



Open access article



INKORPORASI EKSTRAK DAUN JARAK PAGAR (*Jatropha Curcas* L) DALAM PATCH TRANSDERMAL SEBAGAI ANTI HIPERGLIKEMI FORMULASI DAN PANKREATIK HISTOPATOLOGI

Incorporation Of Jarak Pagar Leaves Extract (Jatropha Curcas L) In Transdermal Patch As Antihyperglycemic

Formulation And Pancreatic Histopathology

Penulis / Author (s)

Muli Sukmawaty¹  ¹ Poltekkes Kemenkes Makassar, Makassar, Indonesia

Arisanty¹ 

Dwi Rachmawaty Daswi¹ 

Hendra Stevani¹  Koresponden : Muli Sukmawaty¹ 

Dicky Alexander Daton¹  e-mail korespondensi: muli.sukmawaty@poltekkes-mks-ac.id

DOI: <https://doi.org/10.32382/mf.v20i2.1060>

ARTICLE INFO

ABSTRACT / ABSTRAK

Keywords:

Antidiabetic;
Jatropha curcas L.;
transdermal patch;
pancreas histopathology;
ex vivo evaluation;

Kata Kunci

Antidiabetes;
Jatropha curcas L.;
Patch Transdermal;
Histologi Pankreas;
Uji ex vivo;

Transdermal patches are known to have a more immediate therapeutic effect and could avoid the risk of side effects that may arise compared to oral. This study aimed to produce Jarak Pagar leaves ethanolic extract transdermal patch (JPL-EETP) to enhance the penetration of Jarak Pagar leaves extract (JPL-EE) to maximize the systemic therapeutic effect of antidiabetics. In addition, easy and enjoyable medication could improve patient compliance. Transdermal patch was prepared by making the formula of JPL-EETP with different concentrations of extract with solvent-evaporated methods. JPL-EETP optimization was carried out by determining the pH, aeration, folding resistance, and organoleptic. Furthermore, the optimal JPL-EETP formulas were followed by the in vivo assay, ex vivo assay, and pancreatic histopathology assay. The JPL-EETP physical determination were carried out the appropriate of transdermal patch measurements. F3 with an JPL-EE concentration of 1.75 g can provide an antidiabetic effect on in vivo assay that is as good as oral antihyperglycemic drugs ($p > 0.05$). Ex vivo study confirmed that the gallate acid permeation across the porcine skin of F2 showed higher percentage of permeation of 94,2% respectively after 24 h. The histopathology assay presence no significant difference between the surface area of the islets of Langerhans and the histopathological after administration of metformin or Jarak Pagar leaves extract transdermal patch. The results suggest that Jarak Pagar leaves ethanolic extract transdermal patch is a potential candidate of antidiabetics drug from natural source and can provide a higher patient compliance along with effectiveness in the management and treatment of diabetes which can be easily applied to the skin.

Sediaan patch transdermal diketahui memiliki efek terapi yang lebih cepat dan dapat amenghindari resiko efek samping yang mungkin timbul dibanding sediaan oral. Penelitian ini bertujuan untuk membuat

ekstrak etanol daun Jarak Pagar (PT-EJPL) yang diformulasikan dalam bentuk patch transdermal untuk meningkatkan efektifitasnya sebagai antihiperqlikemi. Patch transdermal dibuat dalam beberapa konsentrasi EJPL dengan metode *solvent-evaporated*. Karakteristik PT-EJPL ditentukan dengan pengukuran pH, daya lipat, dan uji organoleptik. Penentuan efek antihiperqlikemi dilakukan secara *in vivo* menggunakan tikus wistar putih. Persentase pelepasan fenolik dilakukan secara *ex vivo* menggunakan kulit babi selama 24 jam. Analisis pankreas histopatologi dilakukan dengan melihat luar area pulau langerhans sebelum dan sesudah perlakuan. Hasil pengujian menunjukkan karakteristik patch yang sesuai persyaratan. Formula 3 dengan konsentrasi EEJPL 1.75 g menunjukkan efek antihiperqlikemi pakling baik ($p < 0.05$) sejalan dengan hasil uji pelepasan asam gallat pada F3 mencapai 94,2% pada jam ke 24. Analisis histopatologi luas permukaan sel langerhans menunjukkan tidak perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan ($p > 0.05$). Penelitian ini berhasil memformulasikan EJPL kedalam sistem penghantaran transdermal dan dapat dipertimbangkan sebagai kandidat antidiabetik herbal.

PENDAHULUAN

Diabetes adalah penyakit yang progresif, memiliki mekanisme yang kompleks, tidak mudah diobati, dan menyebabkan berbagai komplikasi, baik akut maupun kronis. Tanda khas diabetes adalah hiperqlikemia. Hiperqlikemia adalah suatu kondisi di mana kadar glukosa darah meningkat melebihi batas normal yaitu 100-125 mg/dL (kadar glukosa darah puasa normal: <100 mg/dl). Hiperqlikemia tidak hanya menjadi salah satu tanda khas diabetes melitus (DM), tetapi juga dapat ditemukan pada beberapa kasus lainnya (1). Pengendalian Penyakit Tidak Menular (PTM) merupakan salah satu agenda dari Tujuan Pembangunan Berkelanjutan (Sustainable Development Goals/SDGs). Pengobatan hiperqlikemia dapat dilakukan dengan berbagai cara, baik terapi farmakologis maupun non farmakologis. Pendekatan farmakologis menggunakan obat-obatan seperti DMT1, sulfonilurea, tiazolidinediones, analog peptida, meglitinida, biguanide dan pemanfaatan tanaman herbal salah satunya daun jarak Pagar. Terapi Jarak Pagar dilakukan dengan cara menyuntikkan Jarak Pagar ke pasien secara terus menerus. Sedangkan non farmakologis meliputi terapi diet, olahraga teratur, dan perubahan gaya hidup digunakan untuk mengendalikan diabetes (2).

Setiap pengobatan memiliki kelebihan dan kekurangan. Pengobatan DM termasuk terapi jangka Panjang yang kerap kali membuat pasien merasa tidak sabar, bosan, atau bahkan kelelahan saat menjalani terapi yang mengakibatkan kadar gula darah yang sulit terkontrol(3). Baik terapi farmakologis berupa

pengobatan oral maupun terapi insulin juga menyebabkan pasien merasa tidak nyaman serta dari aspek *cost therapy* yang tidak murah. Penggunaan insulin pun berpotensi menyebabkan infeksi ketika pasien tidak menjaga kesterilan ketika menggunakan jarum insulin, sehingga pasien sering lalai dalam melanjutkan terapi diabetesnya (4).

Pemanfaatan bahan alam dalam terapi DM terus berkembang. Indonesia termasuk negara yang kaya akan bahan alam yang telah terbukti memiliki potensi sebagai antidiabetik termasuk daun Jarak Pagar. Daun Jarak Pagar (*Jatropha Curcas L*) memiliki manfaat terapi diantaranya sebagai anti kanker, antimikroba, antiinflamasi, memiliki aktivitas antioksidan yang baik serta sebagai antidiabetik. Kandungan polifenol pada kulit dan daun telah diteliti memiliki efek menurunkan kadar gula darah dan meningkatkan aktifitas regenerasi sel beta pankreas yang rusak pada tikus yang terinduksi DM (5)

Penelitian yang dilakukan oleh (6) menggunakan ekstrak etanol daun jarak pagar yang diaplikasikan secara oral pada tikus putih berumur 4-6 bulan menunjukkan ekstrak etanol daun Jarak Pagar pada kelompok dosis 375 mg/kg BB memberikan efektifitas terbaik dalam menurunkan kadar gula darah dibandingkan dengan kelompok dosis lainnya. Berdasarkan latar belakang ini peneliti melakukan penelitian lebih lanjut mengenai hasil penurunan gula darah pada tikus putih dengan pemberian ekstrak etanol daun jarak pagar dengan dosis yang lebih tinggi dan bervariasi yang diformulasikan ke dalam sistem penghantaran transdermal yaitu dalam bentuk patch transdermal.

Patch transdermal adalah salah satu inovasi pengobatan yang efektifitasnya terbukti lebih baik dari pemberian secara oral dengan beberapa manfaat yaitu menurunkan resiko efek samping pada saluran cerna dan penggunaan yang mudah (7). Ekstrak daun Jarak Pagar yang diformulasikan ke dalam system transdermal memungkinkan pelepasan zat aktif yang lebih cepat ke system peredaran darah sehingga dapat memberikan efek terapi yang lebih cepat.

METODE

Desain, Tempat dan Waktu

Penelitian ini bersifat ekperimental dengan menggunakan hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan berumur 2-3 bulan dengan bobot badan 150-200 gram. Tikus putih sejumlah 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok. Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium terpadu Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Makassar pada rentang Maret-Juli tahun 2024

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Daun Jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) yang diambil di sekita Kota Makassar, Alloxan, High Polymer Methyl Cellulose (HPMC), Span 80, propylene glycol, polyvinylpyrrolidone (PVP), air untuk injeksi, Leukoplast®, Hipafix®, Natrium Dihidrogen Fosfat, Formalin, NaCl, Xylol, sampel biologis kulit babi yang diperoleh dari rumah potong hewan di Kota Makassar.

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah Nesco Glucometer®, cawan petri diameter 9 cm, alat-alat gelas, *disposable syringe*, ove, magnetic stirrer, hot plate, jangka sorong, *homogenizer*.

Ekstraksi Daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.)

Sebanyak 1 kg serbuk simplisia daun Jarak Pagar diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Proses ekstraksi dilakukan berulang-ulang selama 24 jam selama 3 hari dengan pelarut yang baru setiap harinya sebanyak 2,5 L. Maserat yang telah terkumpul kemudian dipekatkan dengan penangas sehingga diperoleh ekstrak kental (5)

Pembuatan Patch Transdermal

Patch ekstrak daun Jarak Pagar dibuat dengan komposisi formula yang tertera pada Tabel 1 dengan menggunakan teknik penguapan pelarut di dalam cawan petri. HPMC dan PVP digerus hingga homogen dalam lumpang. Ekstrak daun jarak pagar diaduk dengan propilen glikol dan span 80 hingga homogen di dalam cawan porselen. Campuran HPMC dan PVP dituangkan ke dalam campuran cawan porselen lalu diaduk hingga homogen. Setelah campuran menjadi homogen, aquades dituangkan ke dalamnya, dan diaduk hingga larut sempurna. Campuran tersebut kemudian dituangkan ke dalam cawan petri berukuran 9 cm tepat setelah terbentuk massa koloid. Tuang secara perlahan agar tidak menimbulkan gelembung. Kemudian campuran dibiarkan selama 24 jam pada suhu kamar. Cawan petri yang berisi campuran tersebut dimasukkan ke dalam oven dengan suhu antara 40°C selama 24 jam hingga terbentuk lembaran patch yang kering. Perhitungan dosis patch ekstrak daun jarak pagar berdasarkan penelitian sebelumnya, yaitu pemberian ekstrak daun jarak pagar secara oral dengan dosis 375 mg/kg (6)

Faktor konversi dosis untuk manusia dengan berat badan 70 kg untuk tikus putih dengan berat badan 200 g adalah 0,018. Perhitungan dosis patch ekstrak daun Jarak Pagar didasarkan pada penelitian sebelumnya yaitu pemberian patch transdermal ekstrak daun Jarak Pagar dengan formula 1,5 g dengan menggunakan bahan peningkat penetrasi yaitu span 80 (8). Berdasarkan penelitian tersebut, formula patch ekstrak daun Jarak Pagar dengan peningkat penetrasi span 80 memberikan penurunan gula darah yang lebih signifikan dibandingkan dengan pemberian metformin. Sehingga dosis formula daun Jarak Pagar yang diberikan pada hewan coba berdasarkan faktor konversi ke tikus putih adalah 75 mg untuk setiap hewan coba dengan berat rata-rata 200 g. Patch yang diberikan pada hewan coba mengandung ekstrak daun Jarak Pagar sebanyak 1,25 g, 1,5 g, dan 1,75 g yang dibagi menjadi 7 bagian pada cawan petri berukuran 9 cm dengan ukuran 2 cm x 2 cm per patch.

Tabel 1. Formulasi Patch Transdermal Ekstrak Daun Jarak Pagar

Komposisi	K(+) Metformin (Per Oral)	K(-) Patch tanpa ekstrak	F1	F2	F3
Ekstrak Daun Jarak Pagar	-	-	1,25 g	1,5 g	1,75 g
HPMC	-	0,66 g	0,66 g	0,66 g	0,66 g
Span 80	-	0,4 g	0,4 g	0,4 g	0,4 g
Propylene Glycol	-	4 g	4 g	4 g	4 g

PVP	-	0,12 g	0,12 g	0,12 g	0,12 g
Aqua ad	-	20 g	20 g	20 g	20 g

Pengujian Karakteristik Patch Transdermal

a. Uji Organoleptik

Pengujian dilakukan berdasarkan pengamatan visual untuk warna, tekstur, aroma.

b. Pengukuran Ketebalan Patch Transdermal

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan setiap sediaan dengan menggunakan kaliper. Ketebalan patch diukur pada 3 titik yang berbeda dengan menggunakan kaliper. Kondisi ketebalan patch tidak lebih dari 1 mm (9)

c. Pengujian Daya Lipat Patch Transdermal

Daya tahan lipat ditentukan dengan melipat patch berulang kali di tempat yang sama sampai strip putus. Jumlah berapa kali patch dapat dilipat tanpa putus adalah dihitung sebagai nilai ketahanan lipat(9)

d. Penukuran pH

Penentuan pH patch dilakukan dengan menggunakan alat ukur pH meter (*Karl Kolb, Dreieich, Germany*). Pengukuran dilakukan secara replikasi.

e. Pengukuran Aerasi

Pengujian aerasi dilakukan dengan melihat tampilan fisik meliputi tidak adanya aerasi dan tekstur yang berkerut dan halus

Pengujian Antihiperglikemi Secara *In vivo*

a. Penyiapan Hewan Uji

Tikus Jantan putih (*Rattus norvegicus*) diadaptasi selama 7 hari dengan pemberian pakan dan minum. Bobot badan diobservasi selama masa adaptasi (10).

b. Induksi Hiperglikemi

Proses induksi DM hewan uji menggunakan aloksan dengan dosis tunggal 125 mg/kgBB secara intraperitoneal (i.p). Sebelum diinduksi aloksan, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam, dan kadar glukosa darah puasa diukur untuk memastikan kondisi normoglikemik. Kadar glukosa darah diukur melalui vena ekor menggunakan glukometer untuk mengkonfirmasi hiperglikemia (8)

c. Perlakuan Hewan Uji

Sebanyak 25 ekor tikus putih yang telah disuntik aloksan dikelompokkan menjadi 5 kelompok. Setiap kelompok perlakuan terdiri dari 5 ekor hewan coba (diperoleh berdasarkan rumus Freder dalam menentukan jumlah subjek percobaan). Kelompok 1

sebagai kontrol positif mendapat metformin oral 45 mg/kg BB setiap pagi. Kelompok II sebagai kontrol negatif, mendapatkan patch tanpa mengandung ekstrak, kelompok III sebagai F1 mendapatkan patch yang mengandung ekstrak daun Jarak Pagar sebanyak 178,57 mg, kelompok IV sebagai F2 mendapatkan patch yang mengandung ekstrak daun Jarak Pagar sebanyak 214,28 mg, dan kelompok V sebagai F3 mendapatkan patch yang mengandung ekstrak daun Jarak Pagar sebanyak 250 mg. Potongan patch ekstrak daun Jarak Pagar diukur dan disesuaikan dengan berat badan tikus putih (kurang lebih 4 cm²)

Patch ekstrak daun Jarak Pagar diberikan selama 14 hari pada hewan coba. Pemberiannya dengan cara menempelkan koyo ekstrak daun Jarak Pagar pada punggung mencit yang sebelumnya telah dicukur dan dibuat lubang ukuran mikro menggunakan Dermaroller®. Kadar gula darah dimonitoring sebanyak 7 kali selama 14 hari, yaitu hari ke-1, ke-3, ke-5, ke-7, ke-9, ke-11, dan ke-14 setelah pemberian patch ekstrak etanol daun Jarak Pagar (8)

Pengujian Penetrasi Fenolik Secara *Ex vivo*

a. Penyiapan Sampel Biologis

Sampel biologis yang digunakan berupa kulit babi. Sampel disimpan di dalam *cool box* selama proses transportasi sampel dari rumah potong hewan ke laboratorium dan disimpan di dalam lemari beku sampai pada proses penggunaan. Sampel yang akan digunakan dibersihkan dengan menghilangkan fragmen lemak lalu direndam dalam larutan dapar fosfat (11)

b. Pembuatan Larutan Media Uji

Pembuatan larutan dapar fosfat 0,01 M pH 7,0 dengan mencampur 5,99 gram natrium dihidrogen fosfat ke dalam 500 mL air suling. Kemudian sebanyak 8,52 gram natrium hidrogen fosfat ditimbang dan dilarutkan dalam 600 mL air. Dari larutan pertama diambil 255 mL dan dari larutan kedua diambil 245 mL, lalu dicampurkan kedua larutan tersebut dan kemudian dicek pH sampai mencapai 7,0 (12).

c. Pengujian Permeasi

Uji permeasi *ex vivo* dilakukan dengan

menggunakan metode yang dimodifikasi dan dikembangkan oleh peneliti sebelumnya dengan sel difusi Franz dan area difusi 5,7 cm² (13). Mukosa kulit babi ditempatkan di antara kompartemen donor dan reseptor. Larutan dapar fosfat ditempatkan pada kompartemen reseptor dengan pH 7,4 diikuti dengan pengadukan pada 100 rpm, dan suhu dipertahankan pada 37 ± 0,5 ° C. Selanjutnya, 1 buah sampel patch transdermal dioleskan pada epidermis kulit babi. Sebanyak 1,5 mL buffer fosfat dilakukan pada waktu 1, 2, 3, 4, 4, 5, 6, 8, 12, dan 24 jam. Untuk memastikan bahwa pengujian ini dalam *sink condition*, persiapan media dilakukan seperti pada penelitian pelepasan obat *in vitro* sebelumnya (14). Absorbansi kemudian diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Dybnamica, HALO XB-10) pada 2612 nm. Beberapa penelitian sebelumnya telah menggunakan spektrofotometer UV-Visible untuk menganalisis asam galat. Selain itu, pengoperasian yang lebih sederhana dan biaya yang lebih murah juga menjadi alasan digunakannya metode spektrofotometer UV-Visible.

Pengujian Histopatologi Pankreas

Histopatologi dimulai dengan membius tikus putih dengan eter, kemudian tikus putih dibedah untuk diambil pankreasnya, dimasukkan ke dalam botol yang berisi formalin 10%, dan dilanjutkan dengan pembuatan preparat jaringan. Organ pankreas dicuci dengan larutan NaCl 0,9% dan difiksasi dengan formalin 10% selama 24 jam, kemudian jaringan diekspos dan dipotong 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, diikuti dengan *clearing agent* menggunakan xylol I dan II selama 2 jam.

Jaringan dipotong dengan ketebalan 5 mm menggunakan mikrotom. Tahapan pewarnaan (*staining*) dilakukan dengan mencelupkan jaringan ke dalam alkohol yang telah diencerkan, yaitu: 100%, 95%, 80%, dan 70% selama 2 menit. Preparat jaringan direndam dengan pewarna hemactocillin selama 10 menit kemudian dicuci dengan akuades dan dicelupkan ke dalam pewarna eosin selama 5 menit. Sediaan jaringan dicelupkan ke dalam xylol I dan II masing-masing selama 5 menit. Preparat ditutup menggunakan kaca penutup (*mounting*) (15). Pengukuran luas permukaan kerusakan pankreas dilakukan dengan menggunakan aplikasi Image J (8).

Pengolahan dan analisis data

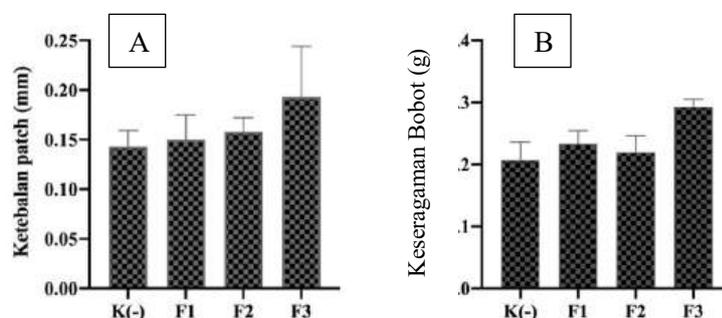
Data hasil pengamatan penurunan kadar glukosa darah, uji permeasi kulit secara *ex vivo*, dan kerusakan pankreas dianalisis dengan *oneway* Anova. Apabila terdapat perbedaan yang signifikan maka dilanjutkan dengan uji jarak berganda Duncan untuk mengetahui perbedaan parameter efek hipoglikemik dan kerusakan pankreas pada setiap kelompok perlakuan hewan coba. Analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25.0 for Mac.

Etik Penelitian

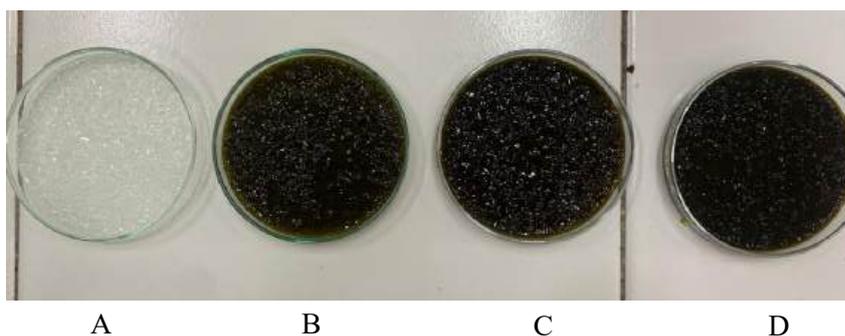
Persetujuan etik untuk penelitian ini diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar No: 0021/M/KEPK-PTKMS/III/2023.

HASIL

Pengujian Karakteristik Patch Transdermal



Gambar 1. Hasil uji ketebalan *patch transdermal* (A); Hasil uji keseragaman bobot *patch transdermal*. Data disajikan berupa n (3), rata-rata, standar deviasi



Gambar 2. Tampilan fisik patch transdermal tanpa ekstrak (A); Formula 1 (B); Formula 2 (C); Formula 3 (D)

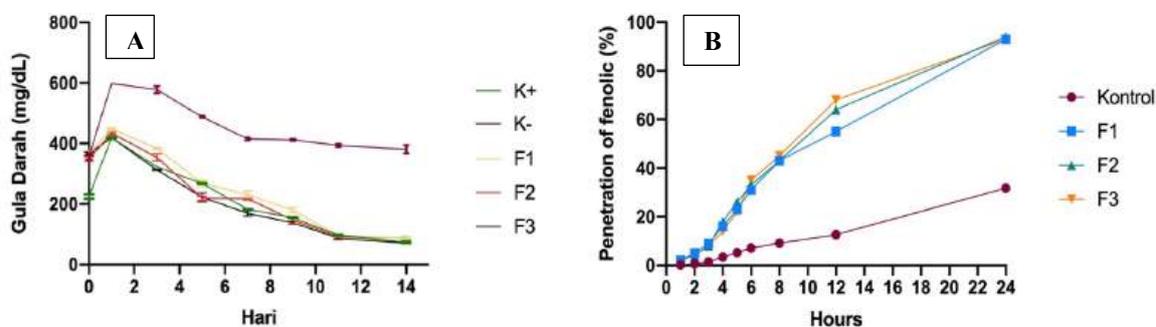
Tabel 2. Hasil Uji Karakteristik Patch Transdermal Data disajikan dalam n (3), rata-rata dan SD

Formula	pH	Aerasi	Daya Lipat	Organoleptik		
				Warna	Aroma	Homogenitas
K (-)	6,9	Tidak ada aerasi	>150	Jernih	Khas ekstrak	homogen
F1	6,7	Tidak ada aerasi	>150	Hijau Muda	Khas ekstrak	homogen
F2	6,4	Tidak ada aerasi	>150	Hijau Tua	Khas ekstrak	homogen
F3	6,3	Tidak ada aerasi	>150	Hijau Tua	Khas ekstrak	homogen

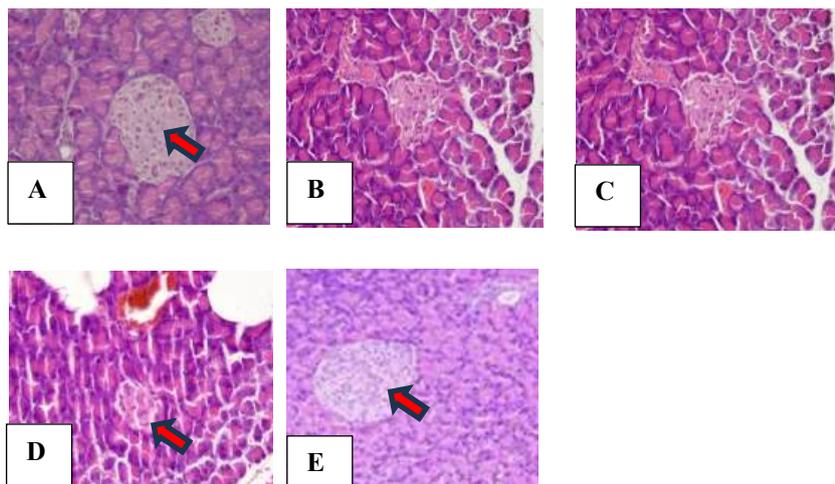
Hasil Pengujian efek antihiperqlikemi

Tabel 3. Hasil Uji efek antihiperqlikemi. Data disajikan sebagai n (3), rata-rata dan SD

Days	Group				
	K(+)	K(-)	F1	F2	F3
0 (Aloxan Induced)	225,33±7,77	356,33±9,50	364,67±14,29	349,00±8,19	366,66±5,86
1	419,33±2,52	599,33±0,58	449,00±2,00	433,67±3,21	419,33±5,03
3	322,67±0,58	577,67±12,06	382,67±3,79	354,33±11,68	313,00±1,73
5	267,67±2,08	487,67±2,52	268,00±10,82	218,67±7,57	222,33±14,57
7	182,00±1,00	415,00±4,58	230,67±12,58	217,67±3,21	169,00±8,89
9	154,67±2,52	411,67±2,89	179,67±8,39	146,67±12,10	138,00±4,36
11	97,00±2,00	393,67±4,62	95,00±3,46	91,67±6,66	86,67±4,16
14	73,67±3,51	381,33±13,80	86,67±3,51	87,67±3,21	70,67±0,58



Gambar 3. Grafik penurunan kadar gula darah hewan uji dalam 14 hari (A); Grafik persentase permeasi asam galat dalam patch transdermal. Data disajikan dalam n(3), rata-rata dan SD



Gambar 4: Hasil histopatologi pankreas hewan uji setelah 14 hari pemberian patch transdermal. Kelompok oral Metformin (A); Formula 1 (B); Formula 2 (C); Formula 3 (D); Pankreas dari hewan yang tidak diberi perlakuan

PEMBAHASAN

Evaluasi patch transdermal ekstrak etanol daun jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) meliputi uji ketebalan patch, keseragaman bobot disajikan pada Gambar 1. Uji statistik hanya dilakukan pada pengukuran ketebalan patch, keseragaman bobot sedangkan parameter lainnya mengikuti persyaratan sediaan patch secara umum. Evaluasi fisikokimia sediaan patch ekstrak etanol daun Jarak Pagar, diketahui semua sediaan patch yang terbentuk telah memenuhi persyaratan. Ketebalan patch yang disajikan pada Gambar 1(a) menunjukkan tidak ada perbedaan ketebalan patch antar formula yang signifikan ($p > 0,05$), sehingga tidak menyebabkan perbedaan jumlah dan kecepatan meluruhnya senyawa ekstrak daun Jarak Pagar terhadap variasi dosis patch. Rata-rata patch yang disajikan pada Gambar 1(b), berat patch berada pada kisaran 0,19-0,30 dan memiliki standar deviasi yang rendah sehingga memenuhi persyaratan untuk sediaan transdermal yaitu 2-10%.

Hasil uji fisik formula patch secara lengkap meliputi pH, daya lekat, dan organoleptis disajikan pada Tabel 2. Nilai pH berada pada rentang 6,3-6,9 dan nilai pH ini masih dalam rentang nilai pH yang terdapat pada SNI 16-4399-1996 sebagai syarat mutu sediaan kulit (4,5-8,0). Tidak terdapat aerasi, sehingga proses difusi senyawa dalam ekstrak daun Jarak Pagar tidak mengalami hambatan, selain itu seluruh permukaan sediaan patch dapat bersentuhan dengan permukaan kulit secara merata. Ketahanan lipat di atas 150 lipatan akan mencerminkan fleksibilitas sediaan patch yang terbentuk. Hasil uji organoleptis menunjukkan

warna hijau muda sampai hijau tua dengan bau khas daun jarak pagar dan patch yang dihasilkan homogen.

Pengujian Efek Antihiperqlikemia

Berdasarkan hasil uji efektivitas antidiabetes secara *in vivo* pada 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok, diperoleh hasil seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3A dan Tabel 3. Kelompok F3 dengan pemberian ekstrak daun Jarak Pagar 1,75 g menunjukkan penurunan kadar gula darah yang paling tinggi jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. Berdasarkan analisis statistik disimpulkan bahwa efek antihiperqlikemi F1 dan F2 tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) namun berbeda nyata jika dibandingkan dengan F3, hal ini menunjukkan bahwa kadar ekstrak daun Jarak Pagar pada F3 dapat memberikan efek antihiperqlikemi yang lebih baik ($p < 0,05$). Kelompok kontrol positif yang mendapatkan metformin secara oral menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata dengan F3, hal ini menunjukkan bahwa 1,75 g ekstrak daun jarak pagar dapat memberikan efek antidiabetes yang sama baiknya dengan obat antihiperqlikemik oral ($p > 0,05$).

Sistem pemberian transdermal memungkinkan pasien terhindar dari risiko efek samping pada usus yang disebabkan oleh pemberian secara oral. Berdasarkan hal ini, dapat disimpulkan bahwa *patch transdermal* ekstrak daun jarak pagar dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi antidiabetik. Aloksan adalah bahan penginduksi diabetes yang banyak digunakan dalam percobaan karena secara selektif merusak sel β pankreas (15) Standar deviasi hasil pengukuran kadar gula darah pada hewan

percobaan yang cukup besar menunjukkan adanya variasi yang cukup besar dalam respon antar individu terhadap ekstrak Jarak Pagar setelah pemberian secara transdermal.

Dari hari ke-9 hingga hari ke-14, sediaan formula 3 patch ekstrak daun Jarak Pagar memberikan penurunan gula darah yang lebih besar dibandingkan dengan pemberian metformin ($P < 0,05$). Pemberian secara transdermal memiliki karakteristik yang mirip dengan pemberian tablet lepas lambat, yaitu memiliki C_{max} yang lebih kecil dan T_{max} yang lebih lambat dibandingkan dengan sediaan oral tetapi memiliki AUC (area under curve) yang sama pada dosis yang lebih rendah. Koyo transdermal juga dapat mempertahankan kadar darah yang stabil dalam waktu yang lebih lama, hal ini disebabkan oleh resistensi dari stratum korneum dalam penyerapan percutan sebelum bahan aktif dibawa ke dalam aliran darah sistemik (16)

Peningkat penetrasi yang digunakan terbukti dapat meningkatkan efektivitas sediaan dalam mempercepat penurunan kadar gula darah. Peningkat penetrasi secara umum terdapat dua mekanisme penetrasi kimiawi yaitu pertama dengan mengekstraksi lipid intraseluler dari jalur difusi sehingga obat dapat melewati jalur tersebut, mekanisme kedua, surfaktan berpartisipasi ke dalam lipid bilayer yang menyebabkan lipid menjadi lebih cair sehingga bahan aktif dapat berpenetrasi dengan mudah (17,18). Peningkat penetrasi Span 80 merupakan kelompok surfaktan lipofilik dengan nilai HLB 4,3, Span 80 lebih mudah berpartisipasi ke dalam lapisan lipid dua lapis yang menyebabkan lipid menjadi lebih cair sehingga senyawa-senyawa dalam ekstrak daun Jarak Pagar lebih mudah berpenetrasi ke dalam kulit tikus putih dan menghasilkan efek farmakologi yang lebih baik.

Pengujian Permeasi Secara *Ex vivo*

Studi permeasi obat secara *ex vivo* dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz yang dimodifikasi dan jumlah kumulatif polifenol yang meresap dari formulasi patch transdermal dibandingkan dengan larutan asam galat. Formulasi F1, F2, dan F3 menunjukkan persentase permeasi 93,4%, 94,2%, dan 92,6% masing-masing setelah 24 jam sedangkan formula tanpa span 80 Kontrol (-) menunjukkan permeasi 31,8%. F2 menunjukkan persentase permeasi obat maksimum dan diamati bahwa konsentrasi polifenol memiliki efek substansial pada profil permeasi obat.

Jumlah polifenol yang lebih tinggi meresap ke dalam lapisan stratum korneum kulit

dengan peningkatan konsentrasi asam galat. Persentase jumlah polifenol yang meresap setelah 24 jam ditunjukkan pada Gambar 3B. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *patch transdermal* ekstrak etanolik daun Jarak Pagar memiliki potensi sebagai obat transdermal antidiabetes berdasarkan uji *ex vivo*.

Pengujian Histopatologi Pankreas

Luas permukaan pulau Langerhans pada tikus putih setelah pemberian patch ekstrak etanol daun Jarak Pagar pada hari ke-14, tidak terdapat perbedaan hubungan yang bermakna antara luas permukaan pulau Langerhans dengan gambaran histopatologi setelah pemberian metformin maupun pemberian patch ekstrak daun Jarak Pagar. Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan hiperplasia dan hipertrofi pulau-pulau Langerhans, terutama pada sel β yang menyusun sebagian besar pulau-pulau Langerhans (19). Gambar 4 merupakan hasil uji histopatologi setelah pemberian PT-EJPL. Gambar 4A adalah kelompok kontrol positif yang diberi perlakuan Metformin secara oral menunjukkan luas penampang pankreas sebesar 525,22 μm . Dapat dilihat ekspresi penurunan luas penampang pankreas setelah pemberian PT-EJPL yang semakin menurun seiring dengan peningkatan konsentrasi EJPL pada patch yaitu masing-masing F1 366,78 μm ; F2 318,00 μm dan F3 dengan luas penampang 285,00 μm . Hasil statistik menunjukkan perbedaan signifikan antara tiap formula dan kontrol positif. Gambar 4E adalah kelompok yang tidak diberi perlakuan dapat dilihat perbedaan luas penampang pulau langerhans yang signifikan berbeda terhadap 3 kelompok yang diberi perlakuan.

Hasil skrining fitokimia riset sebelumnya menemukan Daun Jarak Pagar juga mengandung polifenol, alkaloid, flavonoid, oksalat, dan saponin. Kandungan senyawa inilah yang diduga kuat memiliki efek antidiabetik. Sebelumnya telah diteliti tanaman obat dengan efek hipoglikemik dan antidiabetes memiliki konsentrasi alkaloid dan flavonoid yang tinggi (20,21). Tanaman yang kaya akan kandungan polifenol, alkaloid, dan flavonoid memiliki potensi yang tinggi untuk menurunkan kadar gula darah. Ekstrak etanolik dan fraksi fenolik daun Jarak Pagar berkontribusi terhadap peningkatan toleransi glukosa, yang pada gilirannya menyebabkan penurunan kadar glukosa. Terlebih lagi, ekstrak etanolik memberikan efek yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan metformin. Selain itu,

flavonoid memiliki efek antioksidan dan antidiabetes melalui beberapa jalur lain seperti mengurangi apoptosis pada sel pankreas, mengatur regulasi glukosa pada hepatosit (22–25)

KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil mengembangkan *patch transdermal* dari ekstrak etanolik Daun Jarak Pagar. Evaluasi fisik sediaan *patch transdermal* telah sesuai dengan persyaratan *patch transdermal* yang meliputi; pH, aerasi, daya lekat, dan uji organoleptik. Hasil penurunan glukosa darah secara *in vivo* menunjukkan kelompok kontrol positif yang mendapat metformin secara oral tidak berbeda bermakna dengan F3, hal ini menunjukkan bahwa 1,75 g ekstrak daun jarak pagar dan F3 dapat memberikan efek antidiabetes yang sama baiknya dengan obat antihiperqlikemik oral ($p>0,05$). Studi *ex vivo* mengkonfirmasi bahwa permeasi asam galat pada kulit babi dari *patch transdermal*. F2 menunjukkan persentase permeasi yang lebih tinggi yaitu 94,2% setelah 24 jam, sedangkan formula tanpa span 80 (K (-)) menunjukkan permeasi sebesar 31,8%. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam *patch transdermal* mampu berpermeasi menembus stratum korneum dan memiliki potensi sebagai obat transdermal antidiabetes.

Pada uji histopatologi tidak terdapat perbedaan hubungan yang bermakna antara luas permukaan pulau Langerhans dengan gambaran histopatologi setelah pemberian metformin maupun pemberian *patch* ekstrak daun Jarak Pagar, namun terdapat perbedaan yang bermakna pada luas pulau Langerhans yang diberi *patch* tanpa ekstrak etanol daun Jarak Pagar (K-) dibandingkan dengan kelompok metformin. Kondisi ini, luas pulau Langerhans menjadi lebih kecil karena adanya kerusakan pada pankreas. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *patch transdermal* ekstrak etanol daun Jarak Pagar memiliki potensi yang baik untuk penghantaran obat antidiabetes alami secara transdermal dan dapat memberikan kepatuhan pasien yang lebih tinggi serta efektif dalam pengelolaan dan pengobatan diabetes yang dapat dengan mudah diaplikasikan pada kulit.

SARAN

Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk menguji uji farmakologi klinis untuk memastikan bahwa sistem penghantaran ini dapat diaplikasikan secara klinis dan kualitas fisik *patch transdermal* melalui analisis stabilitas jangka panjang serta pengujian dermatokinetika.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Poltekkes Kemenkes Makassar yang telah memfasilitasi Laboratorium Terpadu sebagai tempat terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perkeni. PB PERKENI. 2021. *Pedoman Pengelolaan dan pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021*.
2. Hachkova H, Nagalievskia M, Soliljak Z, Kanyuka O, Kucharska AZ, Sokól-Łęłowska A, et al. *Medicinal Plants Galega officinalis L. and Yacon Leaves as Potential Sources of Antidiabetic Drugs*. *Antioxidants*. 2021 Aug 26;10(9):1362.
3. Hestiana DW. *Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Dalam Pengelolaan Diet Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kota Semarang*. *J Health Educ*. 2017;25(1).
4. Fu Y, Liu P, Chen M, Jin T, Wu H, Hei M, et al. *On-demand transdermal insulin delivery system for type 1 diabetes therapy with no hypoglycemia risks*. *J Colloid Interface Sci*. 2022 Jan; 605:582–91.
5. Nova Ramadhan Krisdiyanto, Muhammad Saad. *Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Jarak Pagar (Jatropha curcas L) Dengan Metode Spektrofotometri UV-Visibe*. *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*. 2023 Jun 25;6(1):34–42.
6. Pingkan A, YPV, & BW. *Uji efektivitas ekstrak etanol daun jarak pagar (jatropha curcas l.) Sebagai antihiperqlikemik terhadap tikus putih jantan (rattus norvegicus)*. *Pharmacon*. 2020;9(4).
7. Wong WF, Ang KP, Sethi G, Looi CY. *Recent Advancement of Medical Patch for Transdermal Drug Delivery*. *Medicina (B Aires)*. 2023 Apr 17;59(4):778.
8. Wijayanti NPP, Hendriati L, Hamid IS, Widodo T, Kuncorojakti S. *Efektivitas Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Insulin (Smallanthus sonchifolius) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Pankreas Tikus Putih*. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 2023 Apr 5;8(2):152.

9. Patel DJ, Patel SM, Rathi SG, Shah SK. *Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Blonanserine*. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2021 Aug 15;69(2).
10. Murthihapsari, Boima Situmeang, Achmad Rante Suparman, Apriani Sulu Parubak, Radite Yogaswara, Yasmiwar Susilawati, et al. *Aktivitas Antidiabetes dari Fraksi Tumbuhan Pirdot Saurauia bracteosa pada Tikus dengan Metode Induksi Aloksan*. *Jambura Journal of Chemistry*. 2022;4(1).
11. Duffy HR, Godfrey RW, Williams DL, Ashton NN. *A Porcine Model for the Development and Testing of Preoperative Skin Preparations*. *Microorganisms*. 2022 Apr 19;10(5):837.
12. Wirasti Wirasti TLII. *Penghambatan Ekstrak Daun Kremah (Alternanthera sessilis) Terhadap Enzim α -amilase secara In-Vitro*. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2021;18(1).
13. Mirza MA, Ahmad S, Mallick MN, Manzoor N, Talegaonkar S, Iqbal Z. *Development of a novel synergistic thermosensitive gel for vaginal candidiasis: An in vitro, in vivo evaluation*. *Colloids Surf B Biointerfaces* [Internet]. 2013;103:275–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.10.038>
14. Sukmawaty M, Sartini, Permana AD, Mudjahid M, Roska TP, Rahman L. *Lipid Complex-Itraconazole in Thermosensitive Mucoadhesive Vaginal Gel to Enhance the Effectiveness of Therapy for Vulvovaginal Candidiasis: Formulation, Optimization, Characterization, and Ex vivo Evaluation*. *J Pharm Innov*. 2023;
15. El-Desouki NI, Tabl GA, Abdel-Aziz KK, Salim EI, Nazeeh N. *Improvement in beta-islets of Langerhans in alloxan-induced diabetic rats by erythropoietin and spirulina*. *The Journal of Basic & Applied Zoology*. 2015 Aug;71:20–31.
16. Knych HK, Arthur RM, Gretler SR, McKemie DS, Goldin S, Kass PH. *Pharmacokinetics of transdermal flunixin meglumine and effects on biomarkers of inflammation in horses*. *J Vet Pharmacol Ther*. 2021 Sep 25;44(5):745–53.
17. Pandey A. *Role of Surfactants as Penetration Enhancer in Transdermal Drug Delivery System*. *J Mol Pharm Org Process Res*. 2014;02(02).
18. Karande P, Mitragotri S. *Enhancement of Transdermal Drug Delivery Via Synergistic Action of Chemicals*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2009 Nov;1788(11):2362–73.
19. Farid M, Darwin E, Sulastri D. *Pengaruh Hiperglikemia Terhadap Gambaran Histopatologis Pulau Langerhans Mencit*. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2014 Sep 1;3(3).
20. Nwamarah JU, Otitoju O, Otitoju GTO. *Chemical Composition And Anti-Diabetic Properties Of Jatropha Curcas Leaves Extract On Alloxan Induced Diabetic Wistar Rats*. *Afr J Biotechnol*. 2015 Mar 25;14(12):1056–66.
21. James G, Garba Y, Jennifer S, Abdulkareem B. *Chemical Composition And Anti-Diabetic Effect Of Jatropha Curcas Leaves Extract On Alloxan-Induced Diabetic Albino Rats*. *International Journal of Agriculture, Environment and Bio Research*. 2021;06(05):29–34.
22. Baroni S, da Rocha BA, Oliveira de Melo J, Comar JF, Caparroz-Assef SM, Bersani-Amado CA. *Hydroethanolic Extract Of Smallanthus Sonchifolius Leaves Improves Hyperglycemia Of Streptozotocin Induced Neonatal Diabetic Rats*. *Asian Pac J Trop Med*. 2016 May;9(5):432–6.
23. Hachkova H, Nagalievskia M, Soliljak Z, Kanyuka O, Kucharska AZ, Sokół-Łętowska A, et al. *Medicinal Plants Galega officinalis L. and Yacon Leaves as Potential Sources of Antidiabetic Drugs*. *Antioxidants*. 2021 Aug 26;10(9):1362.
24. Santos KC dos, Bueno BG, Pereira LF, Francisqueti FV, Braz MG, Bincoletto LF, et al. *Yacon (Smallanthus sonchifolius) Leaf Extract Attenuates Hyperglycemia and Skeletal Muscle Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Rats*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017 Jan 20;2017(1).
25. Gamiotea-Turro D, Camaforte NAP, Valerino-Diaz AB, Ortiz Nuñez Y, Rinaldo D, Dokkedal AL, et al. *Qualitative and Quantitative Analysis of Ethanolic Extract and Phenolic Fraction*



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution, and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third-party material in this article are included in the article's Creative Commons license unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.