

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Surat Pernyataan Bebas Plagiat	iii
Surat Persetujuan Diunggah Secara Elektronik	iv
Prasyarat Gelar	v
Lembar Pengesahan	vi
Penetapan Panitia Penguji	vii
Ucapan Terima Kasih	viii
Ringkasan	x
Summary	xiii
Abstrak	xvi
Daftar Isi	xvii
Daftar Tabel	xx
Daftar Gambar	xxiii
Daftar Lampiran	xxvii
Daftar Singkatan	xxviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.3.1 Tujuan Umum	9
1.3.2 Tujuan Khusus	10
1.4 Manfaat Penelitian	10
1.4.1 Manfaat teoritis	10
1.4.2 Manfaat praktis	11
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	13
2.1 Sistem Penghantar Obat Melalui Kulit	13
2.1.1 Kulit	15
2.1.2 Mekanisme Penetrasi Melalui Kulit	15
2.1.3 Faktor Yang Mempengaruhi Efektivitas Penetrasi Melalui Kulit	17
2.2 Solid Lipid Nanoparticle (SLN)	19
2.2.1 Pembuatan SLN	26
2.2.2 Karakter SLN	28
2.2.2.1 Ukuran partikel	28
2.2.2.2 Efisiensi Penjebakan (EP)	30
2.2.3 Evaluasi SLN	31
2.2.4 Formula SLN	32
2.2.4.1. Lipid.	32
2.2.4.2. Karakter lipid	33
2.2.5 Surfaktan dan Kosurfaktan	41
2.2.6 Bahan obat	41
2.3. Asam Para Metoksi Sinamat (APMS)	41

2.3.1 Sifat Fisikokimia	41
2.4 Antiinflamasi	43
2.4.1 Uji Antiinflamasi	44
2.5 Pelepasan Obat	45
2.5.1 Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Pelepasan	47
2.6 Penetrasi Obat	49
2.7 <i>Partial Least Square</i> (PLS)	49
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	52
3.1 Kerangka konseptual	52
3.2 Hipotesis	56
BAB 4 METODE PENELITIAN	58
4.1 Rancangan Penelitian	58
4.2 Definisi Operasional Variabel	59
4.3 Bahan Penelitian	61
4.4 Alat	61
4.5 Lokasi Penelitian	62
4.6 Metode Kerja	64
4.6.1 Studi Karakter Lipid Beeswax, GMS, dan campuran lipid biner beeswax-GMS	64
4.6.1.a Pemeriksaan Titik Lebur dan Profil Termogram DTA	64
4.6.1.b Pemeriksaan Difraktogram dengan XRD	64
4.6.2 Pembuatan SLN Kosong	65
4.6.3 Karakterisasi SLN Kosong (SLN K)	66
4.6.3.1 Pemeriksaan Morfologi	67
4.6.3.2 Penentuan Ukuran Partikel dan Keseragaman Ukuran Partikel SLN	67
4.6.3.3 Uji Stabilitas Ukuran Partikel	68
4.6.4 Pembuatan SLN-Obat (APMS)	68
4.6.5 Evaluasi SLN-APMS	69
4.6.5.1 Karakterisasi SLN-APMS	70
4.6.5.1.1 Uji Interaksi Kimia Dengan Melihat Spektra FTIR	70
4.6.5.1.2 Penentuan Morfologi SLN-APMS	70
4.6.5.1.3 Penentuan Ukuran Partikel SLN-APMS	71
4.6.5.1.4 Penentuan Stabilitas Ukuran Partikel SLN-APMS	71
4.6.5.1.5 Penentuan Viskositas	71
4.6.5.1.6 Penentuan pH	71
4.6.5.1.7 Penentuan Efisiensi Penjebakan (EP)	71
4.6.5.2 Uji Pelepasan APMS dari SLN-APMS	72
4.6.5.3 Uji Penetrasi APMS dari Sistem SLN-APMS Melalui Membran Kulit Tikus Wistar	74
4.6.5.4 Uji Efektivitas SLN-APMS sebagai Antiinflamasi Topikal	75
4.6.5.4.1 Penentuan Daya Anti Inflamasi (DAI)	75
4.6.5.4.2 Penentuan Perubahan Histologi Kulit	79
4.6.6 Analisis Data	80
BAB 5 DATA dan ANALISIS HASIL PENELITIAN	82
5.1 Karakteristik Lipid Biner Beeswax-GMS	82
5.1.1 Hasil Analisa Titik Lebur dan Profil Termogram DTA	82
5.1.2 Hasil Analisa Difraksi XRD	84

5.1.3	Hasil Analisa Spektra FTIR	84
5.2	Evaluasi SLN Kosong	90
5.2.1	Hasil Penentuan Ukuran Partikel SLN Kosong (SLN K)	90
5.2.2	Penentuan Keseragaman Ukuran	92
5.2.3	Penentuan Stabilitas Ukuran SLN Kosong	93
5.2.4	Hasil Penentuan Morfologi SLN K	94
5.3	Evaluasi SLN-Obat (APMS)	95
5.3.1	Hasil Karakterisasi Fisik SLN-APMS	95
5.3.1.1	Uji Interaksi Kimia Dengan Melihat Spektra FTIR	96
5.3.1.2	Hasil Penentuan Bentuk Morfologi SLN-APMS	97
5.3.1.3	Penentuan Ukuran Partikel SLN-APMS	97
5.3.1.4	Penentuan Stabilitas Ukuran SLN-APMS	98
5.3.1.5	Penentuan Viskositas SLN-APMS	99
5.3.1.6	Penentuan pH SLN-APMS	99
5.3.1.7	Penentuan Efisiensi Penjebakan (EP)	100
5.3.2	Uji Efektivitas SLN Sebagai Sistem Penghantar Obat (Antiinflamasi Topikal APMS)	103
5.3.2.1	Uji Pelepasan APMS dari SLN	103
5.3.2.2	Uji Penetrasi SLN-APMS Melalui Membran Kulit Tikus Wistar	107
5.3.2.3	Uji Efektivitas Antiinflamasi Topikal	109
BAB	6. PEMBAHASAN	121
BAB	7. PENUTUP	137
	7.1. Kesimpulan	137
	7.2. Saran	138
	DAFTAR PUSTAKA	139
	LAMPIRAN	145

DAFTAR TABEL

		Halama
Tabel 4.1	Formula SLN Kosong	65
Tabel 4.2	Formula SLN-APMS	69
Tabel 5.1	Titik Lebur Beeswax, GMS dan Campuran Fisik Berbagai Rasio	83
Tabel 5.2	2 θ Beeswax dan GMS Beeswax dan GMS	84
Tabel 5.3	Ukuran Partikel SLN Kosong dari Berbagai Rasio Lipid Biner Beeswax-GMS pada Hari Ke-1 Pembuatan	90
Tabel 5.4	Hasil Uji Anova Satu Arah SLN K dari Berbagai Rasio Lipid Beeswax-GMS Derajat Kepercayaan 95%	90
Tabel 5.5	Hasil Uji Tuckey HSD Ukuran Partikel SLN K dari Berbagai Rasio Lipid Biner Beeswax-GMS pada Hari ke-1	91
Tabel 5.6	Indeks Polidispersitas (IP) SLN Kosong dari Berbagai Rasio Lipid Biner Beeswax-GMS pada Hari Ke-1 Pembuatan	92
Tabel 5.7	Ukuran Partikel SLN Kosong dari Berbagai Rasio Lipid Biner Beeswax-GMS Setelah Disimpan Selama 1, 20, 40 Hari dan Harga Koefisien Variasi Ukuran Partikel	94
Tabel 5.8	Ukuran SLN K dan SLN-APMS pada Pemeriksaan Hari ke-1, 20, Dan 40	98
Tabel 5.9	Viskositas SLN –APMS dengan Berbagai Rasio Beeswax-GMS	99
Tabel 5.10	Nilai pH SLN-APMS dengan Berbagai Rasio Beeswax-GMS	100
Tabel 5.11	Perolehan Kembali APMS dari SLN-APMS	101
Tabel 5.12	Efisiensi Penjebakan APMS dalam Sistem SLN	101
Tabel 5.13	Hasil Uji Anova Satu Arah Efisiensi Penjebakan (EP) APMS dalam SLN-APMS dari Berbagai Rasio Lipid Beeswax-GMS Derajat Kepercayaan 95%	102

Tabel 5.14	Hasil Uji Tuckey Efisiensi Penjebakan APMS dalam SLN-APMS dari Berbagai Rasio Lipid Beeswax-GMS Derajat Kepercayaan 95%	102
Tabel 5.15	Persen APMS yang Lepas Selama 12 Jam terhadap APMS Total	105
Tabel 5.16	Fluks Penetrasi APMS dari Sistem SLN yang Dibuat dari Lipid Sistem Biner Beeswax-GMS dan Lipid Tunggal Melalui Membran Selofan, Media Dapar Fosfat $7,4 \pm 0,05$ $\mu=0,3$, Suhu 32°C	106
Tabel 5.17	Hasil Uji Anova Satu Arah Fluks Pelepasan APMS dari Sistem SLN yang Dibuat dari Lipid Sistem Biner Beeswax-GMS	107
Tabel 5.18	Hasil Uji Tuckey HSD Fluks Penetrasi APMS dari SLN-APMS pada Berbagai Rasio Lipid	107
Tabel 5.19	Fluks Dan Lag Time Penetrasi APMS dari Sistem SLN yang Dibuat Dari Lipid Sistem Biner Beeswax-GMS dan Lipid Tunggal Melalui Kulit Tikus Wistar, Media Dapar Fosfat $7,4 \pm 0,05$ $\mu=0,3$, Suhu 37°C	108
Tabel 5.20	Hasil Uji Anova Satu Arah Fluks Penetrasi APMS dari Sistem SLN yang Dibuat dari Lipid Sistem Biner Beeswax-GMS dan Lipid Tunggal	109
Tabel 5.21	Hasil Uji Tuckey HSD Fluks Penetrasi APMS Fase 2 dari SLN-APMS pada Perbedaan Rasio Lipid	109
Tabel 5.22	Persen Daya Antiinflamasi (% DAI) SLN-APMS yang Dibuat dari Lipid Biner Beeswax-GMS 50:50 dan Lipid Tunggalnya	110
Tabel 5.23	Hasil Uji Anova Satu Arah Daya Antiinflamasi (DAI) SLN-APMS Yang Dibuat Dari Lipid Biner Beeswax-GMS 50:50 Dan Lipid Tunggalnya	111
Tabel 5.24	Hasil Uji Tuckey HSD Daya Antiinflamasi (DAI) SLN-APMS Yang Dibuat Dari Lipid Biner Beeswax-GMS 50:50 Dan Lipid Tunggalnya	111
Tabel 5.25	Hasil Pemeriksaan Histologi Kulit Telinga Mencit	113
Tabel 5.26	Hasil Uji Anova Satu Arah Data Tebal Kulit Telinga Mencit	116

Tabel 5.27	Hasil Uji Tuckey HSD Data Tebal Kulit Telinga Mencit	116
Tabel 5.28	Hasil Uji Anova Satu Arah Data Jumlah PMN	117
Tabel 5.29	Hasil Uji Tuckey HSD Data Jumlah PMN	117
Tabel 5.30	Harga Koefisien Jalur, Kebermaknaan Pengaruh dan <i>Original Sampel</i> Antar Variabel pada SLN-APMS Lipid Biner Beeswax-GMS 50:50	118



DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1.1	Skema Latar Belakang Penelitian	12
Gambar 2.1	Skema Rute Pemberian Obat secara Topikal dan Target Terapinya pada Lapisan Kulit	14
Gambar 2.2	Diagram Struktur Kulit dan Rute Penetrasi Obat: (1) Melalui Kelenjar Keringat, (2) Menembus Stratum Korneum, Atau (3) Melalui Folikel Rambut yang Berhubungan dengan Glandula Sebaceous	16
Gambar 2.3	Struktur Lapisan Kulit	16
Gambar 2.4	Perbedaan Misel, Liposom, Nanoemulsi dan SLN	20
Gambar 2.5	Perbedaan Stabilitas Sistem SLN dan Nanoemulsi	21
Gambar 2.6	Menunjukkan Ukuran Partikel SLN yang Kecil Akan Dapat Memberi Efek Oklusif yang Tinggi, Terlebih Bila Partikel Lipid Sudah Mengalami Fusi	21
Gambar 2.7	Tipe SLN Berdasarkan Letak Senyawa Aktif yang Terdapat Di Dalamnya	25
Gambar 2.8	Perubahan Tipe Emulsi Akibat Perubahan Suhu pada Pembuatan SLN	28
Gambar 2.9	Morfologi SLN-APMS yang Dibuat dengan Basis Lipid Asam Stearat, Hasil Pemotetran Menggunakan <i>Transmission Electron Microscope</i> (TEM)	29
Gambar 2.10	Morfologi SLN- APMS Dengan Basis Setilalkohol, Hasil Pemotetran Menggunakan <i>Transmission Electron Microscope</i> (TEM)	29
Gambar 2.11	Gambaran SLN Dengan A) Inti Kristal yang Sempurna, B) SLN Dengan Inti Kristal Tidak Sempurna, C) SLN Dengan Inti Amorf	34
Gambar 2.12	Perubahan Ukuran SLN Akibat Perubahan Polimorfisma Kristal Lipid	35
Gambar 2.13	Struktur Molekul Propilen Glikol	37

Gambar 2.14	Struktur Molekul Polyoxyethylene Sorbitan Monoester	39
Gambar 2.15	Struktur Molekul APMS	41
Gambar 2.16	Contoh Model Formatif	50
Gambar 2.17	Contoh Model Reflektif	51
Gambar 3.1	Skema Kerangka Konsep	57
Gambar 4.1	Skema Tahap Penelitian	63
Gambar 4.2	Skema Pembuatan Sistem SLN-Kosong	66
Gambar 4.3	Skema Pembuatan Sistem SLN-APMS	69
Gambar 4.4	Apparatus 5-Paddle Over Disk	73
Gambar 4.5	Sel Difusi	73
Gambar 5.1	Profil Termogram Lipid Berbagai Rasio Beeswax-GMS	82
Gambar 5.2	Titik Lebur Lipid dengan Berbagai Rasio Beeswax-GMS	83
Gambar 5.3	Difraktogram XRD Beeswax dan GMS	84
Gambar 5.4	Difraktogram XRD Beeswax : GMS dengan Berbagai Komposisi Beeswax: GMS, A. 10:0, B. 8:2, C.6:4, D. 5:5, E. 4:6, F. 2:8 Dan G.0:10 (%B/B)	85
Gambar 5.5	Difraktogram XRD Beeswax Sebelum dan Sesudah Perlakuan	86
Gambar 5.6	Difraktogram XRD GMS Sebelum dan Sesudah Perlakuan	86
Gambar 5.7	Difraktogram XRD Lipid Biner Beeswax-GMS Berbagai Rasio	87
Gambar 5.8	Perbandingan Serapan FTIR Antara Bahan Beeswax dan GMS	88
Gambar 5.9	Perbandingan Spektra FTIR Antara Beeswax, GMS dan Campuran Fisik (CF) pada Berbagai Rasio	88
Gambar 5.10	Perbandingan Spektra FTIR Antara Beeswax Sebelum Perlakuan dan Sesudah Perlakuan	88

Gambar 5.11^a	Perbandingan Spektra FTIR Antara Beeswax dan GMS Sebelum Perlakuan dan Sesudah Perlakuan	89
Gambar 5.11^b	Pengaruh Rasio Lipid Beeswax-GMS terhadap Ukuran Partikel SLN K	90
Gambar 5.12	Indeks Polidispersitas (IP) SLN Kosong Yang Dibuat Dari Berbagai Lipid Biner Beeswax-GMS Pada Hari Ke-1	93
Gambar 5.13	Histogram Ukuran Partikel SLN Kosong Dari Berbagai Rasio Lipid Biner Beeswax-GMS Setelah Disimpan Selama 1, 20, 40 Hari	93
Gambar 5.14	Morfologi SLN K Hasil Pengamatan Menggunakan TEM dengan Pembesaran 1000x (Skala Menunjukkan 200 nm)	95
Gambar 5.15	Spektogram BW, GMS, APMS, CF 50:50, SLN 50:50, dan SLN APMS 50:50	96
Gambar 5.16	Morfologi SLN-APMS Hasil Pengamatan Menggunakan TEM dengan Pembesaran 50.000x (Skala Pada Gambar Menunjukkan 100 nm)	96
Gambar 5.17	Ukuran Partikel SLN Kosong dan SLN-APMS dari Berbagai Lipid Tunggal dan Lipid Sistem Biner Beeswax-GMS 50:50 Setelah Disimpan 40 Hari	98
Gambar 5.18	Grafik Perubahan Ukuran SLN-APMS yang Dibuat dari : A) Lipid Tunggal Beeswax, B) Lipid Tunggal GMS, C) Lipid Sistem Biner Beeswax-GMS 50:50 Diamati pada Waktu Penyimpanan yang Berbeda	99
Gambar 5.19	Viskositas SLN-APMS dengan Perubahan Rasio Beeswax-GMS	100
Gambar 5.20	Efisiensi Penjebakan APMS Dalam SLN-APMS yang Dibuat dari Lipid Biner Beeswax-GMS 50:50 dan Lipid Tunggalnya	102
Gambar 5.21	Profil Pelepasan APMS dari SLN-APMS Lipid Tunggal Beeswax	104
Gambar 5.22	Profil Pelepasan APMS dari SLN-APMS Lipid Biner Beeswax-GMS Rasio 50:50	104
Gambar 5.23	Profil Pelepasan APMS dari SLN-APMS Lipid Tunggal GMS	104

Gambar 5.24	Profil Pelepasan APMS dari SLN-APMS Lipid Biner Beeswax-GMS Rasio 50:50 dan Lipid Tunggal	105
Gambar 5.25	Histogram Fluks Fase 1 dan Fase 2 Pelepasan APMS dari Sistem SLN yang Dibuat dari Lipid Sistem Biner Beeswax-GMS dan Lipid Tunggal Melalui Membran Selofan, Media Dapar Fosfat $7,4 \pm 0,05 \mu=0,3$, Suhu 32°C	106
Gambar 5.26	Profil Penetrasi APMS dari Sistem SLN-APMS yang Dibuat dari Lipid Sistem Biner Beeswax-GMS dan Lipid Tunggal Melalui Kulit Tikus Wistar, Media Dapar Fosfat $7,4 \pm 0,05 \mu=0,3$, Suhu 37°C	108
Gambar 5.27	Histogram Fluks Penetrasi APMS dari Sistem SLN yang Dibuat dari Lipid Sistem Biner Beeswax-GMS dan Lipid Tunggal Melalui Kulit Tikus Wistar, Media Dapar Fosfat $7,4 \pm 0,05 \mu=0,3$, Suhu 37°C Pada Fase 1 (Menit Ke-10 – Jam Ke-6) Dan Fase 2 (Jam Ke-6 – Jam Ke-12)	108
Gambar 5.28	Tebal Oedema Plantar Kaki Tikus (Setelah Diinduksi Dengan Caragenan 1 %) Kontrol Positif serta SLN-APMS yang Dibuat dari Lipid Biner Beeswax-GMS 50:50 dan Lipid Tunggalnya (Panah Pertama : Waktu Pengolesan Sampel, Panah Kedua : Induksi Karagenan 1% Inj.)	110
Gambar 5.29	Persen Daya Antiinflamasi SLN-APMS yang Dibuat dari Lipid Biner Beeswax-GMS 50:50 dan Lipid Tunggalnya	111
Gambar 5.30	Histogram Tebal Kulit Telinga Mencit Antar Kelompok Perlakuan	113
Gambar 5.31	Histogram Jumlah Sel Radang (PMN) pada Telinga Mencit Antar Kelompok Perlakuan	113
Gambar 5.32	Menunjukkan Perbedaan Ketebalan Kulit Telinga Mencit (Garis Hitam) Akibat Oedema Antar Perlakuan. Cairan Plasma Darah Nampak sebagai Ruang Kosong	114
Gambar 5.33	Menunjukkan Perbedaan Jumlah Infiltrasi PMN (Panah) Antar Perlakuan	115
Gambar 5.34	Inner Model Hubungan Pengaruh Karakter SLN Lipid Biner Beeswax-GMS 50:50 terhadap Efektivitas Obat (Antiinflamasi APMS) Topikal	119

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Hasil Uji Kualitatif Bahan Penelitian	145
Lampiran 2	Sertifikat Analisis Bahan Penelitian	149
Lampiran 3	Hasil Pemeriksaan Kandungan Asam Lemak (Alat : GC-MS)	154
Lampiran 4	Alat yang Dipakai untuk Pembuatan dan Karakterisasi	156
Lampiran 5	Contoh hasil pengukuran Ukuran Partikel (Alat : Delsa Nano PSA)	158
Lampiran 6	Tes Selektivitas Spektrofotometer	160
Lampiran 7	Perhitungan APMS yang Terlepas pada Jam Ke-12	161
Lampiran 8	Sertifikat Kelayakan Etik Penelitian	163
Lampiran 9	Perhitungan Jumlah Subyek	164
Lampiran 10	Hasil Olah Data dengan PLS Model	165
Lampiran 11	Hasil Analisis Statistkik Anova Satu Arah	169
Lampiran 11	Tabel t	171

DAFTAR SINGKATAN

APMS	: Asam para metoksi sinamat
AUC	: <i>area under curve</i> (area di bawah kurva)
BW	: Beeswax
CF	: campuran fisik
COX	: siklooksigenes
DAI	: Daya anti inflamasi
DTA	: <i>Differential Thermal Analyzer</i>
EP	: Efisiensi Penjebakan
EPMS	: Etil Para Metoksi Sinamat
F	: formula
FTIR	: <i>Fourier Transform Infra Red (Spectroscopy)</i>
GMS	: Gliseril monostearat
HE	: Hemato-eosin
HLB	: <i>Hydrophil Lypophil Balance</i>
HPH	: <i>High Pressure Homogenisation</i>
HSH	: <i>High Shear Homogenisation</i>
K neg	: Kontrol negatif
KV	: Koefisien variasi
PIT	: <i>Phase Inverse Temperature</i>
PLS	: <i>Partial Least Square</i>
PMCA	: <i>Para methoxy Cinnamic Acid.</i>
PMN	: <i>polymorphonuklear</i> (sel radang)
SB	: Simpangan baku
SLN	: <i>solid lipid nanoparticle</i>
SLN 0:100	: SLN APMS yang dibuat dari lipid tunggal GMS
SLN 100:0	: SLN APMS yang dibuat dari lipid tunggal beeswax
SLN 50:50	: SLN APMS yang dibuat dari lipid biner beeswax-GMS rasio 50:50
SLN-APMS	: SLN yang sudah mengandung APMS
SLN-K	: SLN kosong (SLN base)
TEM	: <i>Transmission Electron Microscope</i>
TL	: Titik Lebur
XRD	: <i>X-ray Diffractometer</i>