

Efektivitas *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Tikus Putih

Ni Putu Pirna Wijayanti¹, Lucia Hendriati^{1*}, Iwan Sahrial Hamid², Teguh Widodo¹ dan Suryo Kuncorojakti²

¹Program Studi Sarjana, Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala, Jl. Raya Kalisari Selatan no. 1 Pakuwon City, Surabaya, Indonesia, 60112.

²Program Studi Sarjana Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga, Jl. Dr. Ir. H. Soekarno, Surabaya, Indonesia, 60115.

*email korespondensi : luciahendriati@gmail.com

Diterima 19 Februari 2022, Disetujui 21 Maret 2023, Dipublikasikan 5 April 2023

Abstrak: Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Salah satu permasalahan yang dihadapi dalam pengobatan pasien diabetes adalah kepatuhan terhadap terapi obat. Daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) memiliki efek menurunkan kadar gula darah, tetapi pada penggunaan jangka panjang per oral dapat menimbulkan efek samping terbentuknya lesi ginjal. Rute penghantaran alternatif untuk meningkatkan kepatuhan pasien dan menurunkan efek samping adalah penghantaran transdermal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek *patch* transdermal ekstrak etanol daun insulin terhadap kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas tikus. Tikus putih yang telah diinduksi aloksan dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu: kontrol positif (metformin per oral), *patch* tanpa ekstrak daun insulin dengan peningkat penetrasi *Tween 60*, *patch* tanpa ekstrak daun insulin dengan peningkat penetrasi *Span 80*, *patch* ekstrak daun insulin dengan *Tween 60*, dan *patch* ekstrak daun insulin dengan *Span 80*. Dosis ekstrak etanol daun insulin yang digunakan sebesar 400 mg/kgBB. Pengamatan terhadap kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas dilakukan selama 14 hari. Analisis data menggunakan Anova satu jalan. Penggunaan *patch* transdermal ekstrak daun insulin menurunkan gula darah tikus sejak hari ke-1 dan pada hari ke-9 menghasilkan kadar gula darah tikus lebih rendah dibandingkan metformin per oral. Penambahan peningkat penetrasi *Tween 60* dan *Span 80* meningkatkan penurunan kadar gula darah. Hasil yang sama juga didapatkan pada parameter gambaran histopatologi pankreas tikus. Berdasar hasil penelitian, pemberian *patch* transdermal ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dapat menurunkan kadar glukosa darah dan mempengaruhi gambaran hispatologi pankreas pada tikus putih.

Kata kunci: hipoglikemia; pankreas; *patch*; *Smallanthus sonchifolius*; transdermal

Abstract: The effectiveness of Transdermal *Patch* of Ethanol Extract Insulin Leaves (*Smallanthus sonchifolius*) to Blood Glucose and Pancreatic Histopathology in White Rats. Diabetes mellitus is a metabolic diseases characterized by hyperglycemia due to abnormalities in insulin secretion or insulin action. One of the problems in the treatment of diabetic patient was adherence to drug therapy regimen. Insulin leaves (*Smallanthus sonchifolius*) has an effect as hypoglycemic agent, but long-term orally use can raise side effects kidney lesions. The delivery route alternative to improve patient compliance and to reduce side effects, ethanolic extract of insulin leave given by transdermal route. The purpose of this study was to determine the hypoglycemic effect on blood sugar levels and the histopathological representation of the pancreas of rats after administration of the transdermal patch of insulin leaves extract. Alloxan-induced white rats were divided into 6 treatment groups: positive

control (oral metformin), patch without insulin leaves extract with penetration enhancer Tween 60, patch without insulin leaves extract with penetration enhancer Span 80, insulin leaves extract patch with Tween 60, and insulin leaves extract patch with Span 80. The dose of insulin leaves extract was 400 mg/kgBB. Observations on blood sugar levels and histopathological of pancreatic area were carried out for 14 days. Data analysis using one way Anova. The use of a transdermal patch of insulin leaf extract lowered blood sugar in rats from day 1 and on day 9 resulted in blood sugar levels in rats being lower than metformin orally. The addition of the penetration enhancers Tween 60 and Span 80 improves blood sugar lowering. The same results were also obtained in the representation of the histopathological parameters of the rat pancreas. Based on the study, administration of a transdermal patch of ethanol extract of insulin leaves (*Smallanthus sonchifolius*) can reduce blood glucose levels and affect the histopathology representation of the pancreas in white rats.

Keywords: hypoglycemic; pancreas; patch; *Smallanthus sonchifolius*; transdermal

1. Pendahuluan

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan gula darah melebihi batas normal. Terapi farmakologi untuk diabetes pada umumnya menggunakan obat oral penurun gula darah seperti metformin, glibenklamid, glipizid dan insulin (Banday *et al.*, 2020). *World Health Organization* merekomendasikan obat antidabetes yang berasal dari tanaman merupakan alternatif penting untuk pengobatan diabetes (WHO, 2002).

Smallanthus sonchifolius (Poepp. & Hendl.) H. Robinson, disebut juga yacon atau di Indonesia sering disebut tanaman insulin, termasuk dalam famili *Asteraceae*. Daun dari tanaman insulin mengandung *protocatechuic*, *chlorogenic*, *caffeic*, dan *ferulic acid* memiliki efek antidiabetes dan antioksidan (Yan *et al.*, 2019). Ekstrak etanol daun insulin dapat menurunkan kadar gula darah pada plasma tikus diabetes. Daun insulin juga mengandung sumber antioksidan yang memiliki aktivitas menghambat migrasi polimorfonuklear leukosit, imunomodulasi, antioksidan, efek sitoproteksi dan aktivitas antimikroba (Russo *et al.*, 2015). Pemberian oral infus daun insulin 2% dengan dosis 100 mg/KgBB pada rentang waktu 90 hari dapat mengakibatkan toksisitas ginjal, hal ini diduga terkait dengan kandungan seskuiterpen lakton (*enhydrin*) dalam daun insulin (De Oliveira *et al.*, 2011). Penelitian lain juga melaporkan bahwa subjek dapat mengalami efek samping seperti diare, perut kembung dan mual saat mengonsumsi daun insulin 0,29 g *fructooligosaccharide* (FOS)/kg berat badan/hari. Gejala ini menghilang ketika dosis dikurangi menjadi 0,14 g FOS/kg berat badan/hari. kasus lain yang dilaporkan yaitu seorang subyek berusia 55 tahun yang mengalami anafilaksis setelah mengonsumsi daun insulin sehingga penggunaan daun insulin secara oral tidak direkomendasikan (Cao *et al.*, 2018; Yun *et al.*, 2010).

Permasalahan yang sering dihadapi dalam pengobatan pasien diabetes adalah kepatuhan terhadap terapi obat. Data kepatuhan minum obat antidiabetes per oral di beberapa negara menunjukkan angka kepatuhan rendah hingga sedang. Angka kepatuhan minum obat metformin per oral di India adalah 54% (Singh *et al.*, 2014), di United Kingdom menunjukkan angka kepatuhan 44,3% (Tang *et al.*, 2020), di Yogyakarta termasuk kategori sedang, dengan skor 43,37 menggunakan kuesioner MARS (Perwitasari *et al.*, 2014). Alternatif pemberian per oral untuk meningkatkan kepatuhan pasien, maka obat dapat dihantarkan melalui sediaan transdermal. Ng & Gupta (2020) menyatakan bahwa sediaan transdermal untuk pasien diabetes dapat memberikan bioavailabilitas yang lebih baik, frekuensi pemberian lebih rendah, penggunaan yang lebih mudah dan kepatuhan pasien meningkat.

Sediaan transdermal merupakan sediaan yang diberikan melalui kulit untuk mencapai peredaran darah sistemik. Rute transdermal ini memberikan beberapa keuntungan seperti peningkatan kepatuhan pasien, *sustained release*, menghindari iritasi asam lambung dan pre-sistemik metabolisme lintas pertama di hati (Pastore *et al.*, 2015; Bariya *et al.*, 2012; Ali, 2017). Penurunan efek samping menggunakan ekstrak daun insulin dan meningkatkan kepatuhan pasien diabetes melitus, pemberian ekstrak daun insulin dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan patch transdermal. Penelitian mengenai formulasi dan uji efektivitas penghantaran transdermal patch ekstrak daun insulin belum pernah dilakukan sebelumnya. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek hipoglikemik terhadap kadar gula darah tikus serta pengaruh terhadap luas pankreas setelah pemberian patch transdermal ekstrak etanol daun insulin.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) diperoleh dari Materia Medica (Batu-Malang), Glukometer *Easy touch* (Taiwan), aloksan dari Sigma Aldrich (St. Louis, MO). Bahan kimia meliputi: eter, HPMC, *Tween 60*, *Span 80*, propilen glikol memiliki derajat farmasi, diperoleh dari PT. Brataco, Surabaya.

2.2. Hewan coba

Tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berusia 2-3 bulan dengan berat badan sekitar 150-200 g diperoleh dari Pusat Veteriner Farma Surabaya. Tikus diadaptasikan selama satu minggu, diamati kesehatannya dengan cara ditimbang berat badan dan pengamatan tingkah lakunya. Penelitian ini dinyatakan laik etik oleh Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah dengan sertifikat No. E/116/UHT.KEPK.03/IX/2021.

2.3. Pembuatan ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*)

Serbuk simplisia daun insulin 1 kg diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Proses ekstraksi dilakukan selama 24 jam dilakukan secara berulang selama 3 hari dengan pelarut baru setiap hari sebanyak 2, 5 L. Maserat yang telah terkumpul kemudian dipekatkan dengan penangas sehingga diperoleh ekstrak kental.

2.4. Pembuatan patch ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*)

Patch ekstrak daun insulin dibuat dengan komposisi formula yang tercantum pada Tabel 1 dengan menggunakan teknik penguapan pelarut di dalam cawan petri. HPMC dikembangkan dengan cara menambahkan WFI hingga membentuk koloid kental. Ekstrak daun insulin, propilen glikol dan *enhancer Tween 60* atau *Span 80* dicampurkan menjadi satu, kemudian dimasukkan ke dalam HPMC yang telah dikembangkan, campuran diaduk hingga homogen. Campuran yang sudah homogen dituangkan ke dalam cawan petri dengan diameter 9 cm secara perlahan agar tidak menimbulkan gelembung, kemudian didiamkan selama 24 jam pada suhu ruangan. Cawan petri yang telah berisi campuran dimasukkan ke dalam oven pada suhu antara 40°C selama 24 jam hingga terbentuk lembaran *patch* yang sudah mengering.

Perhitungan dosis *patch* ekstrak insulin berdasar penelitian sebelumnya yaitu pemberian per oral ekstrak daun insulin dengan dosis 400 mg/kgBB (Baroni *et al.*, 2016). Faktor konversi dosis untuk manusia dengan berat badan 70 kg pada tikus putih dengan berat badan 200 g adalah 0,018. Berdasarkan faktor konversi tersebut, maka dosis yang diberikan pada hewan coba adalah 94,08 mg untuk setiap hewan coba dengan berat rata-rata 200 g. *Patch* diberikan pada hewan coba dipotong dengan ukuran sekitar 2 cm x 2 cm yang mengandung 94,08 mg ekstrak daun insulin, disesuaikan dengan berat badan tikus.

Tabel 1. Formulasi *patch* ekstrak etanol daun insulin dengan menggunakan teknik penguapan pelarut di dalam cawan petri. Keterangan: K+ = metformin per oral (tablet metformin digerus dan ditambah air) 45 mg/kgBB sebanyak 1 ml; K-(T) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi; F1 = *patch* dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; F3 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi.

Komposisi	K- (T)	K-(S)	F1	F2	F3
Ekstrak etanol daun Insulin	-	-	1,5 g	1,5 g	1,5 g
HPMC	0,8 g	0,8 g	0,8 g	0,8 g	0,8 g
<i>Tween 60</i>	0,4 g	-	-	0,4 g	-
<i>Span 80</i>	-	0,4 g	-	-	0,4 g
Propilen Glikol	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml

2.5. Uji evaluasi sediaan *patch*

Evaluasi fisika kimia sediaan *patch* ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) meliputi ada tidaknya aerasi, ketebalan *patch* diukur dengan mikrometer scrub

0,01 mm pada 5 tempat yang berbeda, keseragaman bobot tiga *patch* ukuran 2 x 2 cm secara acak, uji ketahanan lipatan dengan melipat ditempat yang sama tanpa rusak atau pecah, uji kadar air dengan menyimpan *patch* dalam desikator pada suhu kamar selama 24 jam yang mengandung silika (Ermawati & Prilantari, 2019; Shabbir *et al.*, 2017; Tadhi *et al.*, 2021).

2.6. Induksi hiperglikemia dengan aloksan

Induksi diabetes melitus menggunakan aloksan dengan dosis tunggal 125 mg/kgBB secara intraperitoneal (i.p), Sebelum diinduksikan aloksan, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam dan dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa untuk mengkonfirmasi kondisi normoglikemia. Kadar glukosa darah diukur melalui vena ekor dengan menggunakan glukometer untuk mengkonfirmasi kondisi hiperglikemia (El-Desouki *et al.*, 2015).

2.7. Kelompok perlakuan hewan coba

Tikus sebanyak 36 ekor yang telah disuntik dengan aloksan dikelompokkan menjadi 6 kelompok perlakuan masing-masing terdiri dari 6 hewan coba. Kelompok 1 sebagai kontrol positif menerima metformin per oral 45 mg/kgBB setiap pagi hari. Kelompok II sebagai kontrol negatif, mendapatkan *patch* yang berisi peningkat penetrasi *Tween 60*, kelompok III sebagai kontrol negatif, mendapatkan *patch* yang berisi peningkat penetrasi *Span 80*, kelompok IV mendapatkan *patch* ekstrak daun insulin tanpa peningkat penetrasi, kelompok V mendapatkan *patch* ekstrak daun insulin dengan peningkat penetrasi *Tween 60* dan kelompok VI mendapatkan *patch* ekstrak daun insulin dengan peningkat penetrasi *Span 80*. Pemotongan *patch* ekstrak daun insulin diukur dan disesuaikan dengan berat badan tikus (sekitar 4 cm²), sehingga dosis yang diberikan coba sesuai dengan perhitungan dosis yaitu 94,08 mg untuk tikus dengan berat 200 g.

2.8. Perlakuan pada hewan coba

Patch ekstrak daun insulin diberikan selama 14 hari kepada hewan coba dengan cara menempelkan *patch* ekstrak daun insulin pada punggung tikus yang sebelumnya telah dicukur. Pengamatan kadar gula darah dilakukan sebanyak 7 kali selama 14 hari yaitu hari ke-1, ke-3, ke-5, ke-7, ke-9, ke-11 dan hari ke-14 setelah penempelan *patch* ekstrak etanol daun insulin.

2.9. Pembuatan preparat hispatologi

Tikus dimusnahkan terlebih dahulu dengan dibius eter, kemudian tikus dibedah untuk mengambil pankreas, dimasukkan ke dalam botol yang telah berisi formaldehid 10% dan dilanjutkan dengan membuat preparat jaringan. Organ pankreas dicuci menggunakan larutan NaCl 0,9% dan difiksasi menggunakan formalin 10% selama 24 jam, kemudian jaringan di potong setebal 5 mm (trimming). Organ didehidrasi menggunakan alkohol bertingkat 70% selama 1 jam, alkohol 80% selama 1 jam, alkohol 95% selama 1 jam dan alkohol 100% selama

1 jam, dilanjutkan dengan clearing agent menggunakan xilol I dan II selama 2 jam. Jaringan dipotong dengan ketebalan 5 mikrometer menggunakan mikrotom. Tahapan pewarnaan (staining) dilakukan dengan mencelupkan jaringan ke dalam alkohol menurun yaitu: 100%, 95%, 80% dan 70% selama 2 menit. Preparat jaringan direndam dengan pewarna hemaktosilin selama 10 menit kemudian dicuci menggunakan aquadest dan dicelupkan pewarna eosin selama 5 menit. Preparat jaringan dicelupkan kedalam xilol I dan II masing-masing selama 5 menit. Preparat ditutup menggunakan kaca penutup (mounting) (El-Desouki *et al.*, 2015). Pengukuran luas permukaan kerusakan pankreas dilakukan dengan menggunakan bantuan aplikasi ImageJ.

2.10. Analisis data

Data hasil pengamatan penurunan kadar glukosa darah dan kerusakan pankreas dianalisis dengan Anava satu jalan. Apabila terdapat perbedaan bermakna maka dilanjutkan dengan uji jarak berganda Duncan untuk mengetahui perbedaan parameter efek hipoglikemik dan kerusakan pankreas pada tiap kelompok perlakuan hewan coba. Analisis data dilakukan menggunakan bantuan perangkat lunak SPSS versi 25.0 for Windows.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Hasil evaluasi sediaan *patch* ekstrak etanol daun insulin

Evaluasi terhadap sediaan *patch* ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) meliputi yaitu uji ketebalan *patch*, rerata bobot, uji aerasi, uji ketahanan lipatan, uji kadar air, disajikan pada Tabel 2. Pengujian statistik hanya diterapkan pada pengukuran ketebalan *patch* dan kadar air, sedangkan parameter lain mengikuti persyaratan sediaan *patch* pada umumnya. Evaluasi fisika kimia sediaan *patch* ekstrak etanol daun insulin, diketahui semua sediaan *patch* yang terbentuk telah memenuhi persyaratan. *Patch* secara umum tampak lembut, halus, fleksibel dan homogen. Ketebalan *patch* antar formula tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$), sehingga tidak menyebabkan perbedaan dalam jumlah dan kecepatan senyawa ekstrak daun insulin melintasi matriks *patch*. Rerata berat secara beranda pada rentang 0,3253 hingga 0,3413 dan memiliki standar deviasi yang rendah. Formula *patch* seluruhnya tidak terdapat aerasi, sehingga proses difusi senyawa dalam ekstrak daun insulin tidak mengalami hambatan, selain itu seluruh permukaan sediaan *patch* dapat kontak dengan permukaan kulit secara merata. Ketahanan lipat akan menggambarkan fleksibilitas sediaan *patch* yang terbentuk. Kadar air bervariasi antara 7,21 hingga 8,9%, sehingga memenuhi persyaratan sediaan transdermal yaitu 2-10%. Kadar air yang cukup akan meningkatkan stabilitas, menurunkan kerapuhan dan kemungkinan kontaminasi mikroba. Kadar air antar formula *patch* memiliki perbedaan bermakna. *Patch* yang mengandung *Span 80* dengan bahan aktif maupun tanpa bahan aktif memiliki kadar air lebih rendah dibandingkan *patch* yang

mengandung *Tween 60*. *Span 80* merupakan surfaktan dengan nilai HLB rendah (4,3) yang cenderung bersifat lipofilik sehingga lebih sedikit mengikat air dibandingkan *Tween 60* dengan HLB tinggi (14,9) yang cenderung bersifat hidrofilik (Prajapati *et al.*, 2011; Shabbir *et al.*, 2017; Tadhi *et al.*, 2021).

Tabel 2. Uji mutu fisik *patch* ekstrak etanol daun insulin. Keterangan: Superskrip menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). K+ = metformin per oral; K-(T) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi; F1 = *patch* dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; F3 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi.

Formula	Ketebalan <i>patch</i> (mm)	Rerata bobot (gram)	Aerasi	Ketahanan lipat	Kadar air (%)
K-(T)	0,4083 ^a ±0,0144	0,3320±0,0072	Tidak ada	>150	8,14 ^a ±0,74
K-(S)	0,3667 ^a ±0,0288	0,3277±0,0093	Tidak ada	>150	7,21 ^b ±0,27
F1	0,4167 ^a ±0,0287	0,3343±0,0042	Tidak ada	>150	8,07 ^a ±0,75
F2	0,3667 ^a ±0,028	0,3253±0,0047	Tidak ada	>150	8,49 ^a ±0,68
F3	0,3667 ^a ±0,0144	0,3413±0,0049	Tidak ada	>150	7,41 ^b ±1,04

3.2. Hasil pengamatan kadar glukosa darah

Hasil peningkatan kadar glukosa darah setelah diinduksi dengan aloksan disajikan pada Tabel 3. Aloksan diberikan pada tikus dapat meningkatkan kadar gula darah sekitar 4 kali lipat, sehingga menyebabkan tikus mengalami hiperglikemia. Aloksan merupakan bahan penginduksi diabetes yang banyak digunakan pada percobaan karena secara selektif merusak sel β pankreas (El-Desouki *et al.*, 2015). Percobaan ini tampak bahwa seluruh hewan coba mengalami peningkatan kadar gula darah yang bermakna ($p < 0,05$), menandakan telah terjadi kerusakan pankreas pada tikus, sehingga hewan coba dapat digunakan untuk langkah selanjutnya.

Tabel 3. Hasil pengamatan kadar glukosa darah setelah diinduksi aloksan. Keterangan: Superskrip menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). K+ = metformin per oral; K-(T) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi; F1 = *patch* dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; F3 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi.

Formula	KGD awal (mg/dL)	KGD setelah induksi (mg/dL)
K+	84,33 ^a ± 10,652	352,83 ^b ± 12,254
K-(T)	88,17 ^a ± 8,495	348,33 ^b ± 12,111
K-(S)	88,17 ^a ± 8,495	356,67 ^b ± 8,756
F1	80,83 ^a ± 14,470	349,00 ^b ± 6,812
F2	80,50 ^a ± 10,387	347,33 ^b ± 9,543
F3	82,83 ^a ± 10,400	355,33 ^b ± 9,180

Kadar gula darah pada hewan coba setelah pemberian *patch* ekstrak etanol daun insulin disajikan pada Tabel 4. Metformin diberikan secara per oral maupun *patch* transdermal daun insulin mampu menurunkan kadar gula darah sejak hari pertama, akan tetapi pemberian *patch* transdermal belum memberikan kadar gula darah yang tidak berbeda secara signifikan dengan

pemberian per oral metformin. Standar deviasi hasil pengukuran kadar gula darah pada hewan coba cukup besar menunjukkan variasi respon yang cukup besar antar individu terhadap ekstrak insulin setelah pemberian transdermal (Singh & Morris, 2011). Formula yang menghasilkan kadar gula darah secara statistic mendekati pemberian metformin per oral adalah F1, F2, dan F3 yang mengandung ekstrak etanol daun insulin. Kondisi tersebut berlangsung hingga hari ke-7. Pemberian *patch* tanpa ekstrak etanol daun insulin secara statistik selalu menghasilkan kadar gula darah yang lebih tinggi dibandingkan *patch* dengan ekstrak daun insulin, dengan atau tanpa peningkat penetrasi ($p < 0,5$).

Tabel 4. Aktivitas hipoglikemia *patch* ekstrak etanol daun insulin terhadap kadar glukosa darah pada tikus putih. Keterangan: Superskrip menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kontrol ($p < 0,05$). K+ = metformin per oral; K-(T) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi; F1 = *patch* dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; F3 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi.

Hari ke-	K+ (mg/dL)	K- (T) (mg/dL)	K-(S) (mg/dL)	F1 (mg/dL)	F2 (mg/dL)	F3 (mg/dL)
1	123,00 ^a ± 15,13	166,67 ^c ± 58,73	152,00 ^c ± 3,46	262,33 ^b ± 74,33	190,33 ^b ± 45,08	142,67 ^b ± 19,65
3	117,67 ^a ± 4,61	262,67 ^d ± 144,91	184,67 ^d ± 43,38	283,67 ^c ± 55,89	184,00 ^b ± 45,31	128,33 ^b ± 35,90
5	117,00 ^a ± 5,19	179,67 ^d ± 75,63	198,67 ^d ± 25,16	247,00 ^c ± 97,25	147,00 ^{ab} ± 9,67	125,67 ^b ± 25,40
7	123,00 ^a ± 11,26	180,33 ^d ± 8,08	178,00 ^d ± 65,81	244,67 ^c ± 11,67	149,67 ^b ± 17,50	129,00 ^b ± 11,53
9	118,33 ^{ab} ± 12,66	165,00 ^d ± 10,58	233,67 ^d ± 91,43	257,00 ^c ± 26,15	143,00 ^b ± 8,88	110,00 ^a ± 9,53
11	110,67 ^a ± 4,51	165,00 ^c ± 10,58	218,00 ^c ± 39,34	241,00 ^b ± 14,17	128,67 ^a ± 18,23	114,00 ^a ± 8,71
14	118,00 ^b ± 11,35	180,67 ^c ± 5,68	174,00 ^c ± 12,12	202,67 ^a ± 53,46	122,67 ^a ± 10,78	106,33 ^a ± 14,01

Hari ke-9 hingga hari ke-14, sediaan *patch* ekstrak daun insulin dengan peningkat penetrasi *Span 80* memberikan penurunan gula darah yang lebih besar dibandingkan pemberian metformin ($p < 0,05$). Penurunan gula darah lebih baik dari metformin per oral pada *patch* dengan ekstrak daun insulin dengan *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi dimulai pada hari ke-11 hingga 14 ($p < 0,5$), sedangkan *patch* dengan ekstrak etanol daun insulin tanpa peningkat penetrasi pada hari ke-14 ($p < 0,5$). Pemberian transdermal memiliki karakteristik menyerupai pemberian tablet lepas lambat, dimana memiliki C_{max} yang lebih kecil, t_{max} lebih lambat dibandingkan sediaan per oral tetapi memiliki AUC (*area under curve*) yang sama pada dosis yang lebih rendah. *Patch* transdermal juga dapat memelihara kadar tunak dalam darah dalam waktu yang lebih panjang, hal ini disebabkan adanya hambatan dari stratum korneum pada

absorpsi per kutan sebelum bahan aktif terbawa aliran darah sistemik (Pastore *et al.*, 2015; Kittrell *et al.*, 2020).

Peningkat penetrasi yang digunakan terbukti dapat meningkatkan efektivitas sediaan dengan menurunkan kadar gula darah lebih baik dibandingkan *patch* tanpa peningkat penetrasi. Peningkat penetrasi *Span 80* memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan *Tween 60* untuk ekstrak daun insulin. Mekanisme kerja peningkat penetrasi bersifat kompleks. Peningkat penetrasi kimiawi secara umum terdapat 2 mekanisme, yaitu yang pertama dengan mengekstrak lipid intraseluler membentuk jalur difusi sehingga obat dapat melalui jalur tersebut, mekanisme kedua dengan surfaktan berpartisipasi pada lipid dua lapis menyebabkan lipid menjadi lebih cair sehingga bahan aktif mudah berpenetrasi (Karande & Mitragotri, 2009; Pandey, 2014). Peningkat penetrasi *Span 80* merupakan kelompok surfaktan yang bersifat lipofilik dengan HLB 4,3, sedangkan *Tween 60* bersifat lebih hidrofilik dengan nilai HLB 14,9, sehingga *Span 80* lebih mudah berpartisipasi pada lapisan lipid dua lapis menyebabkan lipid menjadi lebih cair sehingga senyawa pada ekstrak daun insulin lebih mudah menembus kulit tikus dan menimbulkan efek farmakologis lebih baik.

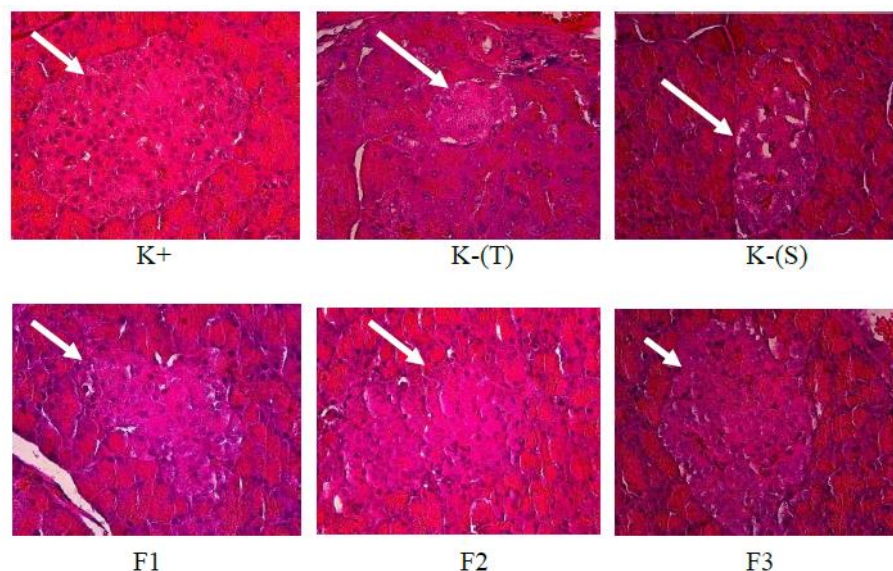
3.3. Hasil pengamatan pankreas tikus

Luas permukaan pulau Langerhans tikus setelah pemberian *patch* ekstrak etanol daun insulin dapat dilihat pada Tabel 5. Pada hari ke-7 maupun hari ke-14, tidak terdapat perbedaan bermakna antara luas permukaan pulau Langerhans maupun gambaran histopatologi setelah pemberian metformin maupun pemberian *patch* ekstrak daun insulin, akan tetapi terdapat perbedaan bermakna untuk luas pulau Langerhans yang mendapatkan *patch* tanpa ekstrak etanol daun insulin (K-(T) dan K-(S)) dibandingkan dengan kelompok metformin. Kondisi ini, luas pulau Langerhans menjadi lebih kecil karena terjadi kerusakan dari pankreas. Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan terjadinya hiperplasia dan hipertrofi pulau Langerhans, terutama sel β yang menyusun sebagian besar pulau Langerhans. Gambar 1 menunjukkan setelah pemberian *patch* tanpa ekstrak daun insulin, tampak terdapat nekrosis atau kerusakan sel sehingga tidak dapat diwarnai dengan Hematoksin-eosin.

Tabel 5. Luas permukaan pankreas setelah pemberian *patch* ekstrak etanol daun insulin. Keterangan: Superskrip menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kontrol ($p < 0,05$). K+ = metformin per oral; K-(T) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = *patch* tanpa ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi; F1 = *patch* dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Tween 60* sebagai peningkat penetrasi; F3 = *patch* dengan ekstrak, mengandung *Span 80* sebagai peningkat penetrasi.

Hari ke-	K+	K-(T)	K-(S)	F1	F2	F3
7	1317 ^a ±326	577 ^b ±122	632 ^b ±179	1213 ^a ±495	1233 ^a ±426	1303 ^a ±453
14	1463 ^a ±629	861 ^b ±309	909 ^b ±356	1343 ^a ±373	1383 ^a ±386	1363 ^a ±393

Daun insulin memiliki banyak kandungan fenol. Tanaman yang kaya akan kandungan fenol memiliki potensi tinggi untuk menurunkan kadar gula darah. Kandungan fenol terbanyak dalam ekstrak hidroetanolik daun insulin antara lain: *quercetin*, *p-coumaric acid*, *caffeic acid*, *ferulic acid*, *protocatechuic acid* dan *chlorogenic acid* (Dos Santos *et al.*, 2017; Putri *et al.*, 2022). *Caffeic* dan *chlorogenic acid* diketahui memiliki karakteristik antioksidan dan menangkap radikal bebas yang dapat memperbaiki sel β pankreas, karena antioksidan ini merupakan komponen aktif yang penting dalam regulasi metabolisme glukosa. Phenolic memiliki efek memperbaiki toleransi glukosa dan resistensi insulin sehingga kandungan ini dapat memperbaiki kadar glukosa darah. *Chlorogenic acid* dan derivatnya merupakan salah satu antioksidan kompetitif penghambat *glucose 6 phosphate*, sehingga proses glikolisis dan glukoneogenesis dapat dihambat. Kandungan flavonoid yang merupakan senyawa polifenol memiliki karakteristik antioksidan yang dapat mengurangi stres inflamasi dan oksidatif, membersihkan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) sehingga membantu mengurangi peradangan sel. Flavonoid ini berefek antioksidan dan antidiabetik melalui beberapa jalur lain seperti mengurangi apoptosis sel β pankreas, mempromosikan sekresi insulin, regulasi glukosa pada hepatosit, dan mengurangi resistensi insulin (Dos Santos *et al.*, 2017; Hachkova *et al.*, 2021; Baroni *et al.*, 2016).



Gambar 1. Gambaran histopatologi pankreas setelah perlakuan hari ke-14 (panah menunjukkan pulau Langerhans yang diamati). Keterangan: K+ = metformin per oral; K-(T) = patch tanpa ekstrak, mengandung Tween 60 sebagai peningkat penetrasi; K-(S) = patch tanpa ekstrak, mengandung Span 80 sebagai peningkat penetrasi; F1 = patch dengan ekstrak, tanpa peningkat penetrasi; F2 = patch dengan ekstrak, mengandung Tween 60 sebagai peningkat penetrasi; F3 = patch dengan ekstrak, mengandung Span 80 sebagai peningkat penetrasi.

4. Kesimpulan

Pemberian *patch* transdermal ekstrak etanol daun insulin (*Smallanthus sonchifolius*) dengan peningkat penetrasi Tween-60 dan Span-80 dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih dan gambaran hispatologi pankreas pada tikus putih.

Ucapan Terimakasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas izin penggunaan Laboratorium Hewan Coba beserta fasilitas penunjang penelitian.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Ali, H. (2017). Transdermal Drug Delivery System & Patient Compliance. *MOJ Bioequivalence & Bioavailability*, 3(2), 47–48.
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., dan Nissar, S. (2020). Pathophysiology of Diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04), 174–188.
- Bariya, S. H., Gohel, M. C., Mehta, T. A., dan Sharma, O. P. (2012). Microneedles: An Emerging Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(1), 11–29. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01369.x>
- Baroni, S., da Rocha, B. A., Oliveira de Melo, J., Comar, J. F., Caparroz-Assef, S. M., dan Bersani-Amado, C. A. (2016). Hydroethanolic Extract of *Smallanthus sonchifolius* leaves Improves Hyperglycemia of Streptozotocin Induced Neonatal Diabetic Rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(5), 432–436.
- Cao, Y., Ma, Z. F., Zhang, H., Jin, Y., Zhang, Y., dan Hayford, F. (2018). Phytochemical Properties and Nutrigenomic Implications of Yacon as a Potential Source of Prebiotic: Current Evidence and Future Directions. *Foods*, 7(4), 59.
- De Oliveira, R. B., De Paula, D. A. C., Rocha, B. A., Franco, J. J., Gobbo-Neto, L., Uyemura, S. A., Dos Santos, W. F., dan Da Costa, F. B. (2011). Renal Toxicity Caused by Oral use of Medicinal Plants: The Yacon Example. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(2), 434–441. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.019>
- Dos Santos, K. C., Bueno, B. G., Pereira, L. F., Francisqueti, F. V., Braz, M. G., Bincoletto, L. F., Da Silva, L. X., Ferreira, A. L. A., De Melo Stevanato Nakamune, A. C., Chen, C. Y. O., Blumberg, J. B., dan Corrêa, C. R. (2017). Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) Leaf Extract Attenuates Hyperglycemia and Skeletal Muscle Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6418048>
- El-Desouki, N. I., Basyony, M. A., Hegazi, M. M. A., dan El-Aama, M. (2015). *Moringa oleifera* Leaf Extract Ameliorates Glucose, Insulin and Pancreatic Beta Cells Disorder in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6(3), 642–654.
- Ermawati, D. E., dan Prilantari, H. U. (2019). Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(2), 109. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v4i2.34525>
- Hachkova, H., Nagalievskaya, M., Soliljak, Z., Kanyuka, O., Kucharska, A. Z., Sokół-łętowska, A., Belonovskaya, E., Buko, V., dan Sybirna, N. (2021). Medicinal Plants *Galega officinalis* L. and Yacon Leaves as Potential Sources Of Antidiabetic Drugs. *Antioxidants*,

- 10(9), 1362. <https://doi.org/10.3390/antiox10091362>
- Karande, P., dan Mitragotri, S. (2009). Enhancement of Transdermal Drug Delivery via Synergistic Action of Chemicals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1788(11), 2362–2373. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2009.08.015>
- Kittrell, H. C., Mochel, J. P., Brown, J. T., Forseth, A. M. K., Hayman, K. P., Rajewski, S. M., Coetzee, J. F., Schneider, B. K., Ratliffe, B., Skoland, K. J., dan Karkiker, L. A. (2020). Pharmacokinetics of Intravenous, Intramuscular, Oral, and Transdermal Administration of Flunixin Meglumine in Pre-wean Piglets. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 586.
- Ng, L. C., dan Gupta, M. (2020). Transdermal Drug Delivery Systems in Diabetes Management: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 13–25.
- Pandey, A. (2014). Role of Surfactants as Penetration Enhancer in Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research*, 2(113), 2-7.
- Pastore, M. N., Kalia, Y. N., Horstmann, M., dan Roberts, M. S. (2015). Transdermal Patches: History, Development and Pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 172(9), 2179–2209. <https://doi.org/10.1111/bph.13059>
- Perwitasari, D., Adikusuma, W., Rikifani, S., Supadmi, W., dan Kaptein, A. (2014). Quality of Life and Adherence of Diabetic Patients in Different Treatment Regimens. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 3(4), 107–113. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2014.3.4.107>
- Prajapati, S. T., Patel, C. G., dan Patel, C. N. (2011). Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Repaglinide. *International Scholarly Research Notice*, 1–9.
- Putri, C. N., Rahardhian, M. R. R., dan Ramonah, D. (2022). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Total Fenol dan Total Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Insulin (*Smallanthus sonchifolius*) serta Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(1), 15.
- Russo, D., Valentão, P., Andrade, P. B., Fernandez, E. C., dan Milella, L. (2015). Evaluation of Antioxidant, Antidiabetic and Anticholinesterase Activities of *Smallanthus sonchifolius* Landraces and Correlation with their Phytochemical Profiles. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(8), 17696–17718.
- Shabbir, M., Ali, S., Raza, M., Sharif, A., Akhtar, M. F., Manan, A., Fazli, A. R., Younas, N., dan Manzoor, I. (2017). Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Polymer on In Vitro Dissolution and Permeation of Bisoprolol Fumarate through Transdermal Patch. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 74(1), 187–197.
- Singh, V. K., Preeti, S., Ashutosh, M., Anand, P., dan Yadav, K. K. M. (2014). Piperine: Delightful Surprise to the Biological World, Made By Plant" Pepper" and a Great Bioavailability Enhancer for our Drugs and Supplements. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(6), 2084-2098.
- Singh, I., dan Morris, A. (2011). Performance of Transdermal Therapeutic Systems: Effects of Biological Factors. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1(1), 4.
- Tadhi, N., Chopra, H., dan Sharma, G. K. (2021). Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Methimazole. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(9), 4667–4672. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00811>
- Tang, Y., Weiss, T., Liu, J., Rajpathak, S., dan Khunti, K. (2020). Metformin adherence and Discontinuation among Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, 20, 100225.
- World Health Organization (WHO). (2002). *WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005*. World Health Organisation Geneva, Available at http://www.wpro.who.int/health_technology/book_who_traditional_medicine_strategy_2002_2005.pdf
- Yan, M. R., Welch, R., Rush, E. C., Xiang, X., dan Wang, X. (2019). A Sustainable Wholesome Foodstuff; Health Effects and Potential Dietotherapy Applications of Yacon. *Nutrients*, 11(11), 2632. <https://doi.org/10.3390/nu11112632>

Yun, E. Y., Kim, H. S., Kim, Y. E., Kang, M. K., Ma, J. E., Lee, G. D., Cho, Y. J., Kim, H. C., Lee, J. D., Hwang, Y. S., dan Jeong, Y. Y. (2010). A Case of Anaphylaxis After the Ingestion of Yacon. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 2(2), 149–152.



© 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).