

SKRIPSI

PENGARUH SISTEM DISPERSI PADAT ANDROGRAFOLIDA- KARBOKSIMETIL KITOSAN TERHADAP AKTIVITAS ANTIMALARIA *IN VIVO* PADA MENCIT TERINFEKSI *Plasmodium berghei*



ALFINDA RAHMA ZURAIDAH

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASETIKA
SURABAYA
2019**

SKRIPSI

**PENGARUH SISTEM DISPERSI PADAT
ANDROGRAFOLIDA- KARBOKSIMETIL
KITOSAN TERHADAP AKTIVITAS
ANTIMALARIA *IN VIVO* PADA MENCIT
TERINFEKSI *Plasmodium berghei***

ALFINDA RAHMA ZURAIDAH

051511133094

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN FARMASETIKA

SURABAYA

2019

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul :

**PENGARUH SISTEM DISPERSI PADAT ANDROGRAFOLIDA-
KARBOKSIMETIL KITOSAN TERHADAP AKTIVITAS
ANTIMALARIA *IN VIVO* PADA MENCIT TERINFEKSI
*Plasmodium berghei***

Untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet *digital library* perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 6 Agustus 2019



Alfinda Rahma Zuraidah

NIM: 051411131104

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Alfinda Rahma Zuraidah

NIM : 051511133094

Fakultas : Farmasi

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul :

PENGARUH SISTEM DISPERSI PADAT ANDROGRAFOLIDA-KARBOKSIMETIL KITOSAN TERHADAP AKTIVITAS ANTIMALARIA *IN VIVO* PADA MENCIT TERINFEKSI *Plasmodium berghei*

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 6 Agustus 2019



Alfinda Rahma Zuraidah

NIM: 051411131104

Lembar Pengesahan

**PENGARUH SISTEM DISPERSI PADAT
ANDROGRAFOLIDA-KARBOKSIMETIL
KITOSAN TERHADAP AKTIVITAS
ANTIMALARIA *IN VIVO* PADA MENCIT
TERINFEKSI *Plasmodium berghei***

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi
Pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2019**

Oleh:

**ALFINDA RAHMA ZURAIDAH
NIM: 051511133094**

**Skripsi ini telah disetujui
6 Agustus 2019
oleh:**

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Serta



**Dr. Aty Widvawaruyanti, M.Si., Apt
NIP.196204261990022001**

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan rahmat, karunia serta ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini **“PENGARUH SISTEM DISPERSI PADAT ANDROGRAFOLIDA- KARBOKSIMETIL KITOSAN TERHADAP AKTIVITAS ANTIMALARIA *IN VIVO* PADA MENCIT TERINFEKSI *Plasmodium berghei*”** dengan sebaik-baiknya.

Skripsi ini dapat terselesaikan tidak lepas karena bantuan dan dukungan dari semua pihak, untuk itu penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada :

1. Dr. Retno Sari, M.Sc., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan, ilmu, nasehat, dan dukungan dengan penuh kesabaran dan perhatian kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik
2. Dr. Aty Widyawaruyanti, M.Si., Apt. sebagai pembimbing serta yang telah bersedia membimbing penulis dalam menyelesaikan skripsi ini dari awal hingga akhir.
3. Dr. Sugiyartono, M.S., Apt. dan Abhimata Paramanandana, M.Sc., selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran dan pemahaman demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak., selaku Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr.Umi Athiyah,MS., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Dr. Retno Sari, M.Sc., Apt. sebagai Kepala Departemen Farmasetika yang telah memberi kesempatan untuk penulis mengerjakan skripsi di Laboratorium Teknologi Farmasi.

5. Ibu Yuni Priyandani, S.Si, Sp.FRS.,Apt. sebagai dosen wali penulis yang telah mendampingi, menuntun dan memberi saran serta para dosen dan guru yang telah mengajarkan ilmu pengetahuan selama perjalanan sarjana ini.
6. Bapak Drs. Saikhu Akhmad Husen M.Kes., dan Ibu Sukiyati S.Ag., M.Pdi., selaku ayah dan ibu penulis yang telah membimbing dan mendukung penulis dengan penuh kasih sayang untuk menyelesaikan skripsi ini.
7. Ayu Aisah Zuraidah dan Amanda Fatma Zuraidah yaitu kakak dan adik penulis yang ikut serta mendukung dan memberi semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
8. Izza Bagas Sinatrya yang telah memberi dukungan serta memberi motivasi dan bantuan pada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh staf karyawan Departemen Farmasetika, terutama mbak Nawang dan Ibu Arie atas kerjasamanya di laboratorium untuk menyelesaikan skripsi ini.
10. Mbak Hikatul Ilmi yang telah memberikan bimbingan dan nasihat serta dengan sabar membimbing dan membantu penulis dari awal mengerjakan sehingga skripsi ini dapat selesai.
11. Dispersi Padat dan Spray Gel team (Angry, Theresa, Wulan dan Septiani) atas kerja sama dan keceriaannya dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Sahabat koran harianku (Vina, Meivi, Dania, Arthes, Faiz, Ferico, Hoirul, Syarif, Alfi, Pranaadi dan Akbar) yang sudah menemani penulis memberi keceriaan selama 8 semester menyelesaikan program sarjana ini.
13. Rubung semut squad (Meivi, Vindia, Shoffa, Mifta, Rahmania, Theresa, Elmira, Krisma, Siesillia, Dania, Amelya) plus Azmi yang

sudah menemani penulis memberi keceriaan dan menampung keluh kesah selama 8 semester menyelesaikan program sarjana ini.

14. Teman-teman seperjuangan skripsi departemen farmasetika yang telah bekerja sama dan menghabiskan waktu bersama demi penyelesaian skripsi ini.
15. Semua teman-teman kelas B dan Decadryl angkatan 2015 yang telah memberikan pengalaman yang berharga selama empat tahun terakhir.
16. Teman teman SMA penulis (Ina, Putri, Aul, Nia, Meme, Nabil, Salsa, Firda) dan teman-teman SMP penulis (Nadya, Nurul, Mita) ; sahabat-sahabat penulis (Bintang, Wita, Mufi, Ayik, dll) yang telah memberi dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
17. Semua pihak yang telah mendukung dan membantu kelancaran skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Terima kasih atas bantuan yang diberikan hingga skripsi ini terselesaikan.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima dengan senang hati semua kritik dan saran untuk menyempurnakan penelitian ini. Akhir kata, penulis memohon maaf atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang Farmasi.

Surabaya, 6 Agustus 2019

Penulis,

Alfinda Rahma Zuraidah

RINGKASAN

PENGARUH SISTEM DISPERSI PADAT ANDROGRAFOLIDA- KARBOKSIMETIL KITOSAN TERHADAP AKTIVITAS ANTIMALARIA *IN VIVO* PADA MENCIT TERINFEKSI *Plasmodium berghei*

Alfinda Rahma Zuraidah

Andrografolida merupakan senyawa yang diperoleh dari *Andrographis paniculata*. Andrografolida mempunyai efek farmakologi yang luas, salah satunya adalah sebagai antimalaria. Penggunaan andrografolida dalam terapi dibatasi dikarenakan memiliki sifat sukar larut dalam air, memiliki kelarutan sebesar 3,29 µg/mL dan Log P 2,632 yang membuat andrografolida bersifat sangat lipofil sehingga penyerapan dan metabolismenya cepat, namun bioavailabilitas absolut dalam pemberian oral rendah yaitu sekitar 2,67% sehingga andrografolida masuk dalam klasifikasi BCS kelas II. Salah satu metode yang digunakan untuk memperbaiki kelarutan andrografolida yang rendah adalah sistem dispersi padat. Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa berupa matriks inert. Peningkatan laju disolusi dari sistem dispersi padat disebabkan karena adanya pengecilan ukuran partikel, peningkatan pembasahan, dan penurunan sifat kristalinitas bahan obat.

Karboksimetil kitosan merupakan eter amfiprotik, turunan dari kitosan yang larut air mempunyai gugus amina dan karboksil pada molekulnya. Karboksimetil kitosan digunakan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat dikarenakan bahan ini bersifat biokompatibel, biodegradabel, tidak toksik, meningkatkan aktivitas antimikroba, antioksidan, lebih bioaktif dibandingkan dengan kitosan. Maka dari itu matriks yang digunakan dalam pembuatan sistem dispersi padat adalah karboksimetil kitosan. Penelitian kali ini adalah penelitian lanjutan, dimana pada penelitian sebelumnya sudah terbukti bahwa sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan dengan perbandingan 1:5 dapat meningkatkan kelarutan sebesar 2,19 kali dan laju disolusi sebesar 2,87 kali dibandingkan dengan substansi andrografolida.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan terhadap aktivitas antimalaria secara *in vivo* dari mencit terinfeksi *Plasmodium berghei* dibandingkan dengan substansi andrografolida. Proses pembuatan SDS ADG-CMCS dibuat dengan metode pelarutan kemudian dilanjutkan dengan pengeringan semprot

menggunakan *spray dryer*. Uji aktivitas antimalaria *in vivo* dari SDS ADG-CMCS yang dilakukan menggunakan metode Tes Peter (*The 4-day suppressive test of blood schizontocidal action*), menggunakan kelompok perlakuan andrografolida, karboksimetil kitosan, SDS ADG-CMCS, serta kelompok kontrol negatif (CMC-Na 0,5%) dan kontrol positif yaitu klorokuin. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 25,00 mg andrografolida/kg BB mencit dengan frekuensi pemberian dua kali sehari secara per oral. Data yang diperoleh adalah persen parasitemia yaitu perbandingan jumlah sel darah merah yang terinfeksi parasit malaria dengan jumlah sel darah merah normal.

Hasil pemeriksaan morfologi sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan menghasilkan partikel bentuk bulat dengan permukaan yang rata. Pemeriksaan dengan spektrum inframerah terlihat bila dibandingkan dengan spektrum inframerah karboksimetil kitosan murni, pada dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan memiliki pita serapan -OH, -NH, dan COO yang bergeser menjadi lebih curam. Hal tersebut menampakan karena adanya serapan dari gugus yang ada pada andrografolida. Hasil dari pemeriksaan DTA menunjukkan sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan memiliki suhu lebur yang lebih rendah dibandingkan andrografolida murni. Hal tersebut menunjukkan sifat kristalinitas andrografolida berkurang yang didukung dengan hasil pemeriksaan difraksi sinar X dari sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan yaitu dengan menurunnya intensitas dari puncak-puncak yang menunjukkan struktur kristal andrografolida. Hasil dari penetapan kadar diperoleh $31.3915 \pm 0,189 \%$.

Hasil uji aktivitas adalah pengamatan parasitemia selama 5 hari terlihat kelompok kontrol mengalami kenaikan yang drastis dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang kenaikannya lambat. Hasil perhitungan dengan data persen parasitemia diketahui bahwa pertumbuhan parasit dapat ditekan pada pemberian andrografolida, karboksimetil kitosan, sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan dan klorokuin sebagai kontrol positif, jika dibandingkan dengan kontrol negatif (CMC-Na 0,5%). Rata-rata persen hambatan parasit pada kelompok yang diberi andrografolida yaitu $33,52 \pm 2,20 \%$. Rata-rata persen hambatan parasit pada kelompok yang diberi sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan yaitu $73,26 \pm 1,12\%$. Hasil analisis statistika menggunakan ANOVA yang dilanjutkan dengan uji HSD menunjukkan kelompok perlakuan sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok perlakuan yang lain.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan

bahwa sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan mempunyai persen hambatan parasit sebesar $73,26 \pm 1,12$ % dan meningkatkan aktivitas andrografolida sebagai antimalaria secara *in vivo* pada mencit terinfeksi *Plasmodium berghei* sebesar 2,19 kali serta memberikan perbedaan yang signifikan secara statistika. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas farmakologis dari polimer karboksimetil kitosan. Penelitian tentang keamanan penggunaan andrografolida juga perlu dilakukan, apakah penggunaannya dapat mempengaruhi histopatologi dari organ.