

**KARAKTERISTIK SISTEM NIOSOM DENGAN VARIASI
KONSENTRASI SPAN 60 SEBAGAI SURFAKTAN
MENGUNAKAN KUERSETIN
SEBAGAI MODEL OBAT**

SKRIPSI

Oleh:

NOVENDA ANDEN BIMALA

NIM. 13670024



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK
IBRAHIM MALANG
2017**

**KARAKTERISTIK SISTEM NIOSOM DENGAN VARIASI
KONSENTRASI SPAN 60 SEBAGAI SURFAKTAN
MENGUNAKAN KUERSETIN
SEBAGAI MODEL OBAT**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan

Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang

**Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam Memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi (S.Farm)**

OLEH:

NOVENDA ANDEN BIMALA

NIM. 13670024

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2017**

**KARAKTERISTIK SISTEM NIOSOM DENGAN VARIASI
KONSENTRASI SPAN 60 SEBAGAI SURFAKTAN
MENGUNAKAN KUERSETIN
SEBAGAI MODEL OBAT**

SKRIPSI

Oleh:

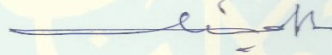
NOVENDA ANDEN BIMALA

NIM. 13670024

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal 05 Desember 2017

Pembimbing I



Weka Sidha Bhagawan M.Farm., Apt

NIDT.19881124 20160801 1 085

Pembimbing II



Dewi Sinta Megawati M.Sc

NIDT. 19840116 20170101 2 125

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Roihatul Mutiah, M.Kes., Apt

NIP. 19800203 200912 2 003

**KARAKTERISTIK SISTEM NIOSOM DENGAN VARIASI
KONSENTRASI SPAN 60 SEBAGAI SURFAKTAN
MENGUNAKAN KUERSETIN
SEBAGAI MODEL OBAT**

SKRIPSI

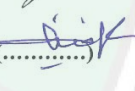
Oleh:
NOVENDA ANDEN BIMALA
NIM. 13670024

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Tanggal: 05 Desember 2017

Ketua Penguji : Dewi Sinta Megawati M.Sc (.....) 
NIDT. 19840116 20170101 2 125

Anggota Penguji : 1. Rahmi Annisa, M.Farm., Apt (.....) 
NIDT. 19890416 2017010 2 123

2. Begum Fauziyah, S.Si, M.Farm (.....) 
NIP. 19830628 200912 2 004

3. Weka Sidha Bhagawan, M.Farm., Apt (.....) 
NIDT. 19881124 20160801 1 085

Mengesahkan,

Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Rohatul Mu'tiah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

HALAMAN PERSEMBAHAN



Dengan menyebut Asma-Mu yang Agung, syukurku akan
segalakarunia-Mu, serta shalawat serta salam kepada Muhammad
SAW kekasih-Mu,

Ya Allah, semoga setiap langkahku selalu Engkau ridhoi dengan
segala rahmat-Mu

Karya ini saya persembahkan kepada semua pihak yang telah
membantu dalam menyelesaikan karya ini

1. Bapak Suki, S.E dan Ibu Siti Chadariyah, orang tua hebat yang
selalu menyayangi dan mengasihiku dalam setiap langkah
hidupku.
2. Kedua saudaraku Yoan Kharisma Bunga dan Thariq Adzanta yang
selalu mendukungku
3. Kepada Hisyam yang telah memberikan dukungan serta motivasi
kepada saya hingga terselesaikan skripsi ini.
4. Dosen Pembimbing yang telah membimbing dalam pengerjaan
skripsi, Teman, rekan dan Sahabatku UIN Malang, khususnya
teman-teman jurusan Farmasi 2013,
5. Atiza Fajrin Maulidiya, Zahra Nadhati, Khurota Ayunin, Alfi
Nur, Sinta, Mariatik Cahyani, Atiqah, Yolanda, Fina Rahma,
Dyah, Trian Sidha, Nisain Kamalla yang telah memberi berbagai
ide dalam pengerjaan skripsi ini,

Kepada setiap orang yang telah membantu

Terima kasih.

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Novenda Anden Bimala
NIM : 13670024
Jurusan : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan
Judul : Karakteristik Sistem Niosom dengan Variasi Konsentrasi
Span 60 sebagai Surfaktan Menggunakan Kuersetin sebagai
Model Obat

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 21 Desember 2017

Yang membuat pernyataan,



Novenda Anden Bimala

NIM. 13670024

MOTTO

**Jangan Mudah Berputus Asa Dan Menyerah
Sebelum Melakukan Usaha Yang Maksimal,
Karena Allah Tidak Akan Membiarkan
Manusia Yang Telah Berusaha Dalam Kesulitan
Terus Menerus.**

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا لَا تَتَوَلَّوْا قَوْمًا غَضِبَ اللَّهُ عَلَيْهِمْ قَدْ يَئْسُوا
مِنَ الْآخِرَةِ كَمَا يَئِسَ الْكُفَّارُ مِنْ أَصْحَابِ الْقُبُورِ ۝ ١٣

*Hai orang-orang yang beriman, janganlah kamu
jadikan penolongmu kaum yang dimurkai Allah.
Sesungguhnya mereka telah putus asa terhadap negeri
akhirat sebagaimana orang-orang kafir yang telah
berada dalam kubur berputus asa.*

(Q.S. Al-Mumtahanah: 13)

KATA PENGANTAR



Segala puji bagi Allah SWT, karena atas rahmat, hidayah serta karuniaNya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Karakteristik Sistem Niosom Dengan Variasi Konsentrasi Span 60 Sebagai Surfaktan Menggunakan Kuersetin Sebagai Model Obat”** dengan sebaik-baiknya sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada program studi Farmasi jenjang Strata-1 Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Shalawat serta salam semoga senantiasa Allah limpahkan kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat dan ahlinya yang telah membimbing umat menuju kebahagiaan dunia dan akhirat.

Penulis menyadari adanya banyak keterbatasan yang penulis miliki, sehingga ada banyak pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materiil dalam menyelesaikan skripsi ini. Maka dari itu dengan segenap kerendahan hati patutlah penulis menyampaikan doa dan mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Abd. Haris. M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Bapak Bambang Pardjianto, Sp. B., Sp.BP-RE (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan, UIN Maliki Malang.

3. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes, Apt, selaku Ketua Jurusan Farmasi, UIN Maliki Malang.
4. Bapak Weka Sidha Bhagawan M.Farm., Apt dan Ibu Sinta Megawati M.Sc selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, motivasi, mengarahkan, serta memberi saran, kemudahan dan kepercayaan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi.
5. Ibu Begum Fauziah S.Si., M.Farm selaku dosen wali sekaligus Pembimbing Agama yang telah membimbing, menasihati, dan memberikan saran ketika penulis mengalami kesulitan dalam proses perkuliahan dari semester awal hingga semester akhir.
6. Ibu Rahmi Annisa, M.Farm., Apt selaku Penguji Utama yang bersedia menguji dan memberikan arahan kepada saya.
7. Para Dosen Pengajar di Jurusan Farmasi yang telah memberikan bimbingan dan membagi ilmunya kepada penulis selama berada di UIN Maliki Malang.
8. Teman-teman Farmasi angkatan 2013 khususnya teman seperjuangan transdermal (Atiza, Yolanda, Fina, Alfi, Ayunin, Zahra, Caca, Sinta) yang telah berbagi kebersamaannya dalam senang maupun susah, sehingga tetap terjaga persaudaraan dan solidaritas kita.
9. Sahabat serta teman-teman Farmasi angkatan 2013 (Golfy) yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas segala bantuannya kepada penulis.

10. Untuk segenap keluarga besar dan kerabat penulis. Terima kasih atas dukungan moral maupun spiritual sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan. Terimakasih juga senantiasa mendoakan, membimbing dan memberi dukungan dalam segala bentuk yang tak mungkin terbalaskan.

Penulis menyadari adanya kekurangan dan keterbatasan penulis dalam penelitian ini. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan penelitian ini. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini menjadi khazanah kepustakaan baru yang akan memberikan manfaat bagi semua pihak. Amin YaRabbalAlamin.

Malang, 21 Desember 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN	
MOTTO	
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
ABSTRAK.....	xi
ABSTRACT.....	xii
مستخلص البحث.....	iiiix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2 Manfaat Praktis.....	6
1.5 Batasan Masalah.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Pemanfaatan Tumbuhan sebagai Obat dalam Perspektif Islam.....	7
2.2 Kulit.....	9
2.2.1 Definisi.....	9
2.2.2 Struktur Kulit.....	9
2.2.2.1 Epidermis.....	10
2.2.2.2 Dermis.....	11
2.2.2.3 Subkutan.....	12
2.2.3 Fungsi Kulit.....	12
2.2.3.1 Proteksi.....	12
2.2.3.2 Termoregulasi.....	12
2.2.3.3 Persepsi Sensoris.....	13

2.2.3.4 Absorpsi.....	13
2.2.3.5 Fungsi Ekskresi	13
2.2.3.6 Fungsi Pembentukan Pigmen	13
2.2.3.7 Fungsi Keratinisasi.....	14
2.2.3.8 Fungsi Produksi Vitamin D	14
2.2.4 Absorpsi Perkulutan.....	14
2.2.4.1 Peningkatan Penetrasi Perkulutan.....	16
2.2.4.2 Keuntungan Penghantaran Obat Secara Transdermal ..	18
2.3 Kuersetin.....	19
2.3.1 Tinjauan Farmakologi.....	20
2.3.2 Tinjauan Farmakokinetik	20
2.4 Niosom.....	21
2.4.1 Definisi Niosom.....	21
2.4.2 Struktur Niosom	22
2.4.3 Keuntungan Niosom	23
2.4.4 Komponen Penyusun Niosom	24
2.4.5 Metode Pembuatan Niosom	27
2.4.6 Karakteristik Niosom.....	30
2.4.7 Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap ukuran vesikel Dan efisiensi penjejakan	31
2.4.8 Bahan Pembentuk Niosom.....	32
2.4.8.1 Span 60.....	32
2.4.8.2 Kolesterol.....	33
2.4.9 Klasifikasi Niosom	34
2.5 Spektrofotometri UV-Visible.....	35
2.6 SEM (<i>Scanning Electron Microscopy</i>).....	37
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	39
3.1 Skema Kerangka Konseptual.....	39
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	40
3.3 Hipotesis Penelitian	41
BAB IV METODE PENELITIAN	42
4.1 Rancangan Penelitian	42
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	42
4.3 Variabel Penelitian	42
4.3.1 Variabel bebas	42
4.3.2 Variabel terikat	43
4.4 Definisi Operasional.....	43
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	44
4.5.1 Alat Penelitian	44

4.5.2 Bahan Penelitian	44
4.6 Metode Penelitian	44
4.7 Tahapan Penelitian	46
4.7.1 Pembuatan Kurva Baku Kuersetin	46
4.7.1.1 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH 6.0	46
4.7.1.2 Pembuatan Larutan Baku Induk Kuersetin	46
4.7.1.3 Pembuatan Larutan Baku Kerja	46
4.7.1.4 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	47
4.7.1.5 Pembuatan Kurva Baku Kuersetin	47
4.7.2 Pembuatan Niosom Kuersetin	47
4.7.2.1 Rancangan Formulasi Niosom	47
4.7.2.2 Cara Pembuatan Formula Niosom	49
4.7.3 Karakteristik Niosom	51
4.7.3.1 Pengamatan Organoleptis	51
4.7.3.2 Pengukuran pH	51
4.7.3.3 Uji Morfologi dan Ukuran Partikel Niosom	51
4.7.3.4 Uji Efisiensi Penjerapan Niosom	52
4.8 Analisis Data	52
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	54
5.1 Penentuan Kurva Baku Kuersetin	54
5.1.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	54
5.1.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Kuersetin dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 6.0	55
5.2 Evaluasi Karakteristik Niosom	57
5.2.1 Pengamatan Organoleptis	58
5.2.2 Hasil Pengukuran pH Sistem Niosom	59
5.2.3 Pengamatan Morfologi Niosom	61
5.2.4 Penentuan Persen Efisiensi Penjerapan	64
5.3 Kajian islami terkait hasil penelitian	66
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	68
6.1 Kesimpulan	68
6.2 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	76

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Larutan baku kerja kuersetin	46
Tabel 4.2 Rancangan formulasi sistem niosom kuersetin.....	48
Tabel 4.3 Rancangan formulasi sistem niosom blanko	48
Tabel 5.1 Nilai serapan larutan baku kerja kuersetin dalam dapar fosfat salin pH 6,0.....	56
Tabel 5.2 Rancangan formulasi sistem niosom kuersetin.....	57
Tabel 5.3 Hasil pengukuran pH sistem niosom.....	59
Tabel 5.5 Hasil uji efisiensi penyerapan niosom.....	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur penampang kulit.....	9
Gambar 2.2 Struktur kimia kuersetin.....	19
Gambar 2.3 Struktur Niosom	23
Gambar 2.4 Molekul Surfaktan	25
Gambar 2.5 Rumus bangun Span 60	32
Gambar 2.6 Rumus bangun kolesterol.....	32
Gambar 2.7 Skematik Alat SEM.....	37
Gambar 4.1 Skema kerja tahapan penelitian.....	45
Gambar 4.2 Skema kerja pembuatan formula sistem niosom.....	50
Gambar 5.1 Spektra panjang gelombang maksimum kuersetin dari larutan baku kerja 10 ppm dalam larutan dapar fosfat salin pH 6,0 dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis	55
Gambar 5.2 Kurva baku kuersetin dalam dapar fosfat salin pH 6,0.....	56
Gambar 5.3 Histogram nilai pH sistem niosom formula I,II,dan III	60
Gambar 5.4 Hasil pengamatan morfologi niosom FI dengan SEM pada perbesaran 5000 kali	62
Gambar 5.5 Hasil pengamatan morfologi niosom FI dengan SEM pada perbesaran 25000 kali	62
Gambar 5.6 Hasil pengamatan morfologi niosom FII dengan SEM pada perbesaran 5000 kali	62
Gambar 5.7 Hasil pengamatan morfologi niosom FII dengan SEM pada perbesaran 25000 kali	62
Gambar 5.8 Hasil pengamatan morfologi niosom FIII dengan SEM pada perbesaran 5000 kali	63
Gambar 5.9 Hasil pengamatan morfologi niosom FIII dengan SEM pada perbesaran 25000 kali	63
Gambar 5.10 Histogram nilai Efisiensi Penjerapan Formula I,II, dan III.....	63

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Perhitungan Bahan Penyusun Niosom.....	76
Lampiran 2: Perhitungan Dapar pH 6,0.....	78
Lampiran 3: Perhitungan Larutan Baku Induk dan Larutan Baku Kerja Kuersetin	79
Lampiran 4: Hasil Uji Efisiensi Penjerapan Niosom.....	80
Lampiran 5: Dokumentasi Penelitian	81
Lampiran 6: Hasil Uji Statistik pH menggunakan <i>One Way</i> ANOVA	83
Lampiran 7: Hasil Uji Statistik Efisiensi Penjerapan menggunakan <i>One Way</i> ANOVA.....	87
Lampiran 8: FTIR Quercetin (Bahan dan Pustaka).....	91
Lampiran 9: <i>Certificate of Analysis</i> (COA) Span 60.....	93

DAFTAR SINGKATAN

BCS	: <i>Biopharmaceutical Classification System</i>
FF-TEM	: <i>Freeze Fracture Transmission Electron Microscopy</i>
HLB	: <i>Hydrophylic Lypophylic Balance</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LUV	: <i>Large Unilamellar Vesicle</i>
MLV	: <i>Multillamellar Vesicle</i>
PBS	: <i>Phospat Buffer Salin</i>
RPE	: <i>Reverse Phase Evaporation</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscopy</i>
SUV	: <i>Small Unilamellar Vesicle</i>
UV	: <i>Ultra Violet</i>

ABSTRAK

Bimala, Novenda Anden. 2017. Karakteristik Sistem Niosom dengan Variasi Konsentrasi Span 60 sebagai Surfaktan Menggunakan Kuersetin sebagai Model Obat. Skripsi, Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Weka Sidha Bhagawan M.Farm, Apt.; Pembimbing II: Begum Fauziyah, S.Si, M.Farm; Konsultan: Dewi Sinta Megawati, M.Sc.

Kata Kunci: Kuersetin, Span 60, sistem niosom, *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Kuersetin merupakan suatu senyawa flavonoid polifenol yang memiliki beberapa aktivitas farmakologi diantaranya berfungsi sebagai antioksidan, antikanker, antialergi, kardioprotektor, gastroprotektor, menurunkan tekanan darah serta dapat meningkatkan imunitas tubuh. Setiap penyakit pasti ada obatnya, maka kuersetin dapat dimanfaatkan sebagai obat karena terkandung banyak manfaat di dalamnya. Kuersetin termasuk senyawa golongan BCS kelas II yang mempunyai sifat kelarutan rendah dalam air sehingga menyebabkan keterbatasan dalam proses absorpsi, berpengaruh pada bioavailabilitasnya di dalam tubuh dan juga kemampuan penetrasinya melewati stratum korneum sangat rendah. Upaya yang dapat dilakukan untuk meningkatkan penetrasi obat melalui stratum korneum adalah dengan mengembangkan sistem penghantaran obat baru, yaitu niosom. Banyaknya manfaat yang terkandung dalam kuersetin merupakan bentuk tanda-tanda kekuasaan Allah SWT.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya pengaruh variasi konsentrasi Span 60 terhadap karakteristik sistem niosom kuersetin. Niosom dibuat dengan metode *Reverse Phase Evaporation* (RPE) dalam tiga formula F1, F2 dan F3 dengan meningkatkan konsentrasi Span 60 yaitu berturut-turut adalah 6%, 8,74% dan 10%. Niosom yang dihasilkan dikarakterisasi meliputi uji organoleptis (bau, warna dan konsistensi), uji pH, uji morfologi dan ukuran partikel menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) serta efisiensi penjerapan. Hasil dari uji organoleptis sistem niosom kuersetin yaitu memiliki tekstur yang lembut, warna kuning muda, konsistensi kental dan bau kuersetin. Uji pH didapat hasil pH F1 $6,0 \pm 0$, F2 $6,2 \pm 0$ dan F3 $6,06 \pm 0,12$. Hasil uji morfologi niosom berbentuk bulatan sedangkan ukuran partikel pada formula niosom F1, F2 dan F3 berturut-turut yaitu $1,544 \mu\text{m}$, $1,847 \mu\text{m}$ dan $2,560 \mu\text{m}$. Rata-rata dari hasil uji efisiensi penjerapan pada formula niosom F1, F2 dan F3 berturut-turut yaitu $97,52\% \pm 1,513$, $98,54\% \pm 1,242$ dan $99,66\% \pm 0,177$. Data hasil uji pH dan efisiensi penjerapan diuji statistik menggunakan *One Way ANOVA*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara sistem niosom F1, F2 dan F3 pada nilai pH dan efisiensi penjerapan.

ABSTRACT

Bimala, Novenda Anden. 2017. Characteristics of Niosome System with Variation Concentration of Span 60 as Surfactant Using Quercetin as Drug Model. Thesis, Department of Pharmacy Faculty of Medicine and Health Sciences, State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor I: Weka Sidha Bhagawan M.Farm, Apt.; Supervisor II: Begum Fauziyah, S.Si, M.Farm; Consultant: Dewi`Sinta Megawati, M.Sc.

Key Words: Quercetin, Span 60, Niosome System, Scanning Electron Microscopy (SEM)

Quercetin is a flavonoid polifenol compound owning some pharmacology activity functioned as antioxidants, anticancer, anti allergy, cardio protector, gastro protector, low down the blood pressure and increase body's immunity. The fact that every disease has its medicine, quercetin can be functioned as medicine due to its benefits. Classified as BCS II compound having the character of low solubility in water those it causes the limit of absorption process, influences its bioavailability inside the body and also its ability to penetrate through low stratum corneum. What can be done to increase the medicine penetration through stratum corneum is to develop the new delivery of medicine system, which is niosom. The massive benefit containing in quercetin is the signs of Allah SWT might.

The purpose of this research is to acknowledge the influence of Span 60 concentration variation to the character of niosome quercetin system. Niosome is made through Reverse Phase Evaporation (RPE) method in three formulas F1, F2, and F3 by improving the concentration of span 60 respectively are 6%, 8.74%, and 10%. The result of niosome is characterized by organoleptic (smell, color and consistency), pH test, morphology test and the size of particle by using Scanning Electron Microscopy (SEM) with absorbing efficiency. The result organileptic test of niosome quercetin system is owning soft texture, the colour is light yellow, thick and quercetin smell. The result of pH test are pH F1 $6,0 \pm 0$, F2 $6,2 \pm 0$ and F3 $6,06 \pm 0,12$. The result of niosome morphology test is circle shape while the particle size in the niosome formula F1, F2, and F3 respectively are $1,544 \mu\text{m}$, $1,847 \mu\text{m}$ and $2,560 \mu\text{m}$. The average of absorbing efficiency test result in niosome formula of F1, F2, and F3 respectively are $97,52\% \pm 1,513$, $98,54\% \pm 1,242$ and $99,66\% \pm 0,177$. The data of pH test result and absorbing efficiency statistically is tested by using One Way ANOVA. The result of this research shows that there are meaning difference between niosome system F1, F2, and F3 to the value of pH and absorbing efficiency.

مستخلص البحث

ببملا، نوفيندا أندن. ١٧. ٢. خصائص نظام نيوسوم مع اختلاف التركيز سبان ٦. كما سورفاكتانت باستخدام كيرسيتين كنموذج المخدرات. رسالة البحث، قسم الصيدلة كلية الطب والعلوم الصحية، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف الأول: ويكا سيدها بهاغوان، الماجستير، والمشرف الثاني: بيجوم فوزية، الماجستير، والمستشار: ديوي سينتا ميجاواتي، الماجستير.

الكلمات الرئيسية: كيرسيتين، سبان ٦، نظام نيوسوم، المسح الضوئي المجهر الإلكتروني (س ا م)

كيرسيتين هو مركب البوليفينول فلافونويد التي لديها العديد من الأنشطة الدوائية مثل مضادات الأكسدة، المضادة للسرطان، مضاد الأرجية، كارديوبروتكتور، غاستروبروتكتور، ولخفض ضغط الدم ويمكن أن تزيد مناعة الجسم. كل مرض هناك العلاج، ثم كيرسيتين يمكن أن تستخدم كدواء لأنه يحتوي على الفوائد فيه. كيرسيتين يشمل مركبات الدرجة الثانية التي لها ذوبان منخفضة في الماء مما تسبب في قيود في عملية الامتصاص، مما يؤثر على التوافر البيولوجي في الجسم، وكذلك قدرتها على اختراق الطبقة القرنية منخفضة جدا. والجهود التي يمكن بذلها لزيادة اختراق الدواء من خلال الطبقة القرنية هو تطوير نظام جديد في تسليم الدواء، وهو النيوسوم. ووجود الفوائد الواردة في كيرسيتين هو من قدرة الله تعالى.

وكان الغرض من هذه الدراسة هو لمعرفة وجود تأثير بتباين تركيز سبان ٦ على خصائص نظام كيورسيتين نيوسوم. يصنع نيوسوم بواسطة طريقة التبخر العكسي (رف ا) في ثلاثة صيغ ف ١، ف ٢، ف ٣ من خلال زيادة تركيز سبان ٦ الذي هو ٦٪، ٨,74٪، ١٠٪ على التوالي. وقد تميزت نيوسوميس الناتجة بالاختبارات الحسية (رائحة واللون والاتساق)، واختبار الرقم الهيدروجيني، والاختبار المورفولوجي وحجم الجسيمات باستخدام المسح الضوئي المجهر الإلكتروني (س ا م) وكفاءة الامتزاز. نتائج اختبار الحسية من نظام كيرسيتين نيوسوم التي لديها نسيج ناعم، لون أصفر فاتح، الاتساق سميكة ورائحة كيرسيتين. نتائج اختبار الرقم الهيدروجيني التي تم الحصول عليها الرقم الهيدروجيني ف ١، ف ٢، ف ٣، نتيجة اختبار التشكل نوسوكم هو شكل كروي وأما حجم الجسيمات في الصيغة نيوسوم ف ١، ف ٢، ف ٣، ٦، ٦ هي ١,544 ميكرون، ١,٨٤٧ ميكرون ٢,560 ميكرون على التوالي. متوسط نتائج اختبار كفاءة امتصاص الصيغة الصيغة ف ١، ف ٢، ف ٣ هي ٩٧,52٪، ٩٨,54٪ و ٩٩,66٪ على التوالي. تم اختبار البيانات على نتائج اختبار الرقم الهيدروجيني وكفاءة الفعالية إحصائيا باستخدام طريقة واحدة. وأظهرت النتائج وجود فرق معنوي بين نظام نيوسوم ف ١، ف ٢، ف ٣ عند قيمة الرقم الهيدروجيني وكفاءة الامتزاز.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perkembangan yang cepat dari lingkungan yang cepat harus diimbangi oleh perkembangan yang cepat pula dari individu warganya. Untuk itu setiap individu manusia dituntut untuk belajar. Individu warga masyarakat yang banyak belajar akan mempercepat perkembangan masyarakatnya, perkembangan masyarakat yang cepat menuntut warga masyarakat belajar lebih banyak lebih intensif.

Sejalan dengan itu, Al-Qur'an menjelaskan tentang pentingnya tanggung jawab intelektual dalam melakukan berbagai kegiatan. Dalam kaitan ini, Al-Qur'an menganjurkan manusia untuk belajar dalam arti seluas-luasnya hingga akhir hayat, mengharuskan seseorang agar bekerja keras dengan dukungan ilmu pengetahuan, keahlian dan keterampilan yang dimiliki (Shihab, 2007). Seperti halnya yang terdapat pada surat Al-Alaq ayat 1-5 disamping sebagai ayat pertama juga sebagai penobatan Muhammad SAW sebagai Rasulullah atau utusan Allah kepada seluruh umat manusia untuk menyampaikan risalah-Nya.

أَقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ١ خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ٢ اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ٣ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ٤ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ٥

Artinya: “*Bacalah dengan (menyebut) nama Tuhanmu yang Menciptakan (1), Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah (2). Bacalah, dan Tuhanmulah yang Maha Pemurah (3), Yang mengajar (manusia) dengan perantaran kalam*

(4), *Dia mengajar kepada manusia apa yang tidak diketahuinya* (5)”. (Q.S Al-Alaq/96:1-5)

Surat Al-Alaq ayat 1-5, menerangkan bahwa Allah menciptakan manusia dari benda yang hina dan memuliakannya dengan mengajar, membaca, menulis dan memberinya pengetahuan. Dengan kata lain, bahwa manusia mulia di hadapan Allah SWT apabila memiliki pengetahuan, dan pengetahuan bisa dimiliki dengan jalan belajar. Allah menyuruh manusia untuk belajar dan berfikir. *Iqra* yang berarti bacalah adalah sebagai simbol pentingnya pendidikan bagi umat Islam karena pendidikan merupakan masalah hidup yang mewarnai kehidupan manusia dan mengharuskan untuk mencarinya yang tidak terbatas pada usia, tempat, jarak, waktu dan keadaan.

Di dalam *iqra'* terkandung makna yang tinggi karena tidak harus dipahami sebagai sekedar perintah “membaca” saja. Tetapi lebih dari itu, *iqra'* mempunyai makna membaca asma dan kemuliaan Allah, membaca teknologi genetika, membaca teknologi komunikasi dan membaca segala yang belum terbaca (Thoha, 1996). Istilah-istilah (dalam Al-Qur'an), seperti *yaddabbaru*, *yatadabbaru*, *ta'qilun* dan *tafakkur* merupakan anjuran-anjuran untuk mempelajari, mendalami, menerangkan dan mengambil kesimpulan dalam memahami Al-Qur'an (agama), alam semesta dan diri manusia sendiri yang semuanya bertujuan untuk lebih meningkatkan keimanan dan ketaqwaan kepada Allah SWT (Bastaman, 2001). Berdasarkan keterangan ayat di atas, kuersetin digunakan sebagai bentuk upaya berpikir manusia guna memanfaatkan ciptaanNya, menjadi sesuatu yang bermanfaat, yaitu sebagai model obat dari formulasi sistem niosom.

Kuersetin merupakan suatu senyawa flavonoid polifenol yang menarik untuk diteliti karena mempunyai beberapa aktivitas farmakologi (Zhu, *et al.*, 2007). Kuersetin berfungsi sebagai antioksidan, antikanker, antialergi, kardioprotektor, gastroprotektor, menurunkan tekanan darah serta dapat meningkatkan imunitas tubuh (Kelly and Sorkness, 2005). Disamping mempunyai beragam aktivitas farmakologi, kuersetin mempunyai kelemahan dari sifat fisikokimianya yaitu merupakan senyawa golongan BCS kelas II yang mempunyai sifat kelarutannya rendah dalam air dan permeabilitas tinggi, sehingga perlu adanya suatu formulasi yang dapat meningkatkan bioavailibilitasnya agar mencapai efek terapeutik yang diinginkan (Lide, 1997).

Dari pernyataan di atas, dapat diketahui adanya suatu permasalahan yang umum dari kuersetin yakni kelarutan yang rendah dalam air, yang merupakan faktor kunci dalam membatasi bioavailibilitasnya. Upaya untuk meningkatkan bioavailibilitas adalah dengan membuat sediaan transdermal. Penelitian yang berkembang saat ini menawarkan beberapa sistem yang dapat menghantarkan obat melalui kulit dikarenakan masalah yang sering timbul pada sediaan kosmetik bahan alam terkait stabilitas dan kemampuannya dalam berpenetrasi ke dalam lapisan kulit. Penggunaan sistem pembawa (*carrier*) adalah salah satu strategi untuk meningkatkan penetrasi senyawa melalui stratum korneum. Stratum korneum adalah lapisan kulit yang paling luar dan terdiri atas beberapa lapisan sel-sel gepeng yang mati, tidak berinti dan protoplasmanya telah berubah menjadi keratin (zat tanduk) (Djuanda, 2003). Teknologi sistem pembawa (*carrier*) juga disebut sebagai nanoteknologi jika partikel berukuran nano. Salah satu sistem

pembawa (*carrier*) yang berukuran nano dan dapat meningkatkan penetrasi melalui stratum korneum adalah niosom.

Niosom adalah sistem vesikel yang dapat digunakan sebagai pembawa obat lipofilik, hidrofilik dan amfifilik. Niosom memiliki bentukan vesikel dengan struktur bilayer baik unilamellar maupun multilamellar yang tersusun dari surfaktan nonionik dan kolesterol. Niosom saat ini dilaporkan dapat meningkatkan stabilitas obat, dan meningkatkan penetrasi dari senyawa yang terperap melintasi kulit (Manosroi, *et al.*, 2003, Gregoriadis, 2007, Arora, 2007). Niosom sebagai pembawa bahan kosmetik memiliki keuntungan karena surfaktan nonionik yang digunakan pada sistem niosom merupakan vesikel yang menyelubungi bahan obat sehingga bahan obat lebih mudah menembus membran lipid bilayer. Selain itu, sistem ini juga dapat memperkecil ukuran partikel sehingga jumlah bahan obat yang kontak dengan stratum korneum besar (Hapsari.M, dkk., 2012).

Komponen utama pembentuk niosom yaitu surfaktan nonionik dan kolesterol. Kemampuan surfaktan dalam membentuk vesikel tergantung pada nilai HLB (*Hydrophylic Lypophylic Balance*). Surfaktan dengan nilai HLB (*Hydrophylic Lypophylic Balance*) antara 4 dan 8 sesuai untuk pembentukan vesikel (Mozafari, 2007). Sorbitan monostearat atau Span 60 merupakan salah satu surfaktan nonionik yang sering digunakan sebagai penyusun niosom. Span 60 memiliki nilai HLB (*Hydrophylic Lypophylic Balance*) 4,7. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Rahman, dkk. (2011), menunjukkan bahwa penyerapan terbaik dari tiga jenis sorbitan yang digunakan (Span 20, span 60 dan span 80) dalam pembuatan niosom diperlihatkan oleh span 60, dimana span 60 memiliki nilai

temperature transisi (TC) yang lebih tinggi sehingga tingkat penjerapannya lebih baik (Chandu, *et al.*, 2012). Kolesterol dalam pembuatan niosom digunakan untuk mencegah kebocoran dari vesikel dengan cara mengisi barisan molekul lipid ganda yang terbentuk pada vesikel (Rahman, dkk., 2011). Oleh karena itu, pada penelitian ini dipilih surfaktan nonionik yaitu span 60 dengan berbagai konsentrasi dan juga penambahan kolesterol.

Berdasarkan uraian di atas, maka akan dibuat formulasi niosom yang mengandung senyawa aktif kuersetin dengan berbagai konsentrasi surfaktan nonionik span 60, selain itu sediaan niosom ini nanti akan diuji karakteristiknya meliputi uji organoleptis, uji pH, uji morfologi dan ukuran partikel serta efisiensi penjerapan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana karakteristik sistem niosom kuersetin dengan variasi konsentrasi Span 60 (6%, 8,74%, 10%) terhadap organoleptis, pH, morfologi dan ukuran partikel serta efisiensi penjerapan?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui karakteristik sistem niosom kuersetin dengan menggunakan variasi konsentrasi Span 60 (6%, 8,74%, 10%) terhadap organoleptis, pH, morfologi dan ukuran partikel serta efisiensi penjerapan.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini terbagi menjadi dua, yaitu manfaat secara teoritis dan manfaat secara praktis

1.4.1 Manfaat Teoritis

Secara teoritis, hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi atau masukan bagi perkembangan ilmu farmasi dan menambah kajian ilmu farmasi khususnya bidang teknologi formulasi untuk membuat sediaan niosom dengan bahan aktif kuersetin

1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis, hasil dari penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh pihak peneliti dan lainnya yang berminat di bidang penelitian yang sama sebagai dasar untuk melakukan penelitian lanjutan tentang niosom yang mengandung kuersetin yang dapat digunakan sebagai bahan aktif dalam sediaan kosmetik.

1.5 Batasan Masalah

1. Model obat yang digunakan adalah standar kuersetin
2. Surfaktan yang digunakan adalah span 60 dengan variasi konsentrasi yaitu 6%, 8,74% dan 10%
3. Sediaan niosom yang dihasilkan akan diuji karakteristiknya meliputi organoleptis, pH, morfologi dan ukuran partikel serta efisiensi penjerapan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pengobatan dalam Perspektif Islam

Menjaga kesehatan lebih baik daripada mengobati. Oleh karena itu, Nabi Muhammad s.a.w., mengajarkan pada umatnya untuk selalu menjaga kesehatan. Hal ini tidak lepas dari wahyu Allah SWT yang menurunkan penyakit beserta obatnya. Sebagaimana hadist shahih yang diriwayatkan oleh Imam Muslim dari jabir bin Abdillah, dia berkata bahwa Nabi Muhammad SAW bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ الدَّوَاءُ الدَّاءَ، بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya: *“Setiap penyakit pasti ada obatnya, bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Subhanahu wa Ta’ala.”* (HR. Imam Muslim).

Dari ayat tersebut membuktikan bahwa betapa Maha pengasih dan Maha besar Allah telah memberikan obat atas segala macam penyakit. Dan sudah seharusnya kita bersyukur atas rahmat dan karunia yang diberikan oleh Allah SWT. Hadist tersebut juga memberikan pelajaran agar kita selalu memiliki keyakinan tentang apapun penyakit yang kita derita pastilah ada obatnya. Di dalam Al-Qur’an telah dielaskan bahwa Allah memerintahkan kita berbuat baik kepada sesama, salah satunya dengan cara memberikan informasi atau mengeksplor manfaat tanaman kepada masyarakat sehingga dapat digunakan dengan maksimal. Sebagaimana Allah berfirman dalam surat Al-Qashahsh ayat 77:

وَأَتَّبِعْ فِيمَا ءَاتَاكَ اللَّهُ الدَّارَ الْآخِرَةَ وَلَا تَنْسَ نَصِيبَكَ مِنَ الدُّنْيَا وَأَحْسِنْ كَمَا أَحْسَنَ
 اللَّهُ إِلَيْكَ وَلَا تَبْغِ الْفُسَادَ فِي الْأَرْضِ إِنَّ اللَّهَ لَا يُحِبُّ الْمُفْسِدِينَ ٧٧

Artinya: “Dan carilah pada apa yang telah dianugerahkan Allah kepadamu (kebahagiaan) negeri akhirat, dan janganlah kamu melupakan bahagianmu dari (kenikmatan) duniawi dan berbuat baiklah (kepada orang lain) sebagaimana Allah telah berbuat baik, kepadamu, dan janganlah kamu berbuat kerusakan di (muka) bumi. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berbuat kerusakan (QS. Al-Qashahsh: 77).”

Al Qarni (2007) menyebutkan bahwa tafsir dari surat al-Qashahsh ayat 77 merupakan perintah berbuat baik kepada orang lain, dengan cara memberi manfaat dan pertolongan sebagaimana Allah telah berlaku baik kepadamu dengan memberimu karunia yang banyak. Larangan berniat membuat kerusakan melalui ucapan dan perbuatan dusta, zalim, melakukan kekejian dan kemungkaran.

Pemanfaatan bahan alam sebagai obat tradisional di Indonesia akhir-akhir ini meningkat, bahkan beberapa bahan alam telah diproduksi secara pabrikasi dalam skala besar. Penggunaan obat tradisional dinilai memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan dengan obat yang berasal dari bahan kimia. (Putri, 2010)

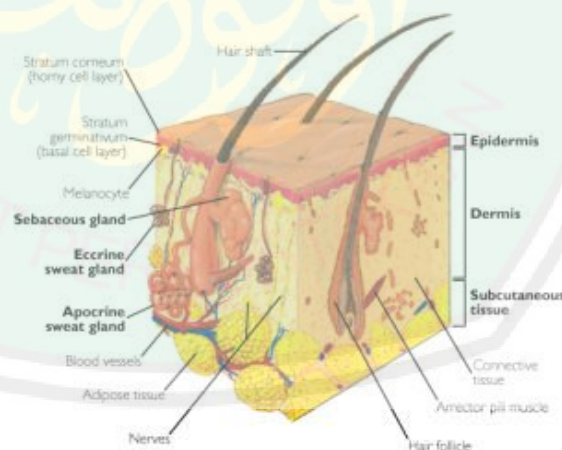
2.2 Kulit

2.2.1 Definisi

Kulit merupakan selimut yang menutupi permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dan berbagai macam gangguan dan rangsangan dari luar. Fungsi perlindungan terjadi melalui sejumlah mekanisme biologis, seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus-menerus, respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat, dan pembentukan melanin untuk melindungi kulit dari bahaya sinar ultraviolet matahari, sebagai peraba dan perasa, serta pertahanan terhadap tekanan dan infeksi dari luar. Luas permukaan kulit sekitar 2m² dengan berat 10kg jika dengan lemak atau 4kg jika tanpa lemak (Tranggono dan Latifah, 2007).

2.2.2 Struktur Kulit

Kulit memiliki beberapa lapisan. Lapisan terluar disebut epidermis, lapisan di bawah epidermis disebut dermis. Lapisan ini mengandung pembuluh darah, folikel rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebaceous.



Gambar 2.1 Struktur penampang kulit

[Sumber: Syarif, 2011]

2.2.2.1 Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang kira-kira memiliki ketebalan hingga 150 μm . Sel dari lapisan bawah akan menuju epidermis selama siklus hidup dan menjadi kulit mati pada korneum (Shailesh, 2008)

1. Stratum Basal

Merupakan lapisan paling dalam epidermis yang terdiri dari *dividing* dan *non-dividing* keratinosit yang melekat di bawah membrane oleh hemidesmosomes. Pada stratum basal terdapat melanin yang terakumulasi di melanosom. Melanin pigment memiliki proteksi terhadap radiasi UV.

2. Stratum Spinosum

Lapisan ini merupakan lapisan yang paling tebal dan dapat mencapai ketebalan hingga 0,2 mm dan terdiri dari 5-8 lapisan.

3. Stratum Granulosum

Stratum ini terdiri dari sel-sel pipih seperti kumparan, dan hanya terdapat 2-3 lapis yang sejajar dengan permukaan kulit. Dalam sitoplasma terdapat butir yang disebut *keratohiolin* yang merupakan fase dalam pembentukan keratin oleh karena banyaknya butir-butir granulosum

4. Stratum Korneum

Lapisan stratum korneum dari kulit adalah lapisan pelindung utama dan terdiri dari delapan sampai enam belas lapisan sel yang pipih, berlapis-lapis, dan berkeratin. Setiap sel memiliki panjang sekitar 34-44 μm , lebar 25-36 μm , dan tebal 0,15-0,2 μm . Lapisan sel

ini secara berkesinambungan digantikan dari lapisan basal. Stratum korneum sering digambarkan sebagai susunan batu bata, di mana bagian keratinosit sebagai zat hidrofilik membentuk batu bata dan lipid interselular adalah celah-celah susunan, sehingga terdapat jalur hidrofobik yang kontinu di dalam stratum korneum. (Washington, *et al.*, 2003).

Untuk senyawa hidrofilik, stratum korneum memberikan tahanan difusi 1000 kali untuk penetrasi ke dalam. Tetapi untuk senyawa yang terlalu lipofilik dengan koefisien partisi lebih dari 400 maka lapisan dermis yang hidrofilik merupakan barier yang nyata untuk absorpsi sistemik (Riviere *and* Papich, 2001).

2.2.2.2 Dermis

Dermis adalah sebuah sistem terintegrasi yang berserat, berserabut dan *amorf*. Dermis merupakan jaringan ikat yang mengakomodasi masuknya stimulus yang diinduksi oleh saraf, pembuluh darah jaringan, fibroblast, makrofag, dan sel *mast*. Jika terjadi rangsangan dari luar, sel darah seperti limfosit, sel plasma, dan leukosit masuk ke dalam dermis. Dermis meliputi sebagian besar dari kulit dan menjaga sifat lunak, elastisitas, dan kekuatan dari kulit. Dermis melindungi tubuh dari cedera mekanik, mengikat air, membantu regulasi suhu, dan menjadi reseptor rangsangan sensorik (Chu, 2008).

2.2.2.3 Subkutan

Lemak subkutan (hypoderm, subkutis) tersebar di seluruh tubuh sebagai lapisan serat lemak (fibrofatty), kecuali pada kelopak mata dan bagian genital pria. Ketebalan jaringan ini bergantung pada umur, jenis kelamin, endokrin, dan gizi dari individu yang bersangkutan. Sel-sel pada jaringan ini membuat dan menyimpan lipid dalam jumlah besar, dan serat kolagen terdapat diantara sel-sel lemak ini untuk menyediakan fleksibilitas antara struktur di bawahnya dengan lapisan kulit di atasnya. Lapisan ini juga berfungsi untuk menjaga suhu tubuh dan sebagai bantalan mekanis (Barry, 1983).

2.2.3 Fungsi Kulit

2.2.3.1 Proteksi

Kulit melindungi bagian dalam tubuh manusia terhadap gangguan fisik maupun mekanik. Gangguan fisik dan mekanik ditanggulangi dengan adanya bantalan lemak subkutis, tebalnya lapisan kulit dan serabut penunjang yang berfungsi sebagai pelindung bagian luar tubuh. Gangguan sinar UV diatasi oleh sel melanin yang menyerap sebagian sinar tersebut. Gangguan kimia ditanggulangi dengan adanya lemak permukaan kulit yang berasal dari kelenjar palit kulit yang mempunyai pH 4,5 – 6,5 (Madison, K.C., 2003)

2.2.3.2 Termoregulasi

Kulit mengatur temperatur tubuh melalui mekanisme dilatasi dan konstriksi pembuluh kapiler dan melalui respirasi, yang keduanya dipengaruhi saraf otonom. Pada saat temperatur badan menurun terjadi vasokonstriksi, sedangkan pada saat temperatur badan meningkat terjadi vasodilatasi untuk meningkatkan pembuangan panas (Tranggono dan Latifah, 2007)

2.2.3.3 Persepsi Sensoris

Kulit bertanggungjawab sebagai indera terhadap rangsangan dari luar berupa tekanan, raba, suhu, dan nyeri melalui beberapa reseptor seperti benda *meissner*, *diskus merckell* dan *korpskulum ruffini* dan benda *kraus* sebagai reseptor suhu dan *nervus end plate* sebagai reseptor nyeri (Tranggono dan Latifah, 2007)

2.2.3.4 Absorbsi

Beberapa bahan dapat diabsorbsi kulit masuk ke dalam tubuh melalui dua jalur yaitu melalui epidermis dan melalui kelenjar sebasea (Tranggono, Latifah, 2007). Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban udara, metabolisme dan jenis pembawa zat yang menempel di kulit. Penyerapan dapat melalui celah antarsel, saluran kelenjar atau saluran keluar rambut (Madison, K.C., 2003)

2.2.3.5 Fungsi Ekskresi

Kelenjar-kelenjar pada kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh misalnya NaCl, urea, asam urat, ammonia, dan sedikit lemak. Sebum yang diproduksi kelenjar palit kulit melindungi kulit dan menahan penguapan yang berlebihan sehingga kulit tidak menjadi kering (Madison, K.C., 2003)

2.2.3.6 Fungsi Pembentukan Pigmen

Sel pembentuk pigmen pada kulit (melanosit) terletak di lapisan basal epidermis. Sel ini berasal dari rigi saraf, jumlahnya 1:10 dari sel basal. Jumlah melanosit serta jumlah dan besarnya melanin yang terbentuk menentukan warna

kulit. Paparan sinar matahari mempengaruhi produksi melanin. Bila paparan bertambah produksi melanin akan meningkat (Madison, K.C., 2003)

2.2.3.7 Fungsi Keratinisasi

Keratinisasi dimulai dari sel basal yang kuboid, bermitosis ke atas berubah bentuk lebih poligonal yaitu sel spinosum, terangkat ke atas menjadi lebih gepeng, dan bergranula menjadi sel granulosum. Kemudian sel tersebut terangkat ke atas lebih gepeng, dan granula serta intinya hilang menjadi sel spinosum dan akhirnya sampai di permukaan kulit menjadi sel yang mati, protoplasmanya mengering menjadi keras, gepeng, tanpa inti yang disebut sel tanduk (Madison, K.C., 2003)

2.2.3.8 Fungsi Produksi Vitamin D

Kulit juga dapat membuat vitamin D dari bahan baku 7-hidroksikolesterol dengan bantuan sinar matahari. Namun produksi ini masih lebih rendah dari kebutuhan tubuh akan vitamin D dari luar makanan (Madison, K.C., 2003)

2.2.4 Absorpsi Perkutan

Absorpsi perkutan adalah masuknya obat atau zat aktif dari luar ke dalam jaringan kulit dengan melewati membran sebagai pembatas. Membran pembatas ini adalah *stratum corneum* yang bersifat tidak permeabel terutama terhadap zat larut air, dibandingkan terhadap zat yang larut lemak. Penetrasi melintasi *stratum corneum* dapat terjadi karena adanya proses difusi melalui dua mekanisme yaitu transepidermal dan transappendageal (Touitou and Barry, 2007).

a. Penetrasi *transappendageal*

Rute *transappendageal* merupakan rute yang sedikit digunakan untuk transport molekul obat, karena hanya mempunyai daerah yang kecil (kurang dari 0,01% dari total permukaan kulit). Akan tetapi, rute ini berperan penting pada beberapa senyawa polar dan molekul ion hampir tidak berpenetrasi melalui *stratum corneum* (Moghimi dkk, 1999)

Rute *transappendageal* ini dapat menghasilkan difusi yang lebih cepat, segera setelah penggunaan obat karena dapat menghilangkan waktu yang diperlukan oleh obat untuk melintasi *stratum corneum*. Difusi melalui *transappendageal* ini dapat terjadi dalam 5 menit dari pemakaian obat (Swarbrick and Boylan, 1995).

b. Penetrasi *transepidermal*

Sebagian besar penetrasi zat adalah melalui kontak dengan lapisan *stratum corneum*. Jalur penetrasi melalui *stratum corneum* ini dapat dibedakan menjadi jalur transeluler dan interseluler. Prinsip masuknya penetran ke dalam *stratum corneum* adalah adanya koefisien partisi dari penetran. Obat-obat yang bersifat hidrofilik akan berpenetrasi melalui jalur transeluler sedangkan obat-obat lipofilik akan masuk ke dalam *stratum corneum* melalui rute interseluler. Sebagian besar difusan berpenetrasi ke dalam *stratum corneum* melalui kedua rute tersebut, hanya kadang-kadang obat-obat yang bersifat larut lemak berpartisipasi dalam *corneocyt* yang mengandung residu lemak. Jalur interseluler yang berliku dapat berperan sebagai rute utama penetrasi obat dan penghalang utama dari sebagian besar obat-obatan (Swarbrick and Boylan, 1995)

2.2.4.1 Peningkatan Penetrasi Perkutan

Penetrasi perkutan adalah suatu proses penembusan obat dan bahan yang melewati barier kulit. Proses tersebut terjadi saat pemakaian sediaan topikal baik ditujukan untuk antimikroba, pengobatan penyakit kulit, pemakaian sistemik maupun nutrisi kulit (Lachman *et al*, 1970). Untuk mengurangi resistensi stratum corneum dan variasi biologis dari stratum corneum, digunakan bahan-bahan yang dapat meningkatkan penetrasi dalam kulit (Swarbrick *and* Boylan, 1995).

Beberapa persyaratan bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi perkutan antara lain bersifat tidak toksik, tidak mengiritasi dan tidak menyebabkan alergi; tidak memiliki aktivitas farmakologik; dapat bercampur dengan bahan aktif dan bahan pembawa dalam sediaan; dapat diterima oleh kulit dan dengan segera dapat mengembalikan fungsi kulit ketika dihilangkan dari sediaan (Swarbrick *and* Boylan, 1995; Williams *and* Barry, 2004).

Peningkat penetrasi dapat digunakan dalam formulasi obat transdermal untuk memperbaiki fluks obat yang melewati membran. Fluks obat yang melewati membran dipengaruhi oleh koefisien difusi obat melewati stratum corneum, konsentrasi efektif obat yang terlarut dalam pembawa, koefisien partisi antara obat dengan stratum corneum dan dengan tebal lapisan membran. Peningkat penetrasi yang efektif dapat meningkatkan penghalangan dari stratum corneum (Williams dan Barry, 2004). Peningkat penetrasi dapat bekerja melalui tiga mekanisme yaitu dengan cara merusak struktur stratum corneum, berinteraksi dengan protein interseluler dan memperbaiki partisi obat, coenhancer atau cosolvent kedalam stratum corneum (Swarbrick dan Boylan, 1995).

Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi antara lain air, sulfoksida dan senyawa sejenis ozone, pyrrolidones, asam-asam lemak, alkohol dan glikol, surfaktan, urea, minyak atsiri, terpen dan fosfolipid (Swarbrick dan Boylan, 1995; Williams dan Barry, 2004).

Air dapat berfungsi sebagai peningkat penetrasi karena air akan meningkatkan hidrasi pada jaringan kulit sehingga akan meningkatkan penghantaran obat baik untuk obat-obat yang bersifat hidrofilik maupun lipofilik. Adanya air juga akan mempengaruhi kelarutan obat dalam stratum corneum dan mempengaruhi partisi pembawa ke dalam membran (Williams *and* Barry, 2004). Pada asam lemak, peningkatan penetrasi perkutan meningkat dengan semakin panjangnya rantai asam lemak. Asam oleat dapat meningkatkan penetrasi senyawa-senyawa yang bersifat hidrofilik atau lipofilik. Mekanisme asam oleat sebagai peningkat penetrasi adalah dengan cara berinteraksi dengan lipid pada stratum corneum menggunakan konfigurasi *cis* (Swarbrick *and* Boylan, 1995; Williams *and* Barry, 2004). Etanol dapat digunakan untuk meningkatkan penetrasi dari levonorgestrel, estradiol dan hidrokortison. Efek peningkatan penetrasi etanol tergantung dari konsentrasi yang digunakan. Fatty alcohol seperti propilen glikol dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi pada konsentrasi 1% sampai 10% (Swarbrick *and* Boylan, 1995; Williams *and* Barry, 2004). Surfaktan dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi dengan cara melarutkan senyawa yang bersifat lipofilik dan melarutkan lapisan lipid pada stratum corneum. Surfaktan ionik cenderung mengakibatkan kerusakan pada kulit manusia dan meningkatkan

kehilangan air pada kulit. Surfaktan non ionik lebih aman untuk digunakan karena tidak menyebabkan kerusakan pada kulit (Williams *and* Barry, 2004).

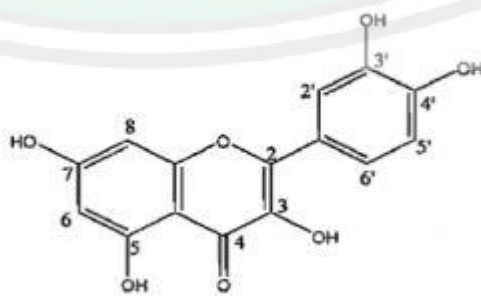
2.2.4.2 Keuntungan Penghantaran Obat Secara Transdermal

Penghantaran obat secara transdermal didasarkan pada absorpsi obat ke kulit setelah aplikasi topikal. Rute transdermal untuk penghantaran obat secara sistemik telah banyak diakui dan dimanfaatkan. Penghantaran obat secara transdermal memberikan banyak keuntungan dibanding dengan bentuk pemberian obat yang lain. Perbedaan dengan pemberian secara oral, senyawa masuk ke dalam tubuh melewati kulit sehingga menghindari terjadinya first-pass metabolisme di hati dan sering kali menghasilkan bioavailabilitas yang lebih tinggi. Penghantaran obat secara transdermal dapat digunakan untuk pasien dengan mual, sedikit dipengaruhi oleh pemasukan makanan dan dapat dengan mudah dihilangkan. Perbedaan dengan penghantaran obat secara intravena, pemberian obat secara transdermal tidak invasif dan risiko terjadinya infeksi sangat kecil. Selain itu, penggunaan sediaan transdermal relatif memudahkan pasien untuk menggunakan dan melepaskannya. Penghantaran obat secara transdermal memberikan penghantaran obat secara kontinyu, frekuensi dosis obat bolus dengan $t_{1/2}$ yang pendek dihindari, sehingga sebagai hasilnya efek samping atau variabilitas efek terapeutik pada puncak dan konsentrasi obat pada plasma yang terlihat pada pemberian obat melewati bolus dapat diminimalisasi (Phipps dkk, 2004). Penghantaran obat secara transdermal harus mampu mengatasi hambatan pada kulit. Kulit melindungi tubuh dari lingkungan secara efektif dan umumnya hanya permeabel untuk obat yang kecil dan lipofilik. Sistem penghantaran

transdermal tidak hanya bertujuan untuk memberikan obat ke kulit pada kondisi yang stabil, tetapi juga harus memberikan peningkatan permeabilitas kulit secara lokal untuk senyawa obat yang besar, bermuatan dan hidrofilik dengan meminimalkan terjadinya iritasi (Phipps dkk, 2004).

2.3 Kuersetin

Kuersetin (3,4-dihidroksiflavonol) merupakan senyawa flavonoid dari kelompok flavonol. Rumus molekul dari kuersetin adalah $C_{15}H_{10}O_7$ dengan berat molekul 302,2 (Sweetman, 2009). Kuersetin dapat diisolasi dari tumbuhan karena kuersetin terdistribusi luas pada tumbuhan tingkat tinggi, terutama pada bagian daun, kelopak bunga, kulit buah dan kulit kayu atau dapat juga diperoleh dari hasil hidrolisis rutin dan kuersitrin. Kuersetin yang terdapat di alam biasanya berada dalam bentuk glikosida yaitu kuersetin 3-glikosida (isokuersetin), kuersetin-3- rhamnoside (kuersitrin), kuersetin-3rutinoside (rutin) adalah glikosida kuersetin. Kuersetin terdapat terutama pada tanaman teh, tomat, apel, kakao, anggur, dan bawang (Syofyan, dkk., 2008 ; Sweetman, 2009 ; The Merck Index, 1983). Struktur kimia kuersetin dapat dilihat pada Gambar 2.2



Gambar 2.2 Struktur kimia kuersetin (Herowati, 2008)

2.3.1 Tinjauan Farmakologi

Kuersetin dilaporkan menunjukkan beberapa aktivitas biologi. Aktivitas ini dikaitkan dengan sifat antioksidan kuersetin, antara lain karena kemampuan menangkap radikal bebas dan radikal hidroksil. Kuersetin sangat efektif dalam mengurangi stress oksidatif dan mencegah produk potensial akibat stress oksidatif, seperti kanker (Haghiack , M, and Walle. T, 2005). Kuersetin juga mempunyai aktifitas menghambat reaksi oksidasi *low-density lipoprotein* (LDL) secara in vitro. Kuersetin yang diekstrak dari anggur merah misalnya memiliki aktivitas antioksidan yang sebanding dengan α -tokoferol dalam menghambat peroksidasi lipid. Produk oksidasi LDL dan lipid dapat menginduksi terjadinya luka pada pembuluh darah dalam waktu yang relatif singkat dan selanjutnya dapat menimbulkan sumbatan (plak) akibat penimbunan kolesterol. Ini berarti bahwa dengan mengkonsumsi kuersetin secara teratur melalui pangan nabati, seperti buah apel, teh, dan bawang dapat melindungi LDL dari reaksi oksidasi yang pada gilirannya dapat mengurangi resiko penyakit jantung koroner dan stroke (Syofyan, dkk., 2008 ; Painter, 1998)

2.3.2 Tinjauan Farmakokinetik

Kuersetin diserap di usus halus setelah pemberian oral kira-kira 25% dari dosis yang diberikan. Selanjutnya kuersetin akan dibawa ke hati dan akan mengalami *first pass metabolism*. Kuersetin yang berada dalam plasma akan berikatan kuat dengan albumin. Konsentrasi puncak dalam plasma dicapai pada menit ke-42 sampai jam ke-7 setelah obat diberikan. Waktu paruhnya sekitar 25 jam (Syofyan, dkk., 2008).

Kuersetin dikategorikan dalam kelas 2 berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) karena mempunyai sifat kelarutan dalam air rendah dan permeabilitas yang tinggi, sehingga perlu adanya suatu formulasi yang dapat meningkatkan bioavailibilitasnya agar mencapai efek terapeutik yang diinginkan (Lide, 1997)

2.4 Niosom

2.4.1 Definisi Niosom

Niosom adalah suatu pembawa dengan dasar vesikel yang dibentuk dari surfaktan non ionik, yang dalam media larutan menghasilkan struktur bilayer tertutup. Struktur ini membentuk sebuah vesikel dimana sebuah bagian hidrofobik dari molekul terlindung dari pelarut dan gugus kepala hidrofobik berkontak dengan pelarut (Uchegbu *and* Vyas, 1998).

Niosom merupakan suatu vesikel surfaktan nonionik yang memiliki struktur bilayer yang dibentuk melalui penyusunan monomer-monomer surfaktan yang terhidrasi. Bentuk vesikel niosom merupakan struktur bilayer *multilamellar* atau *unilamellar* yang tersusun dari surfaktan nonionik dan kolesterol yang berfungsi sebagai bahan penstabil (Kapoor *et al.*, 2011). Vesikel yang terbentuk pada niosom dipengaruhi oleh metode pembuatan yang digunakan. Secara umum terdapat dua jenis vesikel yang dihasilkan, yaitu vesikel *unilamellar* dan *multilamellar*. Vesikel *unilamellar* adalah vesikel yang hanya terdiri dari satu bilayer atau lapis ganda, sedangkan vesikel *multilamellar* terdiri dari beberapa lapisan ganda (Blazsek *and* Rhodes, 2001).

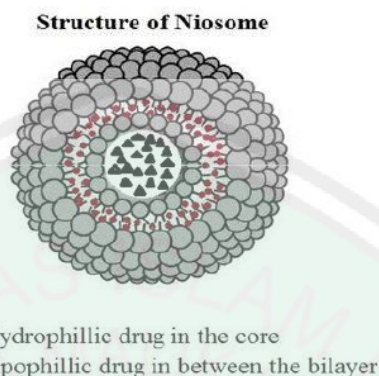
Dalam niosom, vesikula pembentuk bagian amfifilik adalah surfaktan non-ionik yang biasanya distabilkan dengan penambahan kolesterol dan sejumlah kecil surfaktan anionik seperti disetil fosfat. Niosom lebih dipilih daripada liposom karena stabilitas kimia niosom lebih tinggi dan lebih ekonomis. Surfaktan pembentuk niosom bersifat *biodegradable*, *non-immunogenic* dan *biocompatible*. Menggunakan niosom sebagai sistem penghantaran obat meningkatkan efektivitas obat seperti nimesulide, flurbiprofen, piroksikam, ketoconazole dan bleomycin karena niosom dapat meningkatkan bioavailabilitas obat bebas (Madhav and Saini, 2011).

Niosom terdiri dari dua komponen utama yang digunakan untuk preparasi niosom adalah kolesterol dan surfaktan nonionik. Kolesterol digunakan untuk memberikan kekakuan serta memberikan bentuk yang tepat, konformasi dalam preparasi niosom. Surfaktan memberikan peranan yang penting dalam pembuatan niosom. Beberapa surfaktan nonionik yang umumnya digunakan dalam preparasi niosom adalah Span (Span 60, 40, 20, 85, 80). Surfaktan nonionik memiliki bagian kepala yang bersifat hidrofilik dan bagian ekor yang bersifat hidrofobik (Chandu *et al.*, 2012).

2.4.2 Struktur Niosom

Struktur niosom terdiri dari bilayer yang tersusun dari surfaktan nonionik dengan ujung hidrofilik terdapat pada luar vesikel, sementara rantai hidrofobik saling berhadapan di dalam bilayer. Niosom dapat berupa *unilamellar* atau *multilamellar* tergantung dari metode yang digunakan dalam pembuatannya. Obat yang bersifat hidrofilik terdapat di dalam vesikel sementara obat yang bersifat

hidrofobik tertanam dalam lapisan ganda niosom (Makeshwar *and* Wasankar, 2013).



Gambar 2.3 Struktur Niosom

(Sumber: Shankyan *and* Pawar, 2012)

2.4.3 Keuntungan Niosom

- 1) Suspensi niosom merupakan sediaan berbasis air. Hal ini dapat meningkatkan penerimaan pasien dibandingkan dengan sediaan yang berbasis minyak.
- 2) Sistem ini memiliki intrastruktur yang terdiri dari hidrofilik, ampifilik dan lipofilik yang dapat membawa molekul obat dengan berbagai kelarutan.
- 3) Karakteristik dari formulasi vesikel bervariasi dan terkontrol tergantung komposisi vesikel, ukuran, lamellaritas, volume dan konsentrasi.
- 4) Vesikel dapat memberikan aksi depo, melepaskan obat dengan secara terkontrol
- 5) Sistem ini aktif dan stabil secara osmotik dan dapat meningkatkan stabilitas obat yang terjebak
- 6) Perlakuan dan penyimpanan surfaktan tidak memberikan kondisi khusus.

- 7) Sistem ini dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat yang sedikit terabsorpsi dan dapat meningkatkan penetrasi obat
- 8) Sistem ini dapat mencapai tempat aksinya melalui rute oral, parenteral dan juga topical.
- 9) Surfaktan bersifat biodegradable, biokompatibel dan non imunogenik
- 10) Sistem ini dapat meningkatkan efek terapeutik dari molekul obat dengan menunda *clearance* dari sirkulasi, melindungi obat dari pengaruh lingkungan biologis dan membatasi efek hanya pada target sel saja (Madhav and Saini, 2011)

2.4.4 Komponen Penyusun Niosom (Rajera *et al.*, 2011)

a. Surfaktan

Surfaktan berasal dari kata *surface active agent* (agen aktif permukaan). Surfaktan banyak digunakan karena kemampuannya dalam mempengaruhi sifat permukaan (*surface*) dan antar muka (*interface*). Surfaktan memiliki gugus hidrofobik dan hidrofilik. Bagian “kepala” mengacu pada pelarut hidrofilik, dan bagian “ekor” mengacu pada gugus hidrofobik (Perkins, 1998). Surfaktan dapat mengabsorpsi pada permukaan atau antar muka untuk mengurangi tegangan permukaan atau tegangan antar muka. Bagian hidrofobik terdiri dari rantai hidrokarbon sedangkan bagian hidrofilik dapat berupa ion, gugus polar atau gugus yang larut dalam air. Oleh karena itu surfaktan sering disebut ampifil yang berarti memiliki aktivitas tertentu baik terhadap pelarut polar maupun non polar. Ampifil secara dominan dapat berupa hidrofil, lipofil, atau berada di

antara minyak-air (Bucton, 1995). Gambar 2.4 menunjukkan gambar molekul surfaktan



Gambar 2.4 Molekul Surfaktan

(Sumber: Perkins, 1998)

Surfaktan dapat dikategorikan menjadi 4 jenis, yaitu: surfaktan anionik, kationik, nonionik dan amfeorik (Tang *and* Suendo, 2011). Adapun penjelasan dari masing-masing jenis surfaktan adalah sebagai berikut:

1. Surfaktan anionik

Bagian hidrofilik molekul surfaktan bermuatan negative. Contohnya adalah natrium alkil benzene sulfonat, natrium lauril sulfonat, natrium dodesil benzene sulfonat, natrium lauril eter sulfat, ammonium lauril sulfat, natrium metil kokoli sulfat, natrium lauril sarkosinat

2. Surfaktan kationik

Komponen aktif permukaan dalam surfaktan ini adalah kation. Bagian hidrofilik molekul surfaktan bermuatan positif (contohnya: garam amina rantai panjang dan benzalkonium klorida)

3. Surfaktan nonionik

Merupakan suatu surfaktan dengan bagian aktif permukaannya mengandung gugus nonion. Contohnya adalah cetomagrol, span, tween dan briji

4. Surfaktan amfolitik (zwitterionik)

Surfaktan ini dapat bersifat baik anionic atau kationik, tergantung pada pH.

Salah satu contohnya adalah N-dodesil-N,N-dimetil betain dan lesitin.

Dalam pembuatan niosom, surfaktan yang sering dipakai adalah surfaktan nonionik. Surfaktan nonionik dapat diklasifikasikan berdasarkan ukuran kesetimbangan hidrofilik-lipofilik (HLB: *Hidrophilic-Lipophilic Balance*). Semakin tinggi HLB suatu zat, maka zat tersebut semakin hidrofilik. Surfaktan yang mempunyai HLB rendah kurang dari 10 biasanya digunakan sebagai zat antibusa untuk menghilangkan busa, zat pengemulsi air dalam minyak dan sebagai zat pembasah untuk menurunkan sudut kontak antar-permukaan dan cairan pembasah.

b. Steroid kolesterol

Steroid kolesterol adalah komponen penting dari membran sel dan keberadaannya di membran mempengaruhi fluiditas bilayer dan permeabilitas. Kolesterol adalah turunan steroid yang digunakan terutama untuk formulasi niosom. Meskipun mungkin tidak menunjukkan peran dalam pembentukan di bilayer, namun kolesterol penting dalam pembentukan niosom. Dengan adanya kolesterol dalam formulasi niosom dapat mempengaruhi sifat niosom seperti permeabilitas membran, kekakuan, efisiensi enkapsulasi, kemudian rehidrasi niosom *freeze dried* dan toksisitas.

2.4.5 Metode Pembuatan Niosom

Adapun beberapa metode pembuatan niosom adalah sebagai berikut:

a. *Thin film hydration technique* (Hidrasi Lapis Tipis)

Campuran komponen pembentuk vesikel seperti surfaktan dan kolesterol dilarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap (dietil eter, kloroform atau metanol) dalam *round bottom flask*. Kemudian pelarut organik dihilangkan pada suhu kamar (20°C) menggunakan *rotary evaporator* hingga terbentuk lapisan padatan tipis pada dinding *flask*. Film surfaktan yang kering direhidrasi dengan fase air pada 60°C dengan pengadukan. Proses ini menghasilkan bentukan niosom multilamellar (Madhav and Saini, 2011).

b. *Ether injection method* (Injeksi eter)

Surfaktan dilarutkan dalam dietil eter dan air hangat, suhunya dipertahankan pada 60°C. Campuran surfaktan dalam eter diinjeksikan dengan jarum 14-gauge kedalam larutan air dari bahan. Kemudian eter diupakan hingga terbentuk lapisan hingga vesikel. Diameter vesikel yang terbentuk tergantung pada kondisi yang digunakan sekitar 50-100 nm (Madhav and Saini, 2011).

c. *Reverse Phase Evaporation Technique* (Penguapan fase balik)

Kolesterol dan surfaktan dilarutkan dalam campuran pelarut yang mudah menguap (eter atau kloroform). Fase air yang mengandung obat ditambahkan pada campuran ini dan dihasilkan dua fase dalam *sonicator*. Kemudian disonikasi pada suhu 4-5°C. Gel jernih akan terbentuk setelah

penambahan buffer fosfat salin. Fase organic dihilangkan pada 40°C pada tekanan yang rendah hingga akhirnya dihasilkan suspensi niosom. Suspensi ini kemudian dicairkan dalam buffer fosfat salin dan dipanaskan dalam *waterbath* pada suhu 60°C selama 10 menit hingga konsistensi tertentu (Madhav and Saini, 2011).

d. *Micro fluidization* (Mikrofluidisasi)

Micro fluidization merupakan teknik terbaru yang dapat digunakan untuk membentuk vesikel unilamellar. Metode ini berdasarkan prinsip rendaman jet (*submerged jet*) dalam dua aliran fluida yang berinteraksi dengan kecepatan tinggi. Tubrukan pada lapisan cair diatur sedemikian rupa sehingga energi yang dipasok ke sistem tetap. Metode ini menghasilkan niosom yang lebih seragam, ukuran lebih kecil dan reproduksibilitas yang lebih baik (Sankhyan and Pawar, 2012).

e. *Sonication* (Sonikasi)

Pada metode ini, larutan obat dalam buffer ditambahkan kedalam campuran surfaktan/kolesterol dalam vial kaca 10 mL. campuran disonikasi pada 60°C selama 3 menit menggunakan sonikator dengan *titanium probe* untuk membentuk niosom (Sankhyan and Pawar, 2012).

f. *The “Bubble” Method* (Metode gelembung)

Teknik ini merupakan teknik preparasi liposom dan niosom tanpa menggunakan pelarut organic. Unit *bubbling* terdiri dari *round bottomed flask* dengan tiga leher yang diletakkan di *waterbath* untuk mengatur suhu. *Water-cooled reflux* dan thermometer diletakkan pada leher pertama dan

kedua sedangkan suplai nitrogen dilewatkan melalui leher ketiga. Kolesterol dan surfaktan didispersikan bersama dalam buffer (pH 7,4) pada 70°C, kemudian dicampur selama 15 detik dengan *high shear homogenizer* dan segera setelah itu terbentuk “*bubbled*” pada suhu 70°C menggunakan gas nitrogen (Sankhyan *and* Pawar, 2012).

g. *Trans membrane pH gradient* (Gradien pH transmembran)

Surfaktan dan kolesterol dilarutkan kedalam kloroform. Pelarut kemudian diuapkan pada tekanan rendah untuk mendapatkan lapisan film pada dinding *round bottom flask*. Lapisan film dihidrasi dengan asam sitrat (pH 4,0) dan vortex. Vesikel multilamellar dibekukan dan dicairkan 3 kali kemudian disonikasi. Pada suspensi niosom ini, ditambahkan larutan air yang mengandung 10 ml/ml obat kemudian divortex. pH dari sampel kemudian dinaikkan hingga 7,0-6,2 dengan disodium fosfat 1 M. campuran ini kemudian dipanaskan pada suhu 60°C selama 10 menit hingga terbentuk niosom (Madhav *and* Saini, 2011).

h. *Formation of niosom from proniosom*

Metode lain untuk membuat niosom adalah dengan melapiskan pembawa yang larut air seperti sorbitol pada surfaktan hingga terbentuk surfaktan kering. Setiap partikel yang larut air ditutupi dengan lapisan film tipis dari surfaktan kering. Preparat yang terbentuk ini disebut “Proniosom”. Niosom akan terbentuk dengan menambahkan fase air pada proniosom (Madhav *and* Saini, 2011)

2.4.6 Karakteristik Niosom

a. Morfologi dan Ukuran Partikel

Ukuran partikel yaitu 20 nm sampai 50 μm niosom dengan ukuran lebih dari 1 μm dapat diamati pada mikroskop cahaya. Vesikel dengan ukuran kurang dari 1 μm dapat diamati dengan mikroskop electron. *Freeze Fracture-Transmission Electron Microscopy* (FF-TEM) dapat mengamati bilayer dari vesikel. *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dan *Cryo-Transmission Electron Microscopy* juga dapat digunakan untuk mengetahui bentuk dan permukaan partikel (Akhiles et al, 2017).

b. Efisiensi Penjerapan (Jufri dkk, 2004)

Efisiensi penjerapan (*entrapment efficiency / ep*) adalah presentase bahan aktif yang terjebak di dalam partikel sistem. Untuk bahan aktif bersifat lipofilik biasanya memiliki nilai EP antara 90-99% (Rahmawan, et al., 2012). Zat yang tidak terjerap dapat dipisahkan dengan berbagai teknik, yaitu:

a) Dialisis

Dispersi cairan niosom didialisis dalam *tube dialysis* dengan buffer fosfat salin atau larutan glukosa

b) Gel Filtration

Obat yang tidak terjerap dalam disperse niosom dihilangkan dengan filtrasi gel menggunakan kolom Sepadex-G-50 dan dielusi dengan buffer fosfat salin atau normal salin.

c) Sentrifugasi

Suspensi niosom disentrifugasi dan supernatan dipisahkan. Kemudian pellet di cuci dan disuspensikan kembali untuk mendapatkan suspensi yang bebas dari obat yang tidak terjerap (Madhav *and* Saini, 2011)

Efisiensi penjerapan vesikel ditentukan dengan memisahkan zat aktif dari vesikel penjerap obat dengan menggunakan teknik sentrifugasi. Suspensi niosom disentrifugasi selama 60 menit pada 6000 rpm dengan tujuan untuk memisahkan obat yang tidak terjerap. Supernatant hasil sentrifugasi ditetapkan kadarnya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Pham, 2012).

2.4.7 Faktor-faktor yang Berpengaruh Terhadap Ukuran Vesikel dan Efisiensi Penjerapan

a. Bahan obat

Penjerapan obat dalam niosom akan meningkatkan ukuran vesikel. Hal ini dimungkinkan oleh interaksi bahan terlarut dengan bagian kepala dari surfaktan sehingga dapat meningkatkan ukuran vesikel

b. Jumlah dan Jenis Surfaktan

Rata-rata ukuran niosom meningkat sebanding dengan peningkatan HLB surfaktan karena energi bebas permukaan menurun dengan peningkatan hidrofobisitas surfaktan

c. Kolesterol

Penambahan kolesterol pada komposisi niosom dapat menstabilkan dan menurunkan kebocoran niosom. Oleh karena itu penambahan kolesterol dapat meningkatkan efisiensi penjerapan.

d. Metode Pembuatan

Metode *Hand Shaking* membentuk vesikel dengan diameter yang lebih besar dibandingkan metode injeksi eter. Niosom yang berukuran kecil dapat dihasilkan bila menggunakan *Reverse Phase Evaporation* (RPE). mikrofluidasi akan menghasilkan niosom yang lebih seragam dan berukuran kecil. Sementara metode *trans membrane pH gradient* akan menghasilkan efisiensi pengebakan yang lebih besar dan penahanan obat yang lebih baik (Madhav and Saini, 2011)

2.4.8 Bahan Pembentuk Niosom

2.4.8.1 Span 60

Nama kimia : Sorbitan monooktadecanoat

Sinonim : Sorbitan monostearat

Rumus bangun :



Gambar 2.5 Rumus bangun Span 60 (Manosroi *et al*, 2003)

Rumus molekul : $C_{24}H_{46}O_6$

Berat molekul : 431

Fungsi : Bahan pendispersi, bahan pengemulsi surfaktan nonionic, ‘solubilization agent’, ‘suspending agent’, pembasah.

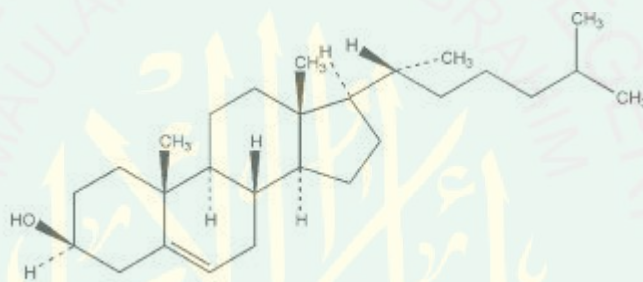
Pemerian : Padatan berwarna krem dengan bau dan rasa yang khas.

Kelarutan : Larut dalam minyak, alcohol, karbon tetraklorida dan toluene, tidak larut dalam air dan aseton.

HLB	: 4,7
Jarak lebur	: 50-60°C
Stabilitas	: Stabil dalam asam atau basa lemah.
Penyimpanan	: dalam wadah yang tertutup dan pada tempat yang kering (Rowe et al., 2009)

2.4.8.2 Kolesterol

Nama kimia	: <i>Cholest-5-en-3β-ol</i>
Rumus bangun	:



Gambar 2.6 Rumus bangun kolesterol (The Departement of Health, 2009)

Sinonim	: <i>Cholesterin, cholesterolum</i>
Rumus molekul	: $C_{27}H_{46}O$
Berat molekul	: 386,67
Fungsi	: Pelembut, bahan pengemulsi.
Pemerian	: Serbuk kristalin putih, hampir tidak berbau, bentuk lembaran, jarum, serbuk atau granul. Jika lama kontak dengan cahaya dan udara, kolesterol akan berwarna kuning hingga kuning kecoklatan.
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air, larut dalam kloroform dan eter, dalam dioksan, dalam etil asetat, dalam heksana dan

dalam minyak nabati, agak sukar larut dalam etanol mutlak, sukar larut dan perlahan-lahan dalam etanol 95%.

Jarak lebur : 147-150°C

Stabilitas : Kolesterol stabil dan dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Inkompatibilitas : mengendap dengan adanya digitonin (Rowe *et al.*, 2009).

2.4.9 Klasifikasi Niosom

Niosom dapat diklasifikasikan berdasarkan beberapa hal, diantaranya: jumlah bilayernya, misalnya *Multilamellar Vesicle* (MLV) dan *Small Unilamellar Vesicle* (SUV), ukuran, misalnya *Large Unilamellar Vesicle* (LUV) dan *Small Unilamellar Vesicle* (SUV) (Makeshwar and Wasankar, 2013). Beberapa jenis niosom diantaranya:

a. *Multilamellar Vesicle* (MLV)

MLV terdiri dari sejumlah lapisan, dengan ukuran diameter vesikel 0,5-10 µm. vesikel multilamellar merupakan niosom yang paling sering digunakan, karena sederhana dalam pembuatan serta cukup stabil untuk penyimpanan dalam waktu yang lama. Vesikel ini cocok digunakan sebagai pembawa untuk obat yang bersifat lipofilik.

b. *Large Unilamellar Vesicle* (LUV)

LUV merupakan jenis niosom yang memiliki perbandingan kompartemen air/lipid yang tinggi, sehingga bahan yang terjerap akan lebih besar serta ekonomis. Ukuran partikel pada jenis vesikel ini yaitu 100 – 3000 nm (Seleci *et al.*, 2016).

c. *Small Unilamellar Vesicle (SUV)*

SUV merupakan jenis niosom yang sebagian besar dibuat dari vesikel multilamellar dengan menggunakan metode sonikasi dan memiliki ukuran partikel 10 – 100 nm (Seleci *et al.*, 2016).

2.5 Spektrofotometri UV-Visible

Spektrofotometri merupakan suatu metode pengukuran energi radiasi atau intensitas sinar yang terserap oleh larutan. Spektrofotometri UV-Visibel adalah salah satu bentuk spektrofotometri absorpsi. Pada cara ini, cahaya atau gelombang cahaya elektromagnetik (sinar UV-Vis) berinteraksi dengan zat dan dilakukan pengukuran besarnya cahaya (gelombang elektromagnetik) yang diabsorpsi (Benson, 1987).

Spektrofotometri UV-Visibel terdiri dari sumber sinar monokromator, tempat sel untuk zat yang diperiksa, detektor, penguat arus dan alat ukur atau pencatat. Spektrofotometri yang sering digunakan untuk mengukur serapan larutan atau zat yang diperiksa adalah spektrofotometri ultraviolet dengan panjang gelombang antara 200-400 nm dan visibel (cahaya tampak) dengan panjang gelombang antara 400-750 nm (Rohman, 2007). Senyawa yang dapat memberikan serapan ketika diukur dengan spektrofotometer adalah senyawa yang memiliki gugus kromofor. Kromofor adalah gugus fungsional yang mengabsorpsi radiasi ultraviolet dan tampak, jika mereka diikat oleh senyawa-senyawa bukan pengabsorpsi (Auksokrom). Auksokrom adalah gugus fungsional yang memiliki elektron bebas, seperti OH, O, NH₃ dan OCH₃ (Gandjar dan Rohman, 2007)

Spektrofotometer UV-Vis dapat digunakan untuk informasi kualitatif dan analisis kuantitatif. Dalam aspek kualitatif, data yang diperoleh dari spektroskopi UV dan Vis adalah panjang gelombang maksimum, intensitas absorpsi, efek pH, dan pelarut, semuanya dibandingkan dengan data yang telah dipublikasikan. Dari spektra yang diperoleh dapat dilihat, misalnya serapan berubah atau tidak karena perubahan pH. Dalam aspek kuantitatif, berkas radiasi yang dilewatkan pada larutan sampel dan intensitas sinar radiasi yang diteruskan diukur besarnya. Radiasi yang diserap oleh larutan sampel ditentukan dengan membandingkan intensitas sinar yang datang dengan intensitas sinar yang ditentukan (Gandjar dan Rohman, 2007).

Hukum Lambert Beer menyatakan bahwa intensitas yang diteruskan oleh larutan zat penyerap berbanding lurus dengan tebal dan konsentrasi larutan. Komponen-komponen dalam spektrofotometer UV-Vis meliputi sumber-sumber sinar, monokromator, dan sistem optik. Sumber-sumber lampu, lampu deuterium digunakan untuk daerah UV pada panjang gelombang 190-350 nm, sedangkan lampu halogen kuarsa atau lampu tungsten digunakan untuk daerah sinar tampak pada panjang gelombang 350-900 nm. Monokromator digunakan untuk mendispersikan sinar ke dalam komponen-komponen panjang gelombangnya yang selanjutnya akan dipilih oleh celah (*slit*). Monokromator berputar sedemikian rupa sehingga kisaran panjang gelombang yang dilewatkan pada larutan sampel sebagai *scan*. Optik-optik didisain untuk memecah sumber sinar sehingga sumber sinar melewati 2 kompartemen, sebagaimana yang digunakan dalam spektrofotometer berkas ganda (*double beam*), suatu larutan blanko

digunakan dalam satu kompartemen untuk mengoreksi pembacaan atau spektrum sampel. Umumnya yang paling sering digunakan untuk melarutkan sampel atau pereaksi (Gandjar dan Rohman, 2007).

2.6 SEM (*Scanning Electron Microscopy*)

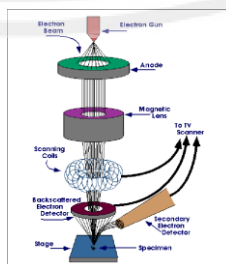
SEM (*Scanning Electron Microscopy*) adalah salah satu jenis mikroskop elektron yang menggunakan berkas elektron untuk menggambarkan bentuk permukaan dari material yang dianalisis. Prinsip kerja dari SEM ini adalah dengan menggambarkan permukaan benda atau material dengan berkas elektron yang dipantulkan dengan energi tinggi. Permukaan material yang disinari atau terkena berkas elektron akan memantulkan kembali berkas elektron atau dinamakan berkas elektron sekunder ke segala arah (*electron gun*). Tetapi dari semua berkas elektron yang dipantulkan terdapat satu berkas elektron yang dipantulkan dengan intensitas tertinggi. Detektor yang terdapat di dalam SEM akan mendeteksi berkas elektron berintensitas tertinggi yang dipantulkan oleh benda atau material yang dianalisis. Elektron memiliki resolusi yang lebih tinggi daripada cahaya. Cahaya hanya mampu mencapai 200 nm sedangkan elektron bisa mencapai resolusi sampai 0,1 – 0,2 nm (Tipler, 1991).

Sebuah ruang vakum diperlukan untuk preparasi cuplikan. Cara kerja SEM adalah gelombang elektron yang dipancarkan *elektron gun* terkondensasi di lensa kondensor dan terfokus sebagai titik yang jelas oleh lensa objektif. *Scanning coil* yang diberi energi menyediakan medan magnetik bagi sinar elektron. Berkas sinar elektron yang mengenai cuplikan menghasilkan elektron sekunder dan kemudian

dikumpulkan oleh detektor sekunder atau detektor *backscatter*. Gambar yang dihasilkan terdiri dari ribuan titik berbagai intensitas di permukaan *Cathode Ray Tube* (CRT) sebagai topografi (Kroschwitz, 1990). Pada sistem ini berkas elektron dikonsentrasikan pada spesimen, bayangannya diperbesar dengan lensa objektif dan diproyeksikan pada layar.

Cuplikan yang akan dianalisis dalam kolom SEM perlu dipersiapkan dahulu, walaupun telah ada jenis SEM yang tidak memerlukan penyepuhan (coating) cuplikan. Terdapat tiga tahap persiapan cuplikan, antara lain: pertama yaitu pelet dipotong menggunakan gergaji intan. Seluruh kandungan air, larutan dan semua benda yang dapat menguap apabila divakum, dibersihkan. Kedua, cuplikan dikeringkan pada 60°C minimal 1 jam. Dan yang ketiga cuplikan non logam harus dilapisi dengan emas tipis. Cuplikan logam dapat langsung dimasukkan dalam ruang cuplikan.

Sistem penyorotan dan lensa pada SEM sama dengan mikroskop cahaya biasa. Pada pengamatan yang menggunakan SEM lapisan cuplikan harus bersifat konduktif agar dapat memantulkan berkas elektron dan mengalirkannya ke ground. Bila lapisan cuplikan tidak bersifat konduktif maka perlu dilapisi dengan emas.



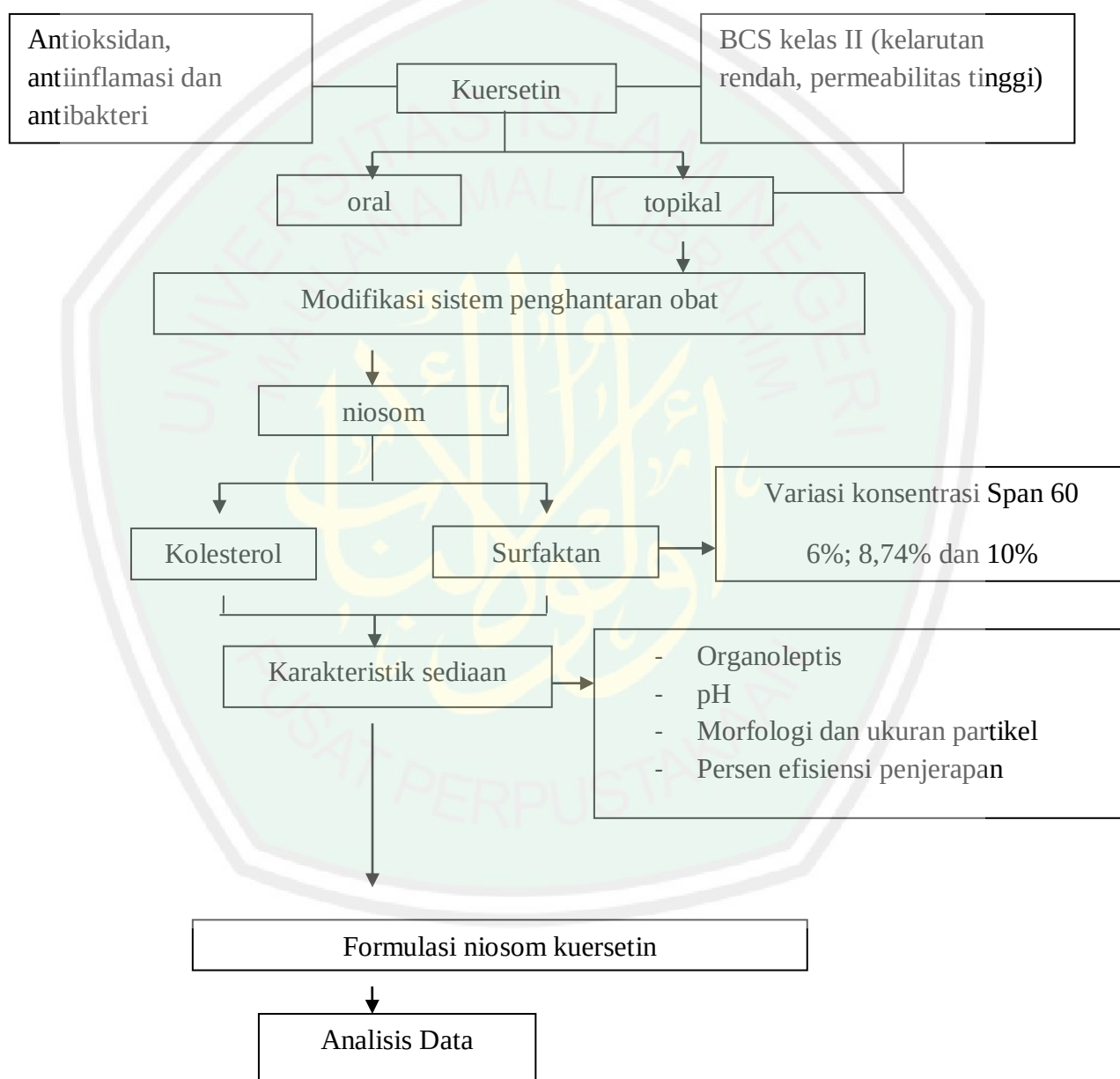
Gambar 2.7 Skematik Alat SEM

(Sumber: Abdullah dan Khairurrijal, 2009)

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Skema Kerangka Konseptual



3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Kuersetin merupakan senyawa flavonoid dari kelompok flavonol yang mempunyai aktifitas sebagai antiinflamasi, antioksidan dan antibakteri (Graefe *et al.*, 2011). Kuersetin dikategorikan dalam kelas 2 berdasarkan Biopharmaceutical Classification System (BCS) dengan kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi sehingga bioavailabilitas kuersetin rendah (Lide, 1997). Salah satu alternatif untuk menghindari terjadinya hal tersebut yaitu dengan pemberian melalui rute topical. Keuntungan penghantaran obat melalui rute topical diantaranya adalah menghindari *first pass effect*, memiliki efek samping yang lebih rendah dan memperbaiki kepatuhan pasien (Trotta *et al.*, 2005). Sifat kuersetin yang kelarutannya dalam air sangat rendah dan penghantaran obat melalui rute topikal dapat menyebabkan penetrasi kuersetin kurang optimal. Upaya untuk meningkatkan penetrasi melalui kulit untuk menembus stratum korneum dengan adanya suatu sistem pembawa yaitu niosom.

Sistem niosom merupakan sistem vesikel yang pemberian obatnya dapat meningkatkan bioavailabilitas serta dapat mencapai efek terapi pada tempat target dengan jangka waktu yang lama (Kapoor *et al.*, 2011). Niosom sifatnya tidak toksik sehingga merupakan sistem pembawa yang baik untuk perantara pada target terapeutik dan menurunkan terjadinya toksisitas (Purwanti *et al.*, 2013).

Komposisi niosom terdiri dari atas surfaktan nonionic dan kolesterol. Struktur niosom adalah *lipid bilayer* dengan gugus hidrofil yang berada di bagian dalam serta dibagian luar, sementara gugus lipofil berada diantara kedua gugus hidrofil. Adanya gugus hidrofil dan lipofil dalam sistem niosom ini dapat

meningkatkan jumlah bahan obat yang terlarut dalam minyak maupun air dan dapat mempengaruhi konformasi *lipid bilayer* kulit, sehingga penetrasi bahan obat dapat meningkat. Selain itu sistem ini dapat menjebak bahan obat dalam bentukan vesikel sehingga bahan obat dapat dilepas perlahan-lahan berdasarkan gradient konsentrasi dan memberikan efek yang lama. (Tangri *and* Khurana, 2011).

Surfaktan nonionik yang digunakan pada penelitian kali ini adalah Span 60 karena Span 60 banyak digunakan dalam pembuatan niosom, bersifat non toksik dan non iritan. Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi formulasi niosom adalah jumlah dan jenis surfaktan (Tangri *and* Khurana, 2011). Kemampuan surfaktan dalam membentuk vesikel tergantung pada nilai HLB. Nilai HLB pada Span 60 yaitu 4,7. Surfaktan dengan nilai HLB antara 4 dan 8 sesuai untuk pembentukan vesikel (Mozafari, 2007). Penggunaan kolesterol pada sistem niosom berfungsi sebagai penstabil pada lapisan lipid dan mengisi ruang-ruang kosong yang terdapat pada ekor surfaktan. Hal ini dimaksudkan untuk mencegah terjadinya kebocoran pada sistem niosom (Chandu *et al.*, 2012). Pada penelitian ini, span 60 dibuat dalam berbagai variasi konsentrasi yaitu 6%; 8,74% dan 10%. Setelah terbentuk niosom dilakukan uji karakteristik meliputi uji organoleptis, uji pH, uji morfologi dan ukuran partikel serta uji efisiensi penyerapan.

3.3 Hipotesis Penelitian

Ada pengaruh variasi konsentrasi surfaktan nonionik Span 60 dalam formulasi sistem niosom kuersetin terhadap karakteristik sistem niosom (organoleptis, pH, morfologi dan ukuran partikel serta efisiensi penyerapan).

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Pada penelitian ini digunakan rancangan penelitian *pra-experimental laboratory*.

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Negeri Malang untuk pembuatan sistem niosom, uji organoleptis, uji pH dan efisiensi penjerapan. Pengujian morfologi dan ukuran partikel sistem niosom menggunakan alat SEM (*Scanning Electron Microscopy*) dilakukan di Laboratorium FMIPA ITB (Institut Teknologi Bandung). Waktu penelitian dimulai pada bulan Maret 2017.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu variasi konsentrasi surfaktan nonionik (Span 60) yang digunakan pada formulasi niosom dengan bahan aktif kuersetin.

4.3.2 Variabel terikat

Variabel terikat pada penelitian ini terdiri dari karakteristik sediaan yang meliputi uji organoleptis, uji pH, uji morfologi dan ukuran partikel serta efisiensi penyerapan sistem niosom kuersetin.

4.4 Definisi Operasional

1. Niosom adalah sistem penghantaran obat yang memungkinkan obat untuk menembus lapisan kulit dalam dan atau sirkulasi sistemik.
2. Penggunaan surfaktan non ionik yang digunakan adalah span 60 dalam variasi konsentrasi yaitu 6%: 8,74%: 10%
3. Karakteristik niosom merupakan uji karakteristik sifat fisikokimia dari sediaan sistem niosom yang dibuat dengan mempertimbangkan evaluasi organoleptis, pH, morfologi dan ukuran partikel serta uji efisiensi penyerapan
4. Morfologi dan ukuran partikel sistem niosom dengan bahan aktif kuersetin diperoleh dari pengamatan dan pengukuran menggunakan alat SEM (*Scanning Electron Micoscopy*). Parameter ukuran partikel dalam uji ini memiliki bentuk morfologi partikel yang bulat (Indri dkk., 2014) dan ukuran partikel 100-3000 nm (Seleci *et al*, 2016)
5. Efisiensi penyerapan sistem niosom kuersetin merupakan jumlah senyawa aktif yang bebas dalam fase cair (supernatan) dengan metode sentrifugasi. Parameter uji ini memiliki nilai persen efisiensi penyerapan 80-100% (Putri, 2015)

6. Kuersetin merupakan bahan aktif yang digunakan sebagai model obat dalam pembuatan sistem niosom

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain neraca analitik tipe 210-LC (ADAM, Amerika Serikat), pH meter tipe 510 (Eutech Instrument, Singapura), sonikator, *Vacuum Rotary Evaporator*, Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1601, Jepang), sentrifugator, *Scanning Electron Microscopy* (SEM), thermometer, beaker glass, labu ukur, batang pengaduk, kaca arloji, sendok spatula, pipet tetes, corong gelas.

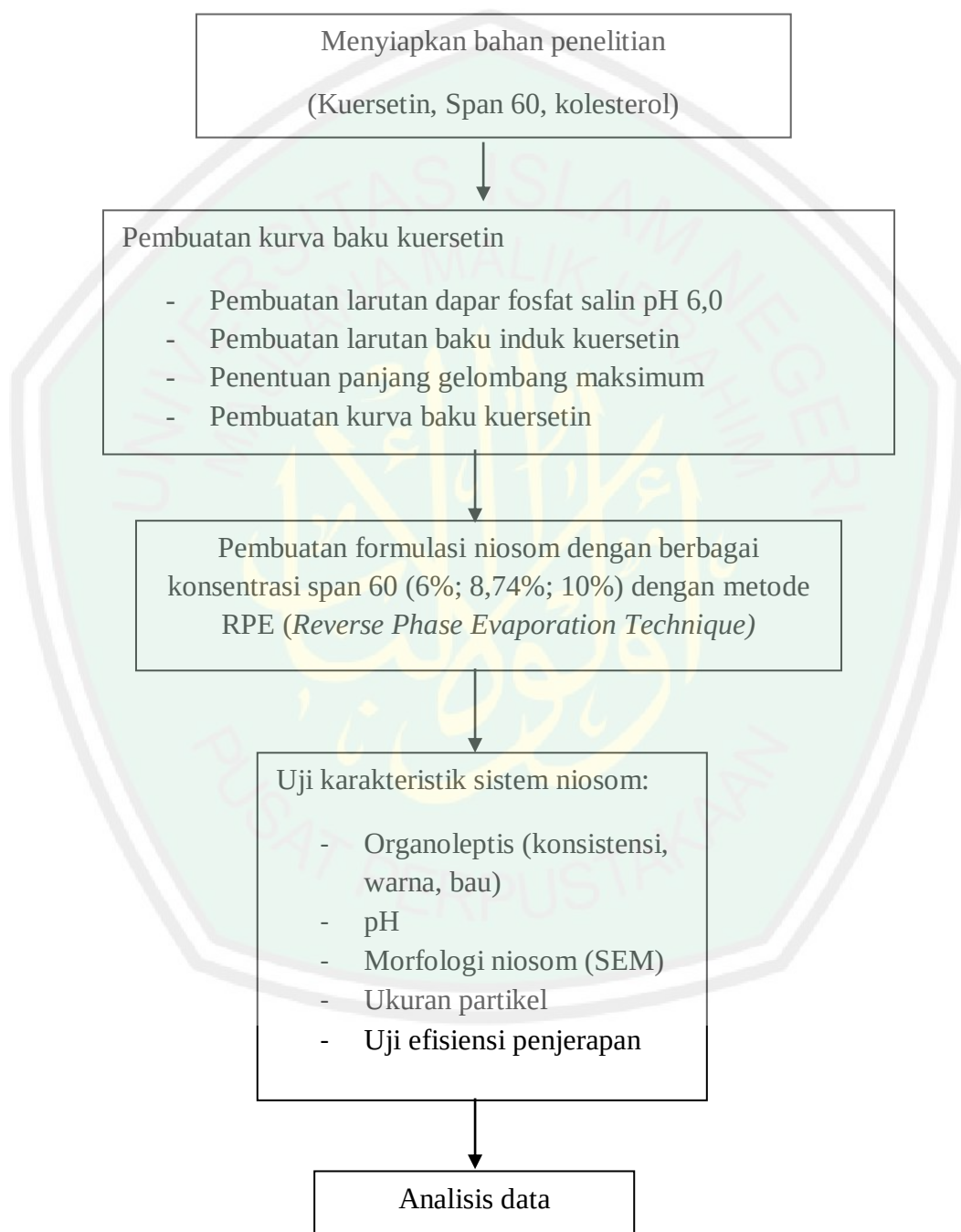
4.5.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan niosom kuersetin adalah Standar kuersetin (diperoleh dari PT. Makmur sejati), Span 60 (PT Sigma), kolesterol, kloroform, akuades bebas CO₂, PBS (*Phosphate Buffer Salin*) meliputi KH₂PO₄ dan NaOH.

4.6 Metode Penelitian

Pada tahap awal penelitian ini yaitu menyiapkan bahan-bahan untuk pembuatan niosom antara lain kuersetin, Span 60 dan kolesterol. Dilanjutkan dengan pembuatan kurva baku kuersetin. Kemudian pembuatan niosom dengan berbagai konsentrasi span 60 (6%; 8,74%; 10%) dengan metode RPE (*Reverse Phase Evaporation Technique*). Selanjutnya dilakukan uji karakteristik meliputi

organoleptis (konsistensi, warna, bau), pH, morfologi dan ukuran partikel sistem niosom dengan SEM, serta uji efisiensi penyerapan. Dan terakhir dilakukan analisis data.



Gambar 4.1 Skema kerja tahapan penelitian

4.7 Tahapan Penelitian

4.7.1 Pembuatan Kurva Baku Kuersetin

4.7.1.1 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH 6,0

Kalium dihidrogen fosfat 0,2 M sebanyak 50 mL dimasukkan dalam labu ukur 200 mL, lalu ditambah 5,6 mL natrium hidroksida 0,2 N dan dicukupkan volumenya dengan aquadest bebas karbondioksida, lalu pH dapar dilihat dengan pH-meter pada nilai 6.0 (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

4.7.1.2 Pembuatan Larutan Baku Induk Kuersetin

Ditimbang kuersetin sebanyak 50,0 mg kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6,0 pada labu ukur 500,0 mL sampai tanda batas dan dikocok sampai homogen.

4.7.1.3 Pembuatan Larutan Baku Kerja

Dibuat larutan baku kerja kuersetin melalui pengenceran larutan baku induk kuersetin dengan larutan dapar fosfat pH 6,0 sehingga diperoleh larutan baku kerja dengan konsentrasi tertentu.

Tabel 4.1 Larutan baku kerja kuersetin

Kadar larutan ($\mu\text{g/mL}$)	Volume larutan baku induk yang dipipet (mL)	Volume akhir pengenceran (mL)
0,2	0,5	250,0
1,0	1,0	100,0
10,0	5,0	50,0
20,0	5,0	25,0
30,0	15,0	50,0

4.7.1.4 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang dilakukan dengan mengukur larutan baku konsentrasi 10 ppm. Lalu diamati serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan ditentukan panjang gelombang maksimum

4.7.1.5 Pembuatan Kurva Baku Kuersetin

Kurva baku ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja yang diamati pada panjang gelombang analitik. Dari hasil pengamatan ditentukan kurva hubungan nilai serapan dengan konsentrasi sehingga diperoleh persamaan regresi linier $y = bx + a$ (konsentrasi sebagai absis dan nilai serapan sebagai ordinat). Dikatakan linier apabila harga r yang didapat lebih besar daripada r table dan α kurang dari 0,05.

4.7.2 Pembuatan Niosom Kuersetin

4.7.2.1 Rancangan Formulasi Niosom

Niosom yang mengandung kuersetin sebagai bahan aktif diformulasikan dengan menggunakan span 60 sebagai surfaktan non ionik dalam berbagai konsentrasi yaitu 6%: 8,74%: 10%, kolesterol sebagai bahan penstabil, memberi bentuk yang tepat serta kekakuan pada niosom, kloroform berfungsi untuk melarutkan surfaktan dengan kolesterol, aqua bebas CO₂ digunakan untuk melarutkan kuersetin sedangkan dapar fosfat pH 6,0 sebagai fase cair dalam sistem niosom.

Tabel 4.2 Rancangan Formulasi Sistem Niosom Kuersetin

Bahan	Fungsi	F1	F2	F3
Kuersetin	Bahan aktif	1,8%	1,8%	1,8%
Span 60	Surfaktan	6%	8,74%	10%
Kolesterol	Penstabil	9,94%	9,94%	9,94%
Aqua bebas CO ₂	Pelarut kuersetin	27,27%	27,27%	27,27%
Kloroform	Pelarut	39%	39%	39%
Dapar pH 6	Fase air	Ad 100%	Ad 100%	Ad 100%

Keterangan:

- F1 = Niosom dengan konsentrasi surfaktan Span 60 6% (replikasi 3 kali)
- F2 = Niosom dengan konsentrasi surfaktan Span 60 8,74% (replikasi 3 kali)
- F3 = Niosom dengan konsentrasi surfaktan Span 60 10% (replikasi 3 kali)

Tabel 4.3 Rancangan Formulasi Sistem Niosom Blanko

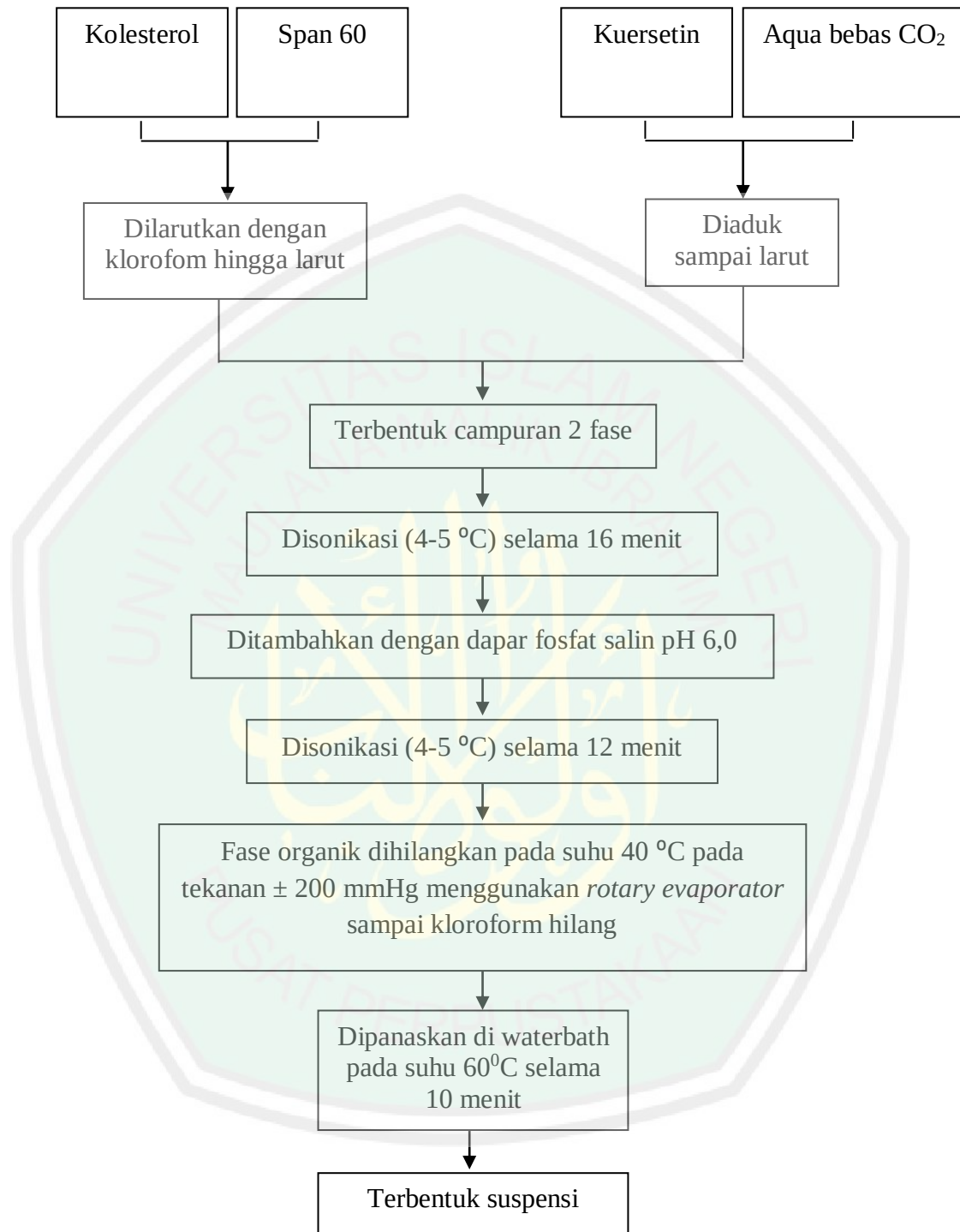
Bahan	Fungsi	F1	F2	F3
Kuersetin	Bahan aktif	-	-	-
Span 60	Surfaktan	6%	8,74%	10%
Kolesterol	Penstabil	9,94%	9,94%	9,94%
Kloroform	Pelarut	27,27%	27,27%	27,27%
Aqua bebas CO ₂	Pelarut kuersetin	39%	39%	39%
Dapar pH 6,0	Fase cair	Add 100%	Add 100%	Add 100%

Keterangan:

- F1 = Niosom dengan konsentrasi surfaktan Span 60 6% (tanpa kuersetin)
- F2 = Niosom dengan konsentrasi surfaktan Span 60 8,74% (tanpa kuersetin)
- F3 = Niosom dengan konsentrasi surfaktan Span 60 10% (tanpa kuersetin)

4.7.2.2 Cara Pembuatan Formula Niosom

Ditimbang seksama kuersetin, Span 60 dan kolesterol. Kolesterol dan Span 60 dicampur dan dilarutkan dalam kloroform. Kuersetin dilarutkan dalam aqua bebas CO₂ sampai larut. Larutan kuersetin ditambahkan kedalam campuran Span 60 dan kolesterol yang telah dilarutkan dalam kloroform sehingga menghasilkan campuran dua fase kemudian diaduk dengan batang pengaduk. Kemudian campuran tersebut disonikasi selama 16 menit pada suhu 4-5°C sampai terbentuk satu fase atau homogen. Kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat salin pH 6,0 dan disonikasi selama 12 menit pada suhu 4-5°C selama 12 menit sampai terbentuk satu fase. Fase organik dihilangkan pada suhu 40°C pada tekanan ± 200 mmHg menggunakan *rotary evaporator* sampai kloroform hilang. Selanjutnya suspensi niosom dipanaskan di waterbath pada suhu 60°C selama 10 menit sampai diperoleh konsistensi tertentu (Anggraeni, Yulia dkk., 2012)



Gambar 4.2 Skema kerja pembuatan formula sistem niosom

4.7.3 Karakteristik Niosom

4.7.3.1 Pengamatan Organoleptis

Pengamatan organoleptis meliputi warna dan bau dari niosom. Pengamatan dilakukan secara visual (Hapsari dkk., 2012)

4.7.3.2 Pengukuran pH

Uji pH ini bertujuan untuk mengetahui nilai pH dari sistem niosom kuersetin dan kesesuaiannya dengan pH kulit. Nilai pH diukur menggunakan alat pH meter pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm 2$ (USP) (Purba, 1995). Cara pengukuran pH adalah elektrode pH meter dicuci dengan aquades lalu dikeringkan dengan tisu. Kemudian pH meter distandarisasi dengan larutan dapar pH 6,0. Lalu elektroda dibilas lagi dengan aquades dan dikeringkan. Ditimbang 1 gram sediaan lalu diencerkan dengan 9 mL aqua bebas CO_2 diaduk sampai homogen. Kemudian pH diukur menggunakan pH meter. Angka yang ditunjukkan oleh pH meter (angka yang konstan) dicatat dalam tabel pengamatan pH. Dilakukan replikasi sebanyak tiga kali (Listiyana, 2015)

4.7.3.3 Uji Morfologi dan Ukuran Partikel Niosom

Pengamatan morfologi niosom dilakukan dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Cara preparasi niosom untuk diamati dengan SEM yaitu sampel yang telah dikeringkan diletakkan pada holder (stub). Selanjutnya holder dimasukkan ke dalam *specimen chamber* pada mesin SEM untuk dilakukan pengamatan dan pemotretan. Pengamatan dilakukan pada perbesaran 5000 kali dan 25000 kali (Indri dkk., 2014)

4.7.3.4 Uji Efisiensi Penjerapan Niosom

Sejumlah 1 mL suspensi niosom dilarutkan dengan dapar fosfat salin pH 6,0 dengan perbandingan 1:10. Suspensi encer disentrifugasi pada 6000 rpm selama 60 menit. Supernatan yang diperoleh dipipet 1,0 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, kemudian volume ditepatkan dengan dapar fosfat salin pH 6,0 hingga garis batas. Selanjutnya larutan dipipet 1,0 mL dan ditambah dapar fosfat pH 6,0 dalam labu ukur 10 mL, kemudian volume ditepatkan dengan dapar fosfat salin pH 6,0 hingga garis batas. Selanjutnya larutan dipipet 1,0 mL dan ditambah dapar fosfat pH 6,0 dalam labu ukur 10 mL, kemudian disaring dengan kertas saring. Larutan kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 368. Selanjutnya dihitung jumlah kuersetin yang larut atau tidak dibawa oleh niosom (FD) dengan persamaan kurva baku. Jumlah obat yang dibawa oleh niosom (EP) dapat dihitung dengan rumus:

$$\%EP = \frac{TD-FD}{TD} \times 100$$

Keterangan:

EP = Jumlah senyawa kuersetin yang terjebak oleh niosom

TD = Jumlah senyawa kuersetin yang digunakan untuk membuat niosom

FD = Jumlah senyawa kuersetin yang terdeteksi pada supernatant (tidak terjerap)

4.8 Analisis Data

Analisis data evaluasi fisikokimia sistem niosom kuersetin dilakukan secara deskriptif, tabel dan grafik. Pengambilan data secara deskriptif dilakukan pada uji organoleptik, uji morfologi dan ukuran partikel. Pada uji morfologi dan

ukuran partikel pengambilan data berupa grafik. Sedangkan pada uji pH dan efisiensi penyerapan analisis yang digunakan untuk mengetahui adanya pengaruh penggunaan Span 60 terhadap masing-masing formula dengan konsentrasi yang berbeda menggunakan metode uji *one way* ANOVA. Apabila pada hasil diperoleh $p < 0,05$ maka menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara sistem niosom formula 1, 2 dan 3 pada nilai pH dan efisiensi penyerapan.



BAB V

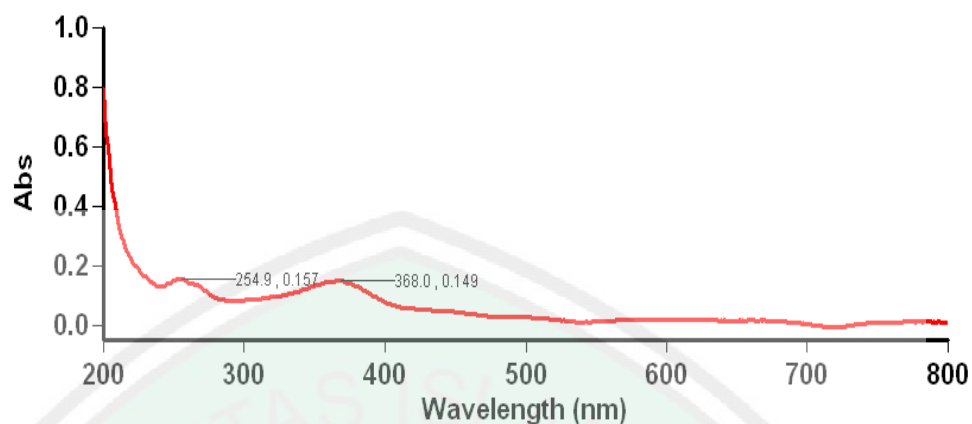
HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Penentuan Kurva Baku Kuersetin

Langkah pertama yang dilakukan dalam penentuan kurva baku kuersetin adalah menentukan panjang gelombang maksimum dalam dapar fosfat salin pH 6,0 yang nantinya akan digunakan untuk penentuan kurva baku kerja kuersetin. Selanjutnya yaitu penentuan kurva baku kuersetin dalam larutan dapar fosfat salin pH 6,0 dan akan didapatkan persamaan garis kurva baku kuersetin dan nilai r . Persamaan regresi linier yang didapat akan digunakan untuk menentukan kadar kuersetin yang terjebak dalam sistem niosom.

5.1.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penetapan panjang gelombang maksimum bertujuan untuk mengetahui panjang gelombang dari senyawa pada saat absorbansinya maksimum, sehingga dapat memberikan absorbansi yang sensitif dan kuantitatif, dimana kenaikan kadar yang kecil dapat memberikan peningkatan absorbansi yang signifikan (Handayani, 2011). Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan menggunakan larutan baku kuersetin dengan konsentrasi 10 ppm dengan larutan blanko dapar fosfat salin pH 6,0. Hasil pengukuran menunjukkan puncak serapan pada panjang gelombang 368 nm. Panjang gelombang tersebut selanjutnya dapat digunakan untuk penentuan kurva baku kerja kuersetin. Spektra hasil penentuan panjang gelombang maksimum kuersetin dapat dilihat pada gambar 5.1



Gambar 5.1 Spektra panjang gelombang maksimum kuersetin dari larutan baku kerja 10 ppm dalam larutan dapar fosfat salin pH 6,0 dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis

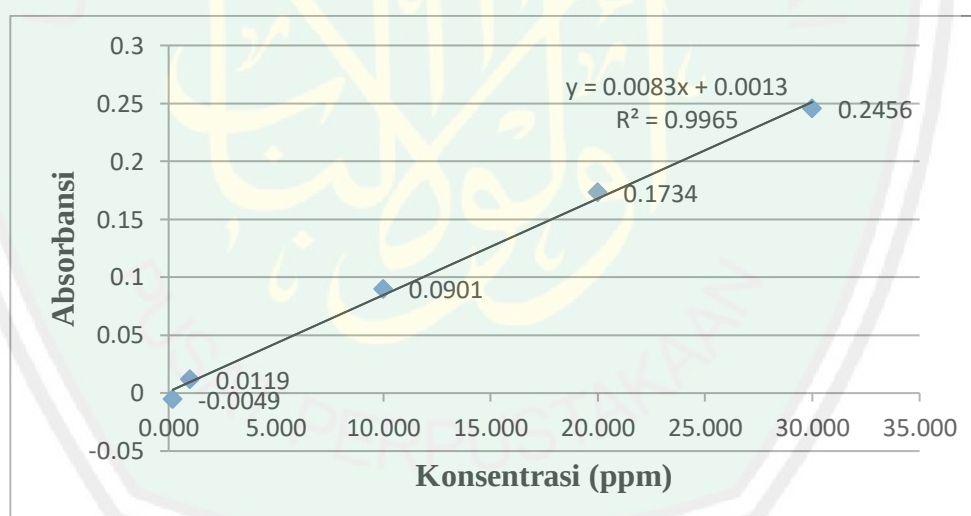
5.1.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Kuersetin dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 6,0

Pada pembuatan kurva baku akan didapatkan persamaan garis kurva baku kuersetin dan nilai r . Nilai r atau koefisien korelasi adalah suatu nilai yang berkisar dari 0 hingga 1 yang menyatakan seberapa dekat atau sesuai antara nilai perkiraan pada garis persamaan kurva dengan data aktual yang didapat. Jika r mendekati nilai 1, maka dapat dikatakan perbedaan antara nilai y perkiraan dan nilai y aktual hampir sama. Sedangkan bila r mendekati 0, dapat dikatakan persamaan garis yang didapat tidak dapat membantu prediksi nilai y (Kusumaningati, 2009). Tahapan penentuan kurva baku kuersetin diperoleh dari hasil pengukuran serapan larutan baku kerja kuersetin dengan mengukur serapan 5 kadar larutan baku dalam rentang kadar 0,2 $\mu\text{g/ml}$ sampai dengan 30 $\mu\text{g/ml}$ dalam larutan dapar fosfat salin pH 6,0. Nilai serapan larutan baku kerja kuersetin

dalam dapar fosfat salin pH 6,0 dapat dilihat pada tabel 5.1, sedangkan gambar 5.1 menunjukkan kurva baku kuersetin dalam dapar fosfat salin pH 6,0

Tabel 5.1 Nilai serapan larutan baku kerja kuersetin dalam dapar fosfat salin pH 6,0

Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi
0,2012	-0,0049
1,0060	0,0119
10,0600	0,0901
20,1200	0,1734
30,1800	0,2456



Gambar 5.2 Kurva baku kuersetin dalam dapar fosfat salin pH 6.0

Hasil dari pengukuran absorbansi sejumlah larutan standar kuersetin pada panjang gelombang 368 nm diperoleh persamaan regresi $y = 0,0083x + 0,0013$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9963$. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat

hubungan yang linier antara kadar dengan serapan pada rentang kadar yang digunakan. Persamaan regresi linier yang didapat digunakan untuk menentukan kadar kuersetin yang terjebak dalam sistem niosom

5.2 Evaluasi Karakteristik Niosom

Berdasarkan formulasi sistem niosom kuersetin yang telah dibuat, maka akan dievaluasi karakteristik sistem niosom kuersetin yang meliputi pengamatan organoleptis, pengukuran pH, pengamatan morfologi niosom dan ukuran partikel, serta penentuan efisiensi penyerapan. Tabel formulasi sistem niosom kuersetin dapat dilihat pada tabel 5.2

Tabel 5.2 Rancangan Formulasi Sistem Niosom Kuersetin

Bahan	Fungsi	F1	F2	F3
Kuersetin	Bahan aktif	1,8%	1,8%	1,8%
Span 60	Surfaktan	6%	8,74%	10%
Kolesterol	Penstabil	9,94%	9,94%	9,94%
Aqua bebas CO ₂	Pelarut kuersetin	27,27%	27,27%	27,27%
Kloroform	Pelarut	39%	39%	39%
Dapar pH 6	Fase cair	Ad	Ad	Ad
		100%	100%	100%

Keterangan:

- F1 = Niosom dengan konsentrasi surfaktan Span 60 6% (replikasi 3 kali)
- F2 = Niosom dengan konsentrasi surfaktan Span 60 8,74% (replikasi 3 kali)
- F3 = Niosom dengan konsentrasi surfaktan Span 60 10% (replikasi 3 kali)

5.2.1 Pengamatan Organoleptis

Pada penelitian ini dibuat tiga formulasi niosom dengan peningkatan konsentrasi surfaktan nonionik Span 60 yang ditambahkan yaitu 6%; 8,74%; 10%. Hal ini ditujukan untuk melihat pengaruh jumlah kandungan Span 60 terhadap ukuran partikel, morfologi vesikel, pH, organoleptis serta efisiensi penyerapan niosom. Metode yang digunakan untuk membuat niosom yaitu *reverse phase evaporation technique* yang bertujuan untuk menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil. Prinsip pada metode *reverse phase evaporator technique* yaitu lipid dilarutkan dalam kloroform kemudian dicampurkan dalam larutan bahan aktif serta dapar fosfat. Campuran disonikasi dan dievaporasi pada tekanan rendah. Campuran yang telah disonikasi akan membentuk suatu gel kemudian dihidrasi. Evaporasi dilanjutkan sampai hidrasi berlangsung sempurna (Agoes, 2010).

Niosom yang dihasilkan berbentuk suspensi berwarna kuning muda dengan bau khas kuersetin. Ketiganya tidak memiliki perbedaan spesifik dalam hal warna dan bau karena konsentrasi kuersetin yang ditambahkan pada tiap formula niosom jumlahnya sama.

Formula yang digunakan terdiri dari bahan aktif kuersetin, kolesterol sebagai bahan penstabil, Span 60 sebagai surfaktan nonionik, kloroform sebagai pelarut organik dan dapar fosfat salin pH 6,0 sebagai fase air. Pada penelitian ini surfaktan nonionik yang dipilih adalah Span 60 dimana menurut beberapa penelitian Span 60 menunjukkan efisiensi penyerapan yang terbesar dibandingkan dengan jenis surfaktan nonionik yang lain. Efisiensi penyerapan span 60 lebih besar dari span 40 dan span 20. Kolesterol yang digunakan pada pembuatan

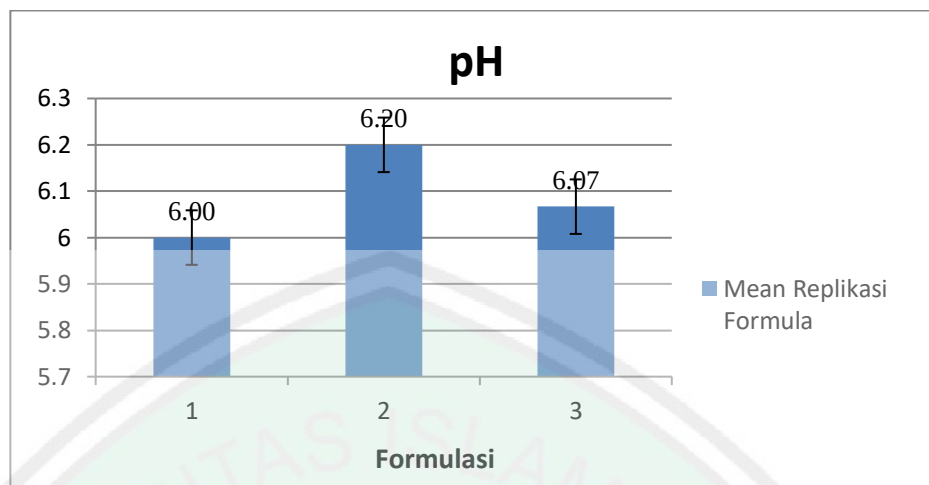
niosom ini digunakan untuk memberikan kekakuan serta memberikan bentuk yang tepat, konformasi dalam preparasi niosom (Chandu *et al.*, 2012). Pelarut yang digunakan untuk larutan surfaktan adalah kloroform karena dapat melarutkan Span 60 dan kolesterol serta mudah menguap sehingga mempercepat penyalutan (Reynold, 1996).

5.2.2 Hasil Pengukuran pH Sistem Niosom

Pengukuran pH dilakukan untuk mengetahui berapa pH sediaan karena pH dapat mempengaruhi ketersediaan obat dalam bentuk molekuler. Obat dalam bentuk molekuler dapat berpenetrasi dengan mudah. Selain itu diharapkan pH sediaan tidak terlalu jauh dari pH kulit pH 4,0 – 6,8 (Barry, 2002), agar tidak mengiritasi kulit. Hasil pengukuran pH sistem niosom formula I, II dan III dapat dilihat pada tabel 5.5 dan gambar 5.9

Tabel 5.3 Hasil pengukuran pH sistem niosom

Formula	Replikasi	pH	Rata-rata $\pm$ SD
I	1	6,00	6,00 $\pm$ 0,00
	2	6,00	
	3	6,00	
II	1	6,20	6,20 $\pm$ 0,00
	2	6,20	
	3	6,20	
III	1	6,00	6,07 $\pm$ 0,12
	2	6,00	
	3	6,20	



Gambar 5.3 Histogram nilai pH sistem niosom formula I, II dan III

Berdasarkan pengukuran pH pada formula I diperoleh rata-rata pH $6,00 \pm 0,00$, pada formula II diperoleh rata-rata pH $6,20 \pm 0,00$ dan pada formula III diperoleh rata-rata pH $6,07 \pm 0,12$. Semua formula sistem niosom yang dibuat memiliki pH netral yang sesuai dengan pH *balance* kulit ($4,0 - 6,8$). Nilai pH dari suatu sediaan topikal harus berada dalam kisaran pH *balance* yang sesuai dengan pH kulit, yaitu $4,0 - 6,8$. Nilai pH tidak boleh terlalu asam karena dapat menyebabkan iritasi kulit dan juga tidak boleh terlalu basa karena dapat menyebabkan kulit bersisik (Kuncari dkk., 2014). Perubahan pH semua formula sistem niosom secara umum masih berada di dalam kisaran pH *balance* dan perubahan pH tidak besar. Hal ini menunjukkan bahwa sistem niosom memiliki pH yang relatif stabil.

Data hasil uji pH kemudian dilakukan analisis statistik *One-Way ANOVA* menggunakan SPSS 16.0 untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna pada masing-masing formula niosom kuersetin. Hasil data uji normalitas yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai signifikansi $p > 0,05$ yang berarti bahwa

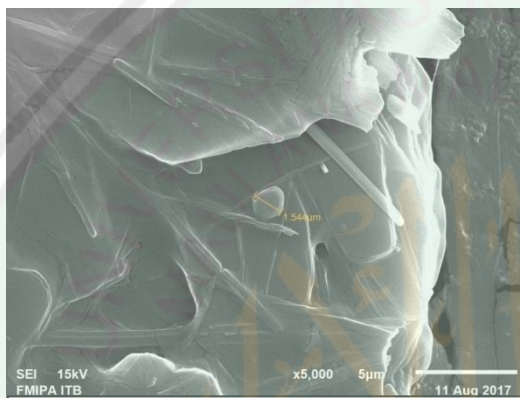
distribusi data normal dengan nilai 0,204. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dan diperoleh hasil dengan nilai $p = 0,120$, yang berarti data tersebut memiliki distribusi yang homogen. Dan untuk uji *One Way ANOVA* memiliki nilai signifikansi 0,027 yang berarti bahwa ada perbedaan bermakna signifikan pada F1, F2 dan F3. Adanya pengaruh peningkatan konsentrasi Span 60 pada uji pH niosom kuersetin yang tidak stabil dimungkinkan karena sistem niosom mengandung fase cair dapat fosfat pH 6,0 yang menyebabkan pH tersebut akan stabil pada pH 6,0. Meskipun demikian, pH dari ketiga formulasi tersebut masih dalam rentang pH *balance* kulit (4,0 – 6,8).

5.2.3 Pengamatan Morfologi Niosom

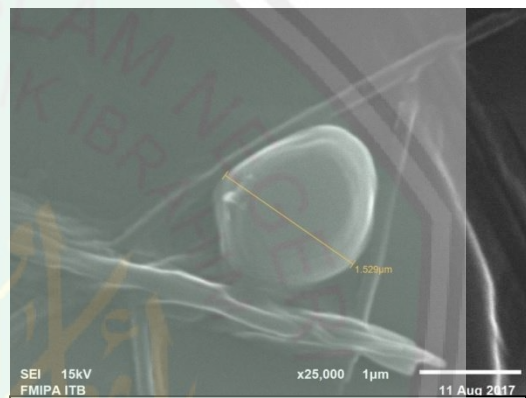
Pengamatan morfologi niosom pada masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) pada perbesaran 5000 kali dan 25000 kali. SEM (*Scanning Electron Microscopy*) merupakan mikroskop elektron yang didesain untuk menggambarkan bentuk permukaan dari material yang dianalisis menggunakan berkas elektron. Adapun fungsi utama dari SEM antara lain dapat digunakan untuk mengetahui informasi-informasi mengenai topografi (ciri-ciri permukaan), morfologi (bentuk dan ukuran dari partikel penyusun objek), dan informasi kristalografi objek. Prinsip kerja SEM adalah sifat gelombang dari elektron yakni difraksi pada sudut yang sangat kecil (Zhou., et al, 2006). Sampel yang dapat dianalisis menggunakan SEM adalah sampel yang berbentuk padatan, sedangkan sampel niosom berbentuk suspensi, sehingga diperlukan pengeringan terlebih dahulu. Pengeringan dilakukan dengan cara *freeze dryer*. Adapun prinsip kerja *freeze dryer* meliputi pembekuan larutan,

menggranulasikan larutan yang beku tersebut, mengkondisikannya pada vakum *ultra-high* dengan pemanasan pada kondisi sedang, sehingga mengakibatkan air dalam sediaan tersebut akan menyublim dan akan menghasilkan sediaan padat (Desrosier, 1988).

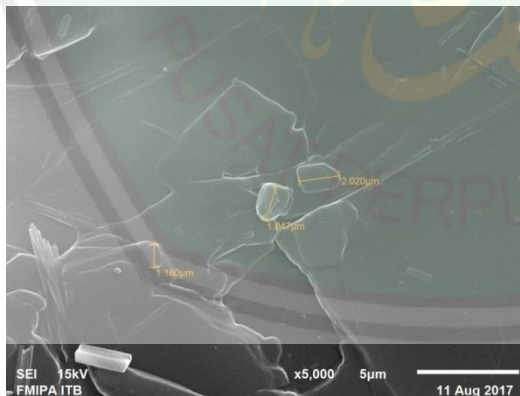
Hasil pengamatan morfologi partikel dapat dilihat pada gambar 5.4 hingga 5.9



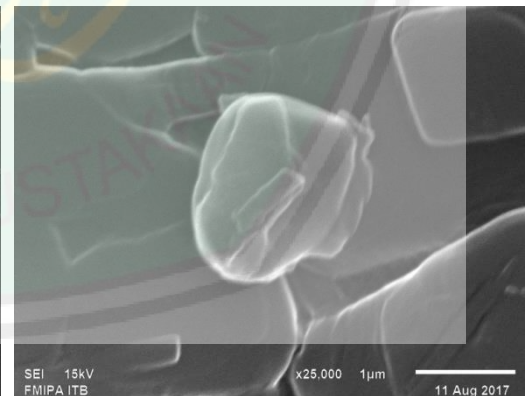
Gambar 5.4 Hasil pengamatan morfologi niosom F I dengan SEM pada perbesaran 5000 kali



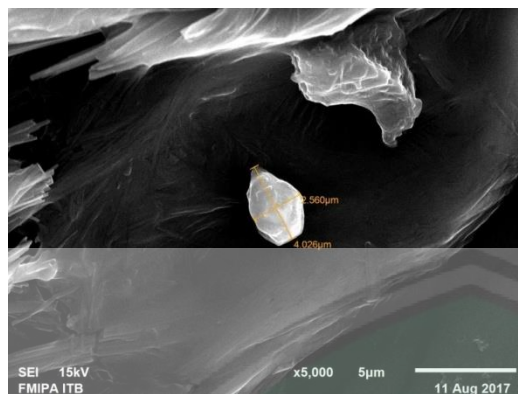
Gambar 5.5 Hasil pengamatan morfologi niosom F I dengan SEM pada perbesaran 25000 kali



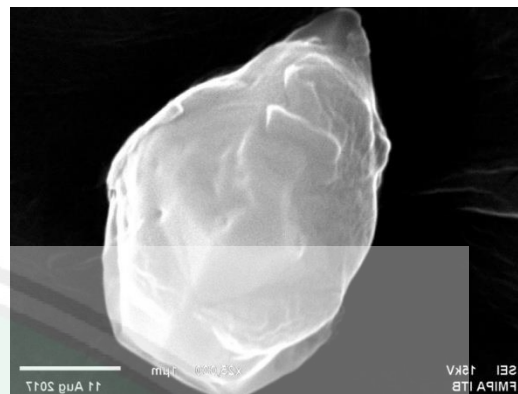
Gambar 5.6 Hasil pengamatan morfologi niosom F II dengan SEM pada perbesaran 5000 kali



Gambar 5.7 Hasil pengamatan morfologi niosom F II dengan SEM pada perbesaran 25000 kali



Gambar 5.8 Hasil pengamatan morfologi niosom F III dengan SEM pada perbesaran 5000 kali



Gambar 5.9 Hasil pengamatan morfologi niosom F III dengan SEM pada perbesaran 25000 kali

Electron Microscopy (SEM) dengan perbesaran 5000 kali dan 25000 kali pada formula I,II dan III tampak bentukan niosom yaitu agak bulat dengan ukuran diameter rata-rata ukuran partikel niosom yang berbeda-beda tiap formula yaitu 1,544 μm , 1,674 μm dan 2,560 μm . Pada pustaka, disebutkan niosom memiliki ukuran dengan rentang 100 nm hingga sekitar 3000 nm (Abhinav *et al.*, 2011). Ukuran diameter vesikel dipengaruhi oleh jumlah kolesterol, pelarut dan surfaktan pembentuknya. Jenis surfaktan pembentuk vesikel mempengaruhi ukuran vesikel, sebagai contoh surfaktan nonionik Span 60 (HLB= 4,7) akan menurunkan energi bebas permukaan sehingga akan membentuk vesikel dengan ukuran yang lebih besar (Chavan *and* Patel, 2011). Hasil penentuan pengaruh peningkatan konsentrasi surfaktan terhadap ukuran partikel dalam formula niosom yang diperoleh sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Menurut penelitian Zaki *et al* (2014), peningkatan konsentrasi surfaktan yang digunakan dalam formulasi niosom dapat meningkatkan ukuran partikel. Hal ini disebabkan karena semakin banyak surfaktan yang bergabung membentuk vesikel sehingga ukuran partikel niosom bertambah besar. Peningkatan konsentrasi surfaktan dapat

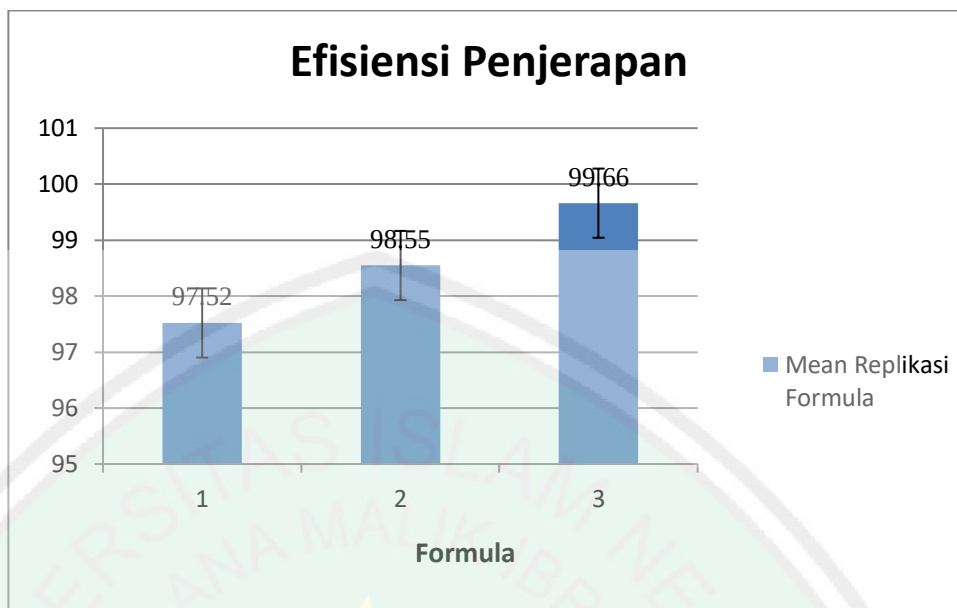
menyebabkan permukaan partikel menjadi lebih kasar dan membuat dinding vesikel lebih tebal. Konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi cenderung membuat vesikel lebih tahan terhadap gangguan lingkungan disekitarnya (Wathoni *et al.*, 2013).

5.2.4 Penentuan Persen Efisiensi Penjerapan

Uji efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui jumlah kuersetin yang terjebak dalam sistem niosom. Pada penelitian ini uji efisiensi penjerapan menggunakan metode sentrifugasi. Prinsipnya adalah pemisahan obat yang tidak terjerap dari suspensi niosom. Vesikel niosom yang telah terbentuk disentrifugasi selama 60 menit pada 6000 rpm. Supernatan hasil sentrifugasi merupakan senyawa kuersetin yang tidak terjerap dan dapat diukur absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer. Hasil uji efisiensi penjerapan niosom yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 5.4. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran

Tabel 5.4 Hasil uji efisiensi penjerapan niosom

Formulasi	Replikasi	Absorbansi	%EP	Rata-rata $\pm$ SD
1	1	0,0044	97,92	97,52 $\pm$ 1,51
	2	0,0075	95,85	
	3	0,0031	98,79	
2	1	0,0033	98,66	98,55 $\pm$ 1,24
	2	0,0017	99,73	
	3	0,0054	97,25	
3	1	0,0019	99,59	99,66 $\pm$ 0,18
	2	0,0015	99,86	
	3	0,002	99,53	



Gambar 5.10 Histogram nilai Efisiensi Penjerapan Formula I,II dan III

Berdasarkan data persen efisiensi penjerapan formula niosom yang dipreparasi dengan metode *reverse phase evaporation technique* menggunakan perbedaan konsentrasi surfaktan nonionik Span 60 6%, 8,74% dan 10% memiliki efisiensi penjerapan berturut-turut sebesar 97,52%, 98,54% dan 99,66%. Data tersebut menunjukkan bahwa dengan peningkatan konsentrasi surfaktan Span 60 dapat meningkatkan efisiensi penjerapan sistem niosom. Hasil penentuan pengaruh peningkatan konsentrasi surfaktan terhadap persen efisiensi penjerapan dalam formula niosom yang diperoleh sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Menurut penelitian Zaki *et al* (2014), peningkatan konsentrasi surfaktan yang digunakan dalam formulasi niosom dapat meningkatkan persen efisiensi penjerapan. Hal ini disebabkan karena dengan meningkatnya konsentrasi surfaktan akan membuat membran niosom menjadi kurang permeable yang selanjutnya dapat meningkatkan proses enkapsulasi.

Data hasil efisiensi penjerapan kemudian dilakukan analisis statistik *One-Way ANOVA* menggunakan SPSS 16.0 untuk mengetahui adanya pengaruh yang signifikan dari persen efisiensi penjerapan pada masing-masing formula niosom kuersetin. Hasil data uji normalitas yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai signifikansi $p > 0,05$ yang berarti bahwa distribusi data normal dengan nilai 0,744. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dan diperoleh hasil dengan nilai $p = 0,134$, yang berarti data tersebut memiliki distribusi yang homogen. Dan untuk uji *One Way ANOVA* memiliki nilai signifikansi 0,014 yang berarti bahwa ada perbedaan bermakna signifikan pada F1, F2 dan F3. Analisis kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc* yang berfungsi untuk mengetahui masing-masing formula yang memiliki pengaruh secara signifikan. Hasil uji *post hoc* yang diperoleh yakni menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi surfaktan Span 60 berpengaruh signifikan pada efisiensi penjerapan masing-masing formula.

5.3 Kajian Islami Terkait Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil yang telah diperoleh pada penelitian ini diketahui bahwa variasi konsentrasi Span 60 dapat mempengaruhi karakteristik sistem niosom kuersetin. Allah SWT telah menciptakan segala sesuatu menurut ukuran agar tidak berlebihan. Dari penelitian ini dapat diambil pelajaran bahwa dalam menggunakan sesuatu (penentuan konsentrasi) tidak berlebihan sehingga melebihi ukurannya. Sebagaimana dalam Qs. Al-Hijr/15: 21:

وَإِنْ مِنْ شَيْءٍ إِلَّا عِنْدَنَا خَزَائِنُهُ وَمَا نُنَزِّلُهُ إِلَّا بِقَدَرٍ مَّعْلُومٍ ٢١

Artinya: *“Dan tidak ada sesuatupun melainkan pada sisi Kami-lah khazanahnya; dan Kami tidak menurunkannya melainkan dengan ukuran yang tertentu”*

Shihab (2002) menafsirkan bahwa Allah SWT yang memiliki segala sesuatu dan Dia-lah yang memiliki perbedaan sesuatu yang terdiri atas berbagai macam jenis dan ragamnya. Maka jelaslah bahwa Allah SWT telah menentukan segala ciptaan-Nya berdasarkan ukuran yang telah ditetapkan. Setiap ciptaan pasti memiliki perbedaan antara satu dengan yang lain. Hal ini apabila dikaitkan dengan penelitian tentang niosom, maka hal tersebut memiliki ukuran kemampuan tersendiri sebagai sediaan transdermal.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Sistem niosom kuersetin yang dihasilkan dengan variasi konsentrasi Span 60 6%, 8,74% dan 10 % memiliki karakteristik sebagai berikut meliputi organoleptis yaitu bentuk suspensi berwarna kuning muda dengan bau khas kuersetin. Hasil pada nilai pH berturut-turut pada formula I, II dan III yaitu 6,00; 6,20; 6,07 masih dalam rentang pH *balance* kulit yaitu 4,0 – 6,8. Morfologi niosom berbentuk agak bulat dengan ukuran diameter rata-rata niosom pada formula I 1,544 μm , formula II 1,674 μm , dan formula III 2,560 μm . Hasil dari efisiensi penyerapan sistem niosom kuersetin yaitu berturut-turut sebesar 97,52% $\pm$ 1,51, 98,54% $\pm$ 1,24 dan 99,66% $\pm$ 0,18.

6.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, untuk mendapatkan formula yang terbaik perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap uji stabilitas, uji pelepasan, uji penetrasi dan uji aktivitas masing-masing formula niosom yang menggunakan kuersetin sebagai model obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M., Khairurrijal, (2009), "Review: Karakterisasi Nanomaterial", Jurnal Nanosains & Nanoteknologi, Vol. 2 No.1, hal.1-9
- Abhinav, K., Lal, P.J., Amit, J., & Vishwabhan, S. 2011. *Review on Niosomes as Novel Drug Delivery System*. International Research Journal of Pharmacy, vol. 2, p. 61- 65.
- Agoes, A. 2010. *Tanaman Obat Indonesia*. Salemba Medica. Palembang
- Akhilesh, D., Bini, KB., Kamath, JV., 2012. *Review on Span 60 based non ionic surfactant vesicle (niosomes) as novel drug delivery*. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science, Vol. 3 No I, p. 1-12.
- Al-Qarni, 'Aidh, 2007. *Tafsir Muyassar*. Jakarta: Qisthi Press.
- Al-Qurthubi, Imam Syaikh. 2009. *Tafsir Al-Qurtubi*. Jakarta: Pustaka Azzam
- Amalia, P.R. (2012). *Perbedaan Kadar Kuersetin Pada Propolis Di Pasaran Wilayah Surakarta (skripsi)*. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Anggraeni Y, Hendradi E, dan Purwanti T. 2012. *Karakteristik Sediaan dan Pelepasan Natrium Diklofenak Dalam Sistem Niosom Dengan Basis Gel Carbomer 940*. Surabaya: Departemen Farmasetika. Fakultas Farmasi. Universitas Airlangga
- Arora R and Jain C.P. 2007. *Advance in noisome as a Drug carrier*, *Asian Journal of Pharmaceutics*, April-June, 1(1), 29-39.
- Barry, B.W. (1983). *Dermatological Formulation: Percutaneous Absorption*. New York: Marcel Dekker, Inc. Halaman 8-13, 160-161.
- Barry, B.W, (2002). *Topical Preparation*. In : Aulton, M.E., *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. New York : Churchill Livingstone
- Bastaman, Hanna Djumhana. 2001. *Integrasi Psikologi dengan Islam, Menuju Psikologi Islami*, Yogyakarta: Pustaka Pelajar
- Benson, H. (1987). *Principles of Chemical Instrumentation*. W.B Saunders Company. West Washington. Hal. 34.
- Blazzek, Welsh AI and Rhodes DG. 2001. *SEM imaging predicts quality of niosomes from maltodextrin based proniosomes*. *Pharmaceutical Research*. 18(5): 1-6.

- Bucton, G. 1995. *Interfacial phenomena in drug delivery and targetting*. Switzerland. Harwood Academic Publisher. 135-161.
- Chandu, V. Pola. Arunachalam A, Jeganath S, Yamini K, Tharangini K, Chaitanya G. 2012. "International Journal Of Novel Trends In Pharmaceutical Sciences". Niosomes : A Novel Drug Delivery System. IJNTPS. 2, 25-31.
- Chavan, L.B., Patel, P., (2011). *Epidemiology Of Disability In Incident Leprosy Patients At Supervisory Urban Leprosy Unit Of Nagpur City*. National Journal Of Community Medicine. 2 (1):119-122.
- Chu, D.H. 2008. *Overview of Biology, Development, And Structure Of Skin*. In K. Wolff, L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrest, A.S. Paller, & D.J. Leffell (Eds.), *Fitzpatrick's dermatology In general medicine* (7th ed., pp. 57-73). New York: McGraw-Hill.
- Desrosier, N. W. 1988. *Teknologi Pengawetan Pangan*. Edisi III. Penerjemah Muchji Mulyohardjo. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Djuanda, S., dan Sri A. S., 2003. *Dermatitis*. Dalam: Djuanda, A. et al., ed. 3 Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 126-131.
- Gandjar, Ibnu Gholib dan Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta Pustaka Pelajar.
- Graefe, S., Dufour, D., Giraldo, A., Mun'oz, L.A., Mora, P., Soli's, H., Garce's, H., and Gonzalez, A. 2011. *Energy and carbon footprints of ethanol production using banana and cooking banana discard: A case study from Costa Rica and Ecuador*. Biomass and Bioenergy, 35, 2640-2649.
- Gregoriadis, G., 2007, *Liposome Technology Liposome Preparation and Related Techniques*, Third Edition, Vol I, USA: Informa Healthcare USA Inc, pp. 21-32.
- Haghiack, M, and Walle. T. 2005. *Quercetin Induces Necrosis and Apoptosis in SCC- 9 Oral Cancer Cells*, *Nutrition and Cancer*. Journal American Society for Nutritional Sciences, 131, 745-748.
- Handayani, Puput. 2011. *Optimasi Komposisi Cetyl Alcohol Sebagai Emulsifying Agent Dan Gliserin Sebagai Humektan Dalam Krim Sunscreen Ekstrak Kental Apel Merah (Pyrus malus L): Aplikasi Desain Fktorial*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma.

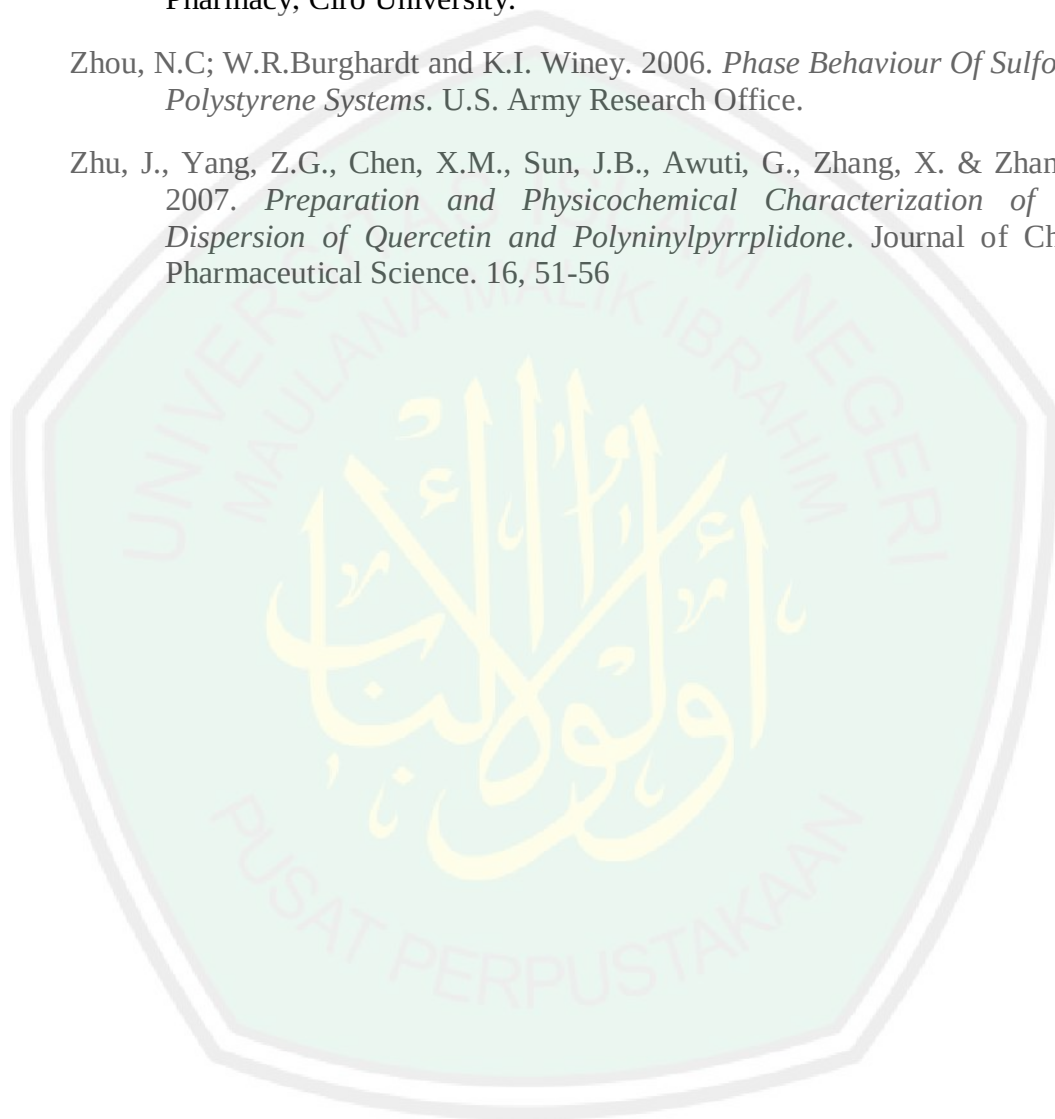
- Hapsari M, Purwanti T, Rosita N. Penetrasi natrium diklofenak sistem niosom span 20–kolesterol dalam basis gel hpmc 4000. *PharmaScientia*. 2012.1(2):1-11.
- Herowati, R.. 2008. *Seri Tumbuhan Obat Berpotensi Hias*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
- Indri A, Purwanti T, Erawati T. Karakterisasi Proniosom Ibuprofen-Span 60-Kolesterol yang dibuat dengan pelarut etanol 96% dan fase air dapar fosfat pH 6,0. Surabaya: Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga.
- Jufri, M., Anwar, E., dan Djajadisastra, J, 2004. Pembuatan niosom berbasis maltodekstrin DE 5-10 dari pati singkong (Manihpt utilisissima). *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol I No 1, hal. 10-20.
- Kapoor Anupriya, Gahoi R, Kumar D. 2011. *In vitro drug release profile of acyclovir from niosomes formed with different sorbitan esters*. *Asian Journal Of Pharmacy & Life Science*. 1 (1).
- Kelly, HW., and Sorkness, C.A. , 2005, Asthma, in DiPiro, Joseph, T., Talbert, Robert, L., Yee dan Gary, C. (Eds): *Pharmacotherapy A pathophysiological approach*, McGraw-Hill, New York
- Kroschwitz, J. 1990, *Polymer Characterization and Analysis*, Canada : John Wiley and Sons, Inc.
- Kuncari, E.S., Iskandarsyah dan Praptiwi. 2014. Evaluasi, Uji Stabilitas Fisik Dan Sineresis Sediaan Gel Yang Mengandung Minoksidil, Apigenin Dan Perasaan Herba Seledri (*Apium graveolens L.*). Jakarta: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
- Kusumaningati RW, 2009. Analisa Kandungan Fenol Total Jahe (*Zingiber officinale Rosc.*) Secara Invitro. Fakultas Kedokteran UI. Jakarta
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1970. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Philadelphia: Lea & Febiger, p. 242-263.
- Lide, D.R., 1997, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Boca Raton
- Listiyana, Nina. 2015. Formulasi vitamin C menggunakan sistem niosom span 80 dalam sediaan gel untuk meningkatkan stabilitas dan penetrasinya secara *In Vitro*. (naskah publikasi). Pontianak: Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura
- Madhav NVS and Saini A. 2011. *Niosomes: A Novel Drug Delivery System*. *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*.
- Madison Kathi C. 2003. *Barrier function of the skin: “la raison d’etre” of the epidermis*. *J Invest Dermatol*. 121(2)231.

- Makeshwar Kshitij, and Wasankar Suraj. 2013. *Niosome: A Novel Drug Delivery System*. Asian Parmapres 3(1), 16-20.
- Manosroi A., Wongtrakul P., Manosroi J., Sakai H., Sugawara F., Yuasa M, and Abe M., 2003, *Characterization of vesicles prepared with various non-ionic surfactant mixed with cholesterol*, *Colloids and Surface B: Biointerface* 30, 129-138.
- Moghimi, H.R., Barry, B.W., and Williams, A.C., 1999, *Stratum Corneum and Barrier Performance (A Model Lamellar Approach) dalam Percutaneous Absorption Drug Cosmetics Mechanism Methodology*, Bronaugh, R.L., dan Maibach, H.I, Marcell Dekker Inc, New York, 515-545.
- Mozafari M.R. 2007 *Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications*. <http://www.springer.com>.
- Painter, F. M. 1998. *Monograph Quercetin*. *Alternative Medicine Review*. 3 (2).
- Perkins SW. (Ed), 1998, *Surfactants-A Primer*, In: *Dyeing, Printing and Finishing*, ATI, pp. 51-54. February 21, 2010. <http://www.p2pays.org>.
- Pham, Thi Thuy. 2012. "*Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*". *Liposome and Niosome Preparation Using A Membrane Contactor for Scale-Up*. France. 94, 15 - 21.
- Phipps, B., Cormier, M., Gale, B., Osdol, B., Audett, J., Padmanabhan, R and Daddona, P., 2004, *Encyclopedia of Biomaterial and Biomedical Engineering*, 1677-1689.
- Purba, M. 1995, Ilmu Kimia, Jakarta, Erlangga.
- Purwanti, T., Erawati, T., Rosita, N., Suyuti, A dan Nasrudah, U.C. 2013. *Pelepasan Dan Penetrasi Natrium Diklofenak Sistem Niosom Span 60 Dalam Basis Gel HPMC 4000*. Surabaya: Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Putri, V.R. (2015). *Pengaruh Variasi Konsentrasi Surfaktan Pada Ukuran Partikel Dan Efisiensi Penjerapan Niosom Yang Mengandung Ekstrak Etanol 96% Kulit Batang Nangka (Artocarpus heterophyllus)* (skripsi). Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah.
- Putri, Z.F. (2010). *Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun sirih (Piper betle L.) terhadap Propionibacterium acne dan Staphylococcus aureus multiresisten* (skripsi). Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah.

- Rahman, Latifah, Ismail Isriany, Wahyudin Elly. 2011. Kapasitas Jerap Niosom Terhadap Ketoprofen dan Prediksi Penggunaan Transdermal. Makassar: Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, dan Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri, Alauddin. MFI, 22 (2), 85-91.
- Reynolds, J.E.F. eds. 1996. *Martindale the Extra Pharmacopeia*, 31th ed. London: The Pharmaceutical Press.
- Rohman, A. (2007). Kimia Farmasi Analisis. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Hal. 222.
- Riviere. J.E., and Papich, M.G. (2001). *Potential and Problems of Developing Transdermal Patches for Veterinary Applications*. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 50:175-203.
- Rowe, Raymond C., Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn, 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, Pharmaceutical Press, USA
- Sankhyan Anchal, and Pawar Pravin. 2012. *Recent trends in niosome as vesicular drug delivery system*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 02 (06). 20-32.
- Savitri, E.S. 2008. Rahasia Tumbuhan Berkhasiat Obat Perspektif Islam. Malang: UIN Malang.
- Seleci, D., Seleci, M., Walter, J.G and Scheper, T. 2016. *Niosomes As Nanoparticular Drug Carriers: Fundamentals And Recent Application*. *Journal Of Nanomaterials*.
- Shailesh, 2008, *Topical Drug Delivery System: A review*, Pharmaceutical Information, Pharmainfo.net.
- Shihab, Quraish M. 1993. Tafsir Al-Mishbah. Jakarta: Lentera Hati.
- Shihab, M.Q. 2002. Tafsir Al-Misbah: Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur`an. Jakarta: Lentera Hati.
- Shihab, M. Quraish. 2007. *Membumikan Al-qur'an*, Bandung: Mizan.
- Suharmiati dan Maryani. 2003. Daun Dewa dan Sambung Nyawa. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Swarbrick, J. dan Boylan, J., 1995, *Percutaneous Absorption*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume 11, Marcel Dekker Inc., New York, 413-445.
- Sweetman, S.C. (2009). *Martindale, The Complete Drug Reference (36th ed)*. London: The Pharmaceutical Press.

- Syarif, Baba. (2011). Deria Perasa. April, 29, 2012. <http://berandamadina.wordpress.com/tag/deria-perasa/>.
- Syofyan, Lucida, H., dan Bakhtiar, A. 2008. Peningkatan Kelarutan Kuersetin Melalui Pembentukan Kompleks Inklusi dengan β -siklodekstrin. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 13, 43 – 48
- Tang M and Suendo V, 2011, Pengaruh Penambahan Pelarut Organik Terhadap Tegangan Permukaan Larutan Sabun, Prosiding Simposium Nasional Inovasi Pembelajaran dan Sains Tahun 2011, Bandung, Indonesia.
- Tangri, P., and Khurana, S., 2011. Niosomes: formulation and evaluation. *International Journal of Biopharmaceutic*, Vol. 2 (1), pp. 47-53.
- The Department of Health. 2009. *British Pharmacopeia*. London: The Stationery Office, p. 1116.
- The Merck Index. 1983. *An encyclopedia of chemical, drug, and biological* (Tenth Edition). London : Harper and Row
- Thoha, Chabib. 1996. *Kapita Selektta Pendidikan Islam*, Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Tipler, P. 1991. *Fisika untuk Sains dan Teknik Edisi Ketiga Jilid 1*. Jakarta : Erlangga
- Touitou Elka, Barry Brian W. 2007. *Enhancement In Drug Delivery*. New York: CRC Press, 220-221, 237, 246.
- Tranggono, R.I. dan Latifah Fatma. (2007). *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*, Editor: Joshita Djajadisastra. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Trotta, M., Peira, E., Debernardi, F., & Gallarate M. *Elastic Liposomes for Skin Delivery of Dipotassium Glycyrrhizinate*. In: Choi, M.J., & Maibach, H.I. 2005. *Liposomes and Niosomes as Topical Drug Delivery Systems. Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 18. P. 209-219.
- Uchegbu, IF and Vyas, SP. 1998. *Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. International Journal of Pharmaceutics*. 172 (1-2). 33-70.
- Washington, N., Washington, C., and Wilson, C.G. (2003). *Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption*. Edisi ke-2. New York: Taylor and Francis. Halaman 183.
- Wathoni, Nasrul, Sriwidodo and Uray Camila Insani. 2013. *Characterization and Optimization of Natural Maltodextrin based Niosomes*. Bandung: Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjajaran. ISSN 2231-3354.

- Williams, A. C., and Barry, 2004, *Penetration Enhancer, Advanced Drug Delivery Review*, No. 56, 603-618.
- Zaki, Randa M., Adel A. Ali, Shahira F. El Menshawe, Ahmed Abdel Bary. 2014. *Formulation and In Vitro Evaluation of Diacerein Loaded Niosomes*. Egypt: Faculty of Pharmacy, Beni Suef University, and Faculty of Pharmacy, Cairo University.
- Zhou, N.C; W.R.Burghardt and K.I. Winey. 2006. *Phase Behaviour Of Sulfonated Polystyrene Systems*. U.S. Army Research Office.
- Zhu, J., Yang, Z.G., Chen, X.M., Sun, J.B., Awuti, G., Zhang, X. & Zhang, Q. 2007. *Preparation and Physicochemical Characterization of Solid Dispersion of Quercetin and Polyninylpyrrolidone*. *Journal of Chinese Pharmaceutical Science*. 16, 51-56



LAMPIRAN 1

Perhitungan Bahan Penyusun Niosom

- Konsentrasi kuersetin dalam sistem niosom = 1,8%

$$\text{Jumlah kuersetin yang ditimbang} = \frac{1,8}{100} \times 11 \text{ gram} = 0,2 \text{ gram}$$

- Konsentrasi Span 60 = 6%: 8,74%: 10%

$$\text{Jumlah Span 60 (F1)} = \frac{6}{100} \times 11 \text{ gram} = 0,66 \text{ gram}$$

$$\text{Jumlah Span 60 (F2)} = \frac{8,74}{100} \times 11 \text{ gram} = 0,9614 \text{ gram}$$

$$\text{Jumlah Span 60 (F3)} = \frac{10}{100} \times 11 \text{ gram} = 1,1 \text{ gram}$$

- Konsentrasi kolesterol = 9,94%

$$\text{Jumlah kolesterol} = \frac{9,94}{100} \times 11 \text{ gram} = 1,0941 \text{ gram}$$

- Konsentrasi Aqua bebas CO₂ = 27,27%

$$\text{Jumlah Aqua bebas CO}_2 = \frac{27,27}{100} \times 11 \text{ gram} = 3 \text{ gram}$$

$$3 \text{ gram Aqua bebas CO}_2 = 3 \text{ ml Aqua bebas CO}_2$$

- Konsentrasi Kloroform = 39%

$$\text{Jumlah kloroform} = \frac{39}{100} \times 11 \text{ gram} = 4,32 \text{ gram}$$

$$\rho \text{ (gram/mL)} = \frac{m \text{ (gram)}}{v \text{ (mL)}}$$

$$1,44 \text{ gram/mL} = \frac{4,32 \text{ gram}}{v \text{ (mL)}}$$

$$v = 4,32 \text{ gram} : 1,44 \text{ gram/mL}$$

$$v = 3 \text{ mL}$$

- Konsentrasi Dapar pH 6.0 = ad 100%

$$\begin{aligned}\text{Dapar pH 6.0 (F1)} &= 100\% - (1,8\% + 6\% + 9,94\% + 27,27\% + 39\%) \\ &= 100\% - 84,01\% \\ &= 15,99\% \rightarrow 1,7 \text{ gram}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Dapar pH 6.0 (F2)} &= 100\% - (1,8\% + 8,74\% + 9,94\% + 27,27\% + 39\%) \\ &= 100\% - 86,75\% \\ &= 13,25\% \rightarrow 1,4 \text{ gram}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Dapar pH 6.0 (F3)} &= 100\% - (1,8\% + 10\% + 9,94\% + 27,27\% + 39\%) \\ &= 100\% - 88,01\% \\ &= 11,99\% \rightarrow 1,3 \text{ gram}\end{aligned}$$

LAMPIRAN 2

Perhitungan Dapar pH 6,0

Kalium dihidrogen fosfat 0,2 M = 50 mL

↓
Dimasukkan labu ukur 200 mL

↓
5,6 mL NaOH 0,2 N

↓
Ad aquades 200 mL

↓
Pengukuran pH

$$\text{KH}_2\text{PO}_4 \rightarrow M = \frac{\text{gram}}{Mr} \times \frac{1000}{v}$$

$$0,2 = \frac{\text{gram}}{136,08} \times \frac{1000}{250}$$

$$0,2 = \frac{1000 \text{ gram}}{34020}$$

$$= 6,804 \text{ gram}$$

Diencerkan labu ukur 250 mL



Larutan KH_2PO_4 250 mL

$$\text{NaOH} \rightarrow M = \frac{\text{gram}}{Mr} \times \frac{1000}{v}$$

$$0,2 = \frac{\text{gram}}{40} \times \frac{1000}{50}$$

$$0,2 = \frac{1000 \text{ gram}}{2000}$$

$$= 0,4 \text{ gram}$$

Diencerkan labu ukur 50 mL



Diambil 28 mL

↓
Dimasukkan labu ukur 1000 mL



Diukur pH hingga 6.0

LAMPIRAN 3

Perhitungan Larutan Baku Induk dan Larutan Baku Kerja Kuersetin

$$\text{- Konsentrasi} = \frac{50 \text{ mg}}{500 \text{ mL}} = \frac{50 \times 1000 \text{ } \mu\text{g}}{500 \text{ mL}} = 100 \text{ ppm}$$

$$\text{- Kadar larutan } 0,2 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$\bullet M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$100 \times V_1 = 0,2 \times 250$$

$$V_1 = 0,5 \text{ mL}$$

$$\text{- Kadar larutan } 1,0 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$\bullet M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$100 \times V_1 = 1,0 \times 100$$

$$V_1 = 1,0 \text{ mL}$$

$$\text{- Kadar larutan } 10,0 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$\bullet M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$100 \times V_1 = 10,0 \times 50$$

$$V_1 = 5,0 \text{ mL}$$

$$\text{- Kadar larutan } 20,0 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$\bullet M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$100 \times V_1 = 20,0 \times 25$$

$$V_1 = 5,0 \text{ mL}$$

$$\text{- Kadar larutan } 30,0 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$\bullet M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$100 \times V_1 = 30,0 \times 50$$

$$V_1 = 15,0 \text{ mL}$$

LAMPIRAN 4

Hasil Uji Efisiensi Penjerapan Niosom

a. Hasil Uji Efisiensi Penjebakan Niosom Kuersetin

No	Form ula	Repli kasi	Abs (y)	Kadar hitung	Intercept (a)	Slope (b)	% EE	rerata	SD
1	1	1	0,0044	373.4939759	0,0013	0,0083	97.92503347	97.52342704	1,55
2		2	0,0075	746.9879518	0,0013	0,0083	95.85006693		
3		3	0,0031	216.8674699	0,0013	0,0083	98.79518072		
4	2	1	0,0033	240.9638554	0,0013	0,0083	98.66131191	98.54975457	1,26
5		2	0,0017	48.19277108	0,0013	0,0083	99.73226238		
6		3	0,0054	493.9759036	0,0013	0,0083	97.25568942		
7	3	1	0,0019	72.28915663	0,0013	0,0083	99.59839357	99.66532798	0,17
8		2	0,0015	24.09638554	0,0013	0,0083	99.86613119		
9		3	0,002	84.3373494	0,0013	0,0083	99.53145917		

b. Contoh Perhitungan Efisiensi Penjebakan Kuersetin dengan Alat Sentrifugasi

Pada pengambilan 1 mL sampel (replikasi 1) F1

Diketahui:

Serapan hasil sentrifugasi = 0,0044

Faktor pengenceran 1000

Konsentrasi kuersetin dalam sampel 18000 ppm

Persamaan regresi $y = 0,0083x + 0,0013$

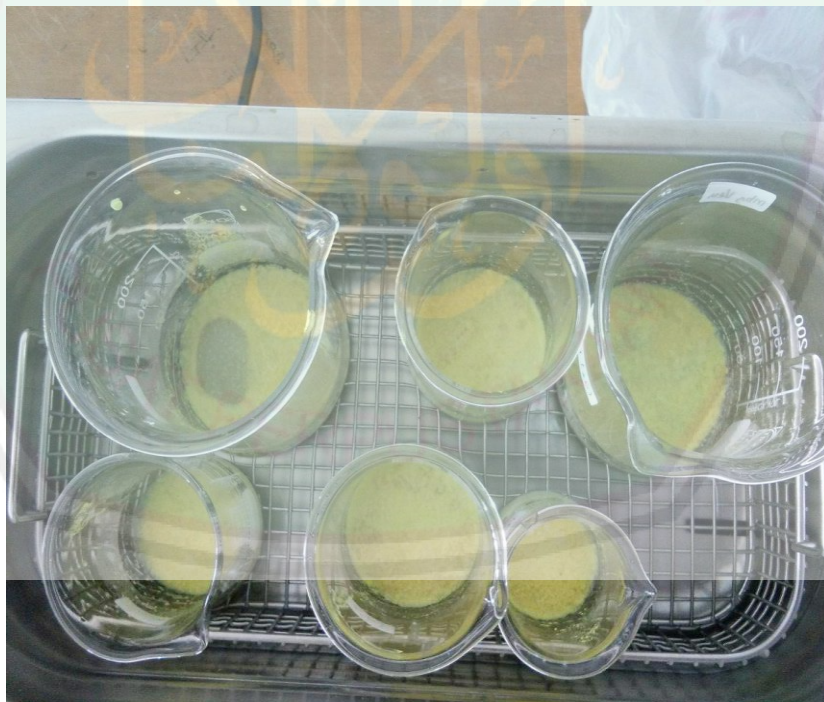
- Kadar hitung $= \frac{\text{absorbansi} - \text{intercept}}{\text{slope}} \times \text{factor pengenceran}$
 $= \frac{0,0044 - 0,0013}{0,0083} \times 1000$
 $= 373,49$
- % EP $= \frac{(18000 - \text{kadar hitung})}{18000} \times 100\%$
 $= \frac{(18000 - 373,49)}{18000} \times 100\%$
 $= 97,92\%$

LAMPIRAN 5

Dokumentasi Penelitian



Blanko sistem niosom tanpa kuersetin



Sonikasi sistem niosom kuersetin



Sistem niosom kuersetin saar di rotav



Hasil Pembuatan Formula Niosom

LAMPIRAN 6

Hasil Uji Statistik pH menggunakan *One Way ANOVA*

NPAR TESTS

/K-S(NORMAL)=pH

/MISSING ANALYSIS.

NPar Tests

[DataSet0]

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	6.0889
	Std. Deviation	.10541
Most Extreme Differences	Absolute	.356
	Positive	.356
	Negative	-.299
Kolmogorov-Smirnov Z		1.068
Asymp. Sig. (2-tailed)		.204

a. Test distribution is Normal.

ONEWAY pH BY formulasi
 /STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY
 /MISSING ANALYSIS
 /POSTHOC=TUKEY BONFERRONI ALPHA(0.05).

Oneway

[DataSet0]

Descriptives

pH

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
F1		3	6.0000	.00000	.00000	6.0000	6.0000	6.00	6.00
F2		3	6.2000	.00000	.00000	6.2000	6.2000	6.20	6.20
F3		3	6.0667	.11547	.06667	5.7798	6.3535	6.00	6.20
Total		9	6.0889	.10541	.03514	6.0079	6.1699	6.00	6.20

Test of Homogeneity of Variances

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
16.000	2	6	.120

ANOVA

pH

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.062	2	.031	7.000	.027
Within Groups	.027	6	.004		
Total	.089	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable:pH

	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	-.20000	.05443	.024	-.3670	-.0330
		F3	-.06667	.05443	.483	-.2337	.1003
	F2	F1	.20000	.05443	.024	.0330	.3670
		F3	.13333	.05443	.109	-.0337	.3003
	F3	F1	.06667	.05443	.483	-.1003	.2337
		F2	-.13333	.05443	.109	-.3003	.0337
Bonferroni	F1	F2	-.20000	.05443	.031	-.3789	-.0211
		F3	-.06667	.05443	.800	-.2456	.1123
	F2	F1	.20000	.05443	.031	.0211	.3789
		F3	.13333	.05443	.149	-.0456	.3123
	F3	F1	.06667	.05443	.800	-.1123	.2456
		F2	-.13333	.05443	.149	-.3123	.0456

Homogeneous Subsets

pH

formulasi	N	Subset for alpha = 0.05
		1
TukeyHSD ^a F1	3	6.0000
F3	3	6.0667
F2	3	6.2000
Sig.		.109

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

LAMPIRAN 7

Hasil Uji Statistik Efisiensi Penjerapan menggunakan *One Way ANOVA*

NPAR TESTS

/K-S(NORMAL)=EE

/MISSING ANALYSIS.

NPar Tests

[DataSet0]

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		EE
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	98.7989
	Std. Deviation	1.08400
Most Extreme Differences	Absolute	.227
	Positive	.164
	Negative	-.227
Kolmogorov-Smirnov Z		.680
Asymp. Sig. (2-tailed)		.744

a. Test distribution is Normal.

ONEWAY EE BY formulasi
 /STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY
 /MISSING ANALYSIS
 /POSTHOC=TUKEY BONFERRONI ALPHA(0.05).

Oneway

[DataSet0]

Descriptives

EE

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
F1	3	98.1867	1.15941	.66939	95.3065	101.0068	96.85	98.92
F2	3	98.5467	1.24388	.71815	95.4567	101.6366	97.25	99.73
F3	3	99.6633	.17388	.10039	99.2314	100.0953	99.53	99.86
Total	9	98.7989	1.08400	.36133	97.9567	99.6321	96.85	99.86

Test of Homogeneity of Variances

EE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.867	2	6	.134

ANOVA

EE

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.557	2	1.779	1.826	.014
Within Groups	5.843	6	.974		
Total	9.400	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable:EE

	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	-.36000*	.80577	.898	-2.8223	2.1123
		F3	-1.47667*	.80577	.238	-3.9490	.9957
	F2	F1	.36000*	.80577	.898	-2.1123	2.8323
		F3	-1.11667*	.80577	.405	-3.5890	1.3577
	F3	F1	1.47667*	.80577	.238	-.9957	3.9490
		F2	1.11667*	.80577	.405	-1.3557	3.5890
Bonferroni	F1	F2	-.36000*	.80577	1.000	-3.0089	2.2889
		F3	-1.47667*	.80577	.350	-4.1256	1.1723
	F2	F1	.36000*	.80577	1.000	-2.2289	3.0089
		F3	-1.11667*	.80577	.645	-3.7656	1.5323
	F3	F1	1.47667*	.80577	.350	-1.1723	4.1256
		F2	1.11667*	.80577	.645	-1.5323	3.7656

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Homogeneous Subsets

formulasi	N	Subset for alpha = 0.05
		1
TukeyHSD ^a F1	3	98.1867
F2	3	98.5467
F3	3	99.6633
Sig.		.238

LAMPIRAN 8

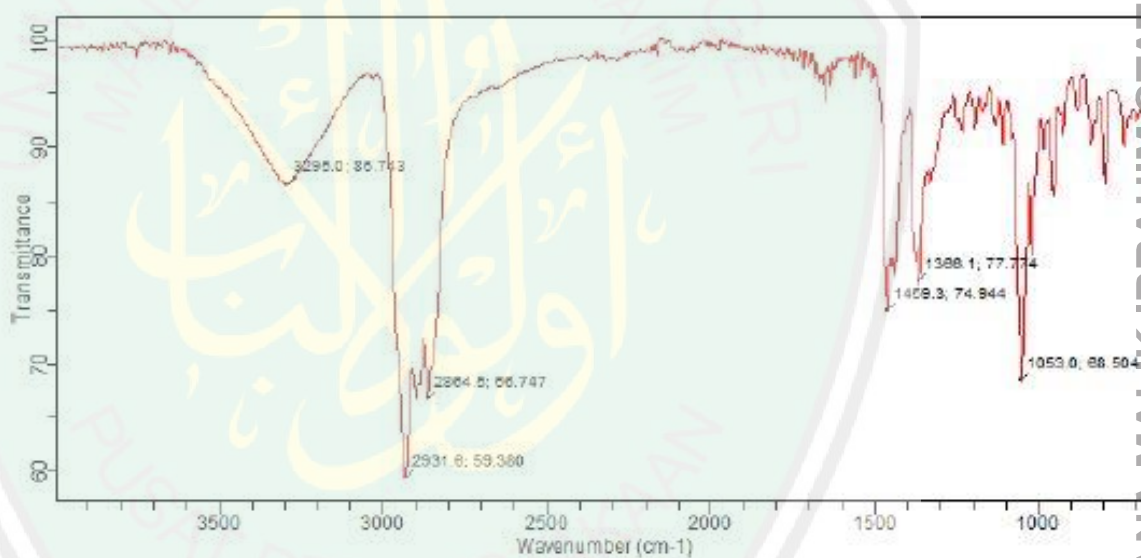
FTIR Quercetine (Bahan dan Pustaka)



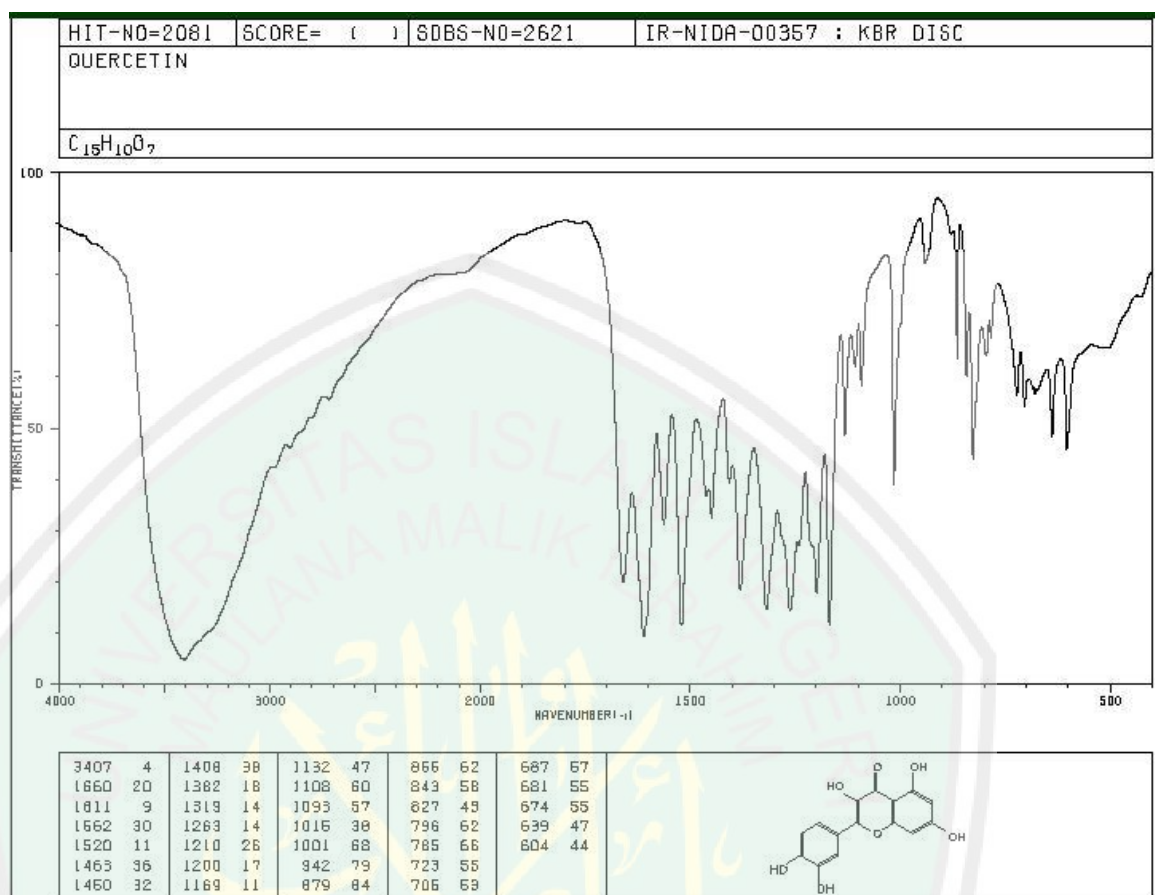
Agilent Technologies

Sample ID:quarsetin
 Sample Scans:32
 Background Scans:32
 Resolution:4
 System Status:Good
 File Location:C:\Users\Public\Documents\Agilent\MicroLab\Results\quarsetin_2017-02-03T15-39-54.a2r

Method Name:Uji Juni 2017
 User:Admin
 Date/Time:02/03/2017 3:39:54 PM
 Range:4000 - 650
 Apodization:Happ-Genzel



Hasil pengamatan spectra inframerah quercetin menggunakan *Spectrofotometer Fourier Transform Infra Red (FTIR)*



Hasil pengamatan spectra inframerah quercetin menggunakan *Spectrofotometer Fourier Transform Infra Red (FTIR)* berdasarkan pustaka (<http://sdbb.db.aist.go.jp>)

LAMPIRAN 9

Certificate of Analysis (COA) Span 60

SIGMA-ALDRICH

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103 USA
Email USA: techserv@sial.com Outside USA: euttechserv@sial.com

Certificate of Analysis

Product Name: Span® 60

Product Number: **S7010**
Batch Number: D0361
Brand: Aldrich
CAS Number: 1338-41-6
Formula: C₂₄H₄₆O₆
Formula Weight: 430.63 g/mol
Storage Temperature: 2-8 C
Quality Release Date: 01 APR 2015
Recommended Retest Date: MAR 2018

TEST	SPECIFICATION	RESULT
Appearance (Color)	White to Off-White	White to Off-White
Appearance (Form)	Powder	Powder
Solubility (Color)	Colorless to Faint Yellow	Colorless to Faint Yellow
Solubility (Turbidity)	Clear	Clear
50 mg/mL, EtOH		
Water (by Karl Fischer)	≤ 5 %	4 %
Purity (GC)	45 - 55 %	55 %

Claudia Seifner
Dr. Claudia Seifner
Manager Quality Control
Steinheim, Germany

Sigma-Aldrich warrants that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

Sigma-Aldrich Page 1 of 1



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
JURUSAN FARMASI

Jalan Gajayana 50 Malang Telp. (0341) 551354, 558882 Fax. (0341) 572533, 5588892
 Website : www.fkik.uin-malang.ac.id Email : fkik@uin-malang.ac.id

LEMBAR PERSETUJUAN UJIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini, dosen pembimbing dan konsultan menyetujui ujian skripsi penelitian skripsi mahasiswa :

Nama : Novenda Anden Bimala
 NIM : 13670024
 Jurusan : Farmasi
 Fakultas : Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan
 Judul Skripsi : Karakteristik Sistem Masing Masing Kuesetion Terhadap Variasi Konsentrasi Span 60 Sebagai Surfaktan
 Hari : Selasa
 Tanggal : 05 Desember 2017
 Waktu : 13.00
 Tempat : Ruang Sidang Jurusan Farmasi

No	Jabatan	Nama Dosen	Tanda Tangan	Tanggal Persetujuan
1	Pembimbing Utama	Weka Sidha Bhagawan, M.Farm, Apt		21-11-2017
2	Pembimbing Agama	Begum Fauziyah, S.Si, M.Farm		21-11-2017
3	Konsultan	Dewi Sinta Megawati M.Sc		14-11-2017

Malang,
 Mengetahui,
 Ketua Jurusan Farmasi

Dr. Roihatul Mutiah, S.F, M.Kes., Apt
 NIP. 19800203 200912 2 003



**KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
JURUSAN FARMASI**

Jl. Ir. Soekarno No.34 Dadaprejo Batu, Telepon (0341) 577033 Faksimile (0341) 577033
Website: <http://fkik.uin-malang.ac.id> E-mail: fkik@uin-malang.ac.id

LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN (REVISI) UJIAN SKRIPSI

Naskah ujian skripsi yang disusun oleh:

Nama : Novenda Anden Bimala
NIM : 13670024
Judul : Karakteristik Sistem Nisram Dengan Variasi Konsentrasi Span 60 Sebagai Surfaktan Menggunakan Kuersetin sebagai Model Obat
Tanggal Seminar Hasil : 05 Desember 2017

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim pembimbing dan tim penguji serta diperkenankan untuk melanjutkan ke tahap penelitian.

No	Nama Dosen	Tanggal Revisi	Tanda Tangan
1	Rahmi Annisa M.Farm, Apt	19-12-2017	
2	Weka Sidha Bhagawan M.Farm, Apt	22-12-2017	
3	Dewi Sinta Megawan M.Sc	19-12-2017	
4	Begun Fauziah S.Si, M.Farm	20-12-2017	

Catatan :

1. Batas waktu maksimum melakukan revisi 2 Minggu. Jika tidak selesai, mahasiswa TIDAK dapat mendaftarkan diri untuk mengikuti Yudisium
2. Lembar revisi dilampirkan dalam naskah skripsi yang telah dijilid, dan dikumpulkan di Bagian Administrasi Jurusan Farmasi selanjutnya mahasiswa berhak menerima Bukti Lulus Ujian Skripsi.

Malang,
Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Rohatul Mutiah, S.F., M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003