

SISTEM PENGHANTARAN OBAT MENGGUNAKAN NIOSOM

Laporan Tugas Akhir

Wahyu Akbar Aditya

11161190



Universitas Bhakti Kencana

Fakultas Farmasi

Program Strata IFarmasi

Bandung

2020

LEMBAR PENGESAHAN
SISTEM PENGHANTARAN OBAT MENGGUNAKAN NISOSOM

Laporan Tugas Akhir
Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Wahyu Akbar Aditya
11161090

Bandung, 24 Agustus 2020

Menyetujui,
Pembimbing Utama, Pembimbing Serta,


(Apt. Dadih Supriadi M.Si.)


(Apt. Deny Puriyani Azhary M.Si.)

ABSTRAK

SISTEM PENGHANTARAN OBAT MENGGUNAKAN NIOSOM

Oleh:

Wahyu Akbar Aditya

11161190

Kulit merupakan target utama sekaligus bertindak sebagai penghalang utama untuk penghantaran obat topikal dan transdermal. Hambatan utama dalam menghantarkan obat topikal dan transdermal adalah kulit bagian stratum korneum. Hal ini disebabkan rendahnya kecepatan difusi obat melewati stratum korneum oleh karena itu dibutuhkan suatu sistem penghantaran yang dapat mengantarkan obat pada target yang dibutuhkan. Niosom merupakan suatu sistem pembawa obat yang dapat digunakan untuk obat yang bersifat lipofil, hidrofil, dan amfifilik. Penulisan review artikel ini bertujuan untuk mengetahui sistem pengantaran obat niosom memperbaiki laju penetrasi dari zat aktif dan menjaga stabilitas suatu sediaan. Metode pencarian review jurnal ini dilakukan dengan menggunakan *search engine* seperti, *mozilla firefox*, *google chrome*, *google scholar*, dan *science direct* terkait sistem penghantaran obat niosom dan beberapa zat aktif seperti alpha arbutin, natrium askorбил, dan sinkonin. Sistem penghantaran obat niosom, dengan menggunakan beberapa zat aktif menghasilkan daya penetrasi yang baik terhadap zat aktif yang diformulasikan tersebut, dibandingkan dengan formulasi tanpa sistem niosom. Meningkatnya penetrasi dilihat dari nilai efisiensi penyerapan yang mendekati 100 μmol dan tidak lebih dari 100 μmol .

Kata kunci : Efisiensi penyerapan, niosom, penetrasi, sistem penghantaran obat.

ABSTRACT

DRUG DELIVERY SYSTEM USING NOISOME

By :

Wahyu Akbar Aditya

11161190

The skin is the primary target as well as acts as the main barrier for topical and transdermal drug delivery. The main obstacle to topical and transdermal drug delivery is the skin of the stratum corneum. This is due to the slow rate of drug diffusion through the stratum corneum. Therefore, a delivery system is needed that can deliver the drug to the required target. Noisome is a system that can be used as a carrier for lipophilic, Hydrophilic and amphiphilic drugs. Writing a review of this article aims to determine the noisome drug delivery system to improve the penetration rate of active substances and maintain the stability of a preparation. The search method for journal reviews is carried out using search engines such as Mozilla Firefox, google chrome, google scholar, and direct science related to noisome drug delivery systems and several active substances such as alpha arbutin, sodium ascorbyl, and synconine. The noisome drug delivery system, using several active substances, results in better penetration power against the active substances formulated, compared to the formulations without the noisome system. The increase in penetration was seen from the absorption efficiency values which were closer to 100 μmL and not more than 100 μmL .

Keywords: Absorption efficiency, Drug delivery system, Noisome, Penetration.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum wr wb

Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT, karena berkat rahmat, hidayah, dan karunia-Nya maka penulis dapat menyelesaikan laporan Tugas Akhir dengan judul : “SISTEM PENGHANTARAN OBAT MENGGUNAKAN NIOSOM”. Laporan tugas akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan kelulusan Universitas Bhakti Kencana Fakultas Farmasi Program Strata I farmasi. Menyadari adanya keterbatasan ilmu penulis miliki, penulis tetap berusaha sesuai dengan kemampuan yang penulis miliki di dalam penyelesaian laporan tugas akhir ini. Selanjutnya harapan dari penulis, semoga laporan tugas akhir ini bermanfaat baik bagi yang berkepentingan maupun masyarakat umum dan juga civitas akademik Universitas Bhakti Kencana Fakultas Farmasi program strata I farmasi.

1. Kedua orang tuaku tercinta bapak Ekhwan Bakhuri dan ibunda Emilya Agustina yang telah memberikan nasihat, do'a materil untuk penulis dalam menuntut ilmu, sehingga penyusun tugas akhir ini dapat terselesaikan.
2. Bapak Dr. Entris Sutrisno, S.Farm., MH.Kes., Apt sebagai Rektor Universitas Bhakti Kencana.
3. Bapak apt. Dadih Supriadi, M.Si dan ibu apt. Deny Puriyani Azhary, M.Si selaku dosen pembimbing utama dan pembimbing serta yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan penulis dari persiapan hingga selesainya laporan tugas akhir ini.
4. Seluruh dosen yang telah memberikan ilmu dan bimibingan selama perkuliahan di Universitas Bhakti Kencana Fakultas Farmasidan seluruh staf yang telah banyak memberikan bantuan selama perkuliahan.
5. Adik, sahabatku (Malinda Etari, Via Tria Hasyifa dan Triandi wira alqori.), warga kontrakan (Randi Antami Zdata Putra dan Andrey Prayudiansyah yang sudah menghibur dan yang menemani penulis dalam menyelesaikan tugas akhir dengan tepat waktu.
6. Teman-teman seperjuangan kelas FA4 yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan selama proses pembelajaran.

7. Kawan penelitian sistem penghantaran obat nano partikel (Eliana, Dede, Taufan, Jecorina, Diani dan Sisca) yang telah bersama-sama berjuang menyelesaikan tugas akhir ini dengan semangat juang yang begitu luar biasa.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari penulisan ini tidak terlepas dari kekurangan dan kelemahan dalam penulisannya, baik dari segi materi maupun dari segi bahasa serta penyajiannya. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun penulis terima demi perbaikan dan penyempurnaan penulisan laporan tugas akhir ini. Semoga amal dan kebaikan yang telah diberikan mendapat balasan yang berlipat ganda dari-Nya.

Bandung, 25 Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	iii
<i>ABSTRACT</i>	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar belakang	1
I.2 Rumusan masalah.....	2
I.3 Tujuan dan manfaat penelitian	2
I.4 Hipotesis penelitian	2
I.5 Tempat dan waktu penelitian.....	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 pemberian obat topical	3
II.2 Sistem penghantaran obat.....	3
II.3 Konsep Sistem Penghantaran obat	4
II.4 Kulit.....	4
II.5 Niosom	6
II.6 Alpha arbutin.....	6
II.7 Natrium askorbil.....	7
II.8 Sinkonin.....	8
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	10
BAB IV. PROSEDUR KERJA	11
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	12
V.1 Formulasi Niosom	12
V.1.1 Efisiensi Penjeratan	12
V.1.2 Pengukuran Ukuran Visikel	13
V.1.3 Formulasi sediaan Gel dan Sifat fisik.....	13

V.1.4 Uji Difusi gel	14
V.2 Foemulasi Niosom Yang Mengandung Natrium Askorbil Fosfat.....	16
V.2.1 Hasil penentuan Efisiensi Penjeratan Natrium Askorbil Fosfat	
Dalam Niosom.....	16
V.2.2 Hasil Pengamatan Morfologi.....	16
V.2.3 Hasil Pembuatan Gel	17
V.2.4 Hasil difusi sediaan gel.....	20
V.3 Sinkonin dalam system niosom	21
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN.....	27
DAFTAR PUSTAKA.....	28

DAFTAR TABEL

Tabel V. 1 Formulasi Niosom Alpha Arbutin	12
Tabel V. 2 Hasil Uji Efisiensi Penjeratan Niosom Alpha Arbutin.....	12
Tabel V.3 Formulasi Niosom Yang Mengandung Natrium Askorbil	16
Tabel V. 4 Hasil Penentuan Efisiensi Penjeratan Natrium Askorbil Dalam Niosom ..	16
Tabel V.5 Hasil Uji Stabilitas Sediaan Gel	18
Tabel V. 6 Formulas Niosom Sinkonin.....	21
Tabel V.7 Optimasi Waktu Hidrasi Lapis Film Lapis Tipis	24
Tabel V.8 Hasil pengoptimasian waktu sonikasi suspensi dengan niosom (Damayanti & Tarini, 2019)	25
Tavel V.9 Eefisiensi Penjeratan niosom Sinkonin	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Struktur Kulit (Kalangi, 2013).....	4
Gambar II.2 Struktur Alpa Arbutin (Avadi, 2010).....	7
Gambar II.3 Struktur Natrium Askorbil Fosfat (Desnita et al., 2016)	7
Gambar II.4 Struktur Natrium Askorbil Fosfat (Desnita et al., 2016)	7
Gambar II.5 Sinkonin (Damayanti & Tarini, 2019).....	8
Gambar V.1 Foto niosom (perbesaran 40x) menggunakan mikroskop pada formula dengan Konsentrasi span 60: kolesterol (100:20 μmoL) (Desnita et al., 2017)	13
Gambar V.2 Hasil uji difusi sediaan gel niosom alpha arbutin dan gel alpha arbutin (Desnita et al.,2017)	15
Gambar V.3 Pengamatan morfologi natrium askorbil fosfat dengan niosom pada perbesaran 40x (a) dan 100x (b) (Desnita et al., 2016).....	17
Gambar V.4 Data jumlah kumulatif natrium askorbil fosfat terdifusi ke dalam sediaan gel selama 8 jam (Desnita et al., 2016)	21
Gambar V.5 Thermogram span 60 (Damayanti & Tarini, 2019).....	22

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
PSA	Particle Size Analyzer
IP	Indeks Polidispersi
MLV	Multilamellar
MLVs	Multilamellar Vesicles
TEA	Trietanolamin
SPO	Sistem Penghantaran Obat
HLB	Hidrofil Lipofil Balance

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Kulit manusia merupakan lapisan terluar tubuh dan memiliki penghalang yang selektif juga efektif terhadap bahan kimia dan benda asing dari luar tubuh. Pada lapisan epidermis tepatnya dibagian stratum korneum yang terdapat struktur brick dan mortar, menjadi penghalang utama sehingga sulit atau sedikit bagi suatu senyawa mampu berdifusi ke dalam sirkulasi sistemik melewati bagian stratum korneum (Kurmi et al., 2017).

Sistem penghantaran obat pada era modern menarik perhatian yang dibuktikan dengan semakin banyaknya jumlah penelitian berbasis sistem penghantaran obat adalah metode yang digunakan untuk memastikan bahwa obat dapat mencapai target yang dibutuhkan (Gupta et al., 2017). Tujuan utama pengembangan sistem penghantaran obat adalah untuk meningkatkan kontrol dosis obat pada tempat spesifik seperti pada sel, jaringan, atau organ, sehingga akan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan pada organ nontarget. Suatu molekul obat sangat sulit mencapai targetnya karena jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme, sehingga sistem penghantaran ini berfungsi untuk mengarahkan molekul obat mencapai target yang diinginkan (Winarti, 2014).

Penggunaan sistem pembawa (*carrier*) merupakan salah satu strategi untuk meningkatkan penetrasi senyawa melalui stratum korneum. Stratum korneum adalah lapisan kulit yang paling luar dan terdiri dari beberapa lapisan sel-sel gepeng yang mati, tidak berinti dan protoplasmanya telah berubah menjadi keratin (zat tanduk) (Djuanda & Sri, 2003). Pada umumnya membran sel mempunyai struktur lipoprotein yang bertindak sebagai membran lipid yang semi permeable. Dalam sistem penghantaran obat ada beberapa pembawa yang dapat meningkatkan efek terapeutik atau membantu mempercepat obat mencapai targetnya (Manusroi et al., 2013). Salah satu sistem pengantaran yang digunakan dalam penggunaan obat topikal adalah sistem penghantaran dengan menggunakan pembawa niosom (Arora & Jain, 2017).

Niosom vesikel adalah suatu sistem yang dapat digunakan sebagai pembawa obat lipofilik, hidrofilik dan amfifilik. System penghantaran obat menggunakan niosom termasuk dalam vesikular generasi ke-2, dengan hasil hidrasi dari kombinasi surfaktan nonionik dan kolestrol yang membentuk suatu struktur lapisan rangkap. Niosom

memiliki bagian hidrofil dan hidrofobik (amfifilik) yang sama dengan liposom, hal ini membuat keduanya berpotensi sebagai penghantaran obat melalui kulit atau topikal. Kemampuan niosom sebagai enkapsulasi untuk senyawa bersifat hidrofilik dalam inti vesikel dan mampu menjerat suatu senyawa yang bersifat hidrofobik pada lapisan bilayer niosom, sehingga dapat memperbaiki sifat senyawa tersebut dengan menurunkan hidrofobitasnya. Kemampuan surfaktan untuk membentuk bilayer vesikel dapat diprediksi oleh keseimbangan hidrofilik-lipofilik (HLB) dari surfaktan untuk hasil radiasi ultraviolet (UV) garis dalam/kerutan dan hiperpigmentasi di kulit. Niosom saat ini dilaporkan meningkatkan stabilitas obat, dan meningkatkan penetrasi senyawa yang terserap ke seluruh kulit, serta meningkatkan efek terapeutik. Dari kemiripan niosom dan liposom perbedaannya terletak pada persiapannya, niosom disiapkan dari surfaktan non-ionik yang memiliki toksisitas dan potensi iritan lebih rendah (Salvetova, 2014).

Review jurnal ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan sistem penghantaran obat yaitu niosom dapat memperbaiki sifat penetrasi dari zat aktif melewati lapisan kulit stratum korneum dan menjaga kesetabilan suatu sediaan.

I.2 Rumusan masalah

Bagaimana kemampuan sistem penghantaran obat menggunakan niosom memperbaiki sifat penetrasi dari suatu zat aktif ?

I.3 Tujuan dan manfaat penelitian

Mengetahui kemampuan suatu sistem penghantaran obat niosom memperbaiki sifat penetrasi zat aktif dan menjaga kesetabilan dari suatu sediaan.

I.4. Hipotesis penelitian

Diduga SPO (Sistem Penghantaran Obat) niosom dapat memperbaiki kesetabilan suatu sediaan dan sifat penetrasi dari suatu zat aktif.

I.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian akan dilakukan di laboratorium Universitas Bhakti Kencana fakultas farmasi Jl. Soekarno Hatta No.754, Cipadung kidul, Kec.Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat 40614 pada bulan Januari 2020 sampai Juni 2020.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Pemberian Obat Topikal

Pemberian obat dengan melalui rute topikal untuk terapi lokal dari penyakit kulit telah lama digunakan, tetapi penggunaan penghantaran transdermal untuk aksi sistemik relatif baru. sistem penghantaran transdermal saat ini sangat cepat berkembang, hal ini disebabkan beberapa keuntungan pemberian secara transdermal dibanding pemberian oral. Keuntungan transdermal antara lain: Dapat menghilangkan fluktuasi yang muncul pada absorpsi di gastro-intestinal, Dapat menaikkan bioavailabilitas dari obat karena dengan menggunakan penghantaran transdermal maka bahan aktif akan masuk langsung ke dalam sistem sirkulasi melalui kulit dan menghindari hepatic first pass effect, memberikan input obat yang konstan dan terkontrol dan Meningkatkan kepatuhan pasien karena pemberian yang lebih mudah.

Hambatan utama dari penghantaran obat transdermal dan topikal adalah rendahnya penetrasi melalui kulit. Kulit mempunyai tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hypodermis (jaringan subkutan). Epidermis merupakan bagian teratas atau lapisan epithelial dari kulit. Epidermis berfungsi sebagai barier fisik, mencegah hilangnya air dari tubuh, dan mencegah masuknya senyawa dan organism ke dalam tubuh. Ketebalan epidermis sangat beragam tergantung dari bagian tubuh. Epidermis terdiri dari lapisan squamous epithelium yang beraritersusun atas lapisan sel pipih.

Stratum Korneum merupakan lapisan paling atas dari epidermis. Stratum korneum (SC) merupakan halangan pertama dari penghantaran transdermal, dimana Stratum korneum terdiri atas korneosit yang terbenam didalam matriks lipid interselular yang terdiri atas ceramid, asam lemak bebas dan kolesterol. Ketebalan kira-kira 10 um dalam keadaan kering. Pada sistem penghantaran secara topikal untuk menaikkan penetrasi dari obat dapat digunakan sistem vesikular yaitu noisome (Kailas & Wendi, 2003).

II.2 Sistem Penghantaran Obat

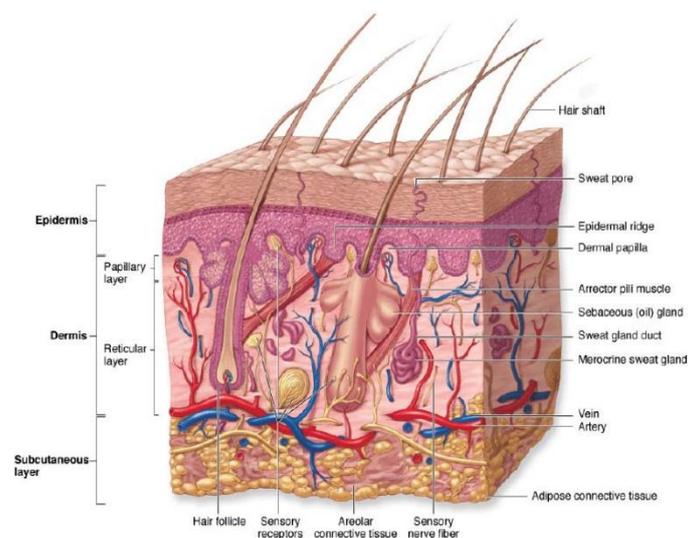
Sistem penghantaran obat adalah metode yang digunakan untuk memastikan bahwa obat masuk ke dalam tubuh dan mencapai target di mana obat dibutuhkan (Gupta et al., 2014). Suatu molekul obat sangat sulit mencapai tempat aksinya karena jaringan seluler yang kompleks pada suatu organisme, sehingga sistem penghantaran ini berfungsi untuk mengarahkan molekul obat mencapai sasaran yang diinginkan (Winarti, 2013).

II.3 Konsep Sistem Penghantaran Obat

Sistem penghantaran obat tertarget dapat dibedakan menjadi 2, yaitu system tertarget aktif dan tertarget pasif. Sistem penghantaran tertarget pasif bertujuan meningkatkan konsentrasi obat pada tempat aksi melalui pengurangan interaksi yang tidak spesifik dengan mendesain sifat fisikakimia sistem penghantaran yang digunakan, meliputi: ukuran, muatan permukaan, hidrofobisitas permukaan, sensitivitas pada pemicu, dan aktivitas permukaan sehingga dapat mengatasi barrier anatomi, seluler, dan subseluler dalam penghantaran obat. Contoh sistem penghantaran jenis ini yaitu: liposom, mikro/nanopartikel, misel, dan konjugat polimer. Sebaliknya sistem penghantaran tertarget aktif merupakan system penghantaran tertarget pasif yang dibuat lebih spesifik dengan penambahan “homingdevice” yaitu suatu ligan yang dapat dikenali oleh suatu reseptor spesifik kemudian berinteraksi dengan reseptor tersebut yang bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat pada tempat yang diinginkan (Winarti, 2013).

II.4 Kulit

Kulit merupakan selimut yang menutupi permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan dari luar . Kulit memisahkan jaringan sirkulasi darah dari lingkungan luar dan berfungsi sebagai penghalang terhadap serangan fisik, kimia, mikroba, dan bertindak sebagai termostat dalam menjaga suhu tubuh, serta melindungi terhadap bahaya sinar ultraviolet matahari (Patrekar *et al.*, 2015).



Gambar II.1 Struktur Kulit (Kalangi, 2013).

Kulit memiliki beberapa lapisan. Mulai dari lapisan luar yaitu epidermis, kemudian ada dermis, dan hipodermis. Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang memiliki ketebalan antara 0,4-1,5 mm. Epidermis terdiri beberapa lapisan yaitu lapisan basal, lapisan spinosum, lapisan granulosum, lapisan lusidum dan lapisan korneum.

Dermis adalah jaringan yang berada di bawah epidermis dan dipisahkan oleh lapisan basalis. Pada dermis terdapat bermacam-macam sel, yang paling utama adalah sel fibrolas. Sel fibrolas berfungsi untuk mensintesis kolagen, retikulin, elastin dan kolagenase. Dermis merupakan komponen terbesar penyusun kulit dan membuat kulit menjadi lentur atau elastis sehingga mudah diregangkan. Dermis memiliki fungsi untuk melindungi tubuh dari cedera mekanik, mengikat air, membantu mengatur suhu tubuh dan sebagai reseptor rangsangan sensorik.

Hipodermis adalah lapisan subkutan di bawah retikularis dermis. Hipodermis tersusun dari jaringan ikat dan jaringan adiposa. Pada hipodermis terdapat sel-sel lemak, ujung saraf tepi, pembuluh darah dan pembuluh getah bening. Lapisan hipodermis berfungsi untuk mempertahankan suhu tubuh, penyimpan cadangan makanan, dan sebagai penahan terhadap benturan (Kalangi, 2014).

Absorpsi bahan atau zat aktif berkhasiat terapeutik dari luar kulit tidak dapat menembus kulit terlalu dalam, hal ini dapat dipengaruhi oleh kelarutan zat aktif yang digunakan dan adanya lapisan kulit terluar yang merupakan *barrier* atau penghalang utama penetrasi ke dalam kulit yaitu lapisan korneum. Lapisan korneum merupakan lapisan pembatas utama yang tersusun oleh 25 sampai 30 lapis sel yang sudah mati, dan terdiri dari lipid (fosfolipid, glikolipid, kolesterol, dan protein) (Damayanti and Yuwono, 2013). Lapisan korneum merupakan penghalang yang efektif terhadap lewatnya sebagian besar bahan kimia termasuk obat karena lapisan korneum merupakan membran yang koheren dengan ketebalan 15–20 mcm. Sedikit sekali obat yang dapat menembus lapisan tanduk ini dalam jumlah cukup untuk mencapai dosis terapeutik (Goeswin, 2010). Untuk meningkatkan penetrasi ke dalam kulit dapat digunakan sistem penghantar obat baru yang dikenal dengan *Novel Drug Delivery System* (NDDS). Salah satu dari system penghantaran obat atau NDDS ini yaitu fitosom (Ramadon and Mun'im, 2016).

II.5 Niosom

Niosomes vesikel adalah suatu sistem yang dapat digunakan sebagai pembawa obat lipofilik, hidrofilik dan amfifilik. Niosom telah membentuk vesikel dengan struktur

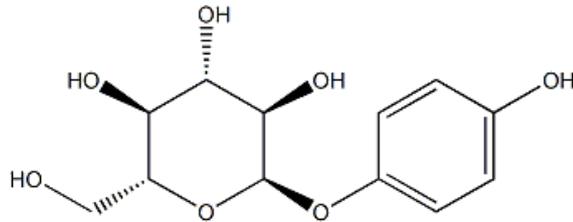
bilayer yang tersusun baik unilamellar dan multilamellar dari surfaktan nonionik dan kolesterol. Niosom saat ini dilaporkan meningkatkan stabilitas obat, dan meningkatkan penetrasi senyawa yang diserap di seluruh kulit berfungsi sebagai depot obat dalam tubuh yang melepaskan obat secara terkontrol melalui bilayer-nya yang memberikan pelepasan berkelanjutan obat terlampir. Pemberian obat yang ditargetkan juga dapat dicapai dengan menggunakan niosom, obat dikirim langsung ke bagian tubuh di mana efek terapeutik diperlukan. Dengan demikian mengurangi dosis yang diperlukan untuk diberikan untuk mencapai efek yang diinginkan (Arora & Jain, 2007).

Niosom secara struktural sangat mirip dengan liposom. Perbedaannya terletak pada persiapannya - niosom dibuat dari surfaktan non-ionik yang memiliki toksisitas lebih rendah dan potensi iritan. Properti ini menjadikan mereka kandidat yang baik sebagai penambah penetrasi potensial untuk digunakan dalam pengiriman transdermal. Niosom juga lebih stabil daripada liposom, mereka dapat dengan mudah melepaskan senyawa yang dibawanya, meningkatkan stabilitas senyawa yang dienkapsulasi, dan meningkatkan bioavailabilitas dari penyerapan senyawa yang buruk (Tranggono & Latifah, 2007).

II.6 Alpha Arbutin

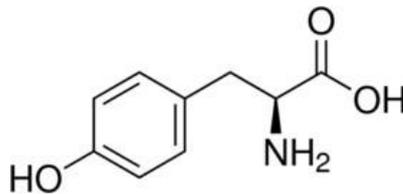
Arbutin adalah turunan hidroquinon yang mempunyai struktur molekul $C_{12}H_{16}O_7$. Arbutin alami merupakan metabolit sekunder yang masuk golongan glikosida fenolik. Saat ini kegunaan arbutin sebagai zat pemutih pada produk-produk kosmetik. Arbutin banyak ditemukan pada beberapa jenis tanaman, baik daun, bunga, buah ataupun kulit batang pada species pear, euphorbiaceae, dan golongan berry (Desnita, 2017).

Arbutin dapat menghambat produksi enzim tirosinase, sehingga tidak terjadi hiperpigmentasi seperti melasma, lentigo dan melanosis. Arbutin digunakan secara luas untuk mencerahkan kulit karena dapat mencegah biosintesis melanin dengan menghambat oksidasi tirosin dan L-3,4-dihydroxyphenylalanine. Namun arbutin tidak mudah berpenetrasi melalui barrier kulit yang hidrofobik karena sifat hidrofliknya yang tinggi (Kshitij et al., 2013).



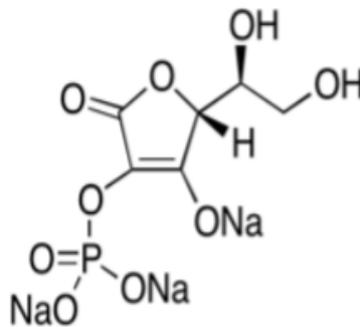
Gambar II.2 Struktur Alpa Arbutin (Avadi, 2010)

α - glikosida yang terikat pada α - arbutin menghasilkan efek yang lebih baik dari pada β -glikosida yang terikat pada β -arbutin. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa penghambatan α - arbutin terhadap tirosinase pada sel melanoma 10 kali lebih potent dari pada β -arbutin (Lusi, 2015). Arbutin digunakan untuk menghambat aktivitas tirosinase karena strukturnya yang mirip dengan substrat tyrosinosisin (Lestiawati, 2015). Adapun struktur tirosin adalah sebagai berikut:



Gambar II.3 Struktur Tyrosinosisin (Desnita et al., 2017)

II.7 Natrium Askorbil Fosfat



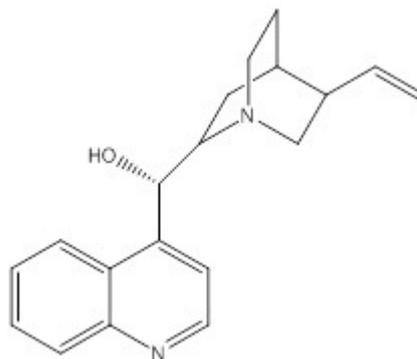
Gambar II.4 Struktur natrium askorbil fosfat (Desnita et al., 2016)

Senyawa aktif natrium askorbil fosfat merupakan turunan dari Vitamin C yang stabil, yang dibelah oleh enzim di kulit untuk dilepaskan asam askorbat. Natrium askorbil fosfat berfungsi sebagai peredam radikal bebas yang paling efektif sehingga dapat melindungi sel pada tubuh manusia dari radikal bebas, serta dapat melakukan pembentukan kolagen yang bekerja pada proses pembentukan melanine. Selain itu natrium askorbil sulfat diketahui memiliki ekstensi potensi terbesar untuk memperlambat yang merugikan efek yang dihasilkan dari kerusakan (Jentzsch et al., 2001), (Austria et al., 1997).

Natrium askorbil fosfat memiliki gugus fosfat pada posisi kedua cincin siklik, yang merupakan hasil sintesis turunan dari asam askorbat (Segall & Mayano, 2008). Kehadiran fosfat kelompok kondusif untuk melindungi struktur enediol dari oksidasi. Sehingga natrium askorbil fosfat lebih stabil dari asam askorbat (Jutkus et al., 2014) dan secara luas digunakan sebagai aditif makanan, pengawet, aditif kosmetik (Anderson, 2005), dan bahan baku farmasi (Jurkovic et al., 2004) karena kelarutan airnya yang tinggi. Selain itu, natrium askorbil fosfat merupakan bahan kimia halus yang berharga dengan perkembangan yang luas prospek, untuk mempromosikan pembentukan kolagen, menghambat produksimelanin kulit (Khan et al., 2016) dan memainkan peran penting dalam anti-inflamasi (Faco et al., 2004), (Spiclin et al., 2003).

II.8 Sinkonin

Sinkonin merupakan naphthoquinone yang diisolasi dari *Lithospermum erythrorhizon*. Sinkonin dapat digunakan untuk mengobati luka bakar, bisul, campak, erupsi osteos, dan sakit tenggorokan (Gong & Li, 2011) dan diketahui dapat menginduksi apoptosis pada berbagai jenis garis sel tumor seperti kanker payudara, karsinoma hepatoseluler dan osteosarcoma (Gong & Li, 2011), (Chang et al., 2010).



Gambar II.5 Struktur Sinkonin (Damayanti & Tarini, 2019).

Sinkonin berfungsi sebagai proteasome inhibitor (Yang et al., 2009) dan topoisomerase I inhibitor (Zhang et al., 2013), selain itu sinkonin dapat menginduksi molekul chaperone heat shock protein 70 (HSP70), (Ahmed et al., 2012) (Ermenko et al., 2010). Sinkonin diketahui dapat menjadi penyebab nekroptosis dalam sel osteosarcoma dan glioma (Fu et al., 2013), (Huang et al., 2013). Nekroptosis merupakan jenis kematian sel yang berbeda apoptosis (Degterev et al., 2005). Nekroptosis tergantung pada aktivitas kinase protein yang berinteraksi dengan reseptor 1 dan 3 (RIP1 dan RIP3) dan secara khusus dihambat oleh molekul kecil necrostatin-1 (Nec-1), yang menargetkan RIP1

(Hitomi et al., 2008), (Gunther et al., 2011) menghasilkan caspase- kematian sel independen. Induksi nekroptosis dengan SHK tadidilaporkan dalam sel hematopoietik manusia (Sawai & Domae, 2011), (Chromik et al., 2014).