

Uji Penetrasi *In-Vitro* Sediaan Gel yang Mengandung Transfersom “Rutin” Serta Uji Aktivitas Anti Arthritis Reumatoid

(In-Vitro Penetration Test of Gel Containing “Rutin” Loaded Transfersome and its Activity as Anti Rheumatoid Arthritis)

DEVI RATNASARI*, EFFIONORA ANWAR¹, FADLINA CHANY²

¹Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok

²Departemen Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok

Diterima 8 Januari 2016, Disetujui 29 Juli 2016

Abstrak: Rutin merupakan senyawa flavonoid yang banyak terdapat pada buah semangka dan kulit dari tanaman jenis jeruk. Rutin memiliki beberapa aktivitas farmakologi, salah satunya sebagai anti arthritis reumatoid. Rutin menunjukkan absorpsi yang rendah bila diberikan secara peroral karena permeasi yang rendah serta dapat mengalami degradasi di dalam saluran cerna sehingga sebagai alternatif rutin diberikan dalam bentuk transdermal. Transdermal merupakan rute pemberian obat yang mendukung transport obat dari permukaan kulit sampai ke sirkulasi sitemik. Rute pemberian ini dapat mencegah degradasi rutin dalam saluran cerna. Transfersom merupakan salah satu sistem pembawa untuk transdermal yang mampu meningkatkan efektivitas penghantaran obat. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan uji penetrasi *in-vitro* dan aktivitas anti arthritis reumatoid dari gel yang mengandung transfersom rutin dan gel rutin non transfersom. Uji penetrasi *in-vitro* menunjukan penetrasi rutin dari sediaan gel transfersom sebesar 14,33% sedangkan untuk gel non transfersom sebesar 9,51%. Aktivitas anti arthritis reumatoid diamati selama 28 hari dengan menghitung persen penghambatan udem pada kaki tikus. Hasil menunjukan bahwa persen penghambatan volume udem dari gel transfersom sebesar 57,82% sedangkan gel non transfersom sebesar 45,63%.

Kata kunci: rutin, transfersom, arthritis reumatoid, gel, penetrasi.

Abstract: Rutin is a flavonoid compound which are found in watermelon and peel of citrus plants. Rutin had many pharmacological activities, one of them as anti-rheumatoid arthritis. Rutin showed a low absorption when administered orally because of it had a low permeation and can be degradation in the gastrointestinal tract, so the alternative administered of rutin by transdermal route. Transdermal is a route of drug delivery that support drug through skin into the systemic circulation. This route could prevent degradation of rutin in gastrointestinal track. Transfersom is one of carrier for transdermal route that can improve the effectiveness of drug delivery. This study aims to evaluated in-vitro penetration test and anti-rheumatoid arthritis activity from gel which contained rutin loaded with transfersom and gel contained rutin without loaded transfersome. In-vitro penetration test showed that the penetration of rutin loaded with transfersom gel was 14.33%, while for non transfersom gel was 9.51%. Anti Rheumatoid Arthritis activity was observed in 28 days with calculated the percent inhibition of edema volume, the percentage inhibition of transfersom gel was 57.82% while non transfersom gel was 45.63%.

Keywords: rutin, transfersome, rheumatoid arthritthis, gel, penetration.

*Penulis korespondensi, Hp. 087711374155
e-mail: deviratnasarigo@gmail.com

PENDAHULUAN

RUTIN merupakan salah satu senyawa flavonoid yang banyak terkandung dalam buah semangka dan kulit dari tanaman jenis jeruk seperti jeruk limun dan jeruk bali. Rutin memiliki berbagai aktivitas farmakologi diantaranya sebagai antiinflamasi, anti artritis reumatoid, vasodilator dan mencegah agregasi platelet⁽¹⁾. Rutin menunjukkan absorpsi yang rendah pada konsumsi per-oral sehingga konsentrasi dalam plasma menjadi sangat rendah. Kadar rutin yang rendah di dalam plasma disebabkan karena permeasinya yang rendah pada saluran cerna⁽²⁾ serta dapat mengalami degradasi oleh mikroba di usus sebelum diabsorpsi⁽³⁾. Penelitian yang menunjukkan bahwa rutin diabsorpsi rendah melalui pemberian oral mendasari perlunya dikembangkan penghantaran rutin melalui rute transdermal. Transdermal merupakan rute pemberian obat yang mendukung transport obat dari permukaan kulit sampai ke sirkulasi sistemik sehingga dapat mencegah kerusakan rutin karena tidak melewati saluran cerna. Sediaan transdermal memiliki beberapa keuntungan diantaranya tidak menimbulkan rasa nyeri seperti pada pemberian injeksi serta dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Tujuan pemberian sediaan transdermal adalah untuk meningkatkan kadar rutin dalam plasma sehingga efek farmakologi yang diharapkan dapat diperoleh secara maksimal.

Hambatan terbesar dalam penghantaran rute transdermal adalah adanya lapisan stratum korneum pada bagian kulit terluar⁽⁴⁾. Lapisan stratum korneum tersusun secara rapat sehingga sulit ditembus oleh molekul-molekul dari luar. Transfersom merupakan salah satu sistem yang menjanjikan untuk penghantaran rute transdermal. Transfersom dapat menghantarkan obat dengan sifat kelarutan yang bermacam-macam, transfersom juga bersifat elastis sehingga dapat melewati celah yang ukurannya 5 sampai 10 kali lebih kecil tanpa kehilangan bentuknya. Salah satu aktivitas terbesar rutin adalah sebagai anti artritis reumatoid.

Artritis reumatoid merupakan penyakit otoimun yang paling umum dengan prevalensi 0,5-1% dari seluruh populasi di seluruh dunia⁽⁵⁾. Pada artritis reumatoid terjadi inflamasi kronis yang dikarakterisasi dengan munculnya rasa nyeri serta pembengkakan sendi khususnya pada jari, pergelangan, bahu dan lutut⁽⁶⁾. Pada penelitian ini rutin yang diformulasi dalam pembawa transfersom akan dibuat sediaan gel. Sediaan gel transfersom tersebut akan dilakukan uji penetrasi *in-vitro* dan dibandingkan dengan sediaan gel rutin tanpa dibuat transfersom. Selanjutnya akan dilakukan uji aktivitas rutin sebagai anti artritis

reumatoid dengan metode induksi CFA (*Complete Freund's Adjuvant*).

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* dewasa jantan, bobot 150-200 g, berumur 2-3 bulan yang diperoleh dari Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor. Penggunaan tikus telah mendapat surat keterangan lolos kaji etik (*ethical approval*) dengan nomor 238/UN2.F1/Etik/2015, *Phospholipon 90G* (Pemberian GMBH Lipoid Jerman), rutin standar (Sigma Aldrich, USA), rutin (Acetar Bio-Tech Inc, China), karbopol-940 (Lubrizol, Hongkong), metanol p.a (Merck, Jerman), etanol p.a (Merck, Jerman), Tween 80 (Kao Corporation), aqua demineralisata (Brataco, Indonesia), propilen glikol (Dow Chemical Co.), natrium hidroksida (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), metilparaben, BHT (SPP Chemical), *Complete Friends Adjuvant* (Sigma Aldrich, USA).

Alat. Rotavapor (Hahn Shin HS-2005S-N), timbangan analitik (Accu Lab), pH meter tipe-510 (Eutech Instrument, Singapura), oven (Memmert, Jerman), *particle size analyzer* (Malven Zetasizer), Kromatografi cair Kinerja Tinggi detektor UV-Vis (Shimadzu, Jepang), kolom C18 (250mm x 4,6mm, 5µm) fase terbalik (Kromasil), ultrasonikator *homogenizer* (Biologics, Inc), pengaduk magnetik (IKA C-MAG HS 7), homogenizer (Multimax, Malaysia), viskometer Brookfield (Brookfield, USA), lemari pendingin (Polytron), penyaring eluen dan sampel (Whatman), mikropipet eppendorf (Socorex), termometer, pletismometer dan alat-alat gelas.

METODE. Pembuatan Transfersom. Transfersom rutin dibuat dengan menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Surfaktan dan fosfatidilkolin (70:30) didispersikan dalam etanol kemudian kedalam campuran tersebut ditambahkan 5% rutin. Selanjutnya, etanol dievaporasi dengan *rotary evaporator* pada suhu 40 °C dan diatur kecepatan putarannya berkisar 60-130 rpm. Pelarut yang masih tersisa dihilangkan dengan vakum selama semalam dan akan diperoleh lapisan film tipis. Selanjutnya, lapisan film yang terbentuk dihidrasi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 dan dirotasi 60 rpm selama 1 jam kemudian suspensi yang terbentuk disonikasi pada kecepatan amplitudo 40% selama 20 menit.

Pembuatan Sediaan Gel Transfersom Rutin. Dosis yang digunakan mengacu pada penelitian yang melakukan uji anti artritis reumatoid rutin secara oral pada tikus dengan dosis 80 mg/kg bb tikus atau

0,08 mg/g bb tikus⁽¹²⁾. Pada penelitian ini dosis yang digunakan adalah 0,08 mg/g bb tikus atau 16 mg/200 g tikus. Gel yang dibuat mengandung 20 mg rutin sehingga dalam sekali aplikasi digunakan 0,8 g gel. Formula gel transfersom dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula gel rutin.

Bahan	Non Transfersom	Transfersom
Suspensi transfersome-Rutin	-	Setara dengan 20 mg rutin
Rutin	20 mg	-
Karbopol	1,5%	1,5%
Propilenglikol	5%	5%
Metilparaben	0,1%	0,1%
Butil HidroksiToluen (BHT)	0,02 %	0,02 %
NaOH	qs	qs
Aqua bebas CO ₂	sampai 100 %	sampai 100 %

Pembuatan gel dilakukan dengan mendispersikan karbopol dalam *aqua* bebas CO₂ kemudian ditambah NaOH hingga terbentuk konsistensi gel yang cukup dan berada dalam rentang pH sediaan kulit. Selanjutnya ditambahkan metilparaben dan BHA yang telah dilarutkan dalam propilenglikol kemudian homogenisasi dengan *homogenizer* dengan kecepatan 500 rpm. Setelah terbentuk basis gel, suspensi transfersom dimasukkan ke dalam basis gel secara perlahan dan diaduk menggunakan *homogenizer* dengan kecepatan sekitar 500 rpm selama 30 menit.

Evaluasi Sediaan Gel Transfersom. **Organoleptis.** Sediaan diamati terjadinya pemisahan fase (sineresis) atau tidak, bau serta perubahan warna.

Pemeriksaan Homogenitas. Sediaan diletakan diantara dua kaca objek lalu diperhatikan adanya partikel-partikel kasar atau ketidakhomogenan di bawah cahaya.

Penentuan Viskositas dan Sifat Alir. Pengukuran dilakukan dengan viskometer Brookfield dengan kecepatan diatur mulai 0,5;2;5;10;20 rpm selanjutnya dibalik 20;10;5;2;0,5 rpm. Pemeriksaan dilakukan pada minggu ke-0 dan minggu ke-12 dengan penyimpanan pada suhu kamar.

Uji Stabilitas. Uji stabilitas sediaan gel terdiri dari metode *cycling test* (sampel gel disimpan pada suhu 4±2 °C selama 24 jam, lalu dipindahkan ke dalam oven yang bersuhu 40±2 °C selama 24 jam, uji dilakukan sebanyak 6 siklus atau selama 12 hari), penyimpanan suhu rendah (4±2 °C), suhu kamar (27±2 °C) dan suhu tinggi (40±2°C). Parameter yang diamati adalah perubahan secara fisik dan nilai pH dari sediaan.

Uji Penetrasi *In-vitro* Gel Transfersom.

Membran yang digunakan adalah membran abdomen kulit tikus betina usia 2-3 bulan dengan berat 200±20 gram. Pertama tikus dibius dengan eter hingga mati. Bulu pada abdomen tikus dicukur dengan hati-hati lalu kulit tikus disayat dan dihilangkan bagian lemaknya. Selanjutnya kulit tikus direndam dalam dapar pospat pH 7,4 selama 12 jam dan disimpan pada suhu 4 °C. Kulit dapat digunakan pada rentang waktu 24 jam.

Uji penetrasi menggunakan sel difusi Franz dengan luas 1,77 cm² dan volume kompartemen 18 mL. Kompartemen reseptor diisi dengan dapar fosfat pH 7,4 dan dijaga suhunya sekitar 37±0,5°C serta diaduk dengan pengaduk magnetik dengan kecepatan 100 rpm. Kulit abdomen tikus kemudian diletakan antara kompartemen donor dan reseptor, dimana bagian stratum korneum menghadap kompartemen donor dan bagian dermis menghadap kompartemen reseptor. Sebanyak 1 g sampel kemudian diaplikasikan pada permukaan stratum korneum. Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel pada kompartemen reseptor sebanyak 0,5 mL dengan interval waktu menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 420, 540 dan 720. Sampel yang telah diambil kemudian segera digantikan dengan larutan dan volume yang sama. Sampel kemudian diukur dengan KCKT.

Uji Aktivitas Antiartritis. Pada penelitian ini digunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 kelompok perlakuan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Sebelum digunakan tikus diaklimatisasi (diadaptasikan) selama 2 minggu agar dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan baru. Pada hari pertama penelitian, berat badan tikus ditimbang kemudian dikelompokkan secara acak ke dalam 5 kelompok dengan jumlah tikus adalah 6 ekor pada tiap kelompok. Volume kaki tikus diukur terlebih dahulu menggunakan pletismometer dengan mencelupkan kaki kiri tikus hingga batas yang telah ditentukan. Induksi kemudian dilakukan pada seluruh

Tabel 2. Kelompok perlakuan uji anti artritis reumatoid

Kelompok	Jumlah Tikus (ekor)	Pertakuan
Kontrol Normal	6	Hari ke-1 disuntik 0.1 mL larutan salin secara subplantar, hari ke-2 hingga hari ke-28 diberikan basis gel
Kontrol Negatif	6	Hari ke-1 disuntik 0.1 mL CFA secara subplantar, hari ke-2 hingga hari ke-28 diberikan basis gel
Kontrol Positif	6	Hari ke-1 disuntik 0.1 mL CFA secara subplantar, hari ke-2 hingga hari ke-28 diberikan gel natrium diklofenak
Gel transfersom	6	Hari ke-1 disuntik 0.1 mL CFA secara subplantar, hari ke-2 hingga hari ke-28 diberikan gel transfersom rutin dosis 16 mg/0,8 g sediaan
Gel Non transfersom	6	Hari ke-1 disuntik 0.1 mL CFA secara subplantar, hari ke-2 hingga hari ke-28 diberikan gel rutin dosis 16 mg/0,8 g sediaan

kelompok, kecuali kontrol normal, selanjutnya diberikan 0,8 gram gel. Kelompok perlakuan uji anti artritis reumatoid dapat dilihat pada Tabel 2.

Penelitian ini menggunakan metode *adjuvant-induced arthrititis* dengan menyuntikan 0,1 mL *complete freund's adjuvant* (CFA) pada daerah subplantar di kaki kiri belakang tikus. Seluruh kelompok diberikan perlakuan mulai pada hari ke-2 hingga hari ke-28. Pengamatan efek antiartritis ditunjukkan berdasarkan penurunan volume udem pada telapak kaki dengan menggunakan alat pletismometer⁽⁷⁾.

Data uji aktivitas diperoleh dalam bentuk volume udem dan persen penghambatan udem rata-rata. Data yang diperoleh dianalisis dengan *Saphiro-Wilk* untuk melihat normalitas data dan dianalisis dengan uji *Levene* untuk melihat homogenitas data. Jika data terdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji analisis varian (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% dan dilanjutkan uji *Least Significant Difference* (LSD) untuk mengetahui perbedaan antar tiap kelompok perlakuan.

Jika data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen dilanjutkan uji *Kruskall-Wallis* untuk mengetahui adanya perbedaan. Apabila terdapat perbedaan bermakna, dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan antar tiap kelompok perlakuan. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi Sediaan. Organoleptis. Pengamatan organoleptis terdiri dari pengamatan bau dan warna. Gel transfersom yang baru dibuat memiliki bau khas senyawa rutin dan warna kuning muda.

Pemeriksaan homogenitas. Diperoleh hasil yang homogen dimana diperoleh warna gel yang merata serta tidak ditemukannya gumpalan-gumpalan gel maupun partikel kasar.

Penentuan viskositas. Uji viskositas sediaan gel dilakukan pada minggu ke-0 dan ke-12 pada suhu kamar dengan menggunakan viskometer Brookfield dan spindle nomor 6. Pengukuran viskositas gel transfersom pada minggu ke-0 dengan kecepatan 20 rpm menghasilkan viskositas gel sebesar 23680 cps dan kemudian turun menjadi 21600 cps pada minggu ke-12. Gel non transfersom pada minggu ke-0 memiliki viskositas sebesar 20400 cps kemudian turun menjadi 18800 cps pada minggu ke-12.

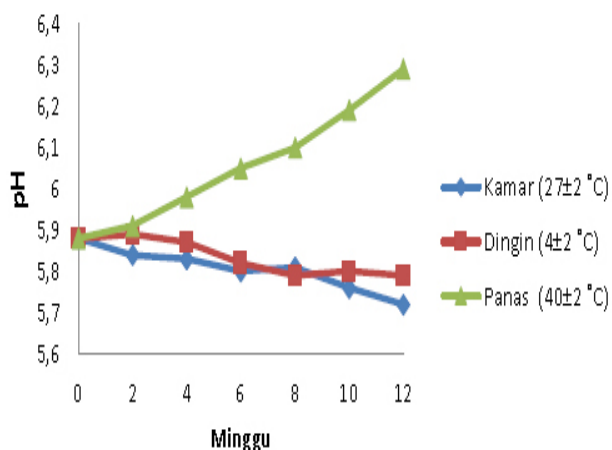
Uji Stabilitas. Uji stabilitas fisik gel pada penyimpanan suhu dingin dan kamar menunjukkan kestabilan sampai minggu ke-12 diamati dengan tidak adanya sineresis dan perubahan warna, sedangkan

pada penyimpanan suhu panas dan *cycling test* terjadi perubahan warna.

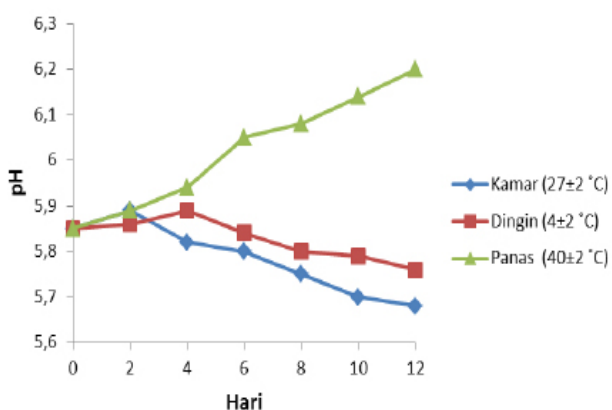
Pengukuran pH sediaan gel dilakukan sampai minggu ke-12 dengan menyimpan sediaan gel pada 3 suhu berbeda yaitu pada suhu kamar (27 ± 2 °C), suhu dingin (4 ± 2 °C) dan suhu tinggi (40 ± 2 °C) untuk mengetahui kestabilannya akibat pengaruh suhu. Pada penyimpanan suhu kamar dan suhu dingin pH gel transfersom relatif stabil sedangkan pada penyimpanan suhu panas pH sediaan cenderung naik. Pada minggu ke-12 gel transfersom yang disimpan pada suhu kamar mengalami sedikit penurunan pH nya menjadi 5,72 dan pada suhu dingin menjadi 5,79 sedangkan pada suhu tinggi pH sediaan gel menjadi 6,29 dari pH awal 5,88. Terjadinya kenaikan pH diduga akibat NaOH yang terlepas dari matriks gel karbomer, namun perubahan pH tersebut masih dapat diterima sebab masih berada dalam rentang pH yang aman untuk kulit.

Pada gel non transfersom terjadi penurunan pH pada sediaan yang disimpan dalam suhu kamar dan suhu dingin, hanya saja penurunan pada suhu kamar lebih besar dibandingkan suhu dingin. Pada minggu ke-12 penyimpanan suhu kamar menjadi 5,68 sedangkan pada suhu dingin menjadi 5,76. Seperti halnya sediaan gel transfersom, gel non transfersom juga mengalami peningkatan pH pada penyimpanan suhu panas dimana nilai pH menjadi 6,2 dari pH awal 5,85. Pada metode *cycling test* gel transfersom terjadi perubahan pH menjadi 5,96 sedangkan gel non transfersom menjadi 6,02. Pada hari ke 12 terjadi perubahan warna menjadi kuning kecokelatan dan tidak terjadi sineresis, tetapi bau khas rutin sedikit berkurang. Perubahan pH gel transfersom dan non transfersom dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2.

Uji penetrasi *in-vitro*. Penetrasi rutin selama 12 jam dari sediaan gel transfersom dan non transfersom secara berturut-turut adalah $1463,86 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan $979,41 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Berdasarkan hasil tersebut, jumlah rutin terpenetrasi yang paling besar adalah pada sediaan gel yang mengandung transfersom rutin. Hal ini disebabkan karena bentuk dan komponen nanovesikel transfersom membantu proses penetrasi rutin melewati lapisan stratum korneum dimana transfersom sendiri merupakan vesikel yang elastis sehingga dapat melewati celah yang ukurannya lebih kecil dari ukuran vesikel itu sendiri⁽¹⁴⁾. Berdasarkan jumlah kumulatif rutin yang terpenetrasi dari masing-masing sediaan, persentase rutin terpenetrasi dari sediaan gel transfersom dan gel non transfersom berturut-turut adalah 14,33% dan 9,51%. Jumlah rutin yang terpenetrasi dan nilai *fluks* dapat dilihat pada Tabel 3, kurva jumlah obat yang terpenetrasi dan kurva



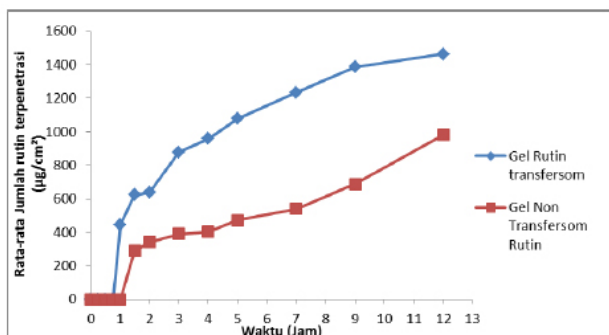
Gambar 1. Stabilitas pH gel transfersom pada berbagai suhu.



Gambar 2. Stabilitas pH gel non transfersom pada berbagai suhu

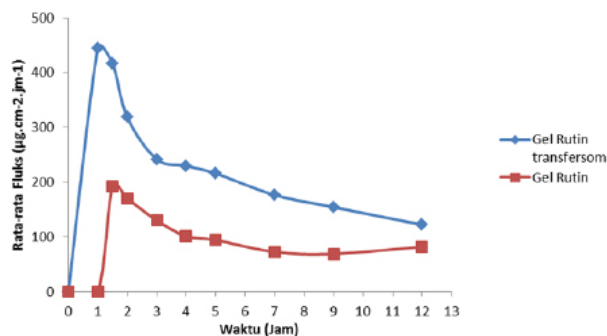
Tabel 3. Hasil jumlah kumulatif rutin terpenetrasi dan fluks dari sediaan gel transfersom rutin dan non transfersom rutin

Sediaan	Jumlah kumulatif rutin terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$)
Gel Transfersom rutin	1463,864 ± 11,606	85,113 ± 2,06
Gel Non Transfersom Rutin	979,471 ± 88,06	70,048 ± 3,26



Gambar 3. Hasil jumlah kumulatif rutin terpenetrasi dari sediaan gel rutin dan gel transfersom rutin

Keterangan : Gel transfersom rutin (0,8 gram gel yang mengandung 16 mg rutin dalam suspensi transfersom), Gel non transfersom rutin (0,8 gram gel yang mengandung 16 mg rutin).



Gambar 4. Fluks sediaan gel transfersom dan gel non-transfersom rutin

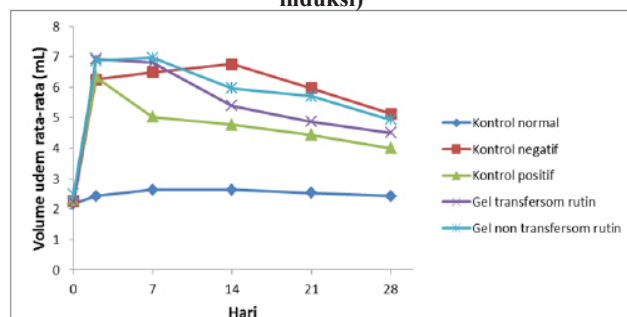
Keterangan : Gel transfersom rutin (0,8 gram gel yang mengandung 16 mg rutin dalam suspensi transfersom), Gel non-transfersom rutin (0,8 gram gel yang mengandung 16 mg rutin)

fluks dapat dilihat pada Gambar 3 dan 4.

Uji Aktivitas Anti Arthritis Reumatoid. Perlakuan dengan pemberian gel dilakukan 1 hari setelah induksi yaitu pada hari ke-2 hingga ke-28. Pengukuran telapak kaki tikus dilakukan pada hari ke-1 sebelum induksi, hari ke-2, hari ke-7, hari ke-14, hari ke-21 dan hari ke-28 setelah induksi. Pengukuran hari ke-2 bertujuan untuk mengetahui udem awal yang terbentuk akibat induksi, kemudian pengukuran selanjutnya bertujuan untuk mengetahui perubahan udem akibat efek perlakuan. Dari pengukuran ini dapat diketahui ada atau tidaknya perbedaan antar kelompok. Persentase penghambatan udem dapat diketahui dari volume udem rata-rata kontrol positif, kontrol negatif, gel transfersom dan gel non-transfersom dengan membandingkan terhadap volume udem rata-rata pada hari ke-2. Grafik volume udem dapat dilihat pada Gambar 5.

Persen penghambatan udem diukur untuk mengetahui kemampuan antiarthritis dari masing-masing kelompok perlakuan. Persentase penghambatan udem diperoleh dengan membandingkan hasil antara selisih volume udem setelah pengobatan dengan

Gambar 5. Grafik volume udem rata-rata pada hari ke-1 (sebelum induksi) dan hari ke-2, 7, 14, 21, dan 28 (setelah induksi)



Keterangan : Kontrol normal (0,8 g basis gel), Kontrol negatif (0,8 g basis gel), Kontrol positif (0,8 g gel natrium diklofenak), Gel transfersom rutin (0,8 gram gel yang mengandung 16 mg rutin dalam suspensi transfersom), Gel non-transfersom rutin (0,8 gram gel yang mengandung 16 mg rutin).

Tabel 4. Persentase penghambatan udem pada tiap kelompok perlakuan

Perlakuan	Persentase Penghambatan Udem (%)			
	Hari-7	Hari-14	Hari-21	Hari-28
Kontrol Positif	32,26	38,71	47,15	57,82
Kontrol Negatif	-5,51	-11,9	7,26	27,34
Gel Transfersom Rutin	3,15	37,05	50,12	57,82
Gel Non Transfersom Rutin	-2,36	21,27	27,42	45,63

Keterangan : Kontrol normal (0,8 g basis gel), Kontrol negatif (0,8 g basis gel), Kontrol positif (0,8 g gel natrium diklofenak), Gel transfersom rutin (0,8 gram gel yang mengandung 16 mg rutin dalam suspensi transfersom), Gel non transfersom rutin (0,8 gram gel yang mengandung 16 mg rutin).

volume udem sebelum pengobatan. Hasil persentase penghambatan udem dapat dilihat pada Tabel 4.

Pada hari ke-7 kontrol positif sudah menunjukkan persentase penghambatan udem yang signifikan sedangkan kelompok gel transfersom menunjukkan persentase penghambatan yang masih rendah. Kelompok kontrol negatif dan gel non transfersom menunjukkan persen penghambatan yang negatif yang berarti volume udem malah semakin bertambah. Data persentase penghambatan pada hari ke-7 menunjukkan bahwa gel transfersom dan gel kontrol positif sudah mampu bekerja menghambat reaksi udem sedangkan gel non transfersom dan kontrol negatif belum bisa bekerja.

Hari ke-14 gel transfersom sudah mampu menghambat udem secara signifikan hampir sama dengan kontrol positif dan untuk gel non transfersom sudah mampu bekerja walaupun persentasenya masih dibawah gel transfersom. Untuk kontrol negatif belum menunjukkan persentase penghambatan yang positif, ditunjukan nilai persentase penghambatan yang masih negatif bahkan lebih besar dibandingkan hari ke-7.

Hari ke-21 dan ke-28 semua kelompok sudah terjadi penurunan udem ditunjukan dengan tidak ada hasil persentase yang bernilai negatif. Penghambatan udem gel transfersom hampir sama dengan kontrol positif, tetapi untuk gel non transfersom penghambatan udem lebih rendah dibandingkan dua kelompok tersebut, diikuti dengan kelompok kontrol negatif dengan penghambatan udem yang paling rendah. Dapat disimpulkan bahwa gel transfersom memiliki efek yang hampir sama dengan kontrol positif dalam menghambat udem tetapi awal kerja penghambatannya lebih cepat untuk kontrol positif, sedangkan gel non transfersom efek penghambatannya lebih rendah dibandingkan gel transfersom dan juga waktu yang dibutuhkan untuk mulai bekerja lebih lama dibandingkan gel transfersom.

SIMPULAN

Hasil uji stabilitas fisik sediaan gel transfersom dan gel non transfersom pada suhu dingin dan kamar menunjukkan kestabilan selama 3 bulan sedangkan pada suhu tinggi tidak stabil dengan parameter organoleptis yang berubah dan perubahan pH menjadi basa. Hasil uji penetrasi *in-vitro* menunjukkan penetrasi rutin dari sediaan gel transfersom lebih besar dibandingkan sediaan gel non transfersom. Persentase obat yang terpenetrasi dari sediaan gel transfersom sebesar 14,33% sedangkan untuk gel non transfersom sebesar 9,51%. Hasil uji penghambatan udem pada artritis reumatoid menunjukkan gel transfersom rutin lebih efektif menurunkan udem dibandingkan gel non transfersom.

DAFTAR PUSTAKA

- Zielinska D, Nowak D.S, Zielinski H. Determination of The antioxidant activity of rutin and its contribution to the antioxidant capacity of diversified Buckwheat origin material by updated analytical strategies. Polish Journal of Food and Nutrition Sciences. 2010.40(4):315-21.
- Mauludin R, Muller RH, Keck CM. Kinetic solubility and dissolution velocity of rutin nanocrystals. European Journal of Pharmaceutical Science. 2008.36:502-10.
- Shimoi K, Yoshizumi K, Kido T, Usui Y, Yumoto T. Absorption and urinary excretion of quercetin, rutin and α -G-Rutin, a water soluble flavonoid in rats. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2003. (51):2785-89.
- Walve JR, Bakliwal SR, Rane BR, Pawar SP. Transfersomes: a surrogated carrier for transdermal drug delivery system. International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology. 2011.2(1).
- Choy E, Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthrititis. The New England Journal of Medicine. 2012.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 6th ed. United States of America: W.B Saunders Company. 1997.
- Mishra NK, GS. Biswal, KA Chowadry, Mishra G. Arthritic activity of tribulus terrestris studied in Freund adjuvant induced arthritic rats. Journal Pharmacy Education. 2013.4(1).
- Hadian Z, Sahari M, Moghimi HR, Barzegar M. Formulation, characterization and optimization of liposome containing eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids; a Methodology Approach. International Journal of Pharmaceutical Research. 2014.13(2):393-404.
- Taurozzi JS, Hackley VA, Wiesner MR. Protocol for preparation nanoparticle dispersion from powdered material using ultrasonic disruption. United State of America: National Institute for Standard and

- Technology. 2010.
10. Bian S, Min-Koo C, Hongxia L, Zheng J. Deformable liposome for topical skin delivery of arbutin. *Journal Korea Pharmaceutical Science*. 2006.36(5):299-304.
 11. Gupta PN, Mishra V, Rawat A, Dubey P, Mahor S, Jain S, Chatterji DP, Vyas SP. Non-invasive vaccine delivery in transfersomes, niosomes and liposomes: a Comparative Study. *International Journal of Pharmaceutic*.2005.293:73-82.
 12. Guardia T, Rotelli A, Americo OJ, Pelzer L. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids: Effect of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *IL Farmaco*.2001.56:683-7.
 13. Dhiman A, Singh D. Development. Characterization & in vitro skin permeation of ruin ethosomes as a novel vesicular carrier. *International Journal of Biomedich Research*. 2013.10(4).
 14. Chirag P, Tyagi S, Pinkesh P, Kumar U, Jaimin P, Bharat C. Transfersomes: A novel technique for transdermal drug delivery. *Pharmatutor Edulabs*. 2011.
 15. Nanocomposix. Zeta Potential Analysis of Nanoparticle: San Diego. 2012.