakukan Chen, *et al.* pada tahun 2012 juga menunjukkan bahwa semakin kecil ukuran partikel vesikel akan meningkatkan penetrasi obat yang dienkapsulasi ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam.

Hasil pengujian diameter rata-rata partikel fitosom yang didapatkan cukup beragam, rata-rata ukuran partikel pada sampel A yaitu $29,8 \pm 39,70962 \mu\text{m}$, sampel B $84,82 \pm 30,08646 \mu\text{m}$, dan sampel C $11,13 \pm 1,556053 \mu\text{m}$. Apabila dibandingkan dengan spesifikasi yang sudah ditetapkan, ketiga formula tidak memenuhi spesifikasi, dimana memiliki ukuran $> 10 \mu\text{m}$, sementara spesifikasinya berada pada rentang $10 \text{ nm} - < 10 \mu\text{m}$. Hal ini menunjukkan pengecilan ukuran partikel tidak didasarkan pada semakin tingginya kecepatan yang digunakan. Besarnya ukuran fitosom pada penelitian ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya, waktu pengadukan yang belum optimum, kecepatan yang terlalu tinggi, serta waktu dan energi sonikator yang digunakan belum optimum.

Menurut Dewi (2010), pengadukan yang terlalu cepat atau terlalu lama dapat menyebabkan turbulensi dan agregasi sehingga ukuran partikel terdispersi menjadi lebih besar dan terdistribusi secara heterogen, sementara jika proses pengadukan dilakukan terlalu pelan atau terlalu singkat dapat menyebabkan ukuran partikel terdispersi secara heterogen karena kurang maksimalnya proses pengecilan. Selain itu, penggunaan ultrasonikasi juga mempengaruhi proses pengecilan ukuran partikel. Penggunaan *ultraturrax* pada kecepatan yang tinggi dapat meningkatkan energi panas yang dihasilkan, hal ini juga yang memungkinkan membuat sediaan menjadi tidak reproduibel, karena menurut Rowe, *et al.* (2009) lesitin dapat terdegradasi pada suhu tinggi. Menurut Komariah (2011), pemberian gelombang ultrasonik dapat memecah partikel yang sebelumnya membentuk gelembung yang menyerap gelombang kemudian partikel pecah menjadi ukuran yang lebih kecil, hal ini dapat dipengaruhi oleh waktu ultrasonikasi yang dilakukan. Pada penelitian yang dilakukan Komariah (2011), menyimpulkan bahwa semakin lama waktu ultrasonikasi maka semakin

kecil ukuran partikel yang dihasilkan. Hal tersebut dapat terjadi karena dengan adanya peningkatan kekuatan dan waktu ultrasonikasi dapat meningkatkan energi dan menyebabkan kerusakan droplet sehingga meningkatkan tegangan geser yang mengakibatkan penurunan ukuran partikel.

Pada hasil perhitungan *span value* untuk distribusi ukuran partikel fitosom ekstrak tebu yang ditampilkan pada Tabel 5.3 terlihat bahwa formula C memiliki distribusi ukuran partikel yang sempit. Distribusi ukuran partikel dapat dikatakan sempit jika *span value* $\leq 2,5$. Pola distribusi yang sempit menunjukkan bahwa ukuran partikel homogen, sedangkan pola distribusi yang lebar menunjukkan ukuran partikel yang heterogen (Caetano, *et al.*, 2016). Semakin kecil distribusi ukuran partikel menunjukkan bahwa semakin homogen ukuran partikel yang dihasilkan (Rasaie, *et al.*, 2014). Hasil *span value* untuk ketiga formula bernilai bernilai lebih dari 2,5. Hal ini menunjukkan bahwa distribusi ukuran partikel fitosom yang dihasilkan tidak homogen. Formula A dan B memiliki nilai distribusi yang berbeda cukup jauh dengan spesifikasi yang diinginkan, sementara formula C memiliki nilai yang berbeda sedikit yaitu $2,675 \pm 0,3287$. Sehingga dapat dikatakan bahwa formula C mendekati distribusi partikel yang homogen.

Sementara untuk pengujian statistik dilakukan secara nonparametrik dengan uji Kruskal-Wallis didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,113 ($p > 0,05$), hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara formula A, B, dan C. Pada pengujian Mann-Whitney didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,513 ($p > 0,05$), hal ini menunjukkan mendukung pengujian Kruskal-Wallis bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada ukuran partikel fitosom berdasarkan kecepatan pengadukan *ultraturrax*.

Berdasarkan semua uji yang sudah dilakukan, terlihat bahwa sampel C lebih reproduibel jika dibandingkan dengan sampel A dan B, dan ukuran partikel yang didapatkan pada sampel C lebih kecil jika dibandingkan dengan ukuran partikel yang didapatkan pada sampel A dan B dan juga lebih kecil dari ukuran partikel yang dihasilkan oleh Prayogi, dkk. (2016) yaitu 16,96 μm . Selain itu, distribusi ukuran partikel sampel C lebih homogen jika dibandingkan dengan sampel A dan B sehingga menunjukkan bahwa pada kecepatan yang tepat, penambahan homogenisasi (*ultraturrax*) dapat menghasilkan partikel yang lebih kecil dibandingkan tanpa *ultraturrax*.

Berdasarkan penelitian ini dapat di katakan bahwa kecepatan 15.000 rpm merupakan kecepatan yang optimum meskipun ukuran partikel yang diharapkan untuk fitosom ekstrak tebu agar dapat menembus semua lapisan kulit sampai ke dermis dan dapat berdifusi ke pembuluh darah belum didapatkan. Pori-pori lapisan dan kelenjar kulit berada pada kisaran 10-80 μm (Baroli, *et al.*, 2007) sehingga untuk dapat menembus seluruh lapisan kulit, ukuran partikel sediaan setidaknya berada dibawah 10 μm . Selain itu, menurut Hartig, *et al.* (2007) untuk dapat lebih tepat sasaran karena dapat berpenetrasi diantara pembuluh kapiler ataupun sel di dalam tubuh dibutuhkan ukuran partikel yang berukuran nanopartikel, dikarenakan nanopartikel memiliki luas permukaan yang lebih besar sehingga dapat lebih mudah terserap. Sehingga masih perlu dilakukan optimasi prosedur untuk membuat fitosom ekstrak tebu dengan ukuran partikel yang optimum untuk menembus kulit.

Salah satu cara yang dapat dilakukan yaitu dengan melakukan optimasi penggunaan ultrasonikasi, dikarenakan ultrasonikasi memiliki peranan yang cukup berpengaruh dalam pengecilan ukuran partikel fitosom.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan metode homogenisasi (*ultraturrax*) berpengaruh terhadap ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel fitosom ekstrak tebu yang akan diformulasikan dalam sediaan *patch*, namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada ukuran partikel fitosom berdasarkan kecepatan pengadukan *ultraturrax*. Pada penelitian ini, sampel C menghasilkan ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel yang lebih mendekati spesifikasi yang diinginkan sehingga kecepatan optimum *ultraturrax* dalam pembuatan fitosom ekstrak tebu yang akan diformulasikan dalam sediaan *patch* adalah 15.000 rpm selama 15 menit.

7.2 Saran

Dikarenakan belum didapatkan ukuran partikel yang ideal untuk dapat berpenetrasi dengan baik, maka masih perlu dilakukan optimasi metode pembuatan fitosom ekstrak tebu, yang dapat dilakukan dengan mengoptimasi penggunaan ultrasonikasi. Selain itu perlu dilakukan pengujian lain seperti uji stabilitas, uji penjerapan, dan uji kandungan.

DAFTAR PUSTAKA

Agusetiani, Lilis, Pardoyo dan Agus Subagio. 2013. Pembuatan Nanozeolit dari Zeolit Secara *Top Down* Menggunakan *High Energy Milling* dan Aplikasinya untuk Penyerapan Ion Fe^{3+} . *Chem Info*, Vol. 1 No. 1.

Asmara, Anjas, Sjaiful Fahmi Daili, Tantiem Noegrohowati, Ida Zubaedah. Vehikulum dalam Dermatoterapi Topikal. *MDVI*, 2012, Vol.39, No.1.

Bansal, Saurabh, Chandan Prasad Kashyap, Geeta Aggrawal, S.L Harikumar, A Comparative Review On Vesicular Drug Delivery System and Stability Issues, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Chemistry*, 2012, ISSN: 2231-2781.

Baroli, Biancamaria, *et al.* Penetration of Metallic Nanoparticles in Human Full-Thickness Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 127, Issue 7, July 2007, Pages 1701-1712.

Bathe, R., Kapoor, R. 2015. Transdermal Drug Delivery System: Formulation, Development, and Evaluation-An Overview. *International Journal of Biomedical and Advance Research*. Volume 6(1): 1-10

Bharkatiya, M. dan Nema, R.K. Skin Penetration Enhancement Techniques. *Journal of Young Pharmacists*. 2009. 1(2): 110-115.

Caetano, Liliana A, Antonio J. Almeida, Lidia M.D. Goncalves. Effect of Experimental Parameters on Alginate/Chitosan Microparticles for BCG Encapsulation. *Mar. Drugs*, 2016, 14 (90): 1-30.

Chen, Yan, Qingqing Wu, *et al.*, Preparation of Curcumin-Loaded Liposomes and Evaluation of Their Skin Permeation and Pharmacodynamics. *Molecules*. 2012.

Desai, Pinaki, *et al.* 2010. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Mol Membr Biol*. Vol 27(7) : 247-259.

Dewi, R.K. 2010. *Optimasi Formulasi Mikroemulsi Sediaan Hormon Testosteron Undekanoat*. Tugas Akhir. Tidak Diterbitkan. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta

Dipiro, Joseph T., *et al.* 2008. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Seventh Edition. USA: McGraw-Hill.

Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik (Binfar). 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Departemen Kesehatan RI.

Gandhi, Krushnakumar J., Subhash V Deshmene, Kailash R Biyani. Polymers In Pharmaceutical Drug Delivery System: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2012. 14(2): 57-66

Hartig, et al. 2007. Multifunctional nanoparticulate polyelectrolyte complexes. *Pharmazie Research*, 24 (12) : 2353-2369.

International Diabetes Federation (IDF). 2017. *IDF Diabetes Atlas*, Eighth edition 2017. International Diabetes Federation, 2017, ISBN: 978-2-930229-87-4

Irawan, S.A. 2015. *Pengaruh Perlakuan Fisik dan Lama Penyimpanan Terhadap Mutu Minuman Ringan Nira Tebu*. Tugas Akhir. Tidak Diterbitkan. Fakultas Pertanian Universitas Sumatera Utara. Medan.

Kalangi, Sonny J. R. 2013. Histofisiologi Kulit. *Jurnal Biomedik (JBM)*, Vol. 5 No. 3.

Komariah, Siti. 2011. *Kombinasi Emulsi dan Ultrasonikasi Dalam Nanoenkapsulasi Ibuprofen Tersalut Polipaduan Poli(Asam Laktat) dan Poli(ε-Kaprolakton)*. Skripsi diterbitkan IPB. Bogor : Institut Pertanian Bogor.

Lane, Majela E. Skin Penetration Enhancers. *International Journal of Pharmaceutics* 447 (2013) 12-21.

Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas*. New York: McGraw Hill Medical; 2010.

Ningsih, Suci, Laela Hidayati, Rizki Akbar. Pasta Zinc Oxide Sebagai Mild Astringent Menggunakan Basis Amilum Singkong (Manihot utilisima Pohl). *Khazanah*, 2015, Vol. 7 No. 2.

Nurgilis, Eva Lilis. 2015. *Optimasi Waktu Homogenisasi Pembuatan Nanokurkuminoid Tersalut Asam Palmitat*. Skripsi. Diterbitkan oleh IPB. Departemen Kimia FMIPA Institut Pertanian Bogor. Bogor.

Ojewunmi, O., et al. 2013. Evaluation of 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*. 3(3): 266-277.

Pratiwi, Endah. 2010. *Perbandingan Metode Masesari, Remaserasi, Perkolasi dan Reperkolasi dalam Ekstraksi Senyawa Aktif Andrographolide dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees)*. Tugas Akhir. Tidak Diterbitkan, Fakultas Teknologi Pertanian, Institut Pertanian Bogor, Bogor.

Prayogi, Mustaqim, dkk., 2016. Optimization Formula Transdermal Patch Phytosome *Saccharum officinarum* Extract for Antidiabetics. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*.

Pusat Data Dan Informasi (PDDI). 2014. *Waspada Diabetes Eat Well Live Well*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Putra, M. M., I.G.N.A. Dewantara. *Pengaruh Lama Penyimpanan terhadap Nilai pH Sediaan Cold Cream Kombinasi Ekstrak Kulit Buah Mangga (Garcinia mangostana L.), Herba Pegagan (Centella asiatica) dan Daun Gaharu (Gyrinops versteegi)*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana, 2014.

Rasaie, S., Ghanbarzadeh, S., Mohammadi, M., Hamishehkar, H., Nano Phytosomes of quercetin: A Promising Formulation for Fortification of Food Products with Antioxidants, *Pharmaceutical sciences*, 2014, 20, 96-101.

Rowe C., Raymond, Paul J Sheskey, Sian C Owen. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.

Semwal, D.K., et al. 2007. Chemical constituents of some antidiabetic plants. *Journal of Phyto-chemistry and Ayurvedic Heights*, Vol 2.

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

Singh, Amandeep, et al. 2015. Phytochemical profile of sugarcane and its potential health aspects. *Pharmacology Reviews*, Vol. 9. Issue 17.

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

Subrammoniam, A. 2016. *Plants with Antidiabetes Mellitus Properties*. Tamil. CRC Press.

Suciati, Ame, et al. 2011. *Efek Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Bawang Putih (Allium sativum Linn.) dan Rimpang Kunyit (Curcuma domestica Val.) dengan Pembandingan Glibenklamid pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2*. MKB Vol 43 No 1.

Suslick, K. S. dan Price G. J. 1999. Application of Ultrasound to Materials Chemistry. *Annu. Rev. Mater. Sci.* 29: 295-326.

Tahir, Karlina Amir, Sartini, dan Agnes Lidjaja. 2016. Preparasi Fitosom Ekstrak Etanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao L.*) Menggunakan Variasi Konsentrasi Fosfatidilkolin. *JF FIK UINAM*. Vol 4 No 4.

Tahir, Karlina Amir. 2014. *Uji In-Vitro Krim Antioksidan Fitosom Ekstrak Kulit Buah Kakao (Theobroma Cacao L.) dengan Pengaruh Propilen Glikol Sebagai Peningkat Penetrasi*. Tesis. Tidak diterbitkan. Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Makassar.

Trommer, H. and R.H.H. Neubert. Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacol Physiol* 2006, 19, 106-121.

Thompson, M.M. and Mayer, J., Hypoglycemic Effect of Saccharin in Experimental Animals, *American Journal of Clinical Nutrition*, 1959, (7): 80-85.

UPT Materia Medica Batu, 2016, *Determinasi Tanaman Tebu*, UPT Materia Medica, Batu.

Varun, Thakur, Arora Sonia, Prashar Bharat, Vishai Patil, Niosome and Liposome-
Vesicular approach Towards Transdermal Drug Delivery, *International
Journal of Pharceutical and Chemical Science*, Vol 1 (3), July-September
2012, ISSN: 2277-5005.

