

SKRIPSI

PENGARUH PELAPISAN KITOSAN TERHADAP BIODISTRIBUSI NIOSOM ASAM URSOLAT YANG DILABELI COUMARIN-6 PADA MENCIT YANG DIINDUKSI *N-NITROSODIETHYLAMINE*



DEVY MAULIDYA CAHYANI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASETIKA
SURABAYA**

2020

Lembar Pengesahan

**PENGARUH PELAPISAN KITOSAN TERHADAP
BIODISTRIBUSI NIOSOM ASAM URSOLAT YANG
DILABELI COUMARIN-6 PADA MENCIT YANG
DIINDUKSI *N-NITROSODIETHYLAMINE***

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2020**

Oleh:

**DEVY MAULIDYA CAHYANI
NIM. 051611133043**

**skripsi ini telah disetujui
Tanggal 01 Agustus 2020 oleh:**

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta

**Dr. apt. Retno Sari, M.Sc.
NIP. 196308101989032001**

**apt. Andang Miatmoko, Ph.D.
NIP. 198510022008121001**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Devy Maulidya Cahyani

NIM : 051611133043

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya tidak melakukan tindakan/kegiatan plagiasi dalam menyusun Naskah Tugas Akhir/Skripsi dengan judul:

Pengaruh Pelapisan Kitosan terhadap Biodistribusi Niosom Asam Ursolat yang Dilabeli Coumarin-6 pada Mencit yang Diinduksi *N-Nitrosodiethylamine*

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan/atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana semestinya.

Surabaya, 01 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



METERAI
TEMPEL
WA10CAHF62705151
6000
ENAM RIBURUPIAH

Devy Maulidya Cahyani
NIM. 051611133043

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Devy Maulidya Cahyani

NIM : 051611133043

Menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Pelapisan Kitosan terhadap Biodistribusi Niosom Asam Ursolat yang Dilabeli Coumarin-6 pada Mencit yang Diinduksi *N-Nitrosodiethylamine*

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang – Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana semestinya.

Surabaya, 01 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Devy Maulidya Cahyani
NIM. 051611133043

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT. Karena atas segala berkah, rahmat, dan nikmatnya, penulis dapat menyusun dan menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PENGARUH PELAPISAN KITOSAN TERHADAP BIODISTRIBUSI NIOSOM ASAM URSOLAT YANG DILABELI COUMARIN-6 PADA MENCIT YANG DIINDUKSI *N-NITROSODIETHYLAMINE*”** ini dengan sebaik – baiknya. Dalam penyusunannya penulis mendapatkan banyak bimbingan serta dorongan penuh cinta dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terimakasih yang setulus - tulusnya kepada seluruh pihak yang telah mendukung dan membantu dalam menyelesaikan skripsi ini:

1. Dr. apt. Retno Sari, M.Sc. selaku dosen pembimbing utama sekaligus dosen wali yang senantiasa meluangkan waktunya untuk membimbing dengan sabar dan penuh perhatian dalam menyelesaikan skripsi ini serta selalu memberikan motivasi kepada penulis selama berkuliah di Fakultas Farmasi.
2. apt. Andang Miatmoko, Ph.D. selaku dosen pembimbing serta yang senantiasa memberikan bimbingan, dukungan, motivasi, dan berbagai pengalaman baru kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
3. Dr. apt. Dewi Isadiartuti, M.Si. dan apt. Dewi Melani Hariyadi, M.Phil., Ph.D. selaku dosen penguji yang telah memberi arahan dan masukan mengenai perbaikan skripsi ini.
4. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Prof. apt. Dr. Umi Athiyah, MS. yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk

menempuh pendidikan program sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

5. Prof. Dr. M. Nasih, S.E., MT., Ak., CMA. Selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis selama menempuh pendidikan di Universitas Airlangga.
6. Kedua orang tua penulis Bapak Karyanto dan Ibu Ma'okti Winulilarsih, saudara kandung penulis, serta keluarga yang selalu memberikan dukungan, bimbingan, dan juga doa penuh cinta sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik.
7. Berlian Sarasitha Hariawan, partner skripsi Asam Ursolat yang selalu memberi dukungan dan kerjasama dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Umi Salmah Ashila, Qatrunnada Rafifa Zalfani, Septivani Nur Syahbana, Diyna Rusayliya dan beberapa sahabat seperjuangan saya yang telah menemani suka duka selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
9. Mas Wahda Djuddah dan Mbak Sri yang telah banyak membantu peneliti dalam mengerjakan skripsi ini
10. Bapak Dwi, Bu Ari, Bu Nawang, Pak Iwan, Pak Kus, dan Mas Eko yang telah banyak membantu peneliti dalam mengerjakan penelitian di laboratorium.
11. Teman – teman kelas B 2016 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah menemani selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
12. Serta semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini

Akhir kata penulis panjatkan doa kehadirat Allah SWT semoga ilmu dan pengalaman baru yang telah penulis peroleh dalam proses pengerjaan skripsi ini dapat bermanfaat bagi diri sendiri dan juga orang lain. Semoga dengan terselesaikannya skripsi ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan dalam bidang kefarmasian.

Surabaya, 01 Agustus 2020

Penulis

RINGKASAN

Pengaruh Pelapisan Kitosan Terhadap Biodistribusi Niosom Asam Ursolat yang Dilabeli Coumarin-6 pada Mencit yang Diinduksi *N-Nitrosodiethylamine*

Devy Maulidya Cahyani

Asam Ursolat (AU) merupakan senyawa triterpenoid pentasiklik yang memiliki aktivitas farmakologis untuk terapi kanker hati dan perbaikan jaringan hati. AU dapat digunakan sebagai terapi kanker hati melalui mekanisme antara lain penghambatan tumorigenesis dan proliferasi sel kanker, modulasi apoptosis, pencegahan *cell cycle arrest*, dan terjadinya autofagi. Namun, AU merupakan senyawa yang termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas IV yakni senyawa dengan kelarutan buruk dan permeabilitas buruk, sehingga membatasi penggunaan AU sebagai oral kemoterapi untuk kanker hati. Oleh karena itu, perlu dikembangkan suatu formulasi baru untuk meningkatkan bioavailabilitas AU.

Niosom merupakan sistem penghantaran obat vesikuler, dimana niosom memiliki struktur bilayer yang dibentuk oleh surfaktan nonionik dan kolesterol dalam fase air. Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa penggunaan niosom dapat meningkatkan bioavailabilitas obat yang termasuk dalam BCS kelas IV. Pelapisan kitosan pada nanopartikel dapat meningkatkan penetrasi dikarenakan adanya kemampuan mukoadhesif, interaksi secara ionik antara muatan positif dari gugus amino dengan muatan negatif pada permukaan sel, serta kitosan mampu membuka *tight junction* dari sel epitel dan menghasilkan jalur *paracellular* melalui barrier epitel.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pelapisan kitosan pada niosom AU pada pemberian peroral terhadap biodistribusi AU pada mencit yang diinduksi *N-Nitrosodiethylamine* ditinjau dari kadar dan intensitas coumarin-6 sebagai *labelling agent*. Pada penelitian pembuatan *animal model* kanker hati pada mencit dilakukan dengan induksi hepatokarsinogen menggunakan NDEA dengan dosis 25mg/kgBB/minggu secara intraperitoneal selama 28 hari.

Pada penelitian ini terdapat lima kelompok perlakuan yaitu kelompok Suspensi AU, Nio-AU, Nio-AU-CS, Nio-AU-Cou6, Nio-AU-CS-Cou6. Masing masing kelompok diberikan sediaan dengan dosis 64mg/kgBB setara dengan AU selama 2 hari dengan frekuensi pemberian 2 kali sehari. Pada hari ke-3 dilakukan pembedahan mencit untuk mengambil sampel darah dan organ meliputi jantung, paru – paru, liver, limfa, dan ginjal.

Selanjutnya dilakukan evaluasi kadar coumarin-6 dalam plasma serta biodistribusi niosom AU dalam organ jantung, paru – paru, liver, limfa, dan ginjal mencit.

Hasil pengamatan menunjukkan *animal model* kanker hati dengan induksi pada mencit menyebabkan terjadinya penurunan berat badan mencit yang merupakan salah satu tanda terjadinya kanker hati. Selain itu, terdapat penurunan berat organ liver, limfa, paru-paru, dan ginjal mencit. Penurunan berat liver disebabkan karena adanya degenerasi hati akibat induksi NDEA. Niosom AU dengan pelapisan kitosan menunjukkan peningkatan ukuran partikel rata-rata dari $198,7 \pm 13,8$ nm menjadi $237,7 \pm 6,3$ nm. Selain itu juga terjadi peningkatan ζ -potensial dari $-57,56 \pm 11,87$ mV menjadi $3,88 \pm 1,55$ mV. Dan juga terjadi peningkatan ukuran partikel rata-rata dari $163,1 \pm 5,4$ nm menjadi $203,6 \pm 6,7$ nm dan juga terjadi peningkatan ζ -potensial dari $-64,82 \pm 0,15$ mV menjadi $-45,76 \pm 7,66$ mV dengan adanya pelapisan kitosan pada niosom AU dengan pelabelan coumarin-6.

Pada uji biodistribusi, pelapisan kitosan pada niosom AU diketahui meningkatkan kadar coumarin-6 dalam plasma yakni $1,8453 \pm 0,1549$ μ g dibanding dengan niosom AU tanpa pelapisan kitosan yakni $0,1182 \pm 0,0440$ μ g. Biodistribusi dalam organ mencit menunjukkan niosom AU dengan pelapisan kitosan menunjukkan akumulasi tinggi secara kualitatif pada organ liver berdasarkan hasil pengukuran kadar coumarin-6 dan fotomikroskopi fluoresens menggunakan filter FITC.

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pelapisan kitosan pada niosom AU dapat meningkatkan biodistribusi AU pada mencit. Penelitian lanjutan perlu dilakukan untuk mengetahui kadar AU dalam plasma dan organ untuk membuktikan bahwa pelapisan kitosan dapat meningkatkan biodistribusi AU.