

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pankreas

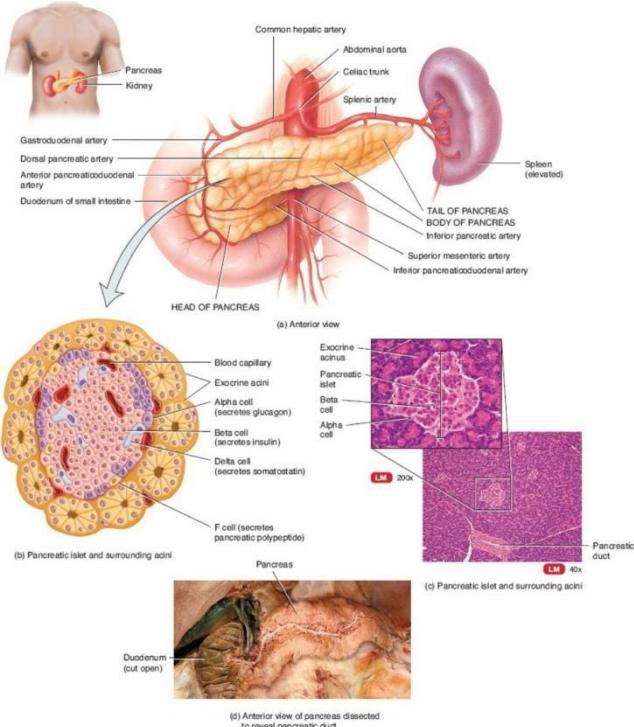
2.1.1 Anantomi & Fisiologis Pankreas

Pankreas merupakan organ manusia yang terdiri dari kelenjar eksokrin (membantu pencernaan makanan) dan kelenjar endokrin (mengatur kadar gula darah) yang memiliki panjang 15-20 cm, ketebalan 2,5 cm dengan berat pada orang dewasa berkisar antara 75-100 gram, dimana 80-90% terdiri dari jaringan asinar eksokrin (Probosari, 2018).

Bagian kelenjar eksokrin terdiri dari kumpulan sel yang membentuk kantong-kantong kecil seperti anggur biasa disebut dengan asinus yang menghasilkan getah pankreas. Getah pankreas mengandung enzim-enzim yang berperan dalam proses pencernaan makanan di usus halus, enzim yang dimaksud adalah enzim amilase yang berfungsi dalam mencerna *starch* atau pati, enzim tripsin yang berperan dalam mencerna protein, dan enzim lipase yang membantu dalam mencerna trigliserida. Setelah diproduksi, getah pankreas mengalir ke saluran utama pankreas dan menuju usus dua belas jari (*duodenum*). Saluran tersebut bergabung dengan saluran empedu (*ductus choledochus*) yang menghubungkan pankreas dengan hati dan kantong empedu. Di sisi lain, bagian kelenjar endokrin atau pulau *langerhans* terdiri dari sel α , sel β , sel Delta dan sel F. Keempat sel tersebut berperan dalam metabolisme karbohidrat dan akan dilepaskan kedalam aliran darah untuk mengatur kadar gula dalam tubuh (Panggeleng Ainun, 2019; Probosari, 2018).

Organ pankreas terletak di dinding posterior abdomen dibelakang peritoneum atau biasa disebut dengan organ *retroperitoneal*. Secara makroskopis, organ pankreas terbagi menjadi 4 bagian yaitu *caput* pankreas yang terletak di dalam lengkungan *duodenum*, *collum* pankreas yang merupakan bagian menyempit antara *corpus* pankreas dan *caput* pankreas, *corpus* pankreas yang merupakan bagian utama dari pankreas serta *cauda*

pankreas yang berbentuk runcing dan berbatas langsung dengan hilum lienalis (Indah *et al.*, 2019).



Gambar 1. Anatomi Pankreas (Tortora, 2017)

2.1.2 Histologi Pankreas

1. Bagian Kelenjar Eksokrin

Eksorin merupakan bagian terbesar dalam pankreas yang terdiri dari sel zimogenik dan asini serosa yang membentuk lobulus kecil (asinus). Asinus berbentuk seperti tabung kecil (tubular) yang terdiri dari 5-8 sel yang tersusun rapat mengelilingi rongga tengah yang sempit. Sel-sel tersebut menghasilkan enzim pencernaan yang akan disalurkan ke usus. Diantara lobulus-lobulus terdapat jaringan ikat yang mengandung pembuluh darah, saraf dan saluran eksresi untuk mengangkut enzim pencernaan (Indah *et al.*, 2019).

2. Bagian Kelenjar Endokrin

Komponen kelenjar endokrin tersebar sangat luas di seluruh organ pankreas atau biasa disebut dengan *insula pancreatica* atau pulau *Langerhans*. *Langerhans* berbentuk bulat tidak beraturan yang terdiri

dari sel-sel yang berwarna pucat dan memiliki banyak pembuluh darah dengan ukuran 76×175 mm dan diameter antara 20 hingga 300 mikron. Biasanya sel-sel tersebut banyak ditemukan dibagian *cauda* pankreas dibandingkan dengan *corpus* dan *caput* pankreas. Sel-sel yang dimaksud dalam langerhans yaitu:

- a. Sel Alfa/α (25%) yang berfungsi dalam menghasilkan atau memproduksi hormon glukagon untuk meningkatkan kadar glukosa darah dengan cara mempercepat perubahan asam amino, glikogen, dan asam lemak di dalam hepatosit untuk menjadi glukosa.
- b. Sel Beta/β (60%) yang berfungsi dalam menghasilkan atau memproduksi hormon insulin, dimana hormon insulin dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah dengan cara meningkatkan transport membran glukosa di dalam otot, hepatosit, dan sel adiposa.
- c. Sel Delta berfungsi untuk mensekresikan somatostatin, fungsinya untuk menghambat dan menurunkan aktivitas sekretorik sel β dan sel α melalui pengaruh lokal di dalam *insula pancreatica* atau *langerhans*.
- d. Sel F berfungsi dalam mensekresikan polipeptida pankreas yang berperan untuk mengurangi asupan dan nafsu makan atau menghambat pembentukan sekresi alkali dan enzim pankreas (Indah *et al.*, 2019; Panggeleng Ainun, 2019).

2.2 Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolismik yang bersifat kronis ditandai dengan tingginya kadar gula darah atau hiperglikemia yang diakibatkan adanya kegagalan kerja insulin, sekresi insulin ataupun keduanya, artinya organ pankreas dalam tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang telah di produksi secara efisien atau tubuh tidak dapat menghasilkan jumlah insulin yang cukup. Setiap tahun jumlah penderita diabetes mellitus meningkat dengan diikuti adanya penambahan usia,

penambahan jumlah populasi dan penurunan aktivitas fisik (Rondonuwu & Team DITJEN P2P, 2023; Tanjung, 2024). Hal tersebut mengindikasikan bahwa semakin usia bertambah maka akan semakin besar pula risiko mengalami penyakit diabetes mellitus, diperkuat dengan adanya data Riskesdas (2013-2018) kelompok usia yang berisiko tinggi mengalami diabetes mellitus adalah usia yang berkisar antara 45-75 tahun.

Prevalensi diabetes mellitus setiap tahunnya meningkat baik di dunia maupun di Indonesia, terbukti berdasarkan data yang dilaporkan oleh *Internasional Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 bahwa diabetes mellitus telah menyerang sebesar 10,5% atau 537 juta jiwa (20-79 tahun) di seluruh dunia. Diperkirakan pada tahun 2030 akan meningkat 11,3% atau 643 juta jiwa dan menjadi 12,2 % atau 783 juta jiwa pada tahun 2045, sementara menurut laporan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi secara nasional pada penyakit diabetes mellitus berdasarkan hasil pemeriksaan gula darah dari yang sebelumnya 6,9% (2013) menjadi 8,5% (2018) dengan prevalensi tertinggi berada di provinsi DKI Jakarta sebesar 3,4% sedangkan prevalensi terendah berada di provinsi NTT sebesar 0,9%, artinya sekitar 25% dari penderita diabetes mellitus di Indonesia yang sudah mengetahui dirinya mengidap penyakit diabetes mellitus (Infodatin, 2020).

2.2.1 Klasisifikasi Etiologi Diabetes Mellitus (DM)

Menurut *American Diabetes Association/ADA* (2018) dan PERKENI (2021) penyakit diabetes mellitus dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Diabetes Mellitus Tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*

Diabetes Mellitus tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas yang disebabkan oleh autoimun atau idiopatik. Pada tipe ini, sekresi insulin sangat sedikit bahkan tidak ada yang dapat diukur melalui kadar protein c-peptida yang rendah atau tidak terdeteksi. Gejala klinis awal dari DM tipe 1 yaitu ketoasidosis. Penyebab terjadinya DM tipe 1 meliputi infeksi virus atau kerusakan sistem kekebalan tubuh yang disebabkan adanya reaksi autoimun yang menghancurkan sel-sel

penghasil insulin (sel β di pankreas). Akibatnya, pankreas pada penderita DM tipe 1 tidak mampu dalam memproduksi insulin. Maka untuk bertahan hidup, para penderita DM tipe 1 harus menerima insulin melalui suntikan di area tubuh, jika tidak diberikan insulin, penderita DM tipe 1 dapat mengalami kehilangan kesadaran atau dengan kata lain disebut koma ketoasidosis atau koma diabetik.

2. Diabetes Mellitus Tipe 2 atau *Insulin Non-Dependent Diabetes Mellitus*

Penderita DM tipe 2 akan mengalami kondisi dimana tubuh menjadi resisten terhadap insulin. Insulin merupakan hormon yang bertugas membawa glukosa dari darah masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai energi. Pada penderita DM tipe 2, bila tubuh tetap menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup atau bahkan berlebih (hiperinsulinemia), sel-sel dalam tubuh akan tetap resisten atau tidak sensitif terhadap insulin sehingga tidak dapat menyerap glukosa dengan baik, akibatnya kadar gula darah menjadi tinggi (hiperglikemia). Untuk mengatasi hal tersebut, pankreas berusaha memproduksi lebih banyak insulin dalam jangka panjang yang menyebabkan sel penghasil insulin (sel β) menjadi kelelahan dan kemampuannya dalam menghasilkan insulin berukurang, kondisi tersebut disebut dengan defisiensi relatif insulin.

3. Diabetes Mellitus Gestasional

DM tipe ini muncul saat kehamilan, dimana intoleransi glukosa terdeteksi pertama kali pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional terkait dengan peningkatan risiko komplikasi pada periode perinatal atau kondisi ibu 22 minggu kehamilan hingga 7 hari setelah kelahiran bayi. Wanita yang mengalami DM gestasional memiliki kemungkinan lebih tinggi mengembangkan diabetes berkelanjutan (jangka panjang) dalam waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.

4. Diabetes Penyebab Lain

DM tipe ini dapat dipengaruhi oleh faktor genetik yang mempengaruhi fungsi sel β pankreas dan gangguan metabolismik eksokrin

pankreas (pankreatis dan fibrosis kistik). Selain itu, DM tipe ini dapat dipicu oleh setelahnya transplantasi organ dan penggunaan obat glukokortikoid pada HIV/AIDS.

2.2.2 Patofisiologi Diabetes Mellitus (DM)

Patofisiologi diabetes mellitus dapat dijelaskan melalui dua kondisi utama, yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Penyebab DM tipe 2 adalah ketidakmampuan sel target insulin untuk merespons insulin dengan baik yang dikenal sebagai resistensi insulin. Kondisi tersebut dapat dipicu oleh kurangnya aktivitas fisik, obesitas, dan bertambahnya usia. Pada tahap awal perkembangan DM tipe 2, sel β pankreas menunjukkan adanya gangguan dalam sekresi insulin fase pertama yang berarti tidak mampu mengkompensasi resistensi insulin dengan baik. Jika penanganan tidak dilakukan dengan baik, sel β pankreas dapat mengalami kerusakan secara progresif yang akhirnya menyebabkan defisiensi insulin (Fatmona *et al.*, 2023).

2.2.3 Jenis Pengobatan Diabetes Mellitus (DM)

1. Terapi Insulin (PERKENI, 2021)

Berdasarkan lama kerjanya, terapi insulin terbagi dalam 4 golongan, diantaranya sebagai berikut:

- a. Insulin kerja cepat/pendek: durasi lamanya pengobatan berkisar antara 4 hingga 8 jam, pemberian insulin dilakukan sebelum makan guna dapat mengendalikan kadar glukosa darah setelah makan.
- b. Insulin kerja menengah: durasi lamanya pengobatan berkisar antara 8 hingga 12 jam (seperti insulin basal) karena diabsorbsinya lebih lambat, pemberian insulin ini guna mengendalikan glukosa darah puasa (saat tidak makan).
- c. Insulin kerja panjang: durasi lamanya pengobatan berkisar antara 12 hingga 24 jam, sama halnya dengan insulin cara kerja menengah karena diabsorbsinya lebih lambat untuk mengendalikan glukosa darah puasa. Penggunaan insulin kerja

panjang biasanya 1 kali saat malam hari sebelum tidur atau 2 kali di pagi dan malam hari.

- d. Insulin campuran (*premixed*) adalah insulin yang cara kerjanya campuran antara insulin kerja cepat dan insulin cara menengah (insulin analog) atau insulin kerja pendek dan menengah (human insulin).
2. Terapi Obat Antihiperglikemia Oral atau OHO (PERKENI, 2021)
- Terapi OHO dibagi menjadi 6 golongan berdasarkan cara kerjanya, diantaranya sebagai berikut:
- a. Pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

1) Sulfonilurea

Memiliki efek dalam meningkatkan sekresi insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas. Efek samping yang paling umum pada golongan sulfoniurea adalah hipoglikemia (rendahnya kadar glukosa dalam darah) dan adanya peningkatan berat badan bagi pengguna obatnya. Penggunaan sulfonilurea harus dilakukan dengan hati-hati pada pasien yang berisiko tinggi mengalami hipoglikemia, seperti orangtua (lanjut usia) dan orang yang memiliki riwayat gangguan fungsi hati dan ginjal. Contoh obat dalam golongan sulfonilurea meliputi glibenclamide, glimepiride, glipizide, gliclazide dan gliquidone.

2) Glinid

Obat yang bekerja dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin di fase pertama. Terdapat 2 golongan obat glinid yaitu Nateglinid (derivat fenilalanin) dan Repaglinid (derivat asam benzoat). Penyerapan kedua obat tersebut cepat setelah diberikan secara oral dan dieksresikan melalui hati. Golongan obat glinid efektif dalam mengatasi hiperglikemia setalah

makan dengan efek samping yang mungkin terjadi adalah hiperglikemia (peningkatan kadar glukosa dalam darah). Namun golongan obat glinid hingga saat ini sudah tidak tersedia di Indonesia.

b. Peningkat sensitivitas terhadap insulin (*insulin sensitizers*)

1) Metformin

Merupakan lini pertama pengobatan DM tipe 2 yang berfungsi untuk mengurangi produksi glukosa di hati (glukoneogenesis) dan meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer. Dalam beberapa kondisi, metformin tidak boleh digunakan pada pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal, risiko hipoksemia (PPOK, serebrovaskular), dan gagal jantung. Efek samping yang umum seperti pada gangguan saluran pencernaan (diare dan dispepsia).

2) Tiazolidinedion (TZD)

Obat golongan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma) yang berfungsi dalam menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer. Diperlukan perhatian lebih dalam penggunaan obat Tiazolidinedion pada pasien dengan gangguan fungsi hati dan gagal jantung karena dapat memperburuk edema, contoh obatnya adalah pioglitazone.

c. Penghambat α -glukosidase

Acarbose merupakan contoh obat yang bekerja dengan menghambat enzim α -glukosidase di saluran pencernaan, sehingga dapat mengurangi penyerapan glukosa di usus. Obat ini tidak dapat digunakan dalam beberapa kondisi seperti pada pasien gangguan fungsi hati dan ginjal.

d. Penghambat enzim *dipeptidil peptidase-4*

DPP-4 adalah enzim serin protease dengan mekanisme kerjanya menghentikan enzim DPP-4 agar tidak memecah hormon *glucagon-like peptide* atau GLP 1 dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* atau GIP, sehingga kedua hormon tersebut ketika di dalam darah akan meningkatkan toleransi glukosa, mengurangi sekresi glukagon dan memperbaiki respons insulin.

e. Penghambat enzim *sodium glucose co-transporter 2*

Protein SGLT-2 bekerja dengan cara menyerap kembali gula dari ginjal ke dalam darah, dengan tujuan untuk menghambat atau mencegah ginjal menyerap kembali gula sehingga gula akan keluar bersama urine.

2.3 Taksonomi Daun Salam

2.3.1 Klasifikasi Tanaman

Secara ilmiah, tanaman salam diklasifikasikan sebagai berikut (Anggraini, 2020):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub Divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Sub Kelas	: <i>Dialypetalae</i>
Bangsa	: <i>Myrtales</i>
Suku	: <i>Myrtaceae</i>
Marga	: <i>Syzygium</i>
Jenis	: <i>Syzygium polyanthum</i>



Gambar 2. Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)
(Anggraini, 2020)

2.3.2 Morfologi

Pohon salam memiliki tinggi yang mencapai 25 m dengan permukaan licin, berakar tunggang dan batang bulat. Daun salam merupakan daun tunggal yang letaknya berhadapan dan memiliki panjang tangkai 0,5-1 cm. Helaian daun salam memiliki bentuk yang lonjong dengan pangkal dan ujung runcing, pertulangan menyirip, tepi rata, ukuran panjang daun 5-15 cm dan lebar 3-8 cm, berwarna hijau tua pada bagian permukaan atas daun, berwarna hijau muda pada bagian permukaan bawah daun. Bunga salam berbentuk majemuk, baunya yang harum dan berwarna putih. Buah salam berwarna hijau (muda) dan berwarna merah gelap (masak), berbentuk bulat dengan diameter 8-9 mm. Biji salam berbentuk bulat dan berwarna coklat dengan diameter 1 cm. Tanaman salam kebanyakan diambil buahnya untuk dimakan, kulit pohon salam sebagai anyaman bambu dan pewarna, dan daunnya sebagai pelengkap bumbum dapur (Dalimarta, 2006).

2.3.3 Manfaat & Kandungan Senyawa Kimia Salam

Secara umum tanaman salam yang banyak dimanfaatkan yaitu terdapat pada bagian daunnya. Menurut Harismah (2017) daun salam memiliki kandungan minyak atsiri sebanyak 0,2% tersusun dari fenol sederhana, seskuiterpenoid, asam fenolat, saponin, lakton, karbohidrat dan lemak. Umumnya minyak atsiri tersebut mempunyai efek sebagai analgesik, antimikroba, dan dapat meningkatkan kemampuan fagosit. Tanaman daun salam juga mengandung tanin dan flavonoid yang mempunyai efek antimikroba dan antiinflamasi. Kandungan lainnya seperti vitamin A, vitamin C, vitamin B6, vitamin B12 vitamin E, riboflavin, thiamin, niacin dan asam folat. Daun salam juga mengandung mineral seperti magnesium, selenium, sodium, kalsium, besi, seng, *pottasium*, dan *phosphor*.

2.4 Simplisia

Simplisia merupakan bahan alam yang telah melalui proses pengeringan namun belum mengalami pengolahan apapun yang biasanya digunakan sebagai pengobatan. Pengeringan simplisia dilakukan dengan berbagai cara, seperti diangin-anginkan, penjemuran dengan dibawah sinar

matahari langsung, atau dapat menggunakan oven kecuali dinyatakan lain jika suhu pengovenan tidak lebih dari 60°C (KEMENKES RI, 2017).

Simplisia dibagi kedalam 3 jenis golongan yaitu simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelikan atau mineral. Simplisia nabati merupakan simplisia yang berupa bagian tumbuhan utuh atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan merupakan isi sel yang secara alami keluar dari tumbuhan atau dikelurkan dari selnya melalui proses tertentu atau merupakan zat nabati lain yang dipisahkan dari tumbuhan dengan cara tertentu (KEMENKES RI, 2017).

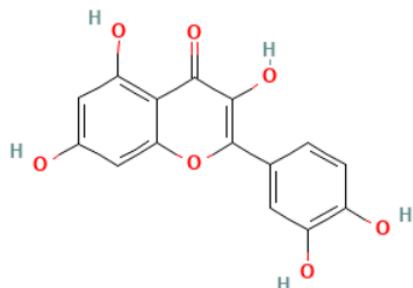
2.5 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu proses yang memisahkan zat berdasarkan perbedaan kelarutan pada dua cairan yang tidak saling larut (Yeni *et al.*, 2017). Ekstraksi menggunakan prinsip kelarutan *like dissolve like* artinya dapat melarutkan senyawa non polar dalam pelarut non polar dan dapat melarutkan senyawa polar dalam pelarut polar (Kasim *et al.*, 2020). Terdapat beberapa jenis metode ekstraksi yang umum digunakan seperti maserasi dan perkolasji merupakan ekstraksi dengan cara dingin, sementara soxhlet, reflux dan destilasi uap merupakan ekstraksi dengan cara panas (Mukhriani, 2014).

Pada penelitian ini menggunakan salah satu metode ekstraksi yang sederhana dan mudah dilakukan yaitu maserasi. Merasasi merupakan salah satu metode memisahkan senyawa dengan direndamnya sampel bahan alam atau simplisia menggunakan pelarut organik pada temperatur suhu ruang, artinya tidak adanya peningkatan suhu atau pemanasan selama proses ekstraksi berlangsung (Kasim *et al.*, 2020). Teknik maserasi diperlukan dengan cara pengadukan yang berulang tujuannya untuk mempercepat waktu larutan penyari mengekstraksi sampel, hal ini dimanfaatkan untuk dapat menguraikan beberapa komponen kimia dalam simplisia (Handoyo Yunita, 2020).

2.6 Flavonoid

2.6.1 Morfologi Flavonoid



Gambar 3. Struktur Kuersetin (Pubchem)

Nama IUPAC : *2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one*

Rumus Molekul : C₁₅H₁₀O₇

Berat Molekul : 302 g/mol

Kelarutan : larut dalam basa dan agak asam, larut dalam pelarut polar (etanol, aseton, metanol, dimetil formamida, butanol dan dimetil sulfoksida).

Titik Leleh : 176-179°C

Flavonoid merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang termasuk dalam kelompok polifenol berdasarkan klasifikasi biosintesis dan struktur kimianya (Seleem *et al.*, 2017). Senyawa flavonoid berfungsi sebagai zat warna alam seperti merah, biru, kuning dan jingga yang dapat ditemukan di berbagai tanaman. Senyawa golongan flavonoid terdiri dari 3 jenis yaitu flavonoida atau *1,3 diarilpropan*, isoflavonoid atau *1,2 diarilpropan* dan neoflavonoid atau *1,1 diarilpropan*. Jenis flavonoida merupakan yang paling umum ditemukan di alam atau yang sering biasa disebut sebagai flavonoid utama. Flavonoida diklasifikasikan menjadi flavon, flavonon, isoflavon, flavanol, flavanon, antosianin, dan kalkon (Heliawati, 2018).

Pada tahap awal biosintesis flavonoid, dikombinasikan antara unit C₆-C₃ dengan tiga unit C₂ dan dari kombinasi tersebut menghasilkan unit C₆-C₃-(C₂+C₂+C₂) atau kerangka C₁₅ yang sudah mengandung gugus fungsi oksigen. Struktur kimia flavonoid (C₆-C₃-C₆) terdiri dari dua gugus

aromatik (cincin aromatik A dan cicin aromatik B) dan cicin heterosiklik (cincin tengah atau cicin C) yang bentuknya teroksidasi menjadikan flavonoid diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok seperti flavon, flavonol, flavanone, kalkon, flavanol, antosianin dan katekin. Pengelompokan flavonoid tersebut berdasarkan pada perbedaan struktur utama karbon pada gugus aromatik sentral dengan berbagai macam yang ditimbulkan dari aktivitas farmakologi (Wang *et al.*, 2018). Berdasarkan sifat fisika dan kimianya, flavonoid merupakan senyawa fenolik yang larut dalam basa dan agak asam, larut dalam pelarut polar (terdapat gugus hidroksil) seperti aseton, air, metanol, etanol, dimetil formamida, butanol dan dimetil sulfoksida (Sutir, 2014).

2.6.2 Aktivitas Farmakologi Flavonoid

Penelitian telah menunjukkan bahwa flavonoid mempunyai beberapa aktivitas farmakologi sebagai anti-diabetes, anti-inflamasi, anti-hiperlidemidemia, anti-gout (penurun asam urat), anti-hipertensi, antibakteri dan antioksidan (Norihsan *et al.*, 2018). Namun, terdapat kendala utama pada manifestasi efektivitas farmakologi flavonoid yaitu kelarutannya yang buruk pada air dan bioavailabilitas yang rendah dalam darah. Secara umum, bioavailabilitas flavonoid oral berkisar 2-20%, analogi flavonoid telah dilaporkan pada penelitian salah satu senyawa turunan flavonoid yaitu Morin atau *3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavone* yang membahas mengenai nilai bioavailabilitasnya yang sangat rendah, yaitu hanya 0,45%. Hal ini menunjukkan tantangan besar dalam mencapai nilai bioavailabilitas yang baik untuk flavonoid (Li *et al.*, 2019).

Oleh karena itu, sebagai konsekuensi dari kelarutannya yang buruk dalam air dan tingkat degradasi selama penyimpanan yang tinggi, maka penggunaan flavonoid menjadi sangat terbatas. Selain ketidakstabilan sifat fisikokimia, disamping itu flavonoid mempunyai bioavailabilitas yang sangat rendah sehingga diperlukan sistem peggantaran obat secara oral yang stabil untuk memaksimalkan efek biologisnya.

2.7 Teknologi Nanopartikel

Teknologi nanopartikel merupakan partikel yang memiliki ukuran dalam skala nanometer antara 10-1000 nm, artinya senyawa dapat diubah ukuran partikelnya menjadi lebih kecil sehingga memiliki perbandingan nilai yang lebih tinggi antara volume dan permukaan luas jika dibandingkan dengan partikel yang sama diukuran yang lebih besar (Jafar *et al.*, 2022). Dalam pengobatan, nanopartikel digunakan sebagai sistem penghantar obat terbaru yang dapat menunjukkan kemampuan untuk melepaskan obat secara efisien, lebih terarah pada suatu organ dengan efektivitas, selektivitas dan keamanan yang tinggi, dan dapat mengurangi atau meminimalisir efek samping pada jaringan normal (Jafar *et al.*, 2024; Berlian & Budiman, 2017).

Nanopartikel memiliki keunggulan dalam penghantaran obat yaitu dapat menjaga stabilitas obat, kemampuan untuk mengontrol pelepasan obat, mampu menembus ruang antar sel yang hanya bisa dicapai oleh partikel berukuran koloidal, serta daya tembus tinggi pada dinding sel, baik melalui mekanisme difusi maupun opsonifikasi. Selain itu, nanopartikel memiliki fleksibilitas untuk dikombinasikan dengan berbagai teknologi lain, sehingga memberikan peluang besar untuk pengembangan di berbagai keperluan dan target (Toma *et al.*, 2024). Potensi sistem nano dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2 telah dibuktikan melalui beberapa penelitian, salah satunya menurut Rachmawati (2021) diketahui bahwa senyawa flavonoid pada ekstrak etanol bunga telang (*clitoria ternatea*), bunga kecombrang (*etlingera elatior*), dan bunga pepaya (*carica papaya*) memiliki aktivitas penghambatan yang baik seperti agen terapi oral antidiabetes yaitu akarbosa dalam menghambat enzim α -amilase dan α -glukosidase. Dengan adanya teknologi nano, partikel mempunyai waktu tinggal lebih lama karena langsung dijerap oleh mukosa usus dan adanya peningkatan absorpsi bahan aktif serta bioavailabilitas dari aspek kelarutan hingga permukaan partikel (Berlian & Budiman, 2017).

2.7.1 Nanopartikel Obat Herbal

Saat ini nanoteknologi dalam pengobatan herbal sedang mengalami perkembangan yang pesat di bidang teknologi kesehatan. Pengembangan ini memiliki sifat biofarmasi yang efektif dalam mencapai target dengan karakteristik yang diinginkan. Keuntungan dari modifikasi nanopartikel meliputi peningkatan kelarutan komponen dan peningkatan bioavailabilitas melalui peningkatan penyerapan, sehingga dapat mengurangi dosis herbal yang diperlukan (Purba, 2019).

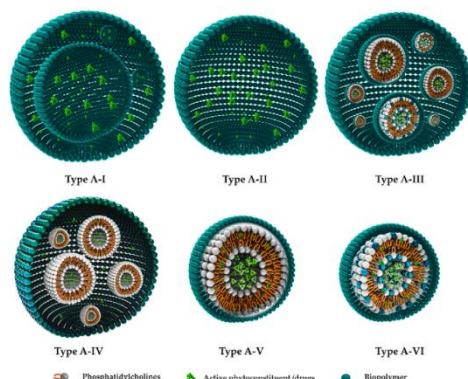
Senyawa aktif dalam pengobatan herbal seringkali mengalami kesulitan untuk menembus lipid sel tubuh akibat rendahnya kelarutan dalam air dan ukuran molekul besar yang mengakibatkan bioavailabilitas dan penyerapan yang buruk. Hal ini menjadi tantangan bagi pengguna obat herbal yang mengakibatkan banyak tanaman yang mengandung zat aktif potensial tidak dapat digunakan secara *in vivo* meskipun menunjukkan hasil yang baik dalam uji *in vitro*. Bioavailabilitas merujuk pada tingkat dimana bagian dinamis (obat atau metabolit) dapat memasuki sistem peredaran darah melalui dinding sel pembuluh darah dan mencapai sel target. Karakteristik bioavailabilitas obat ditentukan oleh sifat bentuk sediaan yang sebagian besar bergantung pada proses pembuatan dan desainnya (Ardila *et al.*, 2017). Untuk meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas, peningkatan kelarutan dan permeabilitas dapat dilakukan dengan memperkecil ukuran partikel, hal tersebut sesuai dengan pernyataan Purba (2019) bahwa ukuran nanopartikel yang semakin kecil akan berbanding lurus dengan peningkatan bioaktivitasnya.

2.7.2 Nanofitosom

Nanofitosom merupakan kompleks yang terbentuk dari interaksi antara fosfolipid dan fitokonstituen yang memiliki struktur serupa dengan membran sel. Fosfolipid terdiri dari kepala yang bersifat polar dan ekor yang bersifat nonpolar serta fitokonstituen akan berikatan dengan bagian kepala fosfolipid. Salah satu jenis fosfolipid yang umum digunakan dalam pembuatan nanofitosom adalah fosfatidilkolin. Nanofitosom dirancang

untuk meningkatkan sifat-sifat flavonoid, seperti kelarutan, stabilitas, dan bioavailabilitas, sehingga dapat lebih efektif dalam pengobatan diabetes melitus. Dengan menggunakan teknologi nanopartikel, nanofitosom dapat meningkatkan penyerapan seluler dan memberikan pelepasan yang lebih terarah, yang berpotensi meningkatkan efektivitasnya dalam pengobatan diabetes melitus dibandingkan dengan flavonoid bebas (Husni & Puspitaningrum, 2017). Keunggulan nanofitosom yaitu bahan aktif yang digunakan 100% menggunakan tanaman (herbal), dapat melarutkan bahan yang sukar larut dalam air, fitokonstituen terkonjugasi dalam pembawa (carrier) sehingga pembungkusannya sangat efisien, profil stabilitas yang baik, komponen yang digunakan dalam pembuatan nanofitosom relatif aman dan memiliki risiko toksisitas rendah (Mugni & Hasanah, 2018).

Gambar 4 mengilustrasikan tempat obat yang berada di jaringan nanofitosom.



Gambar 4. Struktur Nanofitosom (Fathi *et al* ., 2023)

2.7.3 Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah jenis emulsi berukuran nano yang dirancang untuk meningkatkan penghantaran bahan aktif farmasi. Nanoemulsi merupakan sistem isotropik yang stabil secara termodinamika, di mana dua cairan yang tidak dapat bercampur digabungkan menjadi satu fase dengan bantuan zat pengemulsi seperti surfaktan dan ko-surfaktan. Ukuran tetesan nanoemulsi umumnya berkisar antara 20 hingga 200 nm. Perbedaan utama antara emulsi dan nanoemulsi terletak pada ukuran dan bentuk partikel yang terdispersi dalam fase kontinu (Jaiswal *et al.*, 2015).

2.7.4 Nanosuspensi

Nanosuspensi digambarkan sebagai koloid yang sangat halus, bifasik, partikel padat yang terpisah dalam pembawa berair dan distabilkan dengan surfaktan dengan ukuran partikel yang diperkecil, dengan tujuan untuk membuat laju disolusi yang lebih baik dan meningkatkan bioavailabilitas. Diameter partikel tersuspensi berukuran kurang dari 1 μm , yaitu 0,1 nm-1000 nm. Nanosuspensi menawarkan berbagai keunggulan, seperti meningkatkan kelarutan, kecepatan disolusi, dan bioavailabilitas obat. Selain itu, teknologi ini memungkinkan pengurangan dosis obat yang diperlukan, dengan efek samping yang minimal, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Dzakwan, 2020)

2.7.5 Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

Nanopartikel lipid padat (SLN) merupakan generasi pertama nanocarrier berbasis lipid yang diformulasikan dari lipid, yang berbentuk padat pada suhu tubuh dan distabilkan oleh pengemulsi. SLN memiliki ukuran submikron (kurang dari 1000 nm) (Doktorovová *et al.*, 2016). SLN memiliki beberapa kelemahan karena struktur kristalnya yang sempurna, SLN mempunyai efisiensi pemuatan obat yang rendah dan kemungkinan pengusiran obat karena proses kristalisasi selama kondisi penyimpanan. Kelemahan lainnya adalah pelepasan semburan awal yang biasanya terjadi pada formulasi ini. Dalam SLN, molekul obat berorientasi antara rantai asam lemak atau gliserida dan selama periode penyimpanan dan perubahan polimorfik dalam struktur lipid padat terdapat kecenderungan untuk mengeluarkan obat yang sebelumnya terlarut dalam SLN.

2.7.6 Nanostructured Lipid Carriers (NLC)

NLC merupakan generasi kedua dari nanocarrier berbasis lipid yang terbentuk dari campuran lipid padat dan cair dan memiliki matriks tidak terstruktur karena perbedaan bagian konstituen NLC. NLC memiliki kapasitas pemuatan obat yang lebih tinggi karena struktur kristal yang tidak sempurna dan dapat menghindari kristalisasi lipid selama periode pembuatan dan penyimpanan. Meskipun NLC bersifat padat bahkan pada suhu tubuh tetapi

NLC mempunyai titik leleh yang lebih rendah dibandingkan SLN dan karena sifatnya yang tidak terstruktur dan ketidak sempurnaan dalam perilaku kristalinnya, memberikan lebih banyak ruang untuk pembubaran obat dan muatan di bagian cair NLC. Dalam hal ini, kapasitas pemuatan di NLC lebih besar daripada SLN (Beloqui *et al.*, 2016).

2.8 Formula Nanofitosom

2.8.1 Formula Umum Nanofitosom

1. Fitokonstituen

Istilah kata fito berarti tanaman dalam bahasa yunani, artinya fitokonstituen dan som artinya bentuk atau struktur, jika diartikan secara harfiah fitosom adalah struktur tanaman yang merupakan senyawa kimia alami dari tumbuhan meliputi flavonoid, terpenoid, tanin dan xanton yang berpotensi besar dalam mengobati berbagai penyakit termasuk sindrom metabolismik, kanker hingga infeksi hati atau virus. Fitokonstituen memiliki profil kelarutan yang rendah pada air, permeabilitas membran yang terbatas, dan metabolisme yang cepat membuat fitokonstituen sulit diserap saat dikonsumsi secara oral. Maka dari itu para peneliti mulai memanfaatkan nanoteknologi untuk meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, sifat farmakokinetik dan farmakodinamik pada fitokonstituen. Pemanfaatan nanoteknologi ini dapat mengemas fitokonstituen dalam ukuran partikel yang sangat kecil (nanometer), sehingga fitokonstituen lebih mudah diserap oleh tubuh. *Nanocarrier* atau kendaraan yang umum digunakan oleh fitokonstituen adalah fitosom dan liposom, yang memiliki prinsip kerja yang sama yaitu mengemas senyawa aktif dalam struktur vesikel. Pembeda dari kedua *nanocarrier* tersebut adalah berdasarkan sifat kelarutannya. Liposom umum digunakan untuk mengantarkan berbagai jenis molekul, sementara fitosom dirancang untuk meningkatkan penyerapan fitokonstituen yang sulit larut dalam air karena fitokonstituen bersifat lipofilik (larut dalam lemak) (Karpuz *et al.*,

2020; Shariare *et al.*, 2020). Pilihan antara liposom dan fitosom tergantung pada sifat fitokonstituen yang ingin diantarkan dan tujuan pengobatan. Jika tujuannya adalah meningkatkan bioavailabilitas fitokonstituen lipofilik, fitosom adalah pilihan yang lebih baik.

2. Fosfolipid

Fosfolipid merupakan lipid kompleks yang terdiri dari molekul gliserol, gugus kepala bersifat hidrofilik dan dua ekor asam lemak hidrofobik dan lipofilik. Contoh lipid kompleks meliputi sulfolipid, aminolipid, lipoprotein dan fosfolipid yang terdiri dari *fosfatidilkolin* (PC), *fosfatidiletanolamin* (PE), *fosfatidilserin* (PS), *fosfatidilglicerin* (PG) dan *fosfatidillinositos* (PI). Fosfolipid bersifat ampifilik yang berati suka air dan lemak, artinya terdiri dari bagian hidrofilik dan lipofilik (Shariare *et al.*, 2020). Fosfolipid merupakan komponen endogen (berasal dari dalam tubuh atau disintesis secara alami oleh tubuh) yang bersifat biokompatibel, mudah terurai secara hayati dan aman. Fosfolipid dapat ditemukan di dalam empedu saluran pencernaan dan sangat penting untuk pencernaan serta penyerapan senyawa lipofilik. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa tidak ada batas asupan harian yang dapat diterima (*Acceptable Daily Intake*) untuk penggunaan lecitin secara oral, begitu pula diberikan secara parenteral fosfolipid tidak menunjukkan efek toksik. Oleh karena itu, fosfolipid adalah eksipien yang ideal tanpa kekhawatiran mengenai kemungkinan toksitas tambahan yang terkait dengan eksipien. *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat telah menetapkan status GRAS (*Generally Recognized as Safe*) untuk lecitin (Lipoid GmbH, 2022).

Menurut Drescher & van Hoogevest (2020) fosfolipid dibagi kedalam 2 kelompok yaitu fosfolipid alami dan fosfolipid sintesis. Fosfolipid alami diperoleh dari nabati yang meliputi kacang kedelai,

bunga matahari, biji lobak, bibit gandum, biji rami dan hewani meliputi kuning telur ayam dan susu. Perbedaan antara fosfolipid sintesis dengan fosfolipid alami adalah adanya penambahan enzim pada fosfolipid sintesis, tujuannya untuk mensintesis atau memodifikasi fosfolipid. Jenis fosfolipid sintesis dibagi kedalam 4 kelompok, sebagai berikut:

- a. Fosfolipase Alami (PLA 1 & PLA2): secara selektif membelah asam lemak sn-1 dan sn-2.
- b. Fosfolipase B (PLB): aktivitas anizm kombinasi (PLA1 & PLA2) dengan membelah rantai asli dari posisi sn-1 dan sn-2.
- c. Fosfolipase C (PLC): menghidrolisis atau pemecahan antara ikatan oksigen gliserol dan gugus fosfat yang mengarah pada pembentukan diasligliserol dan fosfokolin.
- d. Fosfolipase D (PLD): satu-satunya enzim yang hanya memodifikasi gugus polar dengan memecah ikatan antara fosfat dan kolin, contohnya PE kedelai dan PG telur.

PLB dan PLC tidak digunakan dalam skala industri, dikarenakan keduanya aktif dalam reaksi hidrolisis, tidak untuk proses modifikasi (Drescher & van Hoogeveest, 2020).

3. Surfaktan

Surfaktan atau *surface active agent* merupakan molekul amfifatik yang terdiri dari komponen kepala bersifat hidrofilik yang dapat membantu molekul surfaktan larut dalam air, sementara komponen ekornya bersifat hidrofobik yang sukar larut air. Kedua gugus tersebut yang dapat membuat air dan minyak bercampur dengan baik (Nisya *et al.*, 2017). Surfaktan digunakan sebagai agen penstabil dalam sistem nanopartikel dengan cara menurunkan tegangan permukaan dan dapat meningkatkan fleksibilitas nanofitosom yang dapat memungkinkan vesikel untuk melewati pori-pori berukuran lebih kecil. Surfaktan dikelompokkan atas empat jenis berdasarkan muatan pada gugus hidrofiliknya yakni

surfaktan anionik, nonionik, kationik dan amfoterik. Surfaktan yang digunakan pada penelitian ini adalah surfaktan nonionik yang tidak memiliki muatan elektron baik positif ataupun negatif. Surfaktan nonionik merupakan jenis yang sering digunakan dalam pembuatan vesikel karena dapat meningkatkan stabilitas, kompatibilitas dan toksisitas rendah jika dibandingkan dengan surfaktan kationik/amfoter dan anionik.

2.8.2 Formula Nanofitosom Ekstrak Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

1. Ekstrak Daun Salam / *Syzygium polyanthum*

Ekstrak kental daun salam (*Syzygium polyanthum*) merupakan ekstrak yang diperoleh dari daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang mengandung flavonoid total tidak kurang dari 1,4%. Menurut Farmakope Herbal Indonesia (2017) ekstrak kental daun salam memiliki warna cokelat kehitaman, bau yang khas, rasa agak pahit dan kelat dengan kadar air tidak lebih dari 10%, kadar abu total tidak lebih dari 2,5% dan kadar abu tidak larut asam tidak lebih dari 0,2%.

2. Phospholipon®90G

Fosfolipid alami umumnya tersedia dalam bentuk gumpalan lilin berwarna putih hingga kuning dengan kandungan fosfatidilkolin tinggi. Secara umum fosfolipid bersifat higroskopis yang dimana akan stabil dalam keadaan larutan maupun padatan jika terlindungi dari oksigen, panas dan cahaya. Secara terapeutik, formulasi oral fosfatidilkolin telah digunakan pada pengobatan antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang terbukti dapat mengurangi pendarahan gastrointestinal yang terkait dengan NSAID (HOPE VIII, 2017).

Jenis fosfatidilkolin yang digunakan yaitu Phospholipon® 90G diproduksi oleh Lipoid Jerman. Phospholipon® 90G merupakan fosfatidilkolin dengan kemurnian tinggi sekitar 94% lesin kedelai. Dalam pemberian secara oral, Phospholipon® 90G

berfungsi untuk meningkatkan penyerapan oral, meningkatkan bioavailabilitas fitoskonstituen yang sulit larut dalam air dan dapat mengurangi iritasi pada lambung atau melindungi *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) dari degradasi (Lipoid GmbH, 2022).

3. Plantacare®1200

Plantacare®1200 atau dengan nama lain *Alkil Poliglikosida* (APG) merupakan salah satu jenis surfaktan nonionik yang pembuatannya diperoleh dari sumber alami dan 100% *biodegradable*. Bahan baku Plantacare® adalah alkohol lemak yang berbasis minyak nabati seperti minyak sawit, minyak kelapa, minyak biji karet, minyak biji kapok dan karbohidrat dari pati seperti sagu dan tapioka. Produksi surfaktan APG dilakukan dengan dua cara yaitu tahap asetalisasi (secara langsung) dengan dekstrosa (gula turunan pati) dan *fatty alcohol* (alkohol lemak). Sementara tahapan tidak langsung dilakukan melalui butanolisis dan transasetalisasi yang kemudian dilanjutkan proses pemurnian (netralisasi, distilasi, pelarutan dan pemucatan).

4. Etanol 96%

Etanol dengan nama lain alkohol atau etil alkohol memiliki karakteristik rumus molekul C₂H₆O dengan bobot molekul sebesar 46,07 g/mol. Etanol merupakan salah satu pelarut organik yang digunakan untuk melarutkan fosfolipid dan surfaktan. Pelarut etanol dipilih berdasarkan hukum kelarutan yaitu *like dissolves like*, artinya kelarutan terjadi jika memiliki sifat kepolaran yang sama. Etanol merupakan cairan yang bening dan tidak berwarna dengan memiliki sifat mudah menguap, aroma khas serta rasa terbakar. Etanol dapat bercampur dengan berbagai zat seperti kloroform, eter, gliserin dan air. Larutan etanol harus disimpan dalam wadah tertutup rapat di tempat yang sejuk (HOPE VIII 2017, Hal 356).

2.9 Karakterisasi Nanofitosom

2.9.1 Ukuran Partikel

Ukuran partikel merupakan parameter karakterisasi dalam nanofitosom yang memiliki pengaruh pada kelarutan, kondisi biologis, laju pelepasan, dispersi *in vivo*, kemampuan penargetan dan stabilitas berdasarkan kriteria bentuk partikel dan distribusi ukuran (Meiyanto *et al.*, 2024). Menurut Jafar *et al* (2022) ukuran partikel yang biasa berkisar antara 10 hingga 1000 nm. Terdapat sejumlah faktor yang dapat mempengaruhi nilai ukuran partikel nanofitosom seperti komposisi formula, sterilisasi, peralatan yang digunakan, proses pembuatan hingga pengelolaan suhu dan tekanan. Jika ukuran partikel yang diperoleh lebih besar hal tersebut dipengaruhi oleh konsentrasi formula obat yang lebih tinggi, sebaliknya jika dibandingkan dengan konsentrasi formula obat rendah maka ukuran partikel lebih kecil.

2.9.2 Potensial Zeta

Potensial Zeta merupakan parameter karakterisasi nanofitosom untuk memprediksi kestabilan larutan yang menunjukkan nilai gaya tarik menarik dan tolak menolak elektrostatik antar partikel, artinya jika nilai Potensial Zeta yang diperoleh lebih besar akan mencegah terjadinya aglomerasi dan lebih stabil elektrik (positif atau negatif), sedangkan nilai Potensial Zeta yang diperoleh lebih rendah akan memungkinkan partikel saling tarik-menarik dan terjadi aglomerasi dan cenderung terflokulasi atau mengental (Ngafif *et al.*, 2020; Rahma Fitri *et al.*, 2021). Idealnya, nilai Potensial Zeta partikel harus lebih tinggi daripada medium pendispersi untuk mencegah agregasi. Nanopartikel dengan nilai Potensial Zeta lebih kecil dari -20 mV dan lebih besar dari +20 mV (Ngafif *et al.*, 2020) artinya memiliki stabilitas yang lebih tinggi, sementara nilai Potensial Zeta yang rendah akan lebih mudah membentuk agregat seiring dengan adanya ikatan gaya *Van der Waals* dalam interaksi antar partikel (Zulfa & Puspitasari, 2019).

2.9.3 Indeks Polidispersitas

Indeks Polidispersitas atau *polydispersity* (PdI) merupakan parameter yang menggambarkan tingkat derajat homogenitas suatu partikel yang dimana nilai PdI berada pada kisaran antara 0-0,5 artinya nanofitosom dengan nilai indeks *polydispersity* yang mendekati 0 dinyatakan monodispersi atau mempunyai kehomogenan yang baik, sementara jika nilai indeks *polydispersity* < 1 dinyatakan polidispersi dan nilai $PdI > 0,5$ dinyatakan mempunyai sistem distribusi ukuran partikel yang sangat luas (Rahma Fitri *et al.*, 2021). Parameter nilai PdI sangat penting dalam karakterisasi nanofitosom karena dapat mengetahui bahwa rentang ukuran partikel sampel yang lebih luas memiliki nilai Indeks Polidispersitas yang lebih tinggi, sementara jika partikel yang diperoleh berukuran merata maka nilai Indeks Polidispersitasnya lebih rendah (Masarudin *et al.*, 2015).

2.9.4 Morfologi

Karakterisasi morfologi nanofitosom menggunakan alat TEM atau *Transmission Electron Microscopy* dengan mempunyai prinsip kerja yang hampir sama dengan mikroskop cahaya, yang membedakan yaitu sumber cahaya yang digunakan oleh TEM adalah elektron dengan resolusi sebesar 0,1 nm yang bekerja dengan menembus grid kemudian hasilnya disajikan dalam bentuk gambar molekul (Hoper, 2015). Metode ini dilakukan untuk mengetahui bentuk fisik (morfologi) suatu partikel dalam bentuk nanometer dengan data yang diperoleh seperti bentuk partikel dan ukuran partikel. Dengan mengamati bentuk dan struktur nanofitosom maka dapat mengetahui kestabilan suatu partikel, jika terjadi agregasi maka partikel dalam nanofitosom menunjukkan ketidakstabilan yang disebabkan adanya interaksi gaya tarik-menarik antar partikel yang menempel membentuk kelompok besar (*cluster*) seiring berjalanannya waktu (Oktavia & Sutoyo, 2021).

2.10 Metode Pembuatan Nanofitosom

2.10.1 Refluks

Metode refluks merupakan salah satu metode dalam pembuatan nanofitosom yang melibatkan pemanasan untuk melarutkan dan mencapurkan fitokonstituen dengan fosfatidilkolin dalam sebuah labu refluks yang dilengkapi dengan kondensor. Prinsip utama metode refluks yaitu menjaga suhu reaksi tetap konstan dengan cara mengembalikan uap pelarut yang menguap kembali ke dalam labu reaksi. Dalam metode ini, campuran bahan dipanaskan dengan suhu 50°C selama 1 jam sehingga setelah proses refluks, larutan dituangkan ke dalam cawan penguap porselein untuk diangin-anginkan, kemudian dimasukkan kedalam desikator selama 1 jam untuk menguapkan residu pelarut yang masih tersisa. Kemudian, dilakukan pengecilan ukuran partikel melalui proses ultrasonikasi selama 30 menit (Husni & Puspitaningrum, 2017).

2.10.2 *Solvent Evaporation*

Metode *solvent evaporation* adalah teknik yang menggunakan prinsip evaporasi dan hidrasi dengan adanya pembentukan vesikel (gelembung kecil) dengan cara menguapkan pelarut dan menghidrasi lapisan tipis yang terbentuk dengan menggunakan aquadest. Proses hidrasi menyebabkan vesikel mengembang dan membentuk gelembung yang memungkinkan senyawa larut dalam air untuk dapat terjerap di dalam vesikel. Kemudian senyawa akan terikat dengan komponen pembentuk vesikel (fosfatidilkolin) melalui ikatan hidrogen (Lu *et al.*, 2019)

2.10.3 Liofilisasi (*Freeze Drying*)

Liofilisasi merupakan proses yang digunakan untuk menghilangkan air dari suatu sampel melalui tahapan pembekuan, sublimasi, dan desorpsi. Proses ini berlandaskan pada prinsip titik tripel air, di mana air dapat berada dalam tiga fase (padat, cair, dan gas) secara bersamaan. Proses liofilisasi terdiri dari tiga tahap utama yaitu pembekuan,

pengeringan primer, dan pengeringan sekunder. Pada tahap pembekuan, suspensi cair dibekukan hingga terbentuk kristal es. Selama pembekuan, seluruh fase cair membeku, meningkatkan konsentrasi dan viskositas, yang menghambat kristalisasi lebih lanjut. Cairan yang berkonsentrasi tinggi ini kemudian mengalami solidifikasi, menyisakan sebagian air yang belum membeku. Pada tahap pengeringan primer, sublimasi terjadi untuk menghilangkan air dari produk beku. Tahap terakhir, pengeringan sekunder, bertujuan untuk menghilangkan air yang tidak membeku dan menyublim selama proses sebelumnya. Namun, pembentukan kristal es dan penghilangan air dapat memberikan stres yang signifikan, yang berpotensi memengaruhi stabilitas suspensi koloidal nanopartikel. Partikel dengan konsentrasi tinggi ini rentan terhadap agregasi yang tidak dapat dipulihkan (Gaidhani *et al.*, 2015)