

DAFTAR ISI

| | |
|--|-------|
| LEMBAR PENGESAHAN..... | ii |
| KATA PENGANTAR..... | v |
| RINGKASAN | viii |
| ABSTRACT..... | x |
| DAFTAR ISI..... | xi |
| DAFTAR TABEL..... | xv |
| DAFTAR GAMBAR | xvi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvii |
| DAFTAR SINGKATAN..... | xviii |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| 1.1. Latar Belakang Masalah | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 5 |
| 1.3. Tujuan Penelitian..... | 5 |
| 1.4. Manfaat Penelitian..... | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1. Kanker Hati | 6 |
| 2.2. Asam Ursolat..... | 8 |
| 2.3. Niosom..... | 9 |
| 2.3.1. Komponen Penyusun Niosom..... | 12 |
| 2.3.2. Metode Pembuatan Niosom..... | 14 |
| 2.3.3. <i>Passive Loading</i> | 15 |
| 2.3.4. Peningkatan Bioavailabilitas Obat dengan Niosom..... | 16 |
| 2.4. Kitosan | 16 |
| 2.4.1. Pelapisan kitosan pada niosom | 17 |
| 2.4.2. Peningkatan Bioavailabilitas dengan Pelapisan Kitosan | 17 |
| 2.5. Coumarin-6 | 18 |

| | |
|--|----|
| 2.6. Induksi Kanker | 19 |
| 2.7. Mekanisme Absorpsi Intestinal..... | 19 |
| 2.8. <i>Enhanced Permeation and Retention (EPR) Effect</i> | 20 |
| BAB III KERANGKA KONSEPTUAL | |
| 3.1. Uraian Kerangka Konseptual..... | 22 |
| 3.2. Skema Kerangka Konseptual..... | 25 |
| 3.3. Hipotesis | 26 |
| BAB IV METODE PENELITIAN | |
| 4.1. Bahan | 27 |
| 4.2. Alat | 27 |
| 4.3. Variabel Penelitian | 28 |
| 4.3.1. Variabel Bebas | 28 |
| 4.3.2. Variabel Tergantung | 28 |
| 4.3.3. Variabel Terkontrol | 28 |
| 4.4. Rancangan Penelitian | 28 |
| 4.5. Kerangka Operasional | 29 |
| 4.6. Identifikasi Bahan Baku secara Kualitatif..... | 30 |
| 4.6.1. Pemeriksaan Organoleptis | 30 |
| 4.6.2. Pemeriksaan Spektra Inframerah (IR)..... | 30 |
| 4.7. Pembuatan Niosom AU | 30 |
| 4.7.1. Formulasi | 30 |
| 4.7.2. Cara Pembuatan Niosom Asam Ursolat | 32 |
| 4.8. Evaluasi sediaan | 33 |
| 4.8.1. Pengukuran ukuran partikel | 33 |
| 4.8.2. Pengukuran Polydispersity Index (PDI)..... | 33 |
| 4.8.3. Pengukuran ζ -Potensial..... | 33 |
| 4.9. Uji In Vivo | 33 |
| 4.9.1. Uji Etik Hewan..... | 33 |
| 4.9.2. Skema Uji <i>In Vivo</i> | 34 |

| | |
|--|----|
| 4.9.3. Kriteria Hewan Coba | 35 |
| 4.9.4. Perhitungan Jumlah Hewan Coba | 35 |
| 4.9.5. Induksi Kanker | 35 |
| 4.9.6. Pemberian Obat | 36 |
| 4.9.7. Preparasi Sampel Plasma | 36 |
| 4.9.8. Preparasi Organ Mencit | 36 |
| 4.9.9. Evaluasi Penampakan Morfologi dan Berat Organ Mencit | 36 |
| 4.9.10. Pembuatan Cryosection..... | 37 |
| 4.9.11. Evaluasi kadar Coumarin-6 dalam plasma | 37 |
| 4.9.12. Evaluasi Biodistribusi dalam organ..... | 37 |
| 4.10. Analisis Data..... | 38 |
| BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | |
| 5.1. Hasil Analisis Kualitatif Bahan Baku | 39 |
| 5.1.1. Hasil Pemeriksaan Asam Ursolat..... | 39 |
| 5.1.2. Hasil Pemeriksaan Span 60..... | 40 |
| 5.1.3. Hasil Pemeriksaan Kolesterol | 41 |
| 5.1.4. Hasil Pemeriksaan Kitosan 19 cps | 41 |
| 5.2. Hasil Karakterisasi Niosom AU..... | 42 |
| 5.3. Hasil Evaluasi Induksi NDEA | 46 |
| 5.3.1. Hasil evaluasi berat badan mencit..... | 46 |
| 5.3.2. Hasil Evaluasi Penampakan Morfologi dan Berat Organ Mencit | 49 |
| 5.4. Hasil Evaluasi Kadar Coumarin-6 dalam plasma..... | 52 |
| 5.5. Hasil Evaluasi Biodistribusi Niosom Asam Ursolat Pelabelan Coumarin-6 pada Organ | 54 |
| 5.4.1. Distribusi Niosom Terlabel Coumarin-6 pada Organ Jantung... | 55 |
| 5.4.2. Distribusi Niosom Terlabel Coumarin-6 pada Organ Paru - Paru | 56 |
| 5.4.3. Distribusi Niosom Terlabel Coumarin-6 pada Organ Liver..... | 57 |

5.4.4. Distribusi Niosom Terlabel Coumarin-6 pada Organ Limfa 58

5.4.5. Distribusi Niosom Terlabel Coumarin-6 pada Organ Ginjal 59

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan 62

6.2. Saran 62

DAFTAR PUSTAKA..... 63

LAMPIRAN..... 77

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|---|----------------|
| IV.1 Formulasi Niosom AU | 30 |
| IV.2 Formulasi Niosom AU dengan Pelabelan Coumarin | 31 |
| V.1 Pemeriksaan Kualitatif Asam Ursolat | 39 |
| V.2 Pemeriksaan Kualitatif Span60 | 40 |
| V.3 Pemeriksaan Kualitatif Kolesterol | 41 |
| V.4 Pemeriksaan Kualitatif Kitosan | 42 |
| V.5 Karakteristik Niosom Asam Ursolat | 43 |
| V.6 Karakteristik Niosom Asam Ursolat Dengan Pelabelan Coumarin-6 | 44 |
| V.7 Perbandingan Berat Badan Kelompok Kontrol dan Perlakuan | 47 |
| V.8 Perbandingan Selisih Berat Badan Kelompok Kontrol dan Perlakuan | 48 |
| V.9 Perbandingan Berat Organ Kelompok Kontrol dan Perlakuan | 51 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|--|----------------|
| 2.1 Struktur Asam Ursolat | 8 |
| 2.2 Struktur Niosom | 11 |
| 2.3 Pembuatan Niosom Metode Hidrasi Lapis Tipis | 15 |
| 2.4 Struktur Kitosan | 16 |
| 2.5 Struktur Coumarin-6 | 18 |
| 3.1 Skema Kerangka Konseptual | 29 |
| 4.1 Kerangka Operasional | 24 |
| 4.2. Prosedur Kerja Pembuatan Niosom | 32 |
| 4.3 Skema Uji <i>In Vivo</i> | 34 |
| 5.1 Karakteristik Niosom Asam Ursolat | 43 |
| 5.2 Karakteristik Niosom Asam Ursolat dengan Pelabelan Cou6 | 45 |
| 5.3 Rata – Rata Penimbangan Berat Badan Mencit Normal Dibandingkan dengan Mencit yang Diinduksi Dengan NDEA | 47 |
| 5.4 Rata – Rata Selisih Penimbangan Berat Badan Mencit Normal Dibandingkan dengan Mencit yang Diinduksi dengan NDEA | 48 |
| 5.5. Morfologi Organ Mencit Lengkap | 50 |
| 5.6. Rata - Rata Pengukuran Kadar Coumarin-6 dalam Plasma dari Nio-AU-Cou6 dan Nio-AU-CS-Cou6 | 53 |
| 5.7 Foto Mikroskopi Irisan Jaringan dari Organ Jantung | 55 |
| 5.8 Foto Mikroskopi Irisan Jaringan dari Organ Paru-Paru | 56 |
| 5.9 Foto Mikroskopi Irisan Jaringan dari Organ Liver | 57 |
| 5.10 Foto Mikroskopi Irisan Jaringan dari Organ Limfa | 58 |
| 5.11 Foto Mikroskopi Irisan Jaringan dari Organ Ginjal | 59 |

DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran | Halaman |
|---|----------------|
| 1. Sertifikat Analisis Asam Ursolat | 78 |
| 2. Sertifikat Analisis Span60 | 79 |
| 3. Sertifikat Analisis Kolesterol | 80 |
| 4. Sertifikat Analisis Kitosan | 81 |
| 5. FTIR Asam Ursolat, Span60, Kolesterol | 82 |
| 6. FTIR Kitosan | 83 |
| 7. Analisis Statistik Karakteristik Niosom Asam Ursolat | 84 |
| 8. Analisis Statistik Karakteristik Niosom Asam Ursolat dengan Pelabelan Coumarin-6 | 86 |
| 9. Perhitungan Kadar Coumarin-6 dalam Plasma | 88 |
| 10. Analisis Statistik Kadar Coumarin-6 dalam Plasma | 89 |
| 11. Analisis Statistik Berat Badan Mencit | 90 |
| 12. Analisis Statistik Perbandingan Berat Organ Jantung Normal dengan Kelompok Perlakuan | 93 |
| 13. Analisis Statistik Perbandingan Berat Organ Paru-Paru Normal dengan Kelompok Perlakuan | 94 |
| 14. Analisis Statistik Perbandingan Berat Organ Liver Normal dengan Kelompok Perlakuan | 95 |
| 15. Analisis Statistik Perbandingan Berat Organ Limfa Normal dengan Kelompok Perlakuan | 96 |
| 16. Analisis Statistik Perbandingan Berat Organ Ginjal Normal dengan Kelompok Perlakuan | 97 |
| 17. Perhitungan Berat Badan Mencit | 98 |
| 18. Perhitungan Selisih Berat Badan Mencit | 100 |
| 19. Data Berat Organ Mencit | 102 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------------|--|
| AU | : Asam Ursolat |
| BCS | : <i>Biopharmaceutics Classification System</i> |
| Cou-6 | : Coumarin-6 |
| CS | : Kitosan |
| EPR | : <i>Enhanced Permeation and Retention</i> |
| FITC | : <i>Fluorescein isothiocyanate</i> |
| FTIR | : <i>Fourier transform infrared</i> |
| H&E | : Hematoksin dan Eosin |
| HCC | : <i>Hepatocellular Carcinoma</i> |
| HSD | : <i>Honestly Significant Difference</i> |
| MMP | : <i>Mitochondria-Mediated Pathway</i> |
| NDEA | : <i>N-Nitrosodiethylamine</i> |
| PARP | : <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> |
| PBS | : <i>Phospat Buffered Saline</i> |
| PDI | : <i>Polydispersity Index</i> |
| ROS | : <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| SD | : Standar Deviasi |
| SGOT | : <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> |
| SGPT | : <i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase</i> |
| TGF- α | : <i>Transforming Growth Factor Alpha</i> |