

**PENGARUH RASIO LESITIN DAN TWEEN 20 TERHADAP UKURAN VESIKEL
TRANSFERSOM EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana L.*)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Tiara Ayu Lestari

NIM 155070500111003

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

DAFTAR ISI

Halaman

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Singkatan	xiii

BAB 1 PENDAHULUAN

1. 1 Latar Belakang Masalah	1
1. 2 Rumusan Masalah	5
1. 3 Tujuan Penelitian.....	5
1. 4 Manfaat Penelitian	5
1. 4. 1. Manfaat Akademik.....	5
1. 4. 2. Manfaat Praktis.....	5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2. 1 Manggis	6
2. 1. 1 Klasifikasi Manggis.....	6
2. 1. 2 Kandungan Kulit Manggis	6
2. 1. 3 Xanton dan Manfaatnya	7
2. 2 Dermatitis Atopik	8
2. 3 Kulit.....	9
2. 4 Sistem Penghantaran Transdermal	12
2. 5 Modifikasi Sistem Pembawa	13
2. 5. 1 Liposom	14
2. 5. 2 Etosom.....	14
2. 5. 3 Niosom.....	15
2. 5. 4 Fitosom	15
2. 5. 5 Transfersom	16
2. 6 Penetrasi Transfersom melalui Kulit	18
2. 7 Bahan Penyusun Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	20
2. 8. 1 Fosfolipid	20
2. 8. 2 Aktivator Tepi (<i>Edge Activator</i>)	22
2. 8. 3 Pelarut Organik.....	24
2. 8. 4 Media Hidrasi.....	25
2. 8 Metode Pembuatan Transfersom	26
2. 8. 1 Metode Evaporasi <i>Rotary Film</i>	26
2. 8. 2 Metode Evaporasi Fase Terbalik	26
2. 8. 4 Metode <i>Freeze-thaw</i>	27

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3. 1 Kerangka Konsep.....	32
3. 2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	33



3.3	Hipotesis Penelitian.....	34
-----	---------------------------	----

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1	Rancangan Penelitian	35
4.2	Sampel Penelitian	35
4.3	Variabel Penelitian	35
4.3.1	Variabel Bebas	35
4.3.2	Variabel Tergantung.....	35
4.3.3	Variabel Kendali	35
4.4	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	36
4.5	Bahan dan Alat Penelitian.....	36
4.5.1	Bahan	36
4.5.2	Alat.....	36
4.6	Definisi Operasional	37
4.7	Skema Kerja.....	38
4.8	Prosedur Penelitian.....	39
4.8.1	Rancangan Formula.....	39
4.8.2	Rasionalisasi Formula.....	39
4.8.3	Optimasi Formula Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.).....	42
4.8.4	Pembuatan Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.).....	43
4.8.5	Identifikasi Fitokimia Golongan Polifenol Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.).....	43
4.8.6	Pembuatan Larutan <i>Phosphate Buffer Saline</i> (PBS)	43
4.8.7	Pembuatan Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.).....	43
4.8.8	Evaluasi Transfersom.....	46
4.8.8.1	Uji Organoleptis	46
4.8.8.2	Uji pH	46
4.8.8.3	Uji Ukuran Vesikel dan Distribusi Ukuran Partikel	46
4.8.8.4	Uji Zeta Potensial.....	46
4.8.8.5	Uji Stabilitas	47
4.8.8.6	Kebutuhan Volume Evaluasi	47
4.9	Analisis Data	47
4.9.1	Analisa Deskriptif.....	47
4.9.2	Analisa Statistik	48
4.9.2.1	Uji Normalitas.....	48
4.9.2.2	Uji Homogenitas.....	48
4.9.2.3	One Way ANOVA	48
4.9.2.4	Uji Kruskal-Wallis	49
4.9.2.5	Uji Post-Hoc.....	49
4.9.2.6	Uji Korelasi Pearson	50
4.9.2.7	Uji T-Berpasangan (<i>Paired t-test</i>).....	50

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA

5.1	Pembuatan Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	51
5.2	Identifikasi Fitokimia Golongan Polifenol Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	51
5.3	Hasil Pembuatan Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	53



5. 4	Hasil Pengamatan Organoleptis	55
5. 5	Hasil Pengukuran pH	56
5. 6	Hasil Pengukuran Diameter Vesikel dan Distribusi Ukuran Partikel .	56
5. 7	Hasil Pengukuran Zeta Potensial	58
5. 8	Analisa Statistik Ukuran Vesikel	58
5. 9	Hasil Pengujian Stabilitas	61
5. 9. 1	Hasil Pengamatan Stabilitas Organoleptis	61
5. 9. 2	Hasil Pengukuran Stabilitas pH	62
5. 9. 3	Hasil Pengukuran Stabilitas Diameter Vesikel dan Distribusi Ukuran Partikel	63
5. 9. 4	Hasil Pengukuran Stabilitas Zeta Potensial.....	64
5. 9. 5	Analisis Uji T-Berpasangan (<i>Paired t-test</i>).....	65
 BAB 6 PEMBAHASAN		
6. 1	Pembahasan	66
6. 2	Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian	78
6. 3	Keterbatasan Penelitian	79
 BAB 7 PENUTUP		
7. 1	Kesimpulan.....	80
7. 2	Saran	80
 DAFTAR PUSTAKA.....		81



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4. 1	Bahan Penyusun dan Rancangan Formula Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.) 39
Tabel 4. 2	Kebutuhan Volume Evaluasi Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.) 47
Tabel 5. 1	Hasil Pengamatan Organoleptis Transfersom Ekstrak Kulit Manggis..... 55
Tabel 5. 2	Hasil Pengukuran pH Transfersom Ekstrak Kulit Manggis 56
Tabel 5. 3	Hasil Pengukuran Diameter Vesikel Transfersom Ekstrak Kulit Manggis..... 57
Tabel 5. 4	Hasil Pengukuran Distribusi Ukuran Partikel Transfersom Ekstrak Kulit Manggis 57
Tabel 5. 5	Hasil Pengukuran Zeta Potensial Transfersom Ekstrak Kulit Manggis..... 58
Tabel 5. 6	Hasil Pengamatan Organoleptis Transfersom Ekstrak Kulit Manggis..... 61
Tabel 5. 7	Hasil Pengukuran pH Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Setelah Uji Stabilitas 62
Tabel 5. 8	Hasil Pengukuran Diameter Vesikel Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Setelah Uji Stabilitas 63
Tabel 5. 9	Hasil Pengukuran Distribusi Ukuran Partikel Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Setelah Uji Stabilitas 63
Tabel 5. 10	Hasil Pengukuran Zeta Potensial Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Setelah Uji Stabilitas 64

\



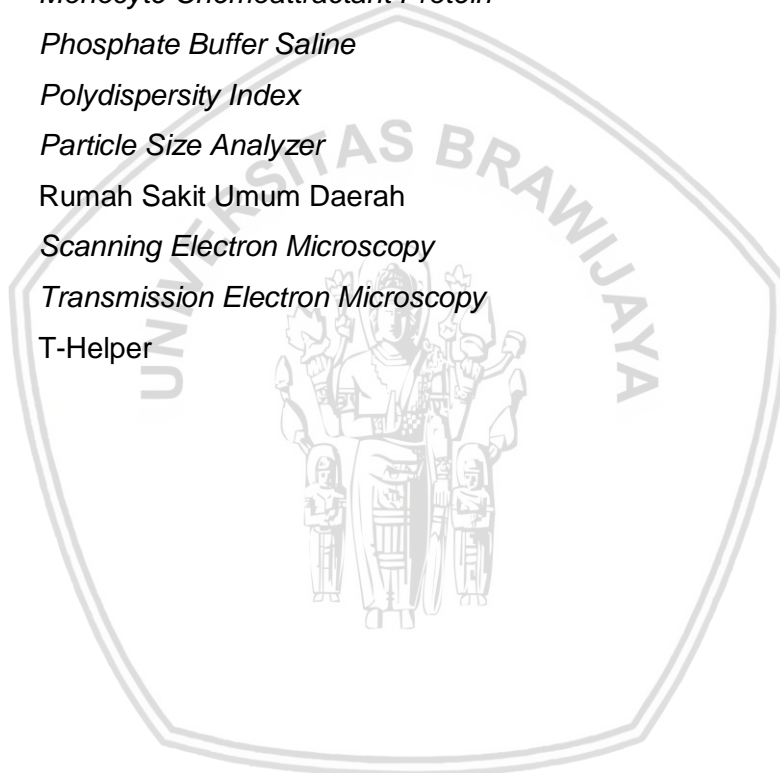
DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Struktur Kulit	10
Gambar 2. 2 Epidermis	11
Gambar 2. 3 Struktur Liposom	14
Gambar 2. 4 Struktur Niosom	15
Gambar 2. 5 Struktur Fitosom	16
Gambar 2. 6 Struktur Transfersom.....	17
Gambar 2. 7 Penetrasi Transfersom melewati Stratum Korneum.....	20
Gambar 2. 8 Penetrasi Transfersom dengan ukuran mikropartikel melewati Stratum Korneum	20
Gambar 2. 9 Rumus Struktur Kimia Lesitin	22
Gambar 3. 1 Kerangka Konseptual	32
Gambar 4. 1 Kerangka Alur Kerja Optimasi Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	38
Gambar 4. 2 Kerangka Pembuatan Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	45
Gambar 5. 1 Larutan Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	51
Gambar 5. 2 Hasil Ekstraksi Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.).....	52
Gambar 5. 3 Hasil perubahan warna ekstrak kulit manggis setelah penambahan FeCl ₃	53
Gambar 5. 4 Hasil Pembuatan Kelompok Kontrol Transfersom Ekstrak Kulit Manggis	54
Gambar 5. 5 Hasil Pembuatan Kelompok Formula Transfersom Ekstrak Kulit Manggis	55
Gambar 5. 6 Transfersom Ekstrak Kulit Manggis pada hari ke-0.....	62
Gambar 5. 7 Transfersom Ekstrak Kulit Manggis pada hari ke-30.....	62



DAFTAR SINGKATAN

DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HED	<i>Human Equivalent Dose</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
HSD	<i>Honest Significant Difference</i>
IgE	Imunoglobulin E
IL	Interleukin
MCP	<i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
PDI	<i>Polydispersity Index</i>
PSA	<i>Particle Size Analyzer</i>
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
SEM	<i>Scanning Electron Microscopy</i>
TEM	<i>Transmission Electron Microscopy</i>
Th	T-Helper



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR
PENGARUH RASIO LESITIN DAN TWEEN 20 TERHADAP UKURAN VESIKEL
TRANSFERSOM EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.)

Oleh:

Tiara Ayu Lestari
NIM 155070500111003

Telah diuji pada
Hari : Kamis
Tanggal : 11 April 2019
dan dinyatakan lulus oleh:

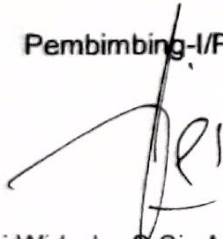
Penguji-I



Uswatun Khasanah, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP. 2011068512222001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Pembimbing-II/Penguji-III,



Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt.
NIP. 2009127503151001



Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 2011068510252001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,



Alvan Febrian Shalas, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP. 2011068502181001



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH RASIO LESITIN DAN TWEEN 20 TERHADAP UKURAN VESIKEL
TRANSFERSOM EKSTRAK KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.)**

Oleh:

Tlara Ayu Lestari

NIM 155070500111003

Telah diuji pada

Hari : Kamis

Tanggal : 11 April 2019

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

Uswatun Khasanah, S.Farm., M.Farm., Apt.

NIP. 2011068512222001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Pembimbing-II/Penguji-III,

Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt.

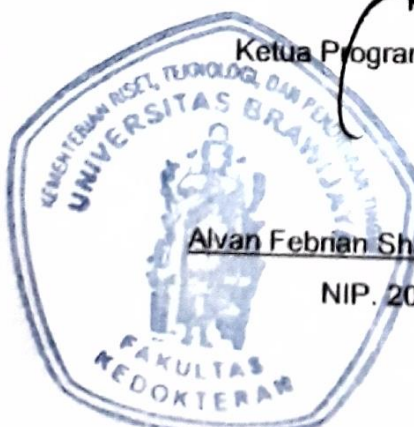
NIP. 2009127503151001

Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP. 2011068510252001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,



Alvan Febrian Shalas, S.Farm., M.Farm., Apt.

NIP. 2011068502181001



ABSTRAK

Lestari, Tiara Ayu. 2019. **Pengaruh Rasio Lesitin dan Tween 20 terhadap Ukuran Vesikel Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*)**. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt. (2) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt.

Ekstrak kulit manggis mengandung senyawa polifenol, yaitu xanton yang telah diketahui memiliki banyak manfaat dalam bidang kesehatan. Salah satunya dapat meringankan gejala dermatitis atopik. Pengembangan sediaan untuk mencapai dermis diperlukan untuk memudahkan bahan aktif berpenetrasi menembus kulit, yaitu dengan penghantaran melalui transfersom. Ukuran vesikel untuk sediaan transdermal harus memiliki ukuran 10-600 nm. Salah satunya dengan memodifikasi rasio lesitin dan tween 20 untuk menghasilkan ukuran vesikel transfersom yang sesuai. Pada penelitian ini transfersom dibuat dengan metode hidrasi lapis tipis dengan rasio lesitin dan tween 20 yang berbeda, yaitu F1 (85:15), F2 (80:20), dan F3 (75:25) dan masing-masing formula memiliki kontrol. Analisa data hasil penelitian dilakukan menggunakan analisa ragam (One Way ANOVA) dengan nilai signifikansi 5% dan uji T-Berpasangan untuk membandingkan karakteristik organoleptis, pH, ukuran vesikel, distribusi ukuran vesikel, dan zeta potensial setelah penyimpanan 30 hari pada suhu penyimpanan (2-8°C). Ukuran vesikel terkecil didapatkan formula K2, K3, dan K1 berturut-turut yaitu 68,80 nm, 70,67 nm, dan 75,77 nm. Ukuran vesikel terkecil didapatkan formula F3, F2, dan F1 berturut-turut yaitu 78,98 nm, 79,05 nm, dan 95,46 nm pada hari ke-0. Setelah uji stabilitas, ukuran vesikel F2 <100 nm, sedangkan formula F1 dan F3 memiliki ukuran >100 nm. Parameter lain menunjukkan formula F2 paling stabil berdasarkan karakteristik organoleptis, nilai pH, perubahan indeks distribusi ukuran vesikel, dan perubahan muatan zeta potensial. Dari hasil penelitian diketahui pengaruh rasio lesitin dan tween 20 terhadap ukuran vesikel transfersom ekstrak kulit manggis.

Kata kunci: ekstrak kulit manggis, stabilitas, transfersom, tween 20, ukuran vesikel.

ABSTRACT

Lestari, Tiara Ayu. 2019. **Effect of Lecithin and Tween 20 Ratio on Vesicle Size of Pericarp Mangosteen Extract (*Garcinia mangostana L.*) Loaded Transfersome**. Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt. (2) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt.

Pericarp mangosteen extract contains polyphenol compounds, xanthone, that has been known for the benefit in the health care. It is revealed that alpha mangosteen can relieve the symptoms of atopic dermatitis. Development of drug delivery system is needed by using vesicle lipid as deliverer, such as transfersome, to increasing the penetration of active compound through stratum corneum as barrier of skin into dermal layer. The appropriate transdermal delivery system is particle with the size of 10-600 nm. The formulation of transfersome can effect the vesicle size, such as modificate the lecithin and tween 20 ratio. Therefore, it is necessary to formulate the transfersome to reach the appropriate size, such as modificate lecithin and tween 20 ratio. Transfersome containing pericarp mangosteen extract is formulated by thin film layer method, with three different ratio of lesitin and tween 20 as F1 (85:15), F2 (80:20), and F3 (75:25) with the control formula for each ratio. The data was analyzed using analysis of variance (One Way ANOVA) with 5% significance value and paired T-test to compare the stability characteristic after storage for 30 days in the storage temperature (2-8°C). The highest yield of vesicle size was obtained for K2, K3, dan K1 respectively with the size of 68,80 nm, 70,67 nm, and 75,77 nm. The highest yield of vesicle size was obtained for F3, F2, dan F1 respectively with the size of 78,98 nm, 79,05 nm, and 95,46 nm on the first day measurement. After stability test, it is found that F2 is the most stable than F1 and F3 based on the smallest vesicle and the stability of zeta potential.

Keywords: mangosteen pericarp extract, stability, transfersome, tween 20, vesicle size.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Pada tahun 2014, angka prevalensi penderita dermatitis atopik di Indonesia meningkat pesat selama 10 tahun terakhir. Prevalensi pada bayi dan anak-anak sekitar 10-20%, sedangkan pada dewasa sekitar 1-3%. Di Malang, pada tahun 2013 RSUD Syaiful Anwar Malang tercatat sejumlah 261 kasus diantara 2.356 pasien baru (11,8%) (Perdoski, 2014). Dermatitis atopik ialah penyakit kulit kambuhan yang biasanya dipicu alergi. Penyakit ini memiliki kaitan dengan genetik dan umum diderita oleh bayi dan anak-anak. Sekitar separuh dari populasi anak-anak yang mengabaikan penyakit dermatitis atopiknya, mengalami perkembangan menjadi rhinitis alergi, asma, alergi pada konjungtivitis, dan lainnya yang biasa disebut predisposisi atopik. Dermatitis atopik ditandai dengan adanya perubahan epidermis dengan kelainan imunoregulasi karena peningkatan kadar sirkulasi antibodi immunoglobulin E (IgE) dan pelepasan histamin dari basofil (Siddique, 2016). Aktivitas ekstrak kulit manggis yang dapat mempengaruhi hormon imunomodulator pada epidermis dapat mengatasi dermatitis atopik dengan menurunkan reaksi imunitasnya. Penanganan dermatitis atopik saat ini biasanya menggunakan sediaan oral maupun topikal dari steroid dan antihistamin, dan pada kasus yang parah digunakan immunosupresan. Namun, penanganan ini mempunyai efek terapeutik yang pendek dan mempunyai efek samping yang cenderung merugikan, seperti atrofi kulit (terhentinya pertumbuhan kulit), depigmentasi kulit, jerawat, osteoporosis, nekrosis avaskuler (kematian jaringan tulang karena berkurangnya suplai darah), aterosklerosis, glaukoma, meningkatkan pertumbuhan tumor, dan lainnya. Oleh karena itu, dibutuhkan agen terapeutik baru

yang dapat meringankan gejala simptomatik dan perawatan dari dermatitis atopik yang mempunyai efek terapeutik kuat dan lebih panjang dengan efek samping yang lebih rendah (Chang *et al.*, 2018). Pengembangan sediaan ekstrak kulit manggis menjadi perlu agar menghasilkan efek terapeutik yang lebih kuat dan bertahan lama.

Buah manggis terdiri atas bagian kulit sekitar 70-75%, daging buah 10-15%, dan biji 15-20%. Buah manggis mengandung senyawa xanton, tannin dan flavonoid. Senyawa xanton merupakan senyawa polifenol. Xanton berkhasiat sebagai antioksidan, antiproliferasi, antiinflamasi, serta antimikrobal, dan paling banyak ditemukan pada kulit manggis. Namun, komponen kulit buah manggis ini tidak dapat dikonsumsi dan kemudian menjadi limbah, sehingga akan lebih baik diproses menjadi ekstrak agar bermanfaat dalam bidang kesehatan. Derivat xanton, antara lain *3-isomangostin*, *α -mangosteen*, *γ -mangostin*, *garcinone A*, *garcinone B*, *garcinone C*, *garcinone D*, *maclurin*, *mangostenol*, serta *mangostin* dan *β -mangostin* yang memiliki efek antioksidan, antibakteri, antitumor, dan antikanker (Yatman, 2012; Guitierrez-Orozco & Failla, 2013; Huang *et al.*, 2014).

Sistem penghantaran melalui transdermal lebih sesuai untuk penanganan dermatitis atopik, selain itu sistem penghantaran ini lebih dapat diterima terutama bagi bayi dan anak-anak. Sistem penghantaran transdermal memiliki banyak keuntungan, antara lain mudah diaplikasikan, non-invasif, minimal efek samping, dapat meningkatkan kepatuhan pengguna, tidak melalui jalur metabolisme lintas pertama, dapat memberikan sifat pemberian terkontrol dengan durasi waktu tertentu, dan meningkatkan kenyamanan pengguna. Namun, sistem penghantaran transdermal memiliki masalah dan keterbatasan dalam penetrasi menembus membran kulit. Untuk mencapai targetnya, suatu senyawa aktif harus mampu

menembus membran kulit, terutama stratum korneum. Stratum korneum membentuk suatu struktur yang rapat sehingga sulit untuk ditembus (Barry, 2001). Terlebih, senyawa dalam ekstrak kulit manggis memiliki berat molekul yang cukup besar sehingga menyulitkan penetrasi menembus stratum korneum.

Penghantaran obat dengan bahan herbal sangat banyak dikembangkan. Pengembangan penghantaran obat pada aspek farmasetika sangat penting untuk menunjang efek terapeutik serta bioavailabilitas obat herbal. Modifikasi sistem penghantaran mampu menunjang bioavailabilitas obat herbal untuk meningkatkan efek terapeutik, antara lain dengan membuat sistem penghantaran liposom, etosom, transfersom, niosom dan fitosom (Mukherjee, 2015). Transfersom dapat menjadi solusi dalam keterbatasan sistem penghantaran transdermal. Transfersom lebih dipilih dibanding sistem penghantaran obat berbasis vesikel lainnya karena memiliki keunggulan dibanding sistem penghantar lain, antara lain transfersom memiliki kemampuan untuk berubah bentuk dan melalui pori kecil (5 hingga 10 kali lebih kecil dari diameter awalnya) berdasarkan rasio lesitin dan surfaktan yang sesuai, dapat sebagai pembawa senyawa dengan berat molekul kecil hingga berat molekul besar, dan mengandung gugus hidrofilik dan gugus hidrofobik yang tersusun bersama sehingga memungkinkan penyerapan obat dengan kelarutan yang cukup luas. Efisiensi penyerapan liposom, etosom, dan transfersom pada 2% ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) menghasilkan penyerapan yang paling baik pada transfersom, dengan perbandingan $46,8 \pm 1,4 : 72,5 \pm 1,3 : 84,1 \pm 0,05$ (liposom : etosom : transfersom) (Kaur & Saraf, 2011). Fleksibilitas transfersom dan efisiensi penyerapan yang tinggi merupakan keunggulan utama transfersom dibanding sistem penghantar lain karena pada ukuran vesikel yang sama dengan sistem penghantar lain, transfersom dapat lebih mudah menembus

stratum korneum akibat kemampuan fleksibilitasnya. Selain itu, transfersom sesuai untuk formulasi ekstrak kulit manggis untuk sediaan transdermal karena sifatnya sebagai pembawa yang mampu menampung bahan dengan berat molekul yang besar (Pawar *et al.*, 2016). Ukuran vesikel transfersom menentukan penetrasinya menembus lapisan kulit. Sediaan transdermal umumnya memiliki ukuran 10-600 nm (Gautam *et al.*, 2011).

Formulasi transfersom dapat mempengaruhi karakteristik transfersom, salah satunya ukuran vesikel. Beberapa modifikasi yang dapat dilakukan ialah optimasi perbandingan lesitin dan surfaktan, pelarut yang digunakan, surfaktan yang digunakan, dan media hidrasi yang digunakan. Fleksibilitas dari membran transfersom dipengaruhi oleh rasio lesitin dan surfaktan yang tepat. Rasio yang sesuai dapat menurunkan resiko pecahnya vesikel saat transfersom berpenetrasi (Pawar *et al.*, 2016). Konsentrasi surfaktan mempengaruhi ukuran vesikel yang terbentuk, efisiensi penyerapan, dan karakteristik fisikokimia lain. Pada formulasi transfersom, konsentrasi surfaktan terhadap fosfolipid tetap dijaga $\leq 20\%$. Hal ini disebabkan karena formulasi transfersom dengan konsentrasi surfaktan terhadap fosfolipid $>20\%$ dapat meningkatkan ukuran vesikel dan menurunkan efisiensi penyerapan bahan aktif karena molekul surfaktan akan mulai membentuk misel dalam vesikel bilayer yang mengakibatkan terbentuknya pori dalam membran vesikel dan perubahan membran vesikel menjadi misel campuran (Gupta *et al.*, 2012). Pada pembuatan transfersom ekstrak etanol kulit manggis, surfaktan yang digunakan dipilih tween 20, karena pada pembuatan transfersom menggunakan ekstrak etanol 96% *Curcuma longa* dengan efisiensi penyerapan yang sama menggunakan tween 20 dan tween 80 menghasilkan jumlah kurkumin yang terdeposisi pada kulit lebih besar dengan penggunaan tween 20 (Saraf *et al.*,

2011). Hal ini dapat disebabkan karena ukuran vesikel yang lebih kecil menyebabkan jumlah vesikel yang dapat penetrasi lebih besar sehingga deposisi bahan aktif juga lebih banyak. Pengaruh rasio lesitin dan tween 20 pada pembuatan transfersom ekstrak kulit manggis perlu diteliti lebih lanjut untuk menghasilkan ukuran transfersom yang sesuai sebagai sediaan transdermal.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh rasio lesitin dan tween 20 terhadap ukuran vesikel transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.)?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh rasio lesitin dan tween 20 terhadap ukuran vesikel transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Adapun manfaat akademik yang diharapkan dari penelitian ini adalah dengan diperolehnya data ilmiah tentang ukuran vesikel menggunakan rasio lesitin dan surfaktan yang optimal, maka dapat menunjang pengembangan dan pemanfaatannya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Adapun manfaat praktis yang diharapkan dari penelitian ini ialah dapat digunakan untuk pengembangan sistem penghantaran obat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Manggis

2.1.1 Klasifikasi Manggis

Ekstrak kulit buah manggis diperoleh dari ekstraksi kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Class	: Dicotyledonae
Ordo	: Parietales
Family	: Guttiferae
Genus	: <i>Garcinia</i>
Spesies	: <i>Garcinia mangostana</i> L. (Warisno & Dahana, 2012).

2.1.2 Kandungan Kulit Manggis

Kulit manggis merupakan komponen yang paling banyak terdapat dalam buah manggis, yaitu 70-75% (Iswari, 2005). Buah manggis ini mengandung senyawa flavonoid, xanton, dan tannin. Senyawa xanton merupakan senyawa terbesar yang terkandung dalam kulit manggis. Xanton memiliki derivat, antara lain *3-isomangostin*, *α -mangosteen*, *γ -mangostin*, *garcinone A*, *garcinone B*, *garcinone C*, *garcinone D*, *maclurin*, dan *mangostenol*. Senyawa tersebut memiliki peran masing-masing dalam bidang kesehatan. Kandungan derivat *mangostin* dan *β -mangostin*, yaitu *polyhydroxyxanton* memiliki efek antioksidan, antibakteri, antitumor, dan antikanker (Yatman, 2012).

Xanton merupakan senyawa polifenol. Senyawa lain yang terkandung dalam buah manggis, yaitu tannin, dan flavonoid. Senyawa golongan polifenol ini memiliki berat molekul cukup besar yaitu berkisar antara 500-3000. Senyawa ini cenderung bersifat polar dan dapat diekstraksi dengan pelarut polar maupun semipolar (Soeryadi, 2013).

2. 1. 3 Xanton dan Manfaatnya

Xanton merupakan metabolit sekunder yang terdapat pada buah manggis, khususnya paling banyak terbanyak terdapat pada kulit manggis. Senyawa xanton tergolong senyawa polifenol. Struktur xanton merupakan senyawa aromatik sederhana. Inti xanton bebas, jarang ditemui di alam, berupa kristal jarum tidak berwarna. Xanton yang banyak dijumpai ialah bentuk oksigenisasinya, sehingga bentuk isolasinya berupa kristal jarum berwarna kuning, bukan tidak berwarna. Senyawa xanton dan derivatnya dapat diisolasi dari kulit manggis (Yatman, 2012).

Senyawa derivat xanton telah diteliti memiliki banyak aktivitas biologis, sehingga banyak dikembangkan dalam bidang kesehatan. Pada pengobatan tradisional, kulit manggis digunakan untuk mengatasi nyeri pada perut, diare, disentri, luka infeksi, luka bernanah, dan tukak kronik. Pada penelitian *in vitro* dan *in vivo*, membuktikan bahwa senyawa α -mangosteen pada kulit buah manggis memiliki aktivitas biologi sebagai anti-obesitas, anti-inflamasi, antikanker, antibakteri, anti-jamur, antimalaria, sebagai neuroprotektif pada penyakit Alzheimer, sebagai hepatoprotektif, dan kardioprotektif (Chen *et al.*, 2018). Ekstrak kulit manggis juga dapat meringankan gejala dermatitis atopik dengan menghambat peningkatan serum IL-7, IL-10, IL-15, IL-17, dan MCP-1, yang

merupakan hormon imunomodulator, yang biasanya digunakan sebagai penanda pada dermatitis atopik (Chang *et al.*, 2018).

Aktivitas antikanker yang dimiliki senyawa *α -mangosteen* telah diteliti memiliki efek yang baik pada kanker payudara, kanker paru-paru, kanker usus, kanker lambung, kanker prostat, kanker pankreas, dan kanker kulit. Pada penelitian tentang aktivitas *α -mangosteen* sebagai terapi kanker kulit, pengujian dilakukan pada dua kelompok tikus yang diinduksi kanker kulit, kelompok kontrol dan kelompok dengan pemberian *α -mangosteen*. Setelah perlakuan selama 20 minggu, ditemukan bahwa tidak terjadi pertumbuhan tumor pada kelompok tikus dengan pemberian *α -mangosteen*. Hasilnya menunjukkan bahwa *α -mangosteen* signifikan menghambat kanker kulit. Penelitian kemudian dikembangkan dengan memeriksa ekspresi faktor peradangan pada tumor kulit dan darah dengan teknik *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), dan ditemukan terdapat *down-regulation* faktor pro-inflamasi. Dari penelitian ini, ditemukan bahwa *α -mangosteen* melindungi tikus dari kanker kulit dengan menekan peradangan (Chen *et al.*, 2018).

2.2 Dermatitis Atopik

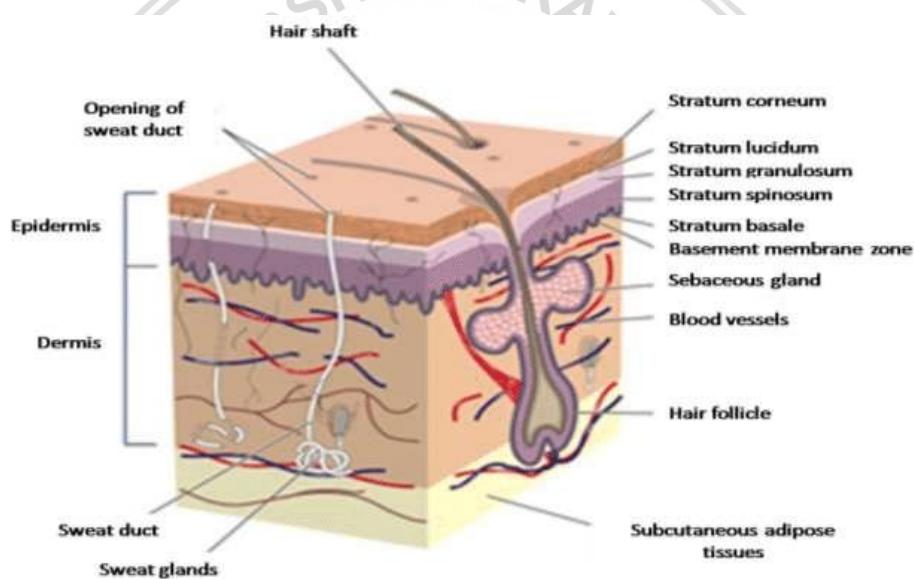
Dermatitis atopik ialah penyakit kulit kambuhan yang biasanya dipicu alergi. Penyakit ini memiliki kaitan dengan genetik dan umum diderita oleh bayi dan anak-anak. Sekitar 3-5% populasi pediatri, 60% pasien mengalami perkembangan penyakit kurang dari 1 tahun, dan 30% lainnya mengalami perkembangan penyakit saat umur 1 sampai 5 tahun. Sekitar separuh dari anak-anak yang mengabaikan penyakit dermatitis atopiknya, mengalami perkembangan menjadi rhinitis alergi, asma, alergi pada konjungtivitis, dan lainnya yang biasa

disebut alergi pada anak-anak, atau predisposisi atopik. Dermatitis atopik ditandai dengan adanya perubahan epidermis dengan kelainan imunoregulasi karena peningkatan kadar sirkulasi antibodi immunoglobulin E (IgE) dan pelepasan histamin dari basofil. Pada tingkat imunitas seluler, T-helper 1 (Th1) dan Th2 tampaknya mengalami proliferasi menghasilkan T-sel hiperkutan, sehingga menyebabkan kelebihan produksi sitokin inflamasi yang kemudian mengakibatkan inflamasi dermal (Siddique, 2016). Aktivitas ekstrak kulit manggis yang dapat mempengaruhi hormon imunomodulator dapat mengatasi dermatitis atopik dengan meringankan reaksi imunitasnya. Penanganan dermatitis atopik saat ini biasanya menggunakan sediaan oral maupun topikal dari steroid dan antihistamin, dan pada kasus yang parah digunakan immunosupresan. Namun, metode ini mempunyai efek terapeutik yang pendek dan mempunyai efek samping yang cenderung merugikan, seperti atrofi kulit (terhentinya pertumbuhan kulit), depigmentasi kulit, jerawat, osteoporosis, nekrosis avaskuler (kematian jaringan tulang karena berkurangnya suplai darah), aterosklerosis, glaukoma, meningkatkan pertumbuhan tumor, dan lainnya. Oleh karena itu, dibutuhkan agen terapeutik baru yang dapat meringankan gejala simptomatik dan perawatan dari dermatitis atopik yang mempunyai efek terapeutik kuat dan lebih panjang dengan efek samping yang lebih rendah (Chang *et al.*, 2018).

2.3 Kulit

Kulit merupakan bagian tubuh yang paling besar karena luas permukaannya dapat mencapai 1,6 – 2 m² dan beratnya merupakan 15% berat total tubuh orang dewasa. Kulit merupakan bagian terluar dari tubuh manusia yang memiliki beberapa lapisan dengan tebal sekitar 2 – 3 mm. Fungsi kulit utamanya

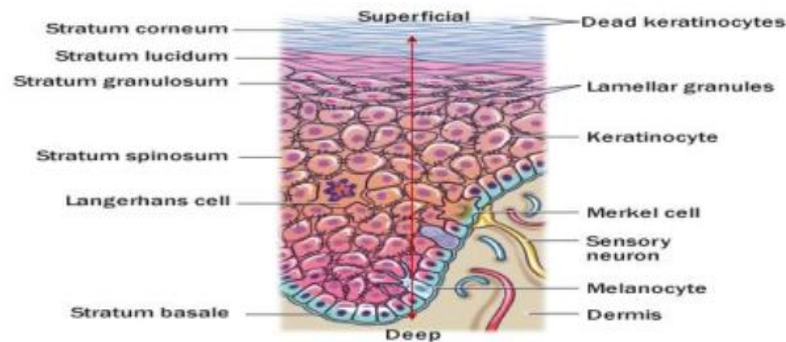
yaitu sebagai pelindung organ di dalamnya, seperti otot, tulang, ligamen, dan organ lain, terhadap patogen dan senyawa kimia, selain itu kulit juga berfungsi sebagai pengatur suhu, perasa sensasi dan berperan juga dalam sintesis vitamin D. Kulit terdiri dari tiga lapisan Bagian terluar kulit ialah epidermis, yang berperan sebagai pelindung. Lapisan kedua ialah dermis yang di dalamnya terdapat jaringan penghubung yang melindungi dari tekanan. Bagian terdalam yaitu lemak subkutan (*subcutaneous fat*) yang juga dikenal dengan hipodermis dan mengandung pembuluh darah dan saraf (Rapra, 2012). Struktur kulit seperti yang tampak pada **Gambar 2.1**.



Gambar 2. 1 Struktur Kulit (Shelke et al., 2015).

a. Epidermis

Epidermis (**Gambar 2.2**) merupakan bagian terluar kulit, dan tersusun atas empat lapisan. Epidermis tersusun atas jaringan epitel skuamosa bertingkat, yaitu *stratum corneum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum basale*. Pada bagian kulit yang tebal, seperti telapak tangan dan telapak kaki, terdapat lapisan *stratum lusidum*, Bagian epidermis ini tidak mengandung pembuluh darah.



Gambar 2. 2 Epidermis (Chand & Kumar, 2016).

Stratum korneum merupakan lapisan terluar dari epidermis, tersusun paling banyak oleh korneosit, yaitu sel keratinosit yang berada pada diferensiasi akhir. Keratinosit ini berpindah dari *stratum basale* dari epidermis, menuju ke permukaan kulit. Sel ini merupakan sel yang secara terus menerus mengelupas dari permukaan kulit karena tergosok atau tercuci. Sel korneosit pada lapisan ini terhubung melalui *corneodesmosome*, yang tertanam di dalam protein keratin dan lapisan tumpukan dari lipid hidrofobik dengan asam lemak dan seramid pada ruang ekstraseluler (Rapra, 2012).

b. Dermis

Lapisan dermis merupakan lapisan kedua. Lapisan ini cukup tebal, berserat, dan elastis. Dermis tersusun dari kolagen, elastin, dan fibrillin. Kandungan inilah yang menyebabkan dermis memiliki sifat elastis, fleksibel, dan juga kuat. Dermis terbagi menjadi dua lapisan, yaitu *stratum papillare* dan *stratum reticulare*. Di dalam dermis terdapat ujung saraf, kelenjar keringat, kelenjar minyak, folikel rambut, dan pembuluh darah (Rapra, 2012).

c. Hipodermis

Lapisan paling bawah yaitu hipodermis. Pada lapisan ini terdapat jaringan penghubung longgar, elastin, dan sel lain seperti fibroblast, makrofag, dan adiposit. Lapisan ini banyak mengandung sel lemak, yaitu sekitar 50%, yang

mempunyai peranan penting dalam melekatkan lapisan dermis ke otot melalui jaringan penghubung khusus yang disebut septa, yang mengandung pembuluh darah, sel saraf, dan kolagen. Hipodermis berperan dalam mengontrol suhu tubuh melalui homeostasis. Kelebihan panas akan dikontrol dengan adanya vasodilatasi dan keringat (Rapra, 2012).

2.4 Sistem Penghantaran Transdermal

Rute transdermal merupakan rute administrasi yang nyaman bila dibandingkan dengan rute konvensional lainnya. Hal ini didasarkan dari kelebihan dibanding rute konvensional. Namun, rute transdermal memiliki kekurangan dalam penghantarannya melalui kulit, terutama stratum korneum pada epidermis yang membatasi penetrasi obat. Struktur kulit terdiri dari sel stratum korneum yang tertanam pada lamellae lipella interseluler. Lamellae ini bertanggung jawab dalam memberi penghalang ke stratum korneum, sehingga jumlah obat yang dapat berpenetrasi menembus stratum korneum sangatlah terbatas. Banyak cara yang ditempuh untuk mengatasi keterbatasan rute transdermal, seperti ionotoforesis, elektroporasi, fonoforesis, *microneedles*, *jet injector*, dan lainnya. Transfersom dan vesikel juga sedang dikembangkan. Kelebihan rute transdermal antara lain permeabilitas obat yang stabil meningkatkan tingkat obat yang konsisten di serum, rute transdermal kurang invasif dibanding rute infus intravena dalam memberikan tingkat plasma yang konsisten, toksisitas terbatas pada area tertentu dan dapat dicegah dengan mencuci atau menghilangkan daerah yang diaplikasikan, efek samping minimal karena puncak konsentrasi plasma kurang serta konsisten, sangat membantu bagi pasien yang tidak toleran dengan obat rute oral, mengatasi efek samping langsung

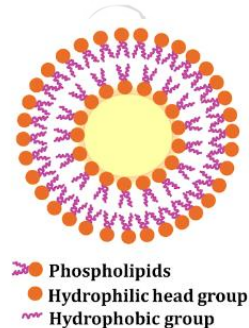
pada pencernaan bagi beberapa obat yang mempunyai efek gangguan pencernaan, dapat digunakan sebagai formulasi obat yang ditujukan untuk pencernaan namun tidak stabil atau dapat dirusak oleh asam atau enzim tertentu, dan pemberian rute transdermal tidak melewati efek lintas pertama (metabolisme hati). Sedangkan kekurangan rute transdermal ialah kemungkinan menyebabkan iritasi pada daerah lokal di tempat aplikasi, permeabilitas kulit yang rendah membatasi penggunaan obat, serta banyak obat dengan struktur hidrofilik menyebabkan penetrasi lambat sehingga manfaat terapeutik tidak tercapai (Chand & Kumar, 2016).

2.5 Modifikasi Sistem Pembawa

Obat herbal masih banyak dikembangkan dalam penentuan bentuk sediaan untuk meningkatkan penghantaran melalui membran sel. Hal ini dikarenakan kelarutan dan permeabilitasnya yang terbatas melalui membran biologis, sehingga efikasi terapeutik dan bioavailabilitasnya menurun. Penghantaran obat dengan bahan herbal sangat banyak dikembangkan. Produk herbal diketahui efektif dalam pencegahan maupun pengobatan penyakit. Oleh karena itu, pengembangan penghantaran obat pada aspek farmasetika sangatlah penting untuk menunjang efek terapeutik serta bioavailabilitas obat herbal. Modifikasi sistem penghantaran mampu menunjang bioavailabilitas obat herbal untuk meningkatkan efek terapeutik, antara lain dengan membuat sistem penghantaran liposom, etosom, transfersom, niosom dan fitosom (Mukherjee, 2015).

2.5.1 Liposom

Liposom, seperti pada gambar **Gambar 2.3**, adalah sistem pembawa dengan vesikel lipid bilayer dari fosfolipid dan kolesterol yang ukurannya antara 25 sampai 2,5 nm. Kelebihan dari sistem penghantaran liposom ialah kemampuannya untuk membungkus bahan aktif dengan berbagai solubilitas dan lipofilisitasnya dengan menjerap di dalam inti cair pada fosfolipid bilayer atau pada bagian antara lapisan fosfolipid. Susunan liposom ialah lipid alami yang biodegradabel, secara biologis tidak aktif, tidak imunogenik, dan toksisitasnya rendah. Liposom banyak digunakan untuk sistem penghantaran bahan herbal. Liposom menghantarkan bahan aktif menuju target dengan fusi atau endositosis (Mukherjee, 2015).



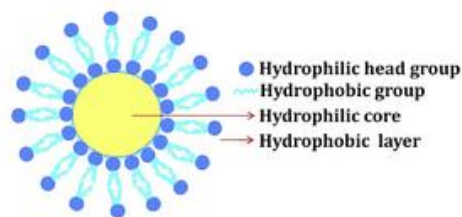
Gambar 2. 3 Struktur Liposom (Mukherjee, 2015).

2.5.2 Etosom

Etosom merupakan pembawa lipid dengan alkohol (etanol) yang berfungsi untuk meningkatkan penetrasi menuju kulit yang lebih dalam dan sirkulasi sistemik. Kandungan dari etosom terutama fosfolipid, etanol dengan konsentrasi tinggi, dan air. Etanol diasumsikan berinteraksi dengan lipid etosom dan lipid bilayer, menghasilkan etosom yang lembut dan lentur untuk berpenetrasi. Sistem penghantaran dengan etosom memungkinkan untuk melewati stratum korneum karena karakteristiknya yang lentur. Etosom yang membawa senyawa fitomolekul lebih efektif dalam penetrasi menembus stratum korneum dibanding liposom konvensional (Mukherjee, 2015).

2. 5. 3 Niosom

Niosom ialah sistem pembawa vesikular terhidrasi, yang tersusun dari surfaktan non ionik dan fosfolipid atau kolesterol, dan menghantarkannya menuju target yang diinginkan. Surfaktan nonionik berfungsi untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang kelarutannya dengan air rendah, sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya. Struktur lamellar dari niosom dibentuk dari molekul ampifilik dan dilingkupi oleh kompartemen cair. Sistem vesikularnya dapat diaplikasikan untuk senyawa hidrofil dan senyawa lipofil. Niosom merupakan sistem penghantaran yang biodegradabel, biokompatibel, tidak toksik, dan stabil dalam jangka waktu yang lama dan kondisi berbeda dan mampu menjerap bahan dalam jumlah besar pada volume vesikel yang relatif kecil. Niosom dapat digunakan untuk rute intramuskular, intravena, peroral, okular, pulmonar, dan transdermal. Bila dibandingkan dengan liposom, niosom lebih stabil, dan dapat menghantarkan bahan aktifnya dengan waktu terkontrol maupun tertunda (Mukherjee, 2015). Struktur niosom seperti pada **Gambar 2.4.**

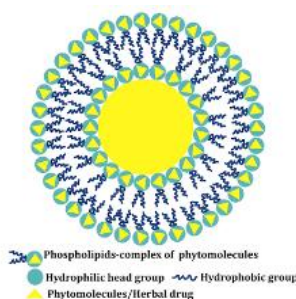


Gambar 2. 4 Struktur Niosom (Mukherjee, 2015).

2. 5. 4 Fitosom

Fitosom ialah suatu sistem pembawa yang digunakan untuk sistem penghantaran terkontrol atau tertunda. Fitosom mengandung sistem kompleks fosfolipid dari ekstrak herbal atau fitokonstituen dalam ukuran nanopartikel (<100 nm). Fitosom menghasilkan reaksi jumlah stoikiometrik (1:1 – 1:3) dari fosfolipid dan ekstrak standar pada pelarut non polar. Fosfolipid yang biasanya digunakan

pada fitosom antara lain fosfatidilkolin kedelai, dipalmitoilfosfatidilkolin, dan distearoilfosfatidilkolin. Basis fosfolipid dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas fitomolekul dan ekstrak herbal (Mukherjee, 2015). Struktur fitosom seperti pada **Gambar 2.5**.

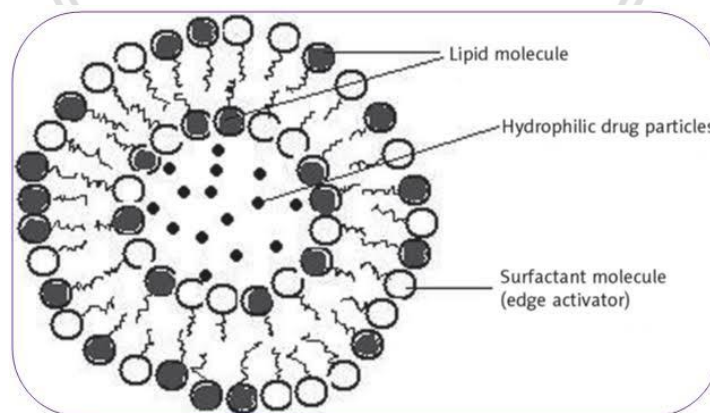


Gambar 2.5 Struktur Fitosom (Mukherjee, 2015).

2.5.5 Transfersom

Transfersom ialah sistem penghantaran obat yang memiliki karakteristik elastis. Bahan aktif akan terjerap dalam vesikel lipid yang merupakan pembawa transfersom. Transfersom mudah beradaptasi dan responsif terhadap tekanan. Komponen transfersom saling bergantung dan struktur bilayernya memungkinkan transfersom dapat mengatur dan mengoptimalkan bentuknya sendiri. Hal ini menyebabkan transfersom mampu menembus penghalang untuk mencapai target secara efisien sebagai penghantar non invasif dan juga penghantaran terkontrol. Struktur unik transfersom memungkinkan penyerapan untuk bahan hidrofilik, lipofilik, maupun amfifilik. Vesikel transfersom yang elastis menjadi karakteristik utama. Deformabilitas transfersom yang tinggi memungkinkan masuknya tekanan tinggi tanpa merusak vesikel karena kemampuan menyesuaikan diri (Laxmi *et al*, 2015). Dinding vesikel transfersom terdiri dari molekul amfifilik (lipid dan surfaktan) dalam susunan bilayer. Rasio antara surfaktan dan fosfolipid mempengaruhi fleksibilitas dari vesikel. (Chauhan *et al.*, 2017). Transfersom memiliki keunggulan dibanding sistem penghantaran obat lainnya, antara lain

transfersom memiliki kemampuan untuk berubah bentuk dan melalui pori kecil (5 hingga 10 kali lebih kecil dari diameter awalnya), dapat berpenetrasi dengan vesikel yang masih utuh, secara umum efisiensi penjerapannya tinggi seperti halnya obat lipofilik (kira-kira 90%), dapat sebagai pembawa senyawa dengan berat molekul kecil hingga berat molekul besar, dan mengandung gugus hidrofilik dan gugus hidrofobik yang tersusun bersama sehingga memungkinkan penyerapan obat dengan kelarutan yang cukup luas. Transfersom lebih mumpuni dari liposom untuk obat rute transdermal. Sistem penghantaran lain seperti liposom, proliposom, niosom, dan proniosom memiliki kekurangan dalam penetrasi hingga ke lapisan kulit lebih dalam bila dibandingkan dengan transfersom. Transfersom sesuai untuk formulasi ekstrak untuk sediaan transdermal karena sifatnya sebagai pembawa yang mampu menampung bahan dengan berat molekul yang besar. Transfersom dengan karakteristik yang baik memiliki ukuran partikel yang kecil dan efisiensi penyerapan yang tinggi, sehingga bahan obat yang dihantarkan juga lebih besar (Pawar *et al.*, 2016). Struktur transfersom seperti pada **Gambar 2.6**.



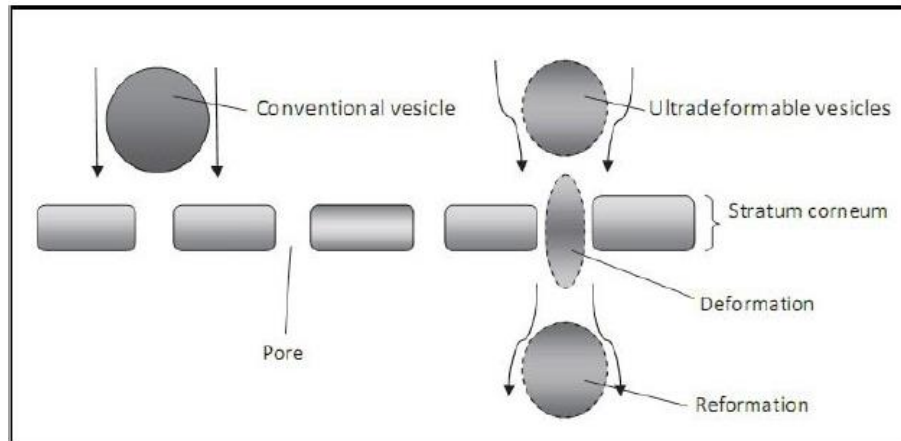
Gambar 2. 6 Struktur Transfersom (Chauhan *et al.*, 2017)

2.6 Penetrasi Transfersom melalui Kulit

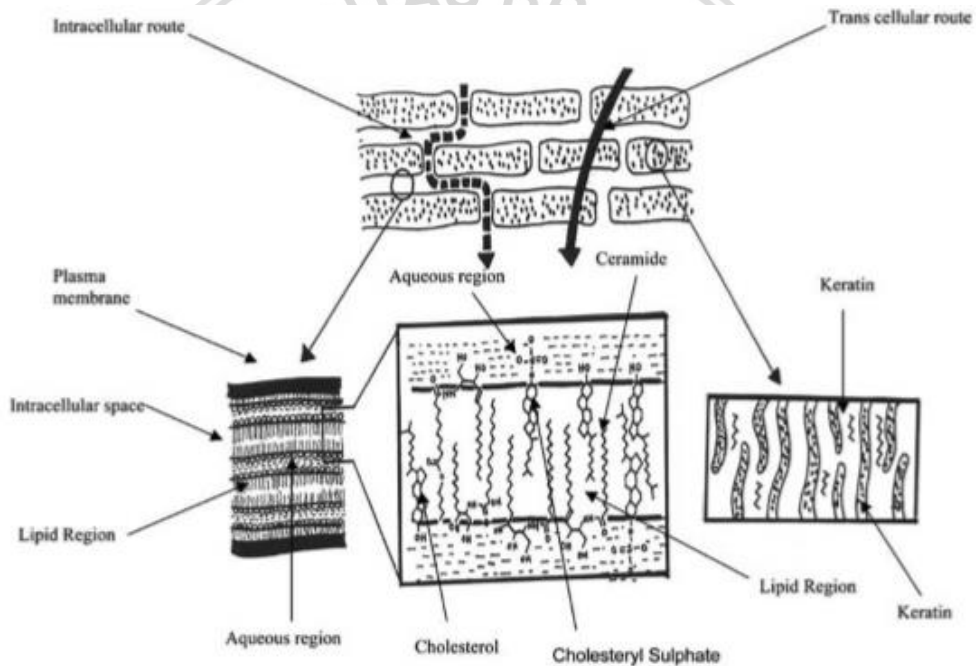
Mekanisme penetrasi pada transfersom melalui kulit secara umum berdasarkan gradien osmotik karena penguapan air saat pengaplikasian transfersom pada permukaan kulit. Transfersom memiliki deformabilitas bilayer yang sangat kuat, sehingga dapat meningkatkan afinitas dalam mengikat dan menahan air. Vesikel pada transfersom bersifat fleksibel dan elastis, sehingga dapat dengan mudah berubah bentuk dan sangat hidrofilik yang dapat menghindari dehidrasi. Ketika transfersom diaplikasikan pada permukaan kulit, maka akan cenderung menembus penghalangnya dan bermigrasi ke lapisan di dalamnya yang lebih kaya air untuk mempertahankan hidrasinya. Gradien aktivitas air alami pada trans-epidermal memungkinkan transfersom untuk menghantarkan bahan aktifnya ke bagian yang lebih dalam dari epidermis melalui dehidrasi dari vesikel lipid dalam stratum korneum. Gradien osmosis muncul karena penghalang penetrasi pada kulit (stratum korneum) mencegah kehilangan air dan mempertahankan perbedaan aktivitas air di bagian dermis yang layak (kadar air 75%), dan stratum korneum hampir kering seluruhnya (kadar air 15%). Bagian polar lipid menarik air oleh karena sifatnya. Kebanyakan lipid bilayer secara spontan melawan induksi dehidrasi. Akibatnya, semua vesikel lipid yang dibuat dari vesikel lipid polar, bergerak dari lokasi yang agak kering menuju ke tempat dengan konsentrasi air yang tinggi (Jadhav *et al.*, 2011). Dapat dikatakan bahwa mekanisme penetrasi transfersom menembus kulit ialah berdasarkan serapan oleh adanya gradien hidrasi yang ada di seluruh epidermis, stratum korneum, dan lingkungan sekitarnya. Gradien hidrasi transdermal memungkinkan transfersom dapat melintasi epidermis dan masuk ke dalam lapisan yang lebih dalam. Karena kekurangan sumber energi internal, transfersom mengikuti gradien energi yang

sudah ada, seperti gradien aktivitas air transepidermal untuk transportasi. Ketika transfersom mencapai pori, transfersom akan mengubah kerja membrannya secara reversibel sebagai efek dari kemampuan mengubah bentuk dalam mengoptimalkan diri. Fleksibilitas membrannya dipengaruhi oleh rasio surfaktan yang sesuai. Transfersom dengan ukuran mikro juga memungkinkan untuk menembus stratum korneum oleh karena fleksibilitasnya, seperti ditunjukkan pada **Gambar 2.7** (Pawar *et al.*, 2016).

Sediaan transdermal umumnya memiliki ukuran 10-600 nm. Vesikel dengan diameter di atas ≥ 600 nm tidak dapat menghantarkan senyawa aktif yang terenkapsulasi menuju lapisan kulit bagian dalam. Vesikel akan cenderung menetap di stratum korneum dan membentuk lapisan lipid di atas kulit setelah mengering (Danaei *et al.*, 2018). Partikel dengan ukuran <10 nm menunjukkan adanya toksisitas pada dermis, seperti eritema, edema, hiperkeratosis dan papilomatosis pada epidermis, fibrosis, hiperemia, dan hyelinisasi kolagen pada dermis (Gautam *et al.*, 2011). Ilustrasi penetrasi vesikel transfersom seperti pada **Gambar 2.7** dan **Gambar 2.8**. Selanjutnya, bahan aktif dilepaskan secara bertahap dari pembawa obat yang memungkinkan bahan aktif menyebar dan mencapai target. Bahan aktif yang diangkut ke target intraseluler juga dilepas akibat adanya penggabungan vesikel lipid dengan membran sel (Walve *et al.*, 2011).



Gambar 2. 7 Penetrasi Transfersom melewati Stratum Korneum (Pawar et al., 2016).



Gambar 2. 8 Penetrasi Transfersom dengan ukuran mikropartikel melewati Stratum Korneum (Pawar et al., 2016).

2.7 Bahan Penyusun Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

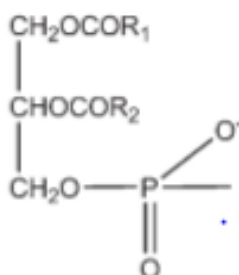
2.8.1 Fosfolipid

Fosfolipid merupakan eksipien yang digunakan dalam banyak formulasi, seperti emulsi lemak, campuran misel, suspensi, dan preparasi liposom untuk

banyak rute administrasi. Semua lipid yang mengandung fosfor disebut fosfolipid. Fungsi kegunaan fosfolipid antara lain sebagai *surface-active*, molekul ampifilik yang terdiri dari gugus kepala polar dan ekor lipofilik. Karakter ampifilik ini menjadikan fosfolipid banyak digunakan sebagai emulsifier, agen pembasah, solubilizer, dan pembentuk liposom. Molekul fosfolipid terdiri dari struktur gliserol, yang diesterifikasi di posisi 1 dan 2 dengan asam lemak dan posisi 3 dengan fosfat. Pada membran fosfolipid yang khas, gugus fosfat diesterifikasi lebih lanjut dengan tambahan alkohol, misalnya pada fosfatidilkolin dengan kolin, pada fosfatidiletanolamin dengan etanolamin, dan pada fosfatilgliserol dengan gliserol. Kebanyakan fosfolipid ialah fosfatidilkolin, dan fosfatidilkolin merupakan komponen utama dari lesitin. Lesitin merupakan campuran kompleks dari fosfatida yang tidak larut aseton, yang mengandung terutama fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, dan fosfatidilinositol, yang dikombinasikan dengan beberapa senyawa lain, seperti trigliserida, asam lemak, dan karbohidrat, yang dipisahkan dari sumber minyak sayur kasar. Fosfolipid yang biasa digunakan ialah fosfatidilkolin banyak berasal dari alam. Fosfolipid alami diisolasi dari sumber alami seperti kacang kedelai, biji bunga matahari, kuning telur, dan lainnya. Fosfolipid alami juga mempunyai toksisitas yang rendah dan dapat digunakan untuk rute administrasi yang bermacam-macam (Hoogvest & Wendel, 2014).

Pada formulasi sediaan farmasetika, fosfolipid yang sering digunakan ialah lesitin dari kacang kedelai karena toksisitasnya yang rendah dan dapat digunakan pada rute administrasi yang cukup luas. Lesitin kedelai berasal dari kedelai. Bentuk fisik lesitin beragam mulai dari semilikuid kental hingga serbuk. Bentuk tersebut berdasarkan kandungan asam lemak bebas didalamnya. Warna lesitin ialah coklat hingga kuning terang, berdasarkan tingkat kemurniannya. Lesitin

praktis tidak berbau dan merupakan turunan dari sumber alami, serupa dengan minyak kedelai. Lesitin larut dalam hidrokarbon alifatik dan aromatik, hidrokarbon halogenasi, minyak mineral, dan asam lemak. Lesitin praktis tidak larut dalam minyak hewan dan sayuran dingin, pelarut polar, dan air. Ketika dicampur dengan air, lesitin hidrat akan membentuk emulsi (Rowe *et al.*, 2009). Lesitin hidrat memiliki suhu transisi fase, yaitu 52°C (Li *et al.*, 2014). Fungsi lesitin pada produk farmasetika antara lain sebagai *emollient*, *emulsifying agent*, *solubilizing agent*, pada liposom berfungsi mengenkapsulasi substansi obat dan merupakan penghantaran obat potensial. Lesitin dapat terdekomposisi pada pH ekstrim dan bersifat higroskopis. Ketika dipanaskan lesitin teroksidasi menjadi lebih gelap, dan terdekomposisi. Temperatur 160-180°C dapat menyebabkan degradasi dalam waktu 24 jam. Lesitin inkompatibel dengan esterase yang menyebabkan hidrolisis (Rowe *et al.*, 2009). Rumus struktur kimia lesitin seperti pada **Gambar 2.9**.



Gambar 2. 9 Rumus Struktur Kimia Lesitin (Rowe *et al.*, 2009).

2. 8. 2 Aktivator Tepi (*Edge Activator*)

Surfaktan disebut juga sebagai agen aktivator permukaan atau aktivator tepi. Surfaktan merupakan molekul amfipatik dan tersusun terutama dari dua kelompok utama, yaitu bagian hidrofilik polar yang melekat pada bagian lipofilik non-polar. Bagian lipofiliknya biasanya merupakan rantai hidrokarbon lurus atau bercabang yang terdiri dari delapan hingga delapan belas atom karbon. Pada konsentrasi rendah, surfaktan muncul sebagai monomer, dan biasanya pada

media cair, surfaktan menyerap pada bagian antar muka (antarmuka larutan-udara), dan menggantikan beberapa molekul permukaan serta mengurangi gaya antarmolekul, sehingga menurunkan tegangan permukaan. Namun, di atas konsentrasi tertentu, akan terbentuk agregat dan membentuk misel. Pada formulasi vesikel berbasis lipid, surfaktan mempunyai efek pada ukuran vesikel. Dapat dikatakan bahwa surfaktan pada konsentrasi yang lebih tinggi menutupi permukaan liposom dan mencegah terjadinya agregasi (Bnyan *et al.*, 2018). Surfaktan berfungsi sebagai destabilisasi vesikel dan meningkatkan deformabilitas dari fosfolipid bilayer dengan menurunkan tegangan permukaan sehingga vesikel transfersom dapat membawa obat melalui pori-pori lebih kecil daripada ukuran obat itu sendiri (Surini *et al.*, 2018). Konsentrasi surfaktan mempengaruhi ukuran vesikel yang terbentuk, efisiensi penjerapan, dan karakteristik fisikokimia lain. Pemilihan surfaktan disesuaikan berdasarkan hidrofilisitas, rantai karbon, dan panjang rantai karbon (Bnyan *et al.*, 2018).

Surfaktan yang biasanya digunakan ialah surfaktan non ionik seperti span 80, tween 80, dan tween 20. Surfaktan non ionik dapat berfungsi sebagai *penetration enhancer* sehingga bahan aktif dapat lebih mudah masuk ke dalam kulit. Tween 20 atau yang memiliki nama lain polisorbat 20, banyak digunakan pada produk farmasetika sebagai agen pengemulsi, surfaktan nonionik, agen pelarut, agen pembasah, agen pensuspensi atau pendispersi. Polisorbat memiliki bau dan rasa yang khas, terkadang sedikit pahit. Tween 20 memiliki tampilan cairan berminyak berwarna kuning. Polisorbat stabil pada elektrolit dan asam serta basa lemah. Saponifikasi dapat terjadi pada asam dan basa kuat. Ester asam oleat mudah teroksidasi. Polisorbat merupakan bahan yang higroskopis dan sebaiknya diuji kandungan air sebelum digunakan dan dikeringkan bila perlu. Penyimpanan

polisobat pada waktu yang cukup lama dapat menyebabkan pembentukan peroksida. Inkompatibilitas polisorbata dapat terjadi diskolorasi dan/atau pengendapan yang terjadi dengan beberapa bahan, khususnya fenol, tannin, tar, dan bahan mirip tar. Aktivitas antimikroba pada preservatif paraben berkurang pada penggunaan bersama polisorbata. Polisorbata banyak digunakan pada kosmetik, produk makanan, dan formulasi oral, topikal, dan parenteral, karena tidak toksik dan tidak mengiritasi. Namun, terdapat beberapa laporan tentang hipersensitivitas pada penggunaan topikal dan intramuskular (Rowe *et al.*, 2009).

2. 8. 3 Pelarut Organik

Pada formulasi vesikel berbasis lipid, digunakan hidrasi dengan pelarut organik untuk membentuk vesikel multilamellar. Pemilihan jenis pelarut juga mempengaruhi karakteristik dari vesikel, seperti ukuran vesikel dan efisiensi penyerapan (Pawar *et al.*, 2016). Saat menyiapkan sediaan dengan lipid, digunakan pelarut organik, umumnya yang digunakan ialah kloroform atau campuran kloroform dan metanol. Pelarutan lipid dalam pelarut organik menggunakan perbandingan 10-20 mg lipid/1 ml pelarut organik. Setelah lipid terlarut sempurna, pelarut organik dihilangkan untuk menghasilkan film lipid (Dua *et al.*, 2012).

Pelarut yang dapat digunakan pada pembuatan transfersom ialah kloroform. Kloroform banyak digunakan pada metode lapis tipis karena sifatnya yang sangat volatil, tidak mudah terbakar, tidak membentuk campuran mudah meledak pada suhu dan tekanan atmosfer, dapat dicampur dengan banyak pelarut organik lain, dan dalam bentuk gas terkonsentrasi akan cenderung mengendap di dasar sebelum menyebar (Naeem, 2015). Kloroform memiliki sinonim triklorometana, metana, dan triklor. Nama kimia dari kloroform ialah kloroform

dengan rumus kimia CHCl_3 . Kloroform memiliki bentuk cair dan warna jernih tidak berwarna. Bau seperti terbakar dan manis. Berat molekul dari kloroform ialah 119,38 g/mol. Titik didih kloroform ialah 61°C dan titik lelehnya ialah $-63,5^\circ\text{C}$. Kelarutan kloroform ialah sangat sedikit larut di air dingin. Kloroform merupakan bahan yang stabil, kecuali bila terkena cahaya. Inkompatibilitas dengan metal dan alkali (Anonimous, 2013).

2. 8. 4 Media Hidrasi

Sistem biologis biasanya mengandung asam dan basa lemah. Asam dan basa lemah tidak terdisosiasi seluruhnya pada pelarutnya (air). Penyangga adalah sistem larutan yang mencegah perubahan pH ketika sejumlah kecil asam atau basa ditambahkan. Larutan penyangga terdiri dari asam lemah (donor proton) dan basa konjugasi (penerima proton). Penyangga dapat dihasilkan bila reaksi equilibria reversibel pada larutan dimana konsentrasi donor proton dan konjugasi penerima proton seimbang. Penyangga sangat penting dalam sistem biologis, karena dalam sistem biologis terjadi sistem buffering yang penting dalam pengaturan ion hidrogen. Asam amino terdapat dalam protein pada sel dan jaringan yang bertindak sebagai asam dan basa lemah. Nukleotida dan beberapa metabolit besar dengan molekuler kecil lain juga mengalami ionisasi dan efektif mempengaruhi sistem buffering dalam sel. Namun, sistem buffer fosfat dan bikarbonat paling dominan dalam sistem biologis. Penyangga fosfat mempunyai pK_a 6,86. Oleh sebab itu, larutan penyangga fosfat efektif pada rentang pH 6,4 sampai 7,4. Larutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) banyak digunakan karena sifatnya yang isotonis dan tidak bersifat toksik. Larutan PBS dibuat dari 150 mM NaCl, 10 mM kalium fosfat buffer (1 liter PBS dapat dibuat dengan melarutkan 8,7 g NaCl, 1,82 g $\text{K}_2\text{HPO}_4 \bullet 3\text{H}_2\text{O}$ dan 0,23 g KH_2PO_4 dalam 1 liter air suling),

dilakukan penyesuaian pH sebelum digunakan. Selain itu, dapat pula menggunakan NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, dan KH₂PO₄ 1,76 mM (EMD, 2012).

2. 8 Metode Pembuatan Transfersom

2. 8. 1 Metode Evaporasi *Rotary Film*

Metode ini juga dikenal dengan proses *hand-shaking*, yang ditemukan oleh Bangham. Pada pembuatan dengan metode evaporasi, kuantitas dari fosfolipid dan surfaktan sangat penting untuk menentukan pembuatan film tipis. Biasanya, metode ini digunakan untuk vesikel multilamellar. Pelarut dari fosfolipid dan aktivator tepi digunakan pelarut sederhana, seperti kombinasi kloroform dan metanol. Larutan yang disiapkan dimasukkan dalam labu alas bulat yang dirotasikan pada suhu tetap (di atas suhu transisi lipid) dan tekanan rendah. Film dari lipid dan aktivator tepi terbentuk pada dinding labu alas bulat. Film yang diputar kemudian dihidrasi dengan media cair yang mengandung bahan aktif. Selanjutnya, lipid akan mengembang dan membentuk vesikel bilayer. Ukuran vesikel yang diinginkan dapat ditentukan melalui ekstrusi dengan sonikasi dari vesikel superior (Rai *et al.*, 2017).

2. 8. 2 Metode Evaporasi Fase Terbalik

Alur pembuatan dengan metode ini berawal dari gel kental dan kemudian penyusunan vesikel. Senyawa yang tidak terenkapsulasi dan residu pelarut dapat dibedakan melalui dialisis dan sentrifugasi. Pada metode ini, lipid dilarutkan pada pelarut organik dan dicampurkan di dalam labu alas bulat. Media cair yang mengandung aktivator tepi kemudian ditambahkan di bawah pencucian dengan nitrogen. Bahan aktif dapat ditambahkan pada fase lipid atau media dasar

tergantung dari kelarutannya. Selanjutnya, sistem yang terbentuk disonikasi untuk membentuk fase terdispersi yang terstrandarisasi, dan sebaiknya tidak dipisahkan setelah 30 menit sonikasi. Pelarut organik dihilangkan di bawah tekanan rendah (Rai *et al.*, 2017).

2. 8. 3 Metode Sonikasi Vorteks

Metode sonikasi vorteks dilakukan dengan mencampurkan fosfatidilkolin, aktivator tepi, dan bahan aktif di dalam larutan penyangga dan divorteks hingga memperoleh suspensi yang seperti susu. Suspensi disonikasi, dan diekstrusi melalui membran polikarbonat (Rai *et al.*, 2017).

2. 8. 4 Metode Freeze-thaw

Metode ini menggunakan paparan dari vesikel multilamellar pada siklus pengganti suhu rendah diikuti paparan suhu tinggi. Suspensi yang dibentuk kemudian dimasukkan ke dalam tabung dan ditenggelamkan di dalam wadah berisi nitrogen (-30°C) selama 30 detik. Setelah pembekuan, suspensi dipanaskan pada suhu tinggi pada pemanas air. Prosedur ini diulang delapan sampai sembilan kali (Rai *et al.*, 2017).

2. 9 Evaluasi Transfersom

Evaluasi transfersom tidak jauh berbeda dengan liposom, niosom, dan misel. Parameter karakterisasi yang dapat dilakukan pada transfersom, antara lain ialah sebagai berikut (Pawar *et al.*, 2016).

- a. Distribusi ukuran vesikel dan zeta potensial menggunakan *Dynamic light scattering method* (DLS) menggunakan inspeksi komputerisasi oleh Malvern Zetasizer yang digunakan untuk penentuan distribusi ukuran vesikel dan zeta potensial (Pawar *et al.*, 2016).

- b. Morfologi vesikel menggunakan spektroskopi korelasi foton atau metode DLS umumnya digunakan untuk penentuan diameter vesikel. Sampel disiapkan dalam air suling, kemudian disaring melalui membran penyaring 0,2 mm dan diencerkan dengan saline yang telah disaring dan pengukuran diselesaikan menggunakan spektroskopi korelasi foton atau metode DLS. *Transmission electron microscopy* (TEM) dan mikroskop fase kontras dapat digunakan untuk memvisualisasi vesikel transfersom. Stabilitas vesikel transfersom dapat ditentukan dengan menilai ukuran dan struktur vesikel terhadap waktu. DLS dan TEM digunakan untuk mengukur ukuran rata-rata dan perubahan struktur secara berturut-turut (Pawar *et al.*, 2016).
- c. Jumlah vesikel per mm kubik merupakan parameter yang penting dalam penentuan optimasi komposisi atau variabel proses lain. Formula transfersom yang tidak disonikasi diencerkan 5 kali dengan larutan natrium klorida (NaCl) 0,9%. Hemositometer dan mikroskop optik digunakan untuk studi lanjutan. Transfersom pada 80 persegi kecil dijumlahkan dan dihitung menggunakan rumus: jumlah total transfersom per mm kubik = (jumlah total transfersom yang dihitung × faktor pengencer × 4000) / jumlah total persegi yang dihitung (Pawar *et al.*, 2016).
- d. Efisiensi penjerapan menunjukkan persentase obat yang terjerap dalam vesikel transfersom. Efisiensi penjerapan ditunjukkan dengan: Efisiensi penjerapan = (jumlah obat yang dijerap / jumlah total yang ditambahkan) × 100 (Pawar *et al.*, 2016)
- e. Kandungan obat ditentukan menggunakan metode instrumen analisis seperti *high-performance liquid chromatography* (HPLC) menggunakan detektor ultraviolet, kolom oven, auto sampel, pompa, dan program analisis

komputerisasi tergantung pada metode analisis dari obat yang digunakan (Pawar *et al.*, 2016).

- f. Pengukuran turbiditas umumnya menggunakan nephelometer pada sampel larutan cair (Pawar *et al.*, 2016).
- g. Derajat deformabilitas dan pengukuran permeabilitas merupakan parameter penting pada formulasi transfersom. Studi deformabilitas dilakukan dengan air murni sebagai standar. Preparasi transfersom dilewatkan melalui sejumlah pori-pori yang telah diketahui ukurannya (melalui penyaringan dari penyaring mikropori yang berbeda, dengan ukuran pori antara 50 sampai 400 nm, bergantung dari mulainya suspensi transfersom). Ukuran partikel dan distribusi ukuran diketahui setelah pengukuran DLS (Pawar *et al.*, 2016).
- h. Kemampuan penetrasi umumnya diukur menggunakan mikroskop fluoresens (Pawar *et al.*, 2016).
- i. Muatan permukaan dan densitas muatan dapat ditentukan menggunakan zetasizer (Pawar *et al.*, 2016).
- j. Pelepasan obat secara *in vitro* menunjukkan nilai permeasi. Waktu dibutuhkan untuk memperoleh permeasi *steady state* dan permeasi *flux* pada *steady state* dan informasi yang diperoleh dari studi *in vitro* dapat digunakan untuk optimasi formula sebelum studi *in vivo*. Untuk menentukan pelepasan obat, transfersom diinkubasi pada suhu 32°C dan sampel diambil pada waktu yang berbeda dan obat bebas dipisahkan dengan sentrifugasi minikolom. Jumlah obat yang terlepas kemudian dihitung secara tidak langsung dari obat yang terjerap pada waktu zero sebagai jumlah awal (100% terjerap dan 0% terlepas) (Pawar *et al.*, 2016).

- k. Studi permeasi *in vitro* menggunakan metode difusi sel Franz termodifikasi. Metode ini menggunakan kompartemen penadah dengan volume 50 ml dan area difusi efektif 2,50 cm². Studi *in vitro* menggunakan kulit kambing pada larutan penyangga fosfat (pH 7,4). Kulit perut kambing yang masih segar digunakan untuk pengujian permeasi. Rambut kulit perut kambing dihilangkan, dan kulit dihidrasi pada larutan normal salin. Jaringan adiposa kulit diswab menggunakan kapas. Kulit disimpan pada larutan isopropil alkohol pada suhu 0-40°C. Selanjutnya, kulit yang diberi perlakuan disusun horizontal di atas kompartemen reseptor dengan bagian stratum korneum menghadap ke atas terhadap kompartemen donor dari sel difusi Franz. Area efektif dari kompartemen donor yang mengarah ke kompartemen reseptor ialah 2,50 cm² dan kapasitas kompartemen reseptor ialah 50 ml. Kompartemen reseptor diisi dengan 50 ml penyangga fosfat (pH 7,4) yang dipertahankan suhunya 37 ± 0.5°C dan diaduk dengan pengaduk magnetik pada 100 rpm. Formulasi (ekuivalen dengan 10 mg obat) diletakkan di atas kulit, dan bagian atas sel difusi ditutup. Pada interval waktu tertentu, 1 ml aliquot dari media reseptor diambil dan segera mungkin digantikan dengan volume yang sama dari larutan penyangga fosfat (pH 7,4) yang baru untuk mempertahankan kondisi *sink*. Faktor koreksi dari tiap aliquot dipertimbangan dalam perhitungan dari profil pelepasan. Sampel dianalisa menggunakan analisis instrumen (Pawar *et al.*, 2016).
- l. Stabilitas fisik. Efisiensi penyerapan awal ditentukan dan disimpan pada ampul gelas tertutup. Ampul ditempatkan pada suhu 4 ± 2°C (kulkas), 25 ± 2°C (suhu ruang), dan 37 ± 2°C (suhu tubuh) selama setidaknya 3 bulan. Sampel dari tiap ampul dianalisa setelah 30 hari untuk menentukan kebocoran obat.

Persentasi obat yang hilang dihitung dengan menjaga awal penyerapan sebagai 100% (Pawar *et al.*, 2016).

- m. Pengujian stabilitas dilakukan pada suhu penyimpanan. Transfersom disimpan dalam suhu lemari es (*refrigerator*), sekitar 2 – 8 °C selama 30 hari (Duangjit *et al.*, 2011).



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Manggis

2.1.1 Klasifikasi Manggis

Ekstrak kulit buah manggis diperoleh dari ekstraksi kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Class	: Dicotyledonae
Ordo	: Parietales
Family	: Guttiferae
Genus	: <i>Garcinia</i>
Spesies	: <i>Garcinia mangostana</i> L. (Warisno & Dahana, 2012).

2.1.2 Kandungan Kulit Manggis

Kulit manggis merupakan komponen yang paling banyak terdapat dalam buah manggis, yaitu 70-75% (Iswari, 2005). Buah manggis ini mengandung senyawa flavonoid, xanton, dan tannin. Senyawa xanton merupakan senyawa terbesar yang terkandung dalam kulit manggis. Xanton memiliki derivat, antara lain *3-isomangostin*, *α-mangosteen*, *γ-mangostin*, *garcinone A*, *garcinone B*, *garcinone C*, *garcinone D*, *maclurin*, dan *mangostenol*. Senyawa tersebut memiliki peran masing-masing dalam bidang kesehatan. Kandungan derivat *mangostin* dan *β-mangostin*, yaitu *polyhydroxyxanton* memiliki efek antioksidan, antibakteri, antitumor, dan antikanker (Yatman, 2012).



Xanton merupakan senyawa polifenol. Senyawa lain yang terkandung dalam buah manggis, yaitu tannin, dan flavonoid. Senyawa golongan polifenol ini memiliki berat molekul cukup besar yaitu berkisar antara 500-3000. Senyawa ini cenderung bersifat polar dan dapat diekstraksi dengan pelarut polar maupun semipolar (Soeryadi, 2013).

2. 1. 3 Xanton dan Manfaatnya

Xanton merupakan metabolit sekunder yang terdapat pada buah manggis, khususnya paling banyak terbanyak terdapat pada kulit manggis. Senyawa xanton tergolong senyawa polifenol. Struktur xanton merupakan senyawa aromatik sederhana. Inti xanton bebas, jarang ditemui di alam, berupa kristal jarum tidak berwarna. Xanton yang banyak dijumpai ialah bentuk oksigenisasinya, sehingga bentuk isolasinya berupa kristal jarum berwarna kuning, bukan tidak berwarna. Senyawa xanton dan derivatnya dapat diisolasi dari kulit manggis (Yatman, 2012).

Senyawa derivat xanton telah diteliti memiliki banyak aktivitas biologis, sehingga banyak dikembangkan dalam bidang kesehatan. Pada pengobatan tradisional, kulit manggis digunakan untuk mengatasi nyeri pada perut, diare, disentri, luka infeksi, luka bernanah, dan tukak kronik. Pada penelitian *in vitro* dan *in vivo*, membuktikan bahwa senyawa α -mangosteen pada kulit buah manggis memiliki aktivitas biologi sebagai anti-obesitas, anti-inflamasi, antikanker, antibakteri, anti-jamur, antimalaria, sebagai neuroprotektif pada penyakit Alzheimer, sebagai hepatoprotektif, dan kardioprotektif (Chen *et al.*, 2018). Ekstrak kulit manggis juga dapat meringankan gejala dermatitis atopik dengan menghambat peningkatan serum IL-7, IL-10, IL-15, IL-17, dan MCP-1, yang

merupakan hormon imunomodulator, yang biasanya digunakan sebagai penanda pada dermatitis atopik (Chang *et al.*, 2018).

Aktivitas antikanker yang dimiliki senyawa *α-mangosteen* telah diteliti memiliki efek yang baik pada kanker payudara, kanker paru-paru, kanker usus, kanker lambung, kanker prostat, kanker pankreas, dan kanker kulit. Pada penelitian tentang aktivitas *α-mangosteen* sebagai terapi kanker kulit, pengujian dilakukan pada dua kelompok tikus yang diinduksi kanker kulit, kelompok kontrol dan kelompok dengan pemberian *α-mangosteen*. Setelah perlakuan selama 20 minggu, ditemukan bahwa tidak terjadi pertumbuhan tumor pada kelompok tikus dengan pemberian *α-mangosteen*. Hasilnya menunjukkan bahwa *α-mangosteen* signifikan menghambat kanker kulit. Penelitian kemudian dikembangkan dengan memeriksa ekspresi faktor peradangan pada tumor kulit dan darah dengan teknik *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), dan ditemukan terdapat *down-regulation* faktor pro-inflamasi. Dari penelitian ini, ditemukan bahwa *α-mangosteen* melindungi tikus dari kanker kulit dengan menekan peradangan (Chen *et al.*, 2018).

2.2 Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik ialah penyakit kulit kambuhan yang biasanya dipicu alergi. Penyakit ini memiliki kaitan dengan genetik dan umum diderita oleh bayi dan anak-anak. Sekitar 3-5% populasi pediatri, 60% pasien mengalami perkembangan penyakit kurang dari 1 tahun, dan 30% lainnya mengalami perkembangan penyakit saat umur 1 sampai 5 tahun. Sekitar separuh dari anak-anak yang mengabaikan penyakit dermatitis atopiknya, mengalami perkembangan menjadi rhinitis alergi, asma, alergi pada konjungtivitis, dan lainnya yang biasa

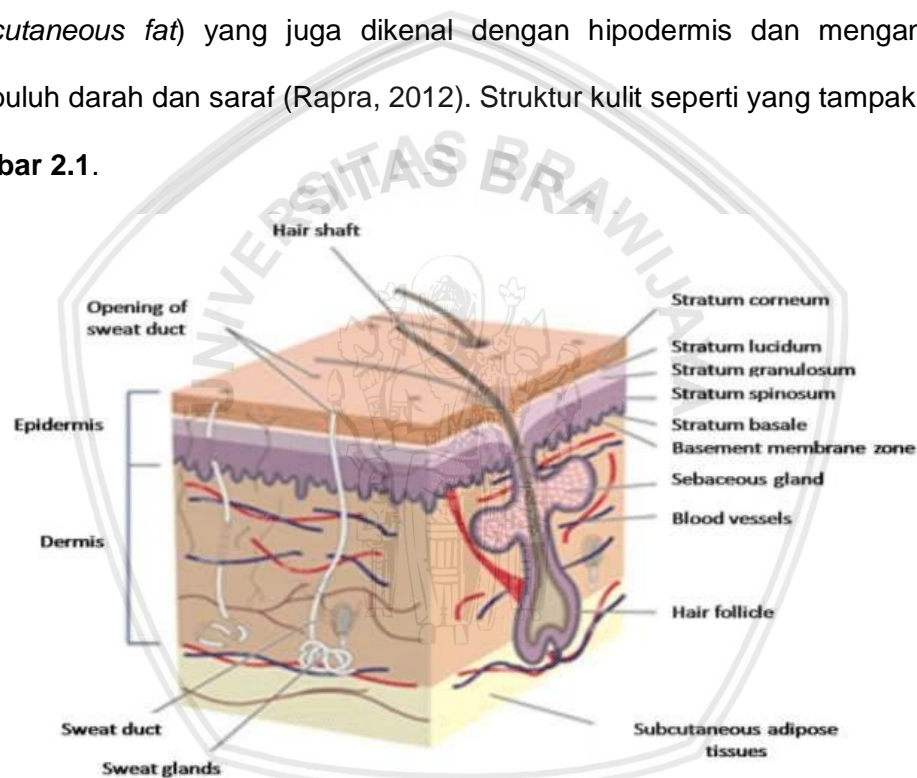
disebut alergi pada anak-anak, atau predisposisi atopik. Dermatitis atopik ditandai dengan adanya perubahan epidermis dengan kelainan imunoregulasi karena peningkatan kadar sirkulasi antibodi immunoglobulin E (IgE) dan pelepasan histamin dari basofil. Pada tingkat imunitas seluler, T-helper 1 (Th1) dan Th2 tampaknya mengalami proliferasi menghasilkan T-sel hiperkutan, sehingga menyebabkan kelebihan produksi sitokin inflamasi yang kemudian mengakibatkan inflamasi dermal (Siddique, 2016). Aktivitas ekstrak kulit manggis yang dapat mempengaruhi hormon imunomodulator dapat mengatasi dermatitis atopik dengan meringankan reaksi imunitasnya. Penanganan dermatitis atopik saat ini biasanya menggunakan sediaan oral maupun topikal dari steroid dan antihistamin, dan pada kasus yang parah digunakan immunosupresan. Namun, metode ini mempunyai efek terapeutik yang pendek dan mempunyai efek samping yang cenderung merugikan, seperti atrofi kulit (terhentinya pertumbuhan kulit), depigmentasi kulit, jerawat, osteoporosis, nekrosis avaskuler (kematian jaringan tulang karena berkurangnya suplai darah), aterosklerosis, glaukoma, meningkatkan pertumbuhan tumor, dan lainnya. Oleh karena itu, dibutuhkan agen terapeutik baru yang dapat meringankan gejala simptomatik dan perawatan dari dermatitis atopik yang mempunyai efek terapeutik kuat dan lebih panjang dengan efek samping yang lebih rendah (Chang *et al.*, 2018).

2.3 Kulit

Kulit merupakan bagian tubuh yang paling besar karena luas permukaannya dapat mencapai 1,6 – 2 m² dan beratnya merupakan 15% berat total tubuh orang dewasa. Kulit merupakan bagian terluar dari tubuh manusia yang memiliki beberapa lapisan dengan tebal sekitar 2 – 3 mm. Fungsi kulit utamanya

yaitu sebagai pelindung organ di dalamnya, seperti otot, tulang, ligamen, dan organ lain, terhadap patogen dan senyawa kimia, selain itu kulit juga berfungsi sebagai pengatur suhu, perasa sensasi dan berperan juga dalam sintesis vitamin D. Kulit terdiri dari tiga lapisan Bagian terluar kulit ialah epidermis, yang berperan sebagai pelindung. Lapisan kedua ialah dermis yang di dalamnya terdapat jaringan penghubung yang melindungi dari tekanan. Bagian terdalam yaitu lemak subkutan (*subcutaneous fat*) yang juga dikenal dengan hipodermis dan mengandung pembuluh darah dan saraf (Rapra, 2012). Struktur kulit seperti yang tampak pada

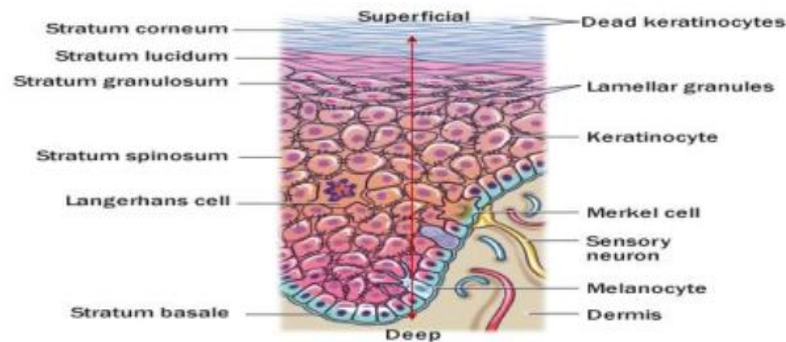
Gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Struktur Kulit (Shelke et al., 2015).

a. Epidermis

Epidermis (**Gambar 2.2**) merupakan bagian terluar kulit, dan tersusun atas empat lapisan. Epidermis tersusun atas jaringan epitel skuamosa bertingkat, yaitu *stratum corneum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum basale*. Pada bagian kulit yang tebal, seperti telapak tangan dan telapak kaki, terdapat lapisan *stratum lusidum*, Bagian epidermis ini tidak mengandung pembuluh darah.



Gambar 2. 2 Epidermis (Chand & Kumar, 2016).

Stratum korneum merupakan lapisan terluar dari epidermis, tersusun paling banyak oleh korneosit, yaitu sel keratinosit yang berada pada diferensiasi akhir. Keratinosit ini berpindah dari *stratum basale* dari epidermis, menuju ke permukaan kulit. Sel ini merupakan sel yang secara terus menerus mengelupas dari permukaan kulit karena tergosok atau tercuci. Sel korneosit pada lapisan ini terhubung melalui *corneodesmosome*, yang tertanam di dalam protein keratin dan lapisan tumpukan dari lipid hidrofobik dengan asam lemak dan seramid pada ruang ekstraseluler (Rapra, 2012).

b. Dermis

Lapisan dermis merupakan lapisan kedua. Lapisan ini cukup tebal, berserat, dan elastis. Dermis tersusun dari kolagen, elastin, dan fibrillin. Kandungan inilah yang menyebabkan dermis memiliki sifat elastis, fleksibel, dan juga kuat. Dermis terbagi menjadi dua lapisan, yaitu *stratum papillare* dan *stratum reticulare*. Di dalam dermis terdapat ujung saraf, kelenjar keringat, kelenjar minyak, folikel rambut, dan pembuluh darah (Rapra, 2012).

c. Hipodermis

Lapisan paling bawah yaitu hipodermis. Pada lapisan ini terdapat jaringan penghubung longgar, elastin, dan sel lain seperti fibroblast, makrofag, dan adiposit. Lapisan ini banyak mengandung sel lemak, yaitu sekitar 50%, yang

mempunyai peranan penting dalam melekatkan lapisan dermis ke otot melalui jaringan penghubung khusus yang disebut septa, yang mengandung pembuluh darah, sel saraf, dan kolagen. Hipodermis berperan dalam mengontrol suhu tubuh melalui homeostasis. Kelebihan panas akan dikontrol dengan adanya vasodilatasi dan keringat (Rapra, 2012).

2.4 Sistem Penghantaran Transdermal

Rute transdermal merupakan rute administrasi yang nyaman bila dibandingkan dengan rute konvensional lainnya. Hal ini didasarkan dari kelebihan dibanding rute konvensional. Namun, rute transdermal memiliki kekurangan dalam penghantarannya melalui kulit, terutama stratum korneum pada epidermis yang membatasi penetrasi obat. Struktur kulit terdiri dari sel stratum korneum yang tertanam pada lamellae lipella interseluler. Lamellae ini bertanggung jawab dalam memberi penghalang ke stratum korneum, sehingga jumlah obat yang dapat berpenetrasi menembus stratum korneum sangatlah terbatas. Banyak cara yang ditempuh untuk mengatasi keterbatasan rute transdermal, seperti ionotoforesis, elektroporasi, fonoforesis, *microneedles*, *jet injector*, dan lainnya. Transfersom dan vesikel juga sedang dikembangkan. Kelebihan rute transdermal antara lain permeabilitas obat yang stabil meningkatkan tingkat obat yang konsisten di serum, rute transdermal kurang invasif dibanding rute infus intravena dalam memberikan tingkat plasma yang konsisten, toksisitas terbatas pada area tertentu dan dapat dicegah dengan mencuci atau menghilangkan daerah yang diaplikasikan, efek samping minimal karena puncak konsentrasi plasma kurang serta konsisten, sangat membantu bagi pasien yang tidak toleran dengan obat rute oral, mengatasi efek samping langsung

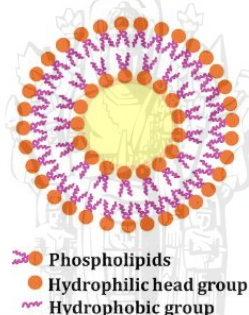
pada pencernaan bagi beberapa obat yang mempunyai efek gangguan pencernaan, dapat digunakan sebagai formulasi obat yang ditujukan untuk pencernaan namun tidak stabil atau dapat dirusak oleh asam atau enzim tertentu, dan pemberian rute transdermal tidak melewati efek lintas pertama (metabolisme hati). Sedangkan kekurangan rute transdermal ialah kemungkinan menyebabkan iritasi pada daerah lokal di tempat aplikasi, permeabilitas kulit yang rendah membatasi penggunaan obat, serta banyak obat dengan struktur hidrofilik menyebabkan penetrasi lambat sehingga manfaat terapeutik tidak tercapai (Chand & Kumar, 2016).

2.5 Modifikasi Sistem Pembawa

Obat herbal masih banyak dikembangkan dalam penentuan bentuk sediaan untuk meningkatkan penghantaran melalui membran sel. Hal ini dikarenakan kelarutan dan permeabilitasnya yang terbatas melalui membran biologis, sehingga efikasi terapeutik dan bioavailabilitasnya menurun. Penghantaran obat dengan bahan herbal sangat banyak dikembangkan. Produk herbal diketahui efektif dalam pencegahan maupun pengobatan penyakit. Oleh karena itu, pengembangan penghantaran obat pada aspek farmasetika sangatlah penting untuk menunjang efek terapeutik serta bioavailabilitas obat herbal. Modifikasi sistem penghantaran mampu menunjang bioavailabilitas obat herbal untuk meningkatkan efek terapeutik, antara lain dengan membuat sistem penghantaran liposom, etosom, transfersom, niosom dan fitosom (Mukherjee, 2015).

2.5.1 Liposom

Liposom, seperti pada gambar **Gambar 2.3**, adalah sistem pembawa dengan vesikel lipid bilayer dari fosfolipid dan kolesterol yang ukurannya antara 25 sampai 2,5 nm. Kelebihan dari sistem penghantaran liposom ialah kemampuannya untuk membungkus bahan aktif dengan berbagai solubilitas dan lipofilisitasnya dengan menjerap di dalam inti cair pada fosfolipid bilayer atau pada bagian antara lapisan fosfolipid. Susunan liposom ialah lipid alami yang biodegradabel, secara biologis tidak aktif, tidak imunogenik, dan toksisitasnya rendah. Liposom banyak digunakan untuk sistem penghantaran bahan herbal. Liposom menghantarkan bahan aktif menuju target dengan fusi atau endositosis (Mukherjee, 2015).



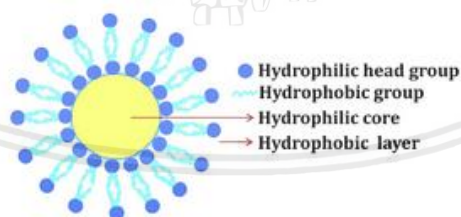
Gambar 2. 3 Struktur Liposom (Mukherjee, 2015).

2.5.2 Etosom

Etosom merupakan pembawa lipid dengan alkohol (etanol) yang berfungsi untuk meningkatkan penetrasi menuju kulit yang lebih dalam dan sirkulasi sistemik. Kandungan dari etosom terutama fosfolipid, etanol dengan konsentrasi tinggi, dan air. Etanol diasumsikan berinteraksi dengan lipid etosom dan lipid bilayer, menghasilkan etosom yang lembut dan lentur untuk berpenetrasi. Sistem penghantaran dengan etosom memungkinkan untuk melewati stratum korneum karena karakteristiknya yang lentur. Etosom yang membawa senyawa fitomolekul lebih efektif dalam penetrasi menembus stratum korneum dibanding liposom konvensional (Mukherjee, 2015).

2. 5. 3 Niosom

Niosom ialah sistem pembawa vesikular terhidrasi, yang tersusun dari surfaktan non ionik dan fosfolipid atau kolesterol, dan menghantarkannya menuju target yang diinginkan. Surfaktan nonionik berfungsi untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang kelarutannya dengan air rendah, sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya. Struktur lamellar dari niosom dibentuk dari molekul ampifilik dan dilingkupi oleh kompartemen cair. Sistem vesikularnya dapat diaplikasikan untuk senyawa hidrofil dan senyawa lipofil. Niosom merupakan sistem penghantaran yang biodegradabel, biokompatibel, tidak toksik, dan stabil dalam jangka waktu yang lama dan kondisi berbeda dan mampu menjerap bahan dalam jumlah besar pada volume vesikel yang relatif kecil. Niosom dapat digunakan untuk rute intramuskular, intravena, peroral, okular, pulmonar, dan transdermal. Bila dibandingkan dengan liposom, niosom lebih stabil, dan dapat menghantarkan bahan aktifnya dengan waktu terkontrol maupun tertunda (Mukherjee, 2015). Struktur niosom seperti pada **Gambar 2.4.**

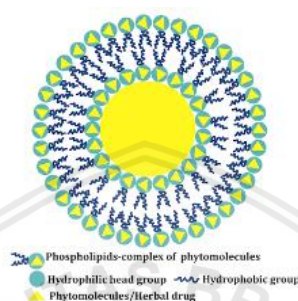


Gambar 2. 4 Struktur Niosom (Mukherjee, 2015).

2. 5. 4 Fitosom

Fitosom ialah suatu sistem pembawa yang digunakan untuk sistem penghantaran terkontrol atau tertunda. Fitosom mengandung sistem kompleks fosfolipid dari ekstrak herbal atau fitokonstituen dalam ukuran nanopartikel (<100 nm). Fitosom menghasilkan reaksi jumlah stoikiometrik (1:1 – 1:3) dari fosfolipid dan ekstrak standar pada pelarut non polar. Fosfolipid yang biasanya digunakan

pada fitosom antara lain fosfatidilkolin kedelai, dipalmitoilfosfatidilkolin, dan distearoilfosfatidilkolin. Basis fosfolipid dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas fitomolekul dan ekstrak herbal (Mukherjee, 2015). Struktur fitosom seperti pada **Gambar 2.5**.

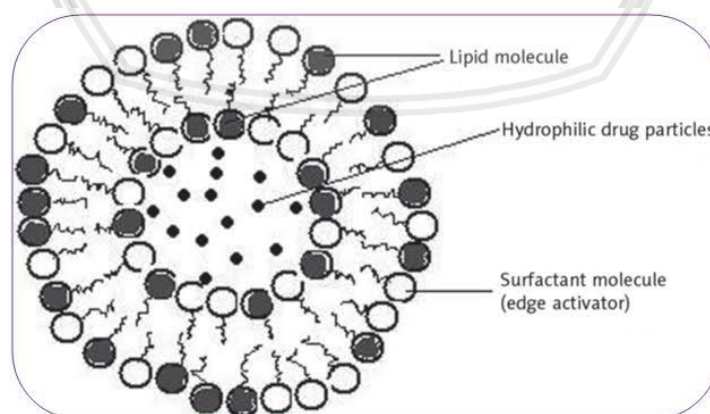


Gambar 2.5 Struktur Fitosom (Mukherjee, 2015).

2.5.5 Transfersom

Transfersom ialah sistem penghantaran obat yang memiliki karakteristik elastis. Bahan aktif akan terjerap dalam vesikel lipid yang merupakan pembawa transfersom. Transfersom mudah beradaptasi dan responsif terhadap tekanan. Komponen transfersom saling bergantung dan struktur bilayernya memungkinkan transfersom dapat mengatur dan mengoptimalkan bentuknya sendiri. Hal ini menyebabkan transfersom mampu menembus penghalang untuk mencapai target secara efisien sebagai penghantar non invasif dan juga penghantaran terkontrol. Struktur unik transfersom memungkinkan penyerapan untuk bahan hidrofilik, lipofilik, maupun amfifilik. Vesikel transfersom yang elastis menjadi karakteristik utama. Deformabilitas transfersom yang tinggi memungkinkan masuknya tekanan tinggi tanpa merusak vesikel karena kemampuan menyesuaikan diri (Laxmi *et al*, 2015). Dinding vesikel transfersom terdiri dari molekul amfifilik (lipid dan surfaktan) dalam susunan bilayer. Rasio antara surfaktan dan fosfolipid mempengaruhi fleksibilitas dari vesikel. (Chauhan *et al.*, 2017). Transfersom memiliki keunggulan dibanding sistem penghantaran obat lainnya, antara lain

transfersom memiliki kemampuan untuk berubah bentuk dan melalui pori kecil (5 hingga 10 kali lebih kecil dari diameter awalnya), dapat berpenetrasi dengan vesikel yang masih utuh, secara umum efisiensi penyerapannya tinggi seperti halnya obat lipofilik (kira-kira 90%), dapat sebagai pembawa senyawa dengan berat molekul kecil hingga berat molekul besar, dan mengandung gugus hidrofilik dan gugus hidrofobik yang tersusun bersama sehingga memungkinkan penyerapan obat dengan kelarutan yang cukup luas. Transfersom lebih mumpuni dari liposom untuk obat rute transdermal. Sistem penghantaran lain seperti liposom, proliposom, niosom, dan proniosom memiliki kekurangan dalam penetrasi hingga ke lapisan kulit lebih dalam bila dibandingkan dengan transfersom. Transfersom sesuai untuk formulasi ekstrak untuk sediaan transdermal karena sifatnya sebagai pembawa yang mampu menampung bahan dengan berat molekul yang besar. Transfersom dengan karakteristik yang baik memiliki ukuran partikel yang kecil dan efisiensi penyerapan yang tinggi, sehingga bahan obat yang dihantarkan juga lebih besar (Pawar *et al.*, 2016). Struktur transfersom seperti pada **Gambar 2.6**.



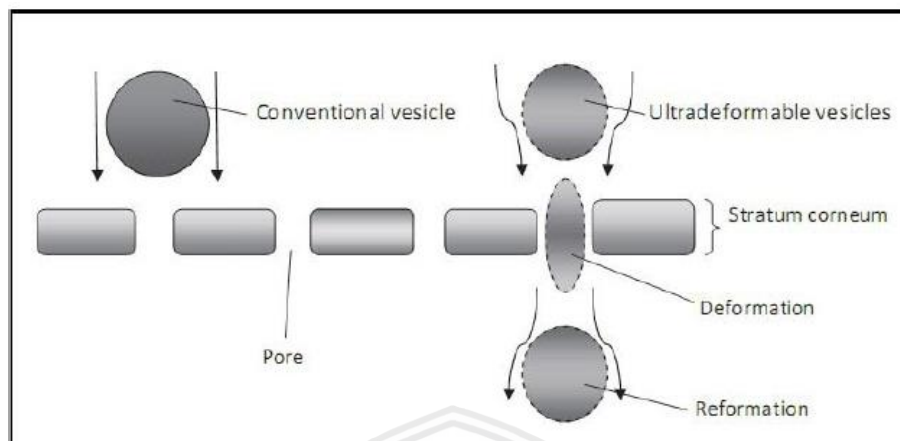
Gambar 2. 6 Struktur Transfersom (Chauhan *et al.*, 2017)

2.6 Penetrasi Transfersom melalui Kulit

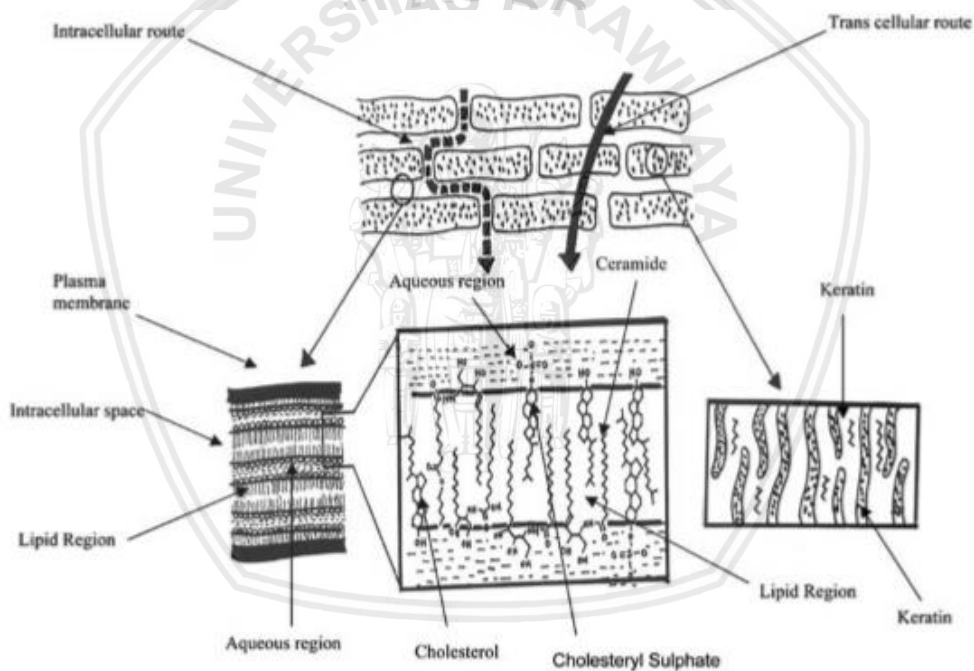
Mekanisme penetrasi pada transfersom melalui kulit secara umum berdasarkan gradien osmotik karena penguapan air saat pengaplikasian transfersom pada permukaan kulit. Transfersom memiliki deformabilitas bilayer yang sangat kuat, sehingga dapat meningkatkan afinitas dalam mengikat dan menahan air. Vesikel pada transfersom bersifat fleksibel dan elastis, sehingga dapat dengan mudah berubah bentuk dan sangat hidrofilik yang dapat menghindari dehidrasi. Ketika transfersom diaplikasikan pada permukaan kulit, maka akan cenderung menembus penghalangnya dan bermigrasi ke lapisan di dalamnya yang lebih kaya air untuk mempertahankan hidrasinya. Gradien aktivitas air alami pada trans-epidermal memungkinkan transfersom untuk menghantarkan bahan aktifnya ke bagian yang lebih dalam dari epidermis melalui dehidrasi dari vesikel lipid dalam stratum korneum. Gradien osmosis muncul karena penghalang penetrasi pada kulit (stratum korneum) mencegah kehilangan air dan mempertahankan perbedaan aktivitas air di bagian dermis yang layak (kadar air 75%), dan stratum korneum hampir kering seluruhnya (kadar air 15%). Bagian polar lipid menarik air oleh karena sifatnya. Kebanyakan lipid bilayer secara spontan melawan induksi dehidrasi. Akibatnya, semua vesikel lipid yang dibuat dari vesikel lipid polar, bergerak dari lokasi yang agak kering menuju ke tempat dengan konsentrasi air yang tinggi (Jadhav *et al.*, 2011). Dapat dikatakan bahwa mekanisme penetrasi transfersom menembus kulit ialah berdasarkan serapan oleh adanya gradien hidrasi yang ada di seluruh epidermis, stratum korneum, dan lingkungan sekitarnya. Gradien hidrasi transdermal memungkinkan transfersom dapat melintasi epidermis dan masuk ke dalam lapisan yang lebih dalam. Karena kekurangan sumber energi internal, transfersom mengikuti gradien energi yang

sudah ada, seperti gradien aktivitas air transepidermal untuk transportasi. Ketika transfersom mencapai pori, transfersom akan mengubah kerja membrannya secara reversibel sebagai efek dari kemampuan mengubah bentuk dalam mengoptimalkan diri. Fleksibilitas membrannya dipengaruhi oleh rasio surfaktan yang sesuai. Transfersom dengan ukuran mikro juga memungkinkan untuk menembus stratum korneum oleh karena fleksibilitasnya, seperti ditunjukkan pada **Gambar 2.7** (Pawar *et al.*, 2016).

Sediaan transdermal umumnya memiliki ukuran 10-600 nm. Vesikel dengan diameter di atas ≥ 600 nm tidak dapat menghantarkan senyawa aktif yang terenkapsulasi menuju lapisan kulit bagian dalam. Vesikel akan cenderung menetap di stratum korneum dan membentuk lapisan lipid di atas kulit setelah mengering (Danaei *et al.*, 2018). Partikel dengan ukuran <10 nm menunjukkan adanya toksisitas pada dermis, seperti eritema, edema, hiperkeratosis dan papilomatosis pada epidermis, fibrosis, hiperemia, dan hyelinisasi kolagen pada dermis (Gautam *et al.*, 2011). Ilustrasi penetrasi vesikel transfersom seperti pada **Gambar 2.7** dan **Gambar 2.8**. Selanjutnya, bahan aktif dilepaskan secara bertahap dari pembawa obat yang memungkinkan bahan aktif menyebar dan mencapai target. Bahan aktif yang diangkut ke target intraseluler juga dilepas akibat adanya penggabungan vesikel lipid dengan membran sel (Walve *et al.*, 2011).



Gambar 2. 7 Penetrasi Transfersom melewati Stratum Korneum (Pawar *et al.*, 2016).



Gambar 2. 8 Penetrasi Transfersom dengan ukuran mikropartikel melewati Stratum Korneum (Pawar *et al.*, 2016).

2.7 Bahan Penyusun Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

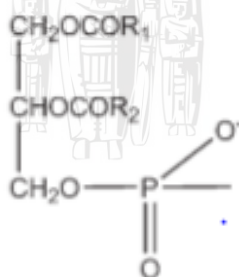
2.8.1 Fosfolipid

Fosfolipid merupakan eksipien yang digunakan dalam banyak formulasi, seperti emulsi lemak, campuran misel, suspensi, dan preparasi liposom untuk

banyak rute administrasi. Semua lipid yang mengandung fosfor disebut fosfolipid. Fungsi kegunaan fosfolipid antara lain sebagai *surface-active*, molekul ampifilik yang terdiri dari gugus kepala polar dan ekor lipofilik. Karakter ampifilik ini menjadikan fosfolipid banyak digunakan sebagai emulsifier, agen pembasah, solubilizer, dan pembentuk liposom. Molekul fosfolipid terdiri dari struktur gliserol, yang diesterifikasi di posisi 1 dan 2 dengan asam lemak dan posisi 3 dengan fosfat. Pada membran fosfolipid yang khas, gugus fosfat diesterifikasi lebih lanjut dengan tambahan alkohol, misalnya pada fosfatidilkolin dengan kolin, pada fosfatidiletanolamin dengan etanolamin, dan pada fosfatilgliserol dengan gliserol. Kebanyakan fosfolipid ialah fosfatidilkolin, dan fosfatidilkolin merupakan komponen utama dari lesitin. Lesitin merupakan campuran kompleks dari fosfatida yang tidak larut aseton, yang mengandung terutama fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, dan fosfatidilinositol, yang dikombinasikan dengan beberapa senyawa lain, seperti trigliserida, asam lemak, dan karbohidrat, yang dipisahkan dari sumber minyak sayur kasar. Fosfolipid yang biasa digunakan ialah fosfatidilkolin banyak berasal dari alam. Fosfolipid alami diisolasi dari sumber alami seperti kacang kedelai, biji bunga matahari, kuning telur, dan lainnya. Fosfolipid alami juga mempunyai toksisitas yang rendah dan dapat digunakan untuk rute administrasi yang bermacam-macam (Hoogvest & Wendel, 2014).

Pada formulasi sediaan farmasetika, fosfolipid yang sering digunakan ialah lesitin dari kacang kedelai karena toksisitasnya yang rendah dan dapat digunakan pada rute administrasi yang cukup luas. Lesitin kedelai berasal dari kedelai. Bentuk fisik lesitin beragam mulai dari semilikuid kental hingga serbuk. Bentuk tersebut berdasarkan kandungan asam lemak bebas didalamnya. Warna lesitin ialah coklat hingga kuning terang, berdasarkan tingkat kemurniannya. Lesitin

praktis tidak berbau dan merupakan turunan dari sumber alami, serupa dengan minyak kedelai. Lesitin larut dalam hidrokarbon alifatik dan aromatik, hidrokarbon halogenasi, minyak mineral, dan asam lemak. Lesitin praktis tidak larut dalam minyak hewan dan sayuran dingin, pelarut polar, dan air. Ketika dicampur dengan air, lesitin hidrat akan membentuk emulsi (Rowe *et al.*, 2009). Lesitin hidrat memiliki suhu transisi fase, yaitu 52°C (Li *et al.*, 2014). Fungsi lesitin pada produk farmasetika antara lain sebagai *emollient*, *emulsifying agent*, *solubilizing agent*, pada liposom berfungsi mengenkapsulasi substansi obat dan merupakan penghantaran obat potensial. Lesitin dapat terdekomposisi pada pH ekstrim dan bersifat higroskopis. Ketika dipanaskan lesitin teroksidasi menjadi lebih gelap, dan terdekomposisi. Temperatur 160-180°C dapat menyebabkan degradasi dalam waktu 24 jam. Lesitin inkompatibel dengan esterase yang menyebabkan hidrolisis (Rowe *et al.*, 2009). Rumus struktur kimia lesitin seperti pada **Gambar 2.9**.



Gambar 2. 9 Rumus Struktur Kimia Lesitin (Rowe *et al.*, 2009).

2. 8. 2 Aktivator Tepi (*Edge Activator*)

Surfaktan disebut juga sebagai agen aktivator permukaan atau aktivator tepi. Surfaktan merupakan molekul amfipatik dan tersusun terutama dari dua kelompok utama, yaitu bagian hidrofilik polar yang melekat pada bagian lipofilik non-polar. Bagian lipofiliknya biasanya merupakan rantai hidrokarbon lurus atau bercabang yang terdiri dari delapan hingga delapan belas atom karbon. Pada konsentrasi rendah, surfaktan muncul sebagai monomer, dan biasanya pada

media cair, surfaktan menyerap pada bagian antar muka (antarmuka larutan-udara), dan menggantikan beberapa molekul permukaan serta mengurangi gaya antarmolekul, sehingga menurunkan tegangan permukaan. Namun, di atas konsentrasi tertentu, akan terbentuk agregat dan membentuk misel. Pada formulasi vesikel berbasis lipid, surfaktan mempunyai efek pada ukuran vesikel. Dapat dikatakan bahwa surfaktan pada konsentrasi yang lebih tinggi menutupi permukaan liposom dan mencegah terjadinya agregasi (Bnyan *et al.*, 2018). Surfaktan berfungsi sebagai destabilisasi vesikel dan meningkatkan deformabilitas dari fosfolipid bilayer dengan menurunkan tegangan permukaan sehingga vesikel transfersom dapat membawa obat melalui pori-pori lebih kecil daripada ukuran obat itu sendiri (Surini *et al.*, 2018). Konsentrasi surfaktan mempengaruhi ukuran vesikel yang terbentuk, efisiensi penyerapan, dan karakteristik fisikokimia lain. Pemilihan surfaktan disesuaikan berdasarkan hidrofilitas, rantai karbon, dan panjang rantai karbon (Bnyan *et al.*, 2018).

Surfaktan yang biasanya digunakan ialah surfaktan non ionik seperti span 80, tween 80, dan tween 20. Surfaktan non ionik dapat berfungsi sebagai *penetration enhancer* sehingga bahan aktif dapat lebih mudah masuk ke dalam kulit. Tween 20 atau yang memiliki nama lain polisorbat 20, banyak digunakan pada produk farmasetika sebagai agen pengemulsi, surfaktan nonionik, agen pelarut, agen pembasah, agen pensuspensi atau pendispersi. Polisorbat memiliki bau dan rasa yang khas, terkadang sedikit pahit. Tween 20 memiliki tampilan cairan berminyak berwarna kuning. Polisorbat stabil pada elektrolit dan asam serta basa lemah. Saponifikasi dapat terjadi pada asam dan basa kuat. Ester asam oleat mudah teroksidasi. Polisorbat merupakan bahan yang higroskopis dan sebaiknya diuji kandungan air sebelum digunakan dan dikeringkan bila perlu. Penyimpanan

polisorbat pada waktu yang cukup lama dapat menyebabkan pembentukan peroksida. Inkompabilitas polisorbata dapat terjadi diskolorasi dan/atau pengendapan yang terjadi dengan beberapa bahan, khususnya fenol, tannin, tar, dan bahan mirip tar. Aktivitas antimikroba pada preservatif paraben berkurang pada penggunaan bersama polisorbata. Polisorbata banyak digunakan pada kosmetik, produk makanan, dan formulasi oral, topikal, dan parenteral, karena tidak toksik dan tidak mengiritasi. Namun, terdapat beberapa laporan tentang hipersensitivitas pada penggunaan topikal dan intramuskular (Rowe *et al.*, 2009).

2. 8. 3 Pelarut Organik

Pada formulasi vesikel berbasis lipid, digunakan hidrasi dengan pelarut organik untuk membentuk vesikel multilamellar. Pemilihan jenis pelarut juga mempengaruhi karakteristik dari vesikel, seperti ukuran vesikel dan efisiensi penyerapan (Pawar *et al.*, 2016). Saat menyiapkan sediaan dengan lipid, digunakan pelarut organik, umumnya yang digunakan ialah kloroform atau campuran kloroform dan metanol. Pelarutan lipid dalam pelarut organik menggunakan perbandingan 10-20 mg lipid/1 ml pelarut organik. Setelah lipid terlarut sempurna, pelarut organik dihilangkan untuk menghasilkan film lipid (Dua *et al.*, 2012).

Pelarut yang dapat digunakan pada pembuatan transfersom ialah kloroform. Kloroform banyak digunakan pada metode lapis tipis karena sifatnya yang sangat volatil, tidak mudah terbakar, tidak membentuk campuran mudah meledak pada suhu dan tekanan atmosfer, dapat dicampur dengan banyak pelarut organik lain, dan dalam bentuk gas terkonsentrasi akan cenderung mengendap di dasar sebelum menyebar (Naeem, 2015). Kloroform memiliki sinonim triklorometana, metana, dan triklor. Nama kimia dari kloroform ialah kloroform

dengan rumus kimia CHCl_3 . Kloroform memiliki bentuk cair dan warna jernih tidak berwarna. Bau seperti terbakar dan manis. Berat molekul dari kloroform ialah 119,38 g/mol. Titik didih kloroform ialah 61°C dan titik lelehnya ialah $-63,5^\circ\text{C}$. Kelarutan kloroform ialah sangat sedikit larut di air dingin. Kloroform merupakan bahan yang stabil, kecuali bila terkena cahaya. Inkompatibilitas dengan metal dan alkali (Anonimous, 2013).

2. 8. 4 Media Hidrasi

Sistem biologis biasanya mengandung asam dan basa lemah. Asam dan basa lemah tidak terdisosiasi seluruhnya pada pelarutnya (air). Penyangga adalah sistem larutan yang mencegah perubahan pH ketika sejumlah kecil asam atau basa ditambahkan. Larutan penyangga terdiri dari asam lemah (donor proton) dan basa konjugasi (penerima proton). Penyangga dapat dihasilkan bila reaksi equilibria reversibel pada larutan dimana konsentrasi donor proton dan konjugasi penerima proton seimbang. Penyangga sangat penting dalam sistem biologis, karena dalam sistem biologis terjadi sistem buffering yang penting dalam pengaturan ion hidrogen. Asam amino terdapat dalam protein pada sel dan jaringan yang bertindak sebagai asam dan basa lemah. Nukleotida dan beberapa metabolit besar dengan molekuler kecil lain juga mengalami ionisasi dan efektif mempengaruhi sistem buffering dalam sel. Namun, sistem buffer fosfat dan bikarbonat paling dominan dalam sistem biologis. Penyangga fosfat mempunyai pK_a 6,86. Oleh sebab itu, larutan penyangga fosfat efektif pada rentang pH 6,4 sampai 7,4. Larutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) banyak digunakan karena sifatnya yang isotonis dan tidak bersifat toksik. Larutan PBS dibuat dari 150 mM NaCl, 10 mM kalium fosfat buffer (1 liter PBS dapat dibuat dengan melarutkan 8,7 g NaCl, 1,82 g $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dan 0,23 g KH_2PO_4 dalam 1 liter air suling),

dilakukan penyesuaian pH sebelum digunakan. Selain itu, dapat pula menggunakan NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, dan KH₂PO₄ 1,76 mM (EMD, 2012).

2. 8 Metode Pembuatan Transfersom

2. 8. 1 Metode Evaporasi *Rotary Film*

Metode ini juga dikenal dengan proses *hand-shaking*, yang ditemukan oleh Bangham. Pada pembuatan dengan metode evaporasi, kuantitas dari fosfolipid dan surfaktan sangat penting untuk menentukan pembuatan film tipis. Biasanya, metode ini digunakan untuk vesikel multilamellar. Pelarut dari fosfolipid dan aktivator tepi digunakan pelarut sederhana, seperti kombinasi kloroform dan metanol. Larutan yang disiapkan dimasukkan dalam labu alas bulat yang dirotasikan pada suhu tetap (di atas suhu transisi lipid) dan tekanan rendah. Film dari lipid dan aktivator tepi terbentuk pada dinding labu alas bulat. Film yang diputar kemudian dihidrasi dengan media cair yang mengandung bahan aktif. Selanjutnya, lipid akan mengembang dan membentuk vesikel bilayer. Ukuran vesikel yang diinginkan dapat ditentukan melalui ekstrusi dengan sonikasi dari vesikel superior (Rai *et al.*, 2017).

2. 8. 2 Metode Evaporasi Fase Terbalik

Alur pembuatan dengan metode ini berawal dari gel kental dan kemudian penyusunan vesikel. Senyawa yang tidak terenkapsulasi dan residu pelarut dapat dibedakan melalui dialisis dan sentrifugasi. Pada metode ini, lipid dilarutkan pada pelarut organik dan dicampurkan di dalam labu alas bulat. Media cair yang mengandung aktivator tepi kemudian ditambahkan di bawah pencucian dengan nitrogen. Bahan aktif dapat ditambahkan pada fase lipid atau media dasar

tergantung dari kelarutannya. Selanjutnya, sistem yang terbentuk disonikasi untuk membentuk fase terdispersi yang terstrandarisasi, dan sebaiknya tidak dipisahkan setelah 30 menit sonikasi. Pelarut organik dihilangkan di bawah tekanan rendah (Rai *et al.*, 2017).

2. 8. 3 Metode Sonikasi Vorteks

Metode sonikasi vorteks dilakukan dengan mencampurkan fosfatidilkolin, aktivator tepi, dan bahan aktif di dalam larutan penyangga dan divorteks hingga memperoleh suspensi yang seperti susu. Suspensi disonikasi, dan diekstrusi melalui membran polikarbonat (Rai *et al.*, 2017).

2. 8. 4 Metode *Freeze-thaw*

Metode ini menggunakan paparan dari vesikel multilamellar pada siklus pengganti suhu rendah diikuti paparan suhu tinggi. Suspensi yang dibentuk kemudian dimasukkan ke dalam tabung dan ditenggelamkan di dalam wadah berisi nitrogen (-30°C) selama 30 detik. Setelah pembekuan, suspensi dipanaskan pada suhu tinggi pada pemanas air. Prosedur ini diulang delapan sampai sembilan kali (Rai *et al.*, 2017).

2. 9 Evaluasi Transfersom

Evaluasi transfersom tidak jauh berbeda dengan liposom, niosom, dan misel. Parameter karakterisasi yang dapat dilakukan pada transfersom, antara lain ialah sebagai berikut (Pawar *et al.*, 2016).

- a. Distribusi ukuran vesikel dan zeta potensial menggunakan *Dynamic light scattering method* (DLS) menggunakan inspeksi komputerisasi oleh Malvern Zetasizer yang digunakan untuk penentuan distribusi ukuran vesikel dan zeta potensial (Pawar *et al.*, 2016).

- b. Morfologi vesikel menggunakan spektroskopi korelasi foton atau metode DLS umumnya digunakan untuk penentuan diameter vesikel. Sampel disiapkan dalam air suling, kemudian disaring melalui membran penyaring 0,2 mm dan diencerkan dengan saline yang telah disaring dan pengukuran diselesaikan menggunakan spektroskopi korelasi foton atau metode DLS. *Transmission electron microscopy* (TEM) dan mikroskop fase kontras dapat digunakan untuk memvisualisasi vesikel transfersom. Stabilitas vesikel transfersom dapat ditentukan dengan menilai ukuran dan struktur vesikel terhadap waktu. DLS dan TEM digunakan untuk mengukur ukuran rata-rata dan perubahan struktur secara berturut-turut (Pawar *et al.*, 2016).
- c. Jumlah vesikel per mm kubik merupakan parameter yang penting dalam penentuan optimasi komposisi atau variabel proses lain. Formula transfersom yang tidak disonikasi diencerkan 5 kali dengan larutan natrium klorida (NaCl) 0,9%. Hemositometer dan mikroskop optik digunakan untuk studi lanjutan. Transfersom pada 80 persegi kecil dijumlahkan dan dihitung menggunakan rumus: jumlah total transfersom per mm kubik = (jumlah total transfersom yang dihitung × faktor pengencer × 4000) / jumlah total persegi yang dihitung (Pawar *et al.*, 2016).
- d. Efisiensi penjerapan menunjukkan persentase obat yang terjerap dalam vesikel transfersom. Efisiensi penjerapan ditunjukkan dengan: Efisiensi penjerapan = (jumlah obat yang dijerap / jumlah total yang ditambahkan) × 100 (Pawar *et al.*, 2016)
- e. Kandungan obat ditentukan menggunakan metode instrumen analisis seperti *high-performance liquid chromatography* (HPLC) menggunakan detektor ultraviolet, kolom oven, auto sampel, pompa, dan program analisis

komputerisasi tergantung pada metode analisis dari obat yang digunakan (Pawar *et al.*, 2016).

- f. Pengukuran turbiditas umumnya menggunakan nephelometer pada sampel larutan cair (Pawar *et al.*, 2016).
- g. Derajat deformabilitas dan pengukuran permeabilitas merupakan parameter penting pada formulasi transfersom. Studi deformabilitas dilakukan dengan air murni sebagai standar. Preparasi transfersom dilewatkan melalui sejumlah pori-pori yang telah diketahui ukurannya (melalui penyaringan dari penyaring mikropori yang berbeda, dengan ukuran pori antara 50 sampai 400 nm, bergantung dari mulainya suspensi transfersom). Ukuran partikel dan distribusi ukuran diketahui setelah pengukuran DLS (Pawar *et al.*, 2016).
- h. Kemampuan penetrasi umumnya diukur menggunakan mikroskop fluoresens (Pawar *et al.*, 2016).
- i. Muatan permukaan dan densitas muatan dapat ditentukan menggunakan zetasizer (Pawar *et al.*, 2016).
- j. Pelepasan obat secara *in vitro* menunjukkan nilai permeasi. Waktu dibutuhkan untuk memperoleh permeasi *steady state* dan permeasi *flux* pada *steady state* dan informasi yang diperoleh dari studi *in vitro* dapat digunakan untuk optimasi formula sebelum studi *in vivo*. Untuk menentukan pelepasan obat, transfersom diinkubasi pada suhu 32°C dan sampel diambil pada waktu yang berbeda dan obat bebas dipisahkan dengan sentrifugasi minikolom. Jumlah obat yang terlepas kemudian dihitung secara tidak langsung dari obat yang terjerap pada waktu zero sebagai jumlah awal (100% terjerap dan 0% terlepas) (Pawar *et al.*, 2016).

- k. Studi permeasi *in vitro* menggunakan metode difusi sel Franz termodifikasi. Metode ini menggunakan kompartemen penadah dengan volume 50 ml dan area difusi efektif 2,50 cm². Studi *in vitro* menggunakan kulit kambing pada larutan penyangga fosfat (pH 7,4). Kulit perut kambing yang masih segar digunakan untuk pengujian permeasi. Rambut kulit perut kambing dihilangkan, dan kulit dihidrasi pada larutan normal salin. Jaringan adiposa kulit diswab menggunakan kapas. Kulit disimpan pada larutan isopropil alkohol pada suhu 0-40°C. Selanjutnya, kulit yang diberi perlakuan disusun horizontal di atas kompartemen reseptor dengan bagian stratum korneum menghadap ke atas terhadap kompartemen donor dari sel difusi Franz. Area efektif dari kompartemen donor yang mengarah ke kompartemen reseptor ialah 2,50 cm² dan kapasitas kompartemen reseptor ialah 50 ml. Kompartemen reseptor diisi dengan 50 ml penyangga fosfat (pH 7,4) yang dipertahankan suhunya 37 ± 0.5°C dan diaduk dengan pengaduk magnetik pada 100 rpm. Formulasi (ekuivalen dengan 10 mg obat) diletakkan di atas kulit, dan bagian atas sel difusi ditutup. Pada interval waktu tertentu, 1 ml aliquot dari media reseptor diambil dan segera mungkin digantikan dengan volume yang sama dari larutan penyangga fosfat (pH 7,4) yang baru untuk mempertahankan kondisi *sink*. Faktor koreksi dari tiap aliquot dipertimbangan dalam perhitungan dari profil pelepasan. Sampel dianalisa menggunakan analisis instrumen (Pawar *et al.*, 2016).
- l. Stabilitas fisik. Efisiensi penyerapan awal ditentukan dan disimpan pada ampul gelas tertutup. Ampul ditempatkan pada suhu 4 ± 2°C (kulkas), 25 ± 2°C (suhu ruang), dan 37 ± 2°C (suhu tubuh) selama setidaknya 3 bulan. Sampel dari tiap ampul dianalisa setelah 30 hari untuk menentukan kebocoran obat.

Persentasi obat yang hilang dihitung dengan menjaga awal penyerapan sebagai 100% (Pawar *et al.*, 2016).

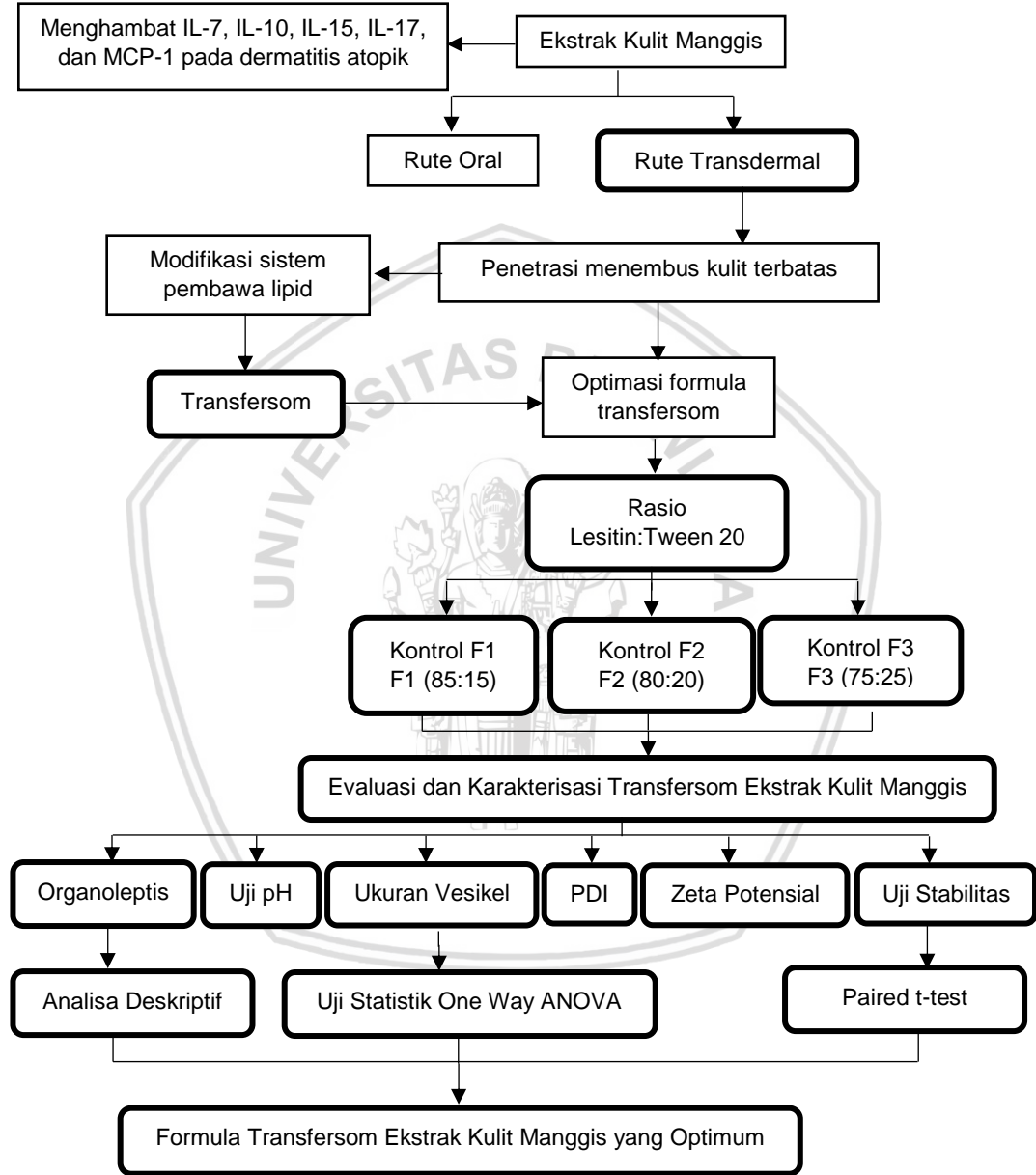
- m. Pengujian stabilitas dilakukan pada suhu penyimpanan. Transfersom disimpan dalam suhu lemari es (*refrigerator*), sekitar 2 – 8 °C selama 30 hari (Duangjit *et al.*, 2011).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

- : Variabel yang akan diteliti
- : Variabel yang tidak diteliti
- : Menyebabkan

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Ekstrak kulit manggis telah diteliti memiliki banyak aktivitas biologis sebagai antioksidan, anti-inflamasi, antimikroba, dan bahkan antikanker. Senyawa xanton yang terdapat dalam ekstrak kulit manggis merupakan senyawa utama yang banyak terdapat pada ekstrak kulit manggis dan memiliki banyak aktivitas biologis tersebut. Salah satu pemanfaatannya ialah untuk meringankan gejala dermatitis atopik dengan menghambat peningkatan serum IL-7, IL-10, IL-15, IL-17, dan MCP-1 sebagai penanda sitokin pro-inflamasi dan hormon imunomodulator pada dermatitis atopik. Dermatitis atopik banyak diderita oleh bayi dan anak-anak. Ekstrak kulit manggis dapat dibuat dengan sediaan transdermal dimaksudkan untuk meningkatkan kepatuhan pasien, khususnya bagi pasien yang tidak toleran terhadap rute oral, yaitu pasien pediatri. Namun, sediaan transdermal memiliki kekurangan dalam penetrasi kulit. Hal ini dapat diatasi dengan modifikasi sistem pembawa dan juga modifikasi formula transfersom. Modifikasi sistem pembawa lipid dapat menggunakan sistem pembawa yang elastis, yaitu etosom dan transfersom. Transfersom dipilih karena sifatnya yang fleksibel (dapat mengecil hingga 5-10 kali ukuran semula) dan dapat membawa senyawa dengan berat molekul besar seperti senyawa pada ekstrak, serta formulasinya relatif terjangkau (Pawar *et al.*, 2016). Modifikasi formula transfersom untuk dapat dilakukan dengan mengubah rasio lesitin dan surfaktan, jenis surfaktan, pelarut, dan media hidrasi. Pada penelitian ini dipilih modifikasi rasio lesitin dan surfaktan. Surfaktan yang digunakan dipilih tween 20 karena pada pembuatan transfersom menggunakan ekstrak etanol 96% *Curcuma longa* dengan efisiensi penyerapan yang sama menggunakan tween 20 dan tween 80 menghasilkan jumlah kurkumin yang terdeposisi pada kulit lebih besar dengan penggunaan tween 20 (Saraf *et al.*,

2011). Hal ini dapat disebabkan karena ukuran vesikel yang lebih kecil menyebabkan jumlah vesikel yang dapat penetrasi lebih besar sehingga deposisi bahan aktif juga lebih banyak. Konsentrasi yang dipilih ialah rasio lesitin dan tween 20 dengan F1 (85:15), F2 (80:20), dan F3(75:25). Pemilihan formula ini dimaksudkan untuk mengetahui konsentrasi surfaktan untuk memperoleh ukuran vesikel optimum, yaitu 10-600 nm, dan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi surfaktan >20%. Pada formulasi transfersom, konsentrasi surfaktan terhadap fosfolipid tetap dijaga $\leq 20\%$. Hal ini disebabkan formulasi transfersom dengan konsentrasi surfaktan terhadap fosfolipid >20% dapat meningkatkan ukuran vesikel dan menurunkan efisiensi penjerapan bahan aktif karena molekul surfaktan akan mulai membentuk misel dalam vesikel bilayer yang mengakibatkan terbentuknya pori dalam membran vesikel dan perubahan membran vesikel menjadi misel campuran. Misel campuran ini menurunkan kapasitas pembawa obat dan menurunkan permeasi kulit oleh karena strukturnya (Gupta *et al.*, 2012).

3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini, yaitu:

Terdapat pengaruh rasio lesitin dan tween 20 pada formulasi transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.), yaitu semakin tinggi rasio tween 20 terhadap lesitin, maka ukuran vesikel yang dihasilkan semakin kecil. Namun, rasio tween 20 terhadap lesitin tetap dijaga $\leq 20\%$.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan yaitu rancangan penelitian eksperimental murni (*true experimental*) dengan analisa pre-test dan post-test.

4.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang digunakan ialah transfersom yang dibuat dengan 3 formula rasio lesitin dan tween 20 yang berbeda. Formula transfersom dibuat dengan rasio lesitin dan tween 20 dengan F1 (85:15), F2 (80:20), dan F3 (75 :25). Masing-masing formula dibuat sediaan kontrol K1 (85:15), K2 (80:20), dan K3 (75 :25).

4.3 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini terbagi menjadi 3 kategori, yaitu:

4.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah rasio lesitin dan tween 20.

4.3.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah ukuran vesikel transfersom ekstrak kulit manggis.

4.3.3 Variabel Kendali

Variabel kendali dalam penelitian ini adalah pengecilan ukuran vesikel transfersom dengan kecepatan dan durasi pengadukan menggunakan ultraturrax, serta lama sonikasi yang sama untuk setiap sediaan.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama kurang lebih tiga bulan di Laboratorium Farmasetika Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Ekstraksi kulit manggis, identifikasi senyawa polifenol ekstrak kulit manggis, kegiatan formulasi dan pembuatan transfersom ekstrak kulit manggis dilakukan di Laboratorium Farmasetika Farmasi Fakultas Kedokteran. Analisa organoleptis dan uji pH dilakukan di Laboratorium Farmasetika Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Sedangkan, untuk pengukuran diameter vesikel, distribusi ukuran partikel, serta zeta potensial transfersom dilakukan di Laboratorium Material Padat Departemen Fisika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Teknologi Sepuluh Nopember.

4.5 Bahan dan Alat Penelitian

4.5.1 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu simplisia kulit manggis, etanol 96% yang diperoleh dari Duta Jaya, Lesitin kedelai yang diperoleh Sonic Biochem, Tween 20 yang diperoleh dari Avantor, NaCl yang diperoleh dari Duta Jaya, KCl diperoleh dari Duta Jaya, Na_2HPO_4 diperoleh dari Duta Jaya, KH_2PO_4 diperoleh dari Duta Jaya, NaOH diperoleh dari Duta Jaya, HCl diperoleh dari Duta Jaya, Aquades diperoleh dari Duta Jaya dan kloroform yang diperoleh dari PT. Smart Lab Indonesia.

4.5.2 Alat

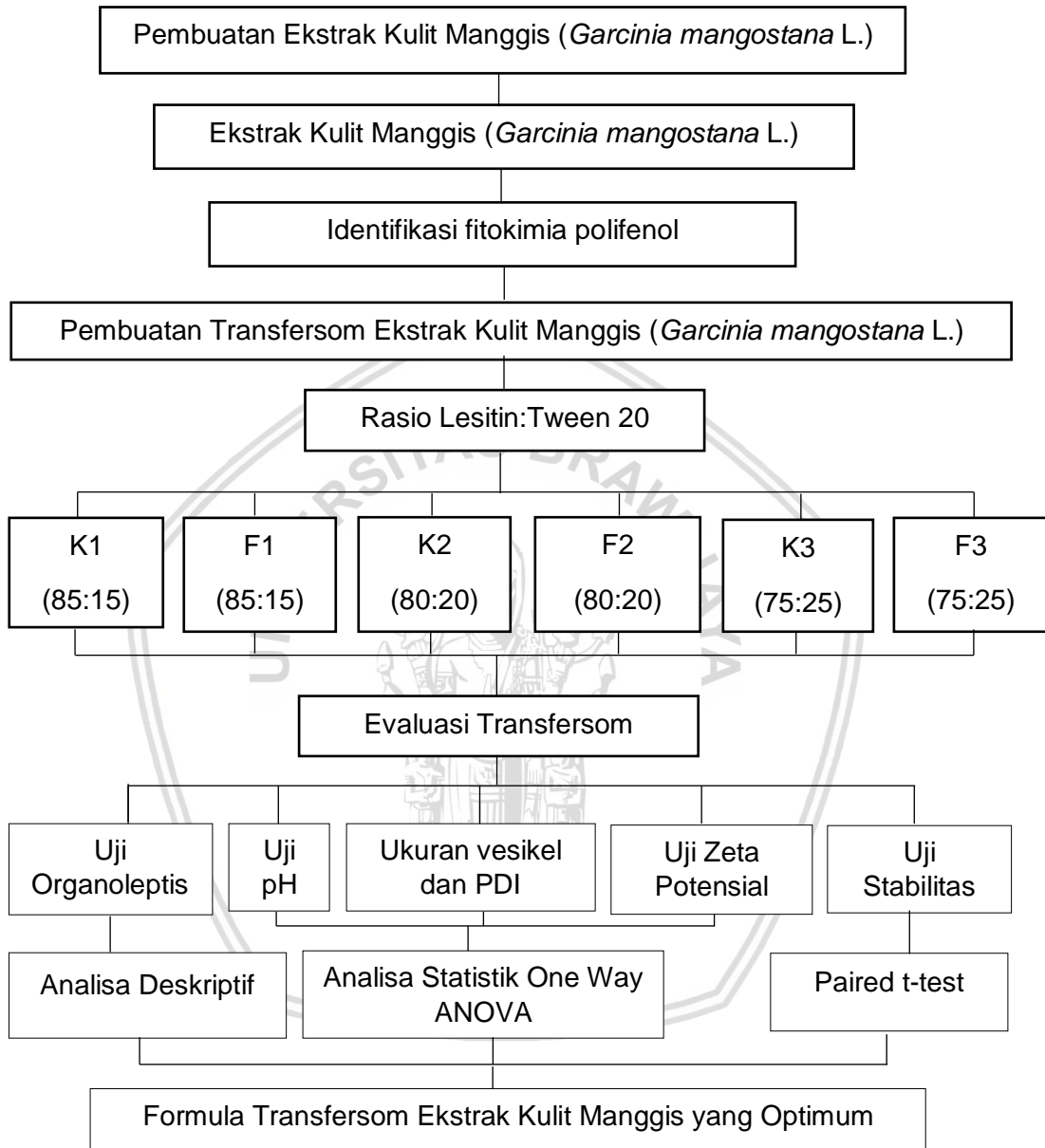
Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu neraca analitik Shimadzu AUW220, neraca analitik OHAUS Pioneer, rotary evaporator IKA RV 10 Basic, magnetic stirrer, hotplate IKA C-MAG HS 7, IKA T-25 Digital Ultra-turrax, bath

sonicator Sonica, pH meter HM-30R, PSA (*Particle Size Analyzer*) Malvern Zetasizer Instrument, oven, gelas beker, gelas ukur, dan batang pengaduk.

4.6 Definisi Operasional

- 4.6.1 Transfersom ialah sistem pembawa dengan vesikel lipid yang tersusun atas partikel koloid yang memiliki inti berisi cairan yang terbungkus oleh lapisan lipid dan surfaktan bilayer. Dalam pembuatan transfersom ini digunakan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai pengisinya, dan lesitin kedelai serta surfaktan sebagai pembawa vesikel atau pembungkus bahan aktif.
- 4.6.2 Optimum ialah kondisi dimana didapatkan formula transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang memiliki ukuran vesikel paling kecil dan berada dalam rentang yang sesuai. Transfersom ekstrak kulit manggis dapat dikatakan optimum apabila ukuran vesikel 10 - 600 nm agar dapat menembus stratum korneum dan tidak menyebabkan toksisitas pada dermis.
- 4.6.3 Temperatur ruang terkendali ialah pada suhu $< 30^{\circ}\text{C}$ (Depkes RI, 2014).
- 4.6.4 Suhu transisi lipid ialah ialah suhu yang dapat mempengaruhi perubahan fase lipid. Pada formulasi liposom, preparasi dilakukan di atas suhu transisi lipid agar memastikan fosfolipid terlarut seluruhnya dalam media suspensi secara homogen dan mempunyai fleksibilitas yang cukup untuk menyesuaikan strukturnya menjadi vesikel lipid (Mozafari, 2010).

4.7 Skema Kerja



Gambar 4. 1 Kerangka Alur Kerja Optimasi Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*)

4. 8 Prosedur Penelitian

4. 8. 1 Rancangan Formula

Tabel 4. 1 Bahan Penyusun dan Rancangan Formula Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Formula	Bahan Aktif:Penyusun vesikel (1:5)			Media hidrasi
	Bahan Aktif	Penyusun Vesikel (mg)		
	Ekstrak kulit manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	Lesitin Kedelai	Tween 20	PBS pH 7,4
K1 (85:15)	-	1032,75	182,25	Ad 60 ml
K2 (80:20)	-	972	243	Ad 60 ml
K3 (75:25)	-	911,25	303,74	Ad 60 ml
F1 (85:15)	243 mg	1032,75	182,25	Ad 60 ml
F2 (80:20)	243 mg	972	243	Ad 60 ml
F3 (75:25)	243 mg	911,25	303,74	Ad 60 ml

4. 8. 2 Rasionalisasi Formula

Pada formulasi ini digunakan bahan aktif berupa ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.). Formulasi ekstrak untuk penghantaran melalui kulit terbatas karena adanya stratum korneum. Solusi dari permasalahan penetrasi tersebut ialah dengan memformulasikan ekstrak kulit manggis dalam sediaan transfersom. Transfersom dipilih karena sifatnya yang elastis sehingga dapat menyesuaikan bentuknya dan memperkecil ukurannya hingga 5-10 kali. Hal ini dapat mempermudah penetrasi ekstrak kulit manggis (Pawar *et al.*, 2016).

Ekstrak kulit manggis dibuat dengan dosis 4,05 mg/ml untuk manusia berdasarkan konversi dosis mencit ke manusia menggunakan rumus penghitungan dosis ekuivalen manusia (HED) (Shin *et al.*, 2010). Pada dosis ini dapat menghambat peningkatan serum IL-7, IL-10, IL-15, IL-17, dan MCP-1 sebagai sitokin pro-inflamasi dan hormon imunomodulator, yang biasanya digunakan sebagai penanda pada dermatitis atopik. Oleh karena itu, perlu

pengembangan formulasi ekstrak kulit manggis topikal dengan efek terapeutik yang lebih kuat dan bertahan lama. Studi menunjukkan ekstrak kulit manggis pada konsentrasi 5% memiliki penghambatan serum sitokin pro-inflamasi dan hormon imunomodulator pada kasus dermatitis atopik paling baik dibanding konsentrasi 0,5%, 1%, 2%, 3%, dan kombinasi pemberian sediaan topikal konsentrasi 2% dengan pemberian secara oral 60 mg pada mencit (Chang *et al.*, 2016).

Formulasi transfersom ekstrak kulit manggis menggunakan pembawa lipid yaitu lesitin kedelai. Lesitin kedelai merupakan lesitin berasal dari alam yang banyak digunakan dalam formulasi sediaan karena toksisitasnya yang rendah, harga yang terjangkau, dan ketersediaan yang berlimpah (Hoogvest & Wendel, 2014). Selain itu, pada pH netral fosfatidilkolin lesitin kedelai memiliki muatan negatif yang dapat meningkatkan stabilitas transfersom. Jumlah penyusun vesikel ditentukan berdasarkan jumlah bahan aktif. Ukuran vesikel dipengaruhi oleh rasio bahan aktif dan lesitin. Semakin banyak jumlah bahan aktif yang ditambahkan, maka ukuran vesikel transfersom dapat semakin besar. Pada jumlah lesitin yang sama dengan jumlah bahan aktif yang berbeda menghasilkan ukuran vesikel yang berbeda. Pada formulasi ini digunakan perbandingan bahan aktif dengan penyusun vesikel ialah 1:5 yang merupakan konsentrasi optimal (Zaafarany *et al.*, 2010).

Rasio lesitin dan surfaktan juga memengaruhi ukuran vesikel transfersom. Semakin tinggi konsentrasi surfaktan, maka ukuran vesikel semakin kecil. Konsentrasi yang dipilih ialah rasio lesitin dan surfaktan F1 (85:15), F2 (80:20), dan F3 (75:25). Pemilihan formula ini dimaksudkan untuk mengetahui konsentrasi surfaktan untuk memperoleh ukuran vesikel optimum dan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi surfaktan >20%. Pada formulasi transfersom, konsentrasi

surfaktan terhadap fosfolipid tetap dijaga $\leq 20\%$. Hal ini disebabkan karena formulasi transfersom dengan konsentrasi surfaktan terhadap fosfolipid $>20\%$ dapat meningkatkan ukuran vesikel dan menurunkan efisiensi penyerapan bahan aktif karena molekul surfaktan akan mulai membentuk misel dalam vesikel bilayer yang mengakibatkan terbentuknya pori dalam membran vesikel dan perubahan membran vesikel menjadi misel campuran. Misel campuran ini menurunkan kapasitas pembawa obat dan menurunkan permeasi kulit oleh karena strukturnya (Gupta *et al.*, 2012). Pembuatan transfersom ekstrak etanol kulit manggis dipilih tween 20 sebagai surfaktan atau aktivator tepi, berdasarkan penelitian pada pembuatan transfersom menggunakan ekstrak etanol 96% *Curcuma longa* dengan efisiensi penyerapan yang sama menggunakan tween 20 dan tween 80 menghasilkan jumlah kurkumin yang terdeposisi pada kulit lebih besar dengan penggunaan tween 20 (Saraf *et al.*, 2011). Hal ini juga dapat disebabkan ukuran vesikel yang lebih kecil pada penggunaan tween 20 menyebabkan penetrasi transfersom yang lebih banyak dan deposisi bahan aktif yang lebih tinggi.

Pelarut yang dapat digunakan pada pembuatan transfersom ialah kloroform. Kloroform banyak digunakan pada metode lapis tipis karena sifatnya yang sangat volatil, tidak mudah terbakar, tidak membentuk campuran mudah meledak pada suhu dan tekanan atmosfer, dapat dicampur dengan banyak pelarut organik lain, dan dalam bentuk gas terkonsentrasi akan cenderung mengendap di dasar sebelum menyebar (Naeem, 2015). Pelarutan lipid dalam pelarut organik menggunakan perbandingan 10-20 mg lipid/1 ml pelarut organik. Setelah lipid terlarut sempurna, pelarut organik dihilangkan untuk menghasilkan film lipid (Dua *et al.*, 2012). Kloroform memiliki titik didih 61°C , sedangkan pada formulasi liposom, preparasi dilakukan di atas suhu transisi lipid agar memastikan fosfolipid

terlarut seluruhnya dalam media suspensi secara homogen dan mempunyai fleksibilitas yang cukup untuk menyesuaikan strukturnya menjadi vesikel lipid. Suhu yang direkomendasikan ialah kurang lebih 10°C di atas suhu transisi lipid, sehingga sesuai dengan titik didih kloroform karena suhu transisi lesitin kedelai ialah 52°C (Mozafari, 2010).

Media hidrasi yang digunakan ialah PBS pH 7,4. Nilai pH ini dipilih karena fosfatidilkolin yang digunakan memiliki pH pada kisaran pH netral atau sekitar 7, dan menghasilkan muatan negatif yang meningkatkan stabilitas transfersom. Selain itu, pH tersebut sesuai untuk penyangga biologis yaitu pada rentang 6,0 – 8,0. Selain itu, sistem buffer fosfat dan bikarbonat paling dominan dalam sistem biologis. Penyangga fosfat mempunyai pK_a 6,86. Oleh sebab itu, larutan penyangga fosfat efektif pada rentang pH 6,4 sampai 7,4. Larutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) banyak digunakan karena sifatnya yang isotonis dan tidak bersifat toksik (EMD, 2012).

4. 8. 3 Optimasi Formula Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Pada penelitian ini optimasi transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dilakukan ekstraksi kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) menggunakan etanol 96%, kemudian dilakukan identifikasi senyawa fitokimia polifenol untuk menentukan kandungan xanton ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) secara kualitatif. Selanjutnya, dibuat transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) sesuai formula yang diinginkan. Evaluasi transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) meliputi organoleptis, pH, ukuran vesikel, distribusi ukuran partikel, uji zeta potensial, dan uji stabilitas (yang meliputi organoleptis, pH, dan ukuran vesikel).

4. 8. 4 Pembuatan Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Sebanyak 100 g serbuk simplisia kulit buah manggis ditimbang kemudian dimaserasi dengan 750 ml etanol pada suhu kamar selama 5 hari, lalu disaring. Ampas diremaserasi dengan menggunakan 150 ml etanol pada suhu kamar pada suhu kamar selama dua hari, lalu disaring. Ekstrak yang didapat selanjutnya digabungkan dan disaring menggunakan kertas saring, kemudian pelarut dihilangkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* pada suhu 40°C. Ekstrak yang diperoleh diuapkan kembali dengan oven pada suhu 40°C untuk memperoleh ekstrak kental (Dewi *et al.*, 2013).

4. 8. 5 Identifikasi Fitokimia Golongan Polifenol Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Identifikasi senyawa fitokimia golongan polifenol menggunakan campuran ekstrak kulit manggis sebanyak 500 mg dengan 10 ml air suling yang telah disaring. Kemudian ditambahkan larutan FeCl₃ 1% tetes demi tetes. Adanya endapan berwarna biru kehitaman, hijau, atau hijau kehitaman menunjukkan bahwa ekstrak mengandung polifenol (Asultan *et al.*, 2017).

4. 8. 6 Pembuatan Larutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS)

Larutan *phosphate buffer saline* dibuat dengan 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 10 mM Na₂HPO₄, dan 1,76 mM KH₂PO₄ yang dilarutkan dalam aquadest sebanyak 1 liter (EMD, 2012).

4. 8. 7 Pembuatan Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Pembuatan transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) menggunakan metode evaporasi dengan *rotary evaporator*. Metode ini dipilih karena efisiensi penyerapan yang tinggi (Pawar *et al.*, 2016). Lesitin dan tween 20

dilarutkan dalam kloroform, kemudian dimasukkan ke dalam labu alas bulat. Dilakukan evaporasi pada suhu $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ (diatas suhu transisi lipid) pada kecepatan 150 rpm sampai kloroform menguap menggunakan *rotary evaporator* dan pompa vakum. Akan terbentuk lapisan film. Lapisan film didiamkan sampai 24 jam pada suhu ruang ($<30^{\circ}\text{C}$). Kemudian lapisan film ditambahkan larutan PBS pH 7,4 yang bercampur dengan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dalam labu alas bulat hingga lapisan film terlepas seluruhnya. Kemudian, dipindahkan ke dalam gelas beaker dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 1 jam dengan kecepatan 250 rpm hingga homogen. Vesikel yang dihasilkan dibiarkan mengembang selama 2 jam pada suhu ruang. Transfersom selanjutnya dihomogenkan kembali dan diperkecil ukuran vesikelnya menggunakan ultraturrax dengan kecepatan 10.000 rpm selama 20 menit, dan diikuti dengan 30 menit sonikasi menggunakan sonikasi ultrasonik untuk menurunkan volume. Dilakukan evaluasi transfersom meliputi organoleptis, pH, ukuran vesikel, distribusi ukuran vesikel, uji zeta potensial dan uji stabilitas. Pembuatan transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) seperti pada **Gambar 4.2**.

Lesitin dan Tween 20 sesuai F1, F2, dan F3

- Dimasukkan ke dalam alas bulat dan dilarutkan dengan kloroform.
- Dilakukan evaporasi pada suhu $60 \pm 2^\circ\text{C}$ (diatas suhu transisi lipid) pada kecepatan 150 rpm sampai kloroform menguap menggunakan *rotary evaporator* dan pompa vakum.

Lapisan film

- Didiamkan selama 24 jam pada suhu ruang ($<30^\circ\text{C}$).
- Kemudian lapisan film ditambahkan larutan PBS pH 7,4 yang bercampur dengan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dalam labu alas bulat hingga lapisan film terlepas seluruhnya.
- Dipindahkan ke dalam gelas beaker dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 1 jam dengan kecepatan 250 rpm hingga homogen..
- Vesikel yang dihasilkan didiamkan selama 2 jam pada suhu ruang.
- Transfersom selanjutnya dihomogenkan kembali dan diperkecil ukuran vesikelnya menggunakan ultraturrax dengan kecepatan 10.000 rpm selama 20 menit.
- Disonikasi selama 30 menit menggunakan sonikator ultrasonik.
- Dilakukan evaluasi transfersom meliputi organoleptis, pH, ukuran vesikel, distribusi ukuran partikel, zeta potensial, dan stabilitas.

Hasil

Gambar 4. 2 Kerangka Pembuatan Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

4. 8. 8 Evaluasi Transfersom

4. 8. 8. 1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan untuk melihat penampakan fisik dari warna, kejernihan, dan bentuk. Pengujian ini dapat dilakukan dengan pengamatan visual secara langsung.

4. 8. 8. 2 Uji pH

Pengukuran pH dilakukan sebanyak 3 kali replikasi pada formula kontrol dan ketiga formula. Pengukuran dapat dilakukan dengan menggunakan pH meter HM-30R. Nilai pH yang diinginkan untuk transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) ialah berada pada rentang pH 6.0 – 8.0.

4. 8. 8. 3 Uji Ukuran Vesikel dan Distribusi Ukuran Partikel

Karakterisasi ukuran vesikel ditentukan menggunakan *Particle Size Analyzer* Cilas (PSA) untuk mengukur diameter vesikel dan distribusi ukuran. Distribusi ukuran atau biasa disebut polydispersity index (PDI) mencerminkan homogenitas dari sampel, dan bernilai dari 0,0 sampai 1,0. Apabila nilai PDI semakin mendekati nol (0), maka lebih baik (Qushawy et al., 2018). Spesifikasi ukuran vesikel yang diinginkan dalam pembuatan transfersom ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) ialah 10 – 600 nm, dengan spesifikasi PDI $\leq 0,3$.

4. 8. 8. 4 Uji Zeta Potensial

Muatan permukaan dan densitas muatan dapat ditentukan menggunakan zetasizer (Pawar dkk., 2016). Nilai zeta potensial yang baik ialah kurang dari -30 mV atau lebih dari +30 mV, karena zeta potensial antara -30 mV sampai +30 mV memiliki kecenderungan untuk menggumpal (Garg et al., 2017).

4. 8. 8. 5 Uji Stabilitas

Pengujian stabilitas menggunakan suhu penyimpanan. Transfersom disimpan dalam suhu lemari es (*refrigerator*), sekitar 2 – 8 °C selama 30 hari. Apabila tidak terjadi perubahan signifikan, maka produk stabil (Duangjit *et al.*, 2011).

4. 8. 8. 6 Kebutuhan Volume Evaluasi

Tabel 4. 2 Kebutuhan Volume Evaluasi Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

No.	Evaluasi	Kebutuhan Volume
1.	Organoleptis	0 ml
2.	pH	Minimal 25 ml (volume sampel tidak berkurang)
3.	Uji ukuran vesikel dan distribusi ukuran partikel	3 ml
4.	Uji pengukuran zeta potensial	2 ml
5.	Uji stabilitas	
	- Organoleptis	0 ml
	- pH	Minimal 25 ml (volume sampel tidak berkurang)
	- Uji ukuran vesikel dan distribusi ukuran partikel	3 ml
	Total	58 ml

4. 9 Analisis Data

4. 9. 1 Analisa Deskriptif

Analisis deskriptif menggunakan metodologi sensorik yang memberikan deskripsi kata kuantitatif dari produk berdasarkan persepsi dari sekelompok subyek yang memenuhi syarat. Metode sensorik mempertimbangkan sensasi yang dirasakan, seperti visual, perasa, penciuman dari produk. Evaluasi dapat berupa aroma atau tekstur juga. Pada penelitian ini, metode sensorik dilakukan untuk menguji organoleptis dari transfersom ekstrak kulit manggis melalui penglihatan, dan tekstur (Stone & Sidel, 2003).

4. 9. 2 Analisa Statistik

4. 9. 2. 1 Uji Normalitas

Pengujian distribusi normalitas sampel dilakukan untuk mengetahui bahwa sampel akan tetap berdistribusi normal meskipun sampel diplot ulang atau dilakukan pengujian berkali-kali. Tes yang paling sering digunakan untuk uji normalitas ialah Kolmogorov-Smirnov atau tes Shapiro-Wilk. Jika nilai signifikansi (*p-value*) kurang (<) dari 0,05, maka data tidak normal. Sedangkan, apabila nilai signifikansi (*p-value*) lebih (>) dari 0,05, maka data normal (Mordkoff, 2016).

4. 9. 2. 2 Uji Homogenitas

Asumsi ragam homogenitas menetapkan bahwa populasi yang diuji memiliki varian yang sama. Pengujian ragam homogenitas biasanya menggunakan tes Levene karena lebih sensitif. Tes Levene menguji variasi grup berbeda secara statistik atau tidak. Nilai probabilitas atau signifikansi yang digunakan ialah 0,05. Apabila tes Levene menunjukkan signifikansi kurang (<) dari 0,05, maka variasinya berbeda secara signifikan, sedangkan apabila signifikansi lebih (>) dari 0,05 maka variasinya tidak berbeda secara signifikan atau dapat dikatakan homogen. Pengujian ragam homogenitas *Levene's test* dapat berlaku pada sampel yang bersifat bebas, dan populasi berdistribusi normal (Starkweather, 2010).

4. 9. 2. 3 One Way ANOVA

Uji One Way ANOVA dilakukan untuk membandingkan rata-rata pengaruh perlakuan dari percobaan yang menggunakan satu faktor dengan tiga atau lebih kelompok. Data yang digunakan yaitu data hasil uji ukuran vesikel yang merupakan jenis hipotesis komparatif karena data yang diperoleh akan dilakukan analisis perbandingan atau hubungan. Analisis data dapat menggunakan uji One

Way ANOVA karena jenis data yang diperoleh yaitu ukuran vesikel dari tiga kelompok formula rasio lesitin dan tween 20 yang berbeda, yaitu F1 (85:15), F2 (80:20), dan F3 (75:25). Uji One Way ANOVA digunakan dengan asumsi bahwa data ukuran vesikel berdistribusi normal dan residual memiliki ragam homogen. Jika signifikan yang didapatkan kurang dari 0,05 ($p < 0,05$), maka H_0 ditolak, yang berarti terdapat setidaknya satu sampel yang berbeda dari sampel yang lain. Jika syarat uji parametrik tidak terpenuhi, maka dilakukan uji non parametrik. Pada uji non parametrik, uji One Way ANOVA dapat diganti dengan uji Kruskal-Wallis.

4. 9. 2. 4 Uji Kruskal-Wallis

Uji Kruskal-Wallis merupakan uji statistika non parametrik untuk menguji hipotesis awal bahwa beberapa sampel berasal dari populasi yang sama/identik. Pada uji ini tidak lagi memerhatikan apakah data memiliki distribusi yang normal dan ragam homogen. Dengan interpretasi jika signifikan yang didapatkan lebih dari 0,05 ($p > 0,05$), maka H_1 ditolak dan H_0 diterima.

4. 9. 2. 5 Uji Post-Hoc

Tes post-hoc dirancang untuk memperoleh data signifikan dari tiga atau lebih sampel dengan adanya pengamatan tambahan pada sampel yang diperlukan untuk memberikan informasi spesifik tentang sampel. Tes post-hoc dilakukan apabila ANOVA telah dilakukan untuk menentukan kelompok mana yang berbeda satu sama lain. Jika H_0 gagal ditolak, maka tidak ada perbedaan yang ditemukan. Uji post-hoc Tukey (atau yang biasa disebut HSD untuk *Honest Significant Difference*) dapat dikatakan signifikan apabila nilai signifikansi kurang dari 0,05 ($p < 0,05$). Pada penelitian ini akan diketahui apakah ukuran vesikel yang terbentuk dari formula F1 (85:15), F2 (80:20), dan F3 (75:25) memiliki perbedaan yang signifikan (Holm, 2013).

4. 9. 2. 6 Uji Korelasi Pearson

Korelasi adalah metode statistik untuk mengetahui hubungan linear yang mungkin antara dua variable yang berkelanjutan. Sampel data yang digunakan merupakan data kuantitatif, dan berdistribusi normal. Korelasi sampel ditunjukkan dengan nilai -1 hingga +1. Nilai -1 menunjukkan adanya hubungan berlawanan, nilai 0 menunjukkan tidak adanya korelasi, sedangkan nilai +1 menunjukkan adanya hubungan yang linear (Mukaka, 2012).

4. 9. 2. 7 Uji T-Berpasangan (*Paired t-test*)

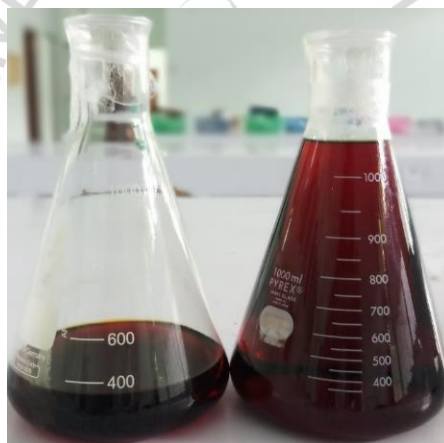
Uji T-Berpasangan (*paired t-test*) digunakan ketika satu variabel pengukuran dan dua sampel. Salah satu variabel nominal hanya memiliki dua nilai, sehingga akan terdapat beberapa pasang pengamatan. Desain paling umum adalah satu sampel sebagai kontrol, dan sampel lain diamati sebelum dan sesudah suatu perlakuan tertentu. Uji T-Berpasangan mengasumsikan bahwa perbedaan antara pasangan berdistribusi normal. Nilai signifikansi ialah 0,05 (McDonald, 2014).

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA

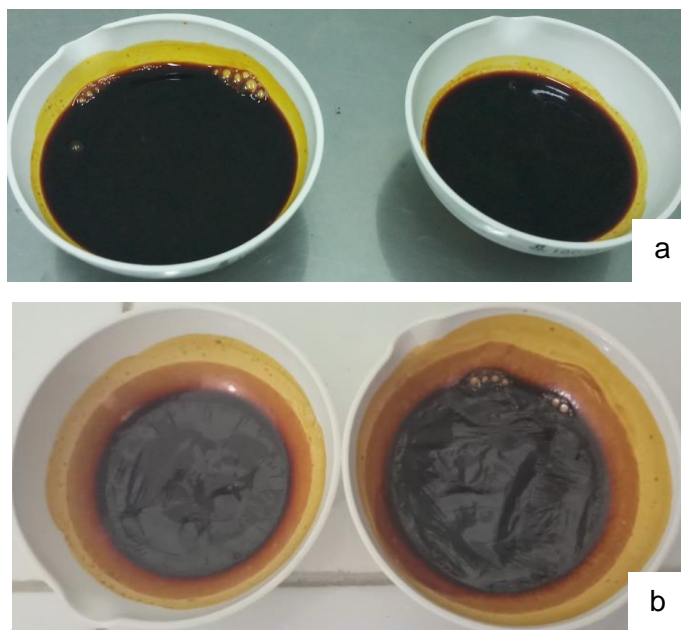
5.1 Pembuatan Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Pada penelitian ini dilakukan ekstraksi kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan metode maserasi menggunakan 200 g simplisia kulit manggis dan etanol 96%. Maserasi dilakukan sebanyak 2 tahap, yaitu maserasi pertama didiamkan selama 5 hari menggunakan etanol 96% sebanyak 1,5 L, kemudian ampas hasil maserasi pertama ditambahkan etanol 96% sebanyak 300 ml dan didiamkan selama 2 hari. Setelah disaring, didapatkan larutan ekstrak berwarna coklat tua seperti ditunjukkan pada **Gambar 5.1**.



Gambar 5.1 Larutan Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

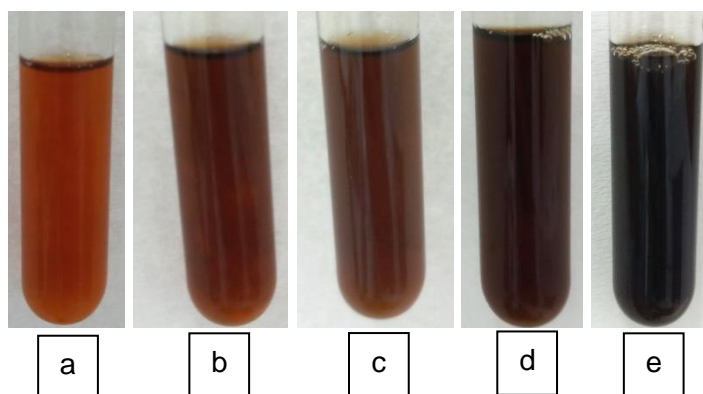
Larutan ekstrak kemudian diuapkan dengan rotary evaporator kurang lebih 3 jam sampai pelarut menguap seluruhnya dan dikeringkan di dalam oven pada suhu 40°C selama kurang lebih 5 kali 24 jam hingga didapatkan ekstrak kental dengan massa konstan. Hasil ekstrak yang telah diuapkan dan ekstrak kental seperti tampak pada **Gambar 5.2**. Ekstrak kental ditimbang untuk mengetahui % rendemen ekstrak. Hasil % rendemen ekstrak kental sebesar 9,999 %b/b.



Gambar 5. 2 (a) Larutan Ekstrak Kulit Manggis Setelah diuapkan; (b) Ekstrak Kental Kulit Manggis

5. 2 Identifikasi Fitokimia Golongan Polifenol Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Identifikasi senyawa polifenol pada ekstrak kulit manggis menggunakan larutan FeCl_3 1% yang diteteskan ke dalam ekstrak kulit manggis yang dilarutkan dalam air suling. Pereaksi FeCl_3 ditambahkan tetes demi tetes hingga menunjukkan perubahan warna hijau kehitaman atau biru kehitaman yang menunjukkan adanya senyawa polifenol dalam ekstrak. Hasil penambahan pereaksi FeCl_3 ke dalam ekstrak kulit manggis menunjukkan perubahan warna semakin hijau kehitaman setelah penambahan pereaksi FeCl_3 sebanyak 3 tetes, 5 tetes, 10 tetes, dan 12 tetes. Setelah penambahan pereaksi FeCl_3 sebanyak 12 tetes, tampak perubahan warna menjadi hijau kehitaman. Perubahan warna seperti pada **Gambar 5.3**.

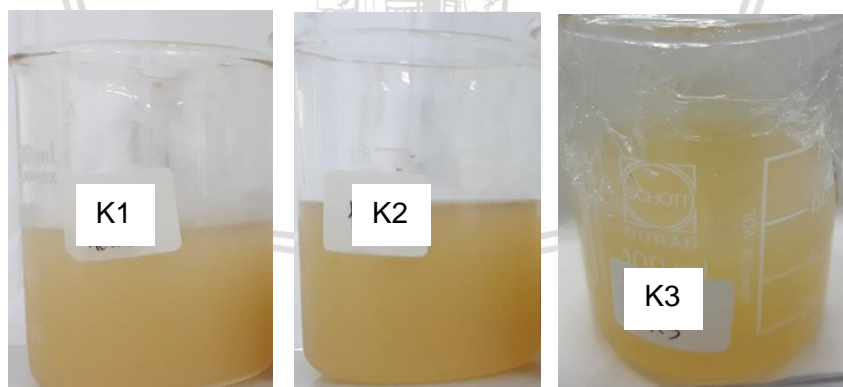


Gambar 5. 3 Hasil perubahan warna ekstrak kulit manggis setelah penambahan FeCl_3 sebanyak (a) 0 tetes; (b) 3 tetes; (c) 5 tetes; (d) 10 tetes; dan (e) 12 tetes.

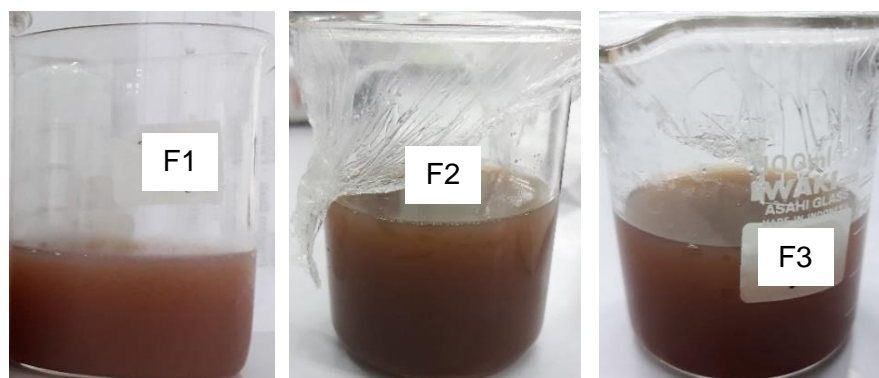
5.3 Hasil Pembuatan Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Pada penelitian ini, transfersom ekstrak kulit manggis dibuat sebanyak 3 formula dengan masing-masing dan 1 formula kontrol, dengan perbandingan lesitin dan tween 20 yang berbeda untuk F1 (85:15), F2 (80:20), dan F3 (75:25). Pembuatan transfersom ekstrak kulit manggis menggunakan metode evaporasi dengan rotary evaporator dan pompa vakum. Tahapan pembuatan transfersom meliputi pembuatan lapisan film lipid, hidrasi lapisan film, dan pengecilan ukuran vesikel. Pembuatan lapisan film yaitu dengan melarutkan lesitin dan tween 20 ke dalam kloroform, kemudian kloroform diuapkan menggunakan rotary evaporator dan pompa vakum pada kecepatan 150 rpm dan suhu 60°C selama 30 menit hingga terbentuk lapisan film yang selanjutnya didiamkan selama 24 jam di dalam labu alas bulat untuk menghilangkan pelarut tersisa. Setelah didiamkan 24 jam, lapisan film dihidrasi di dalam labu alas bulat hingga lapisan film terlepas seluruhnya, kemudian dipindahkan ke dalam gelas beker dan diaduk dengan *magnetic stirrer* pada kecepatan 250 rpm selama 1 jam. Hidrasi lapisan film menggunakan larutan PBS pH 7,4 sebanyak 60 ml untuk formula kontrol,

sedangkan untuk formula F1, F2, dan F3 dihidrasi dengan ekstrak kulit manggis yang dilarutkan dalam PBS pH 7,4 sebanyak 60 ml. Setelah dihidrasi, transfersom homogen menghasilkan warna kuning keruh untuk kontrol dan coklat keruh untuk formula F1, F2, dan F3. Transfersom didiamkan selama 2 jam. Setelah didiamkan, transfersom menjadi agak kental dan terdapat sedikit lapisan lemak di bagian permukaan. Selanjutnya, dilakukan pengecilan ukuran vesikel dengan pengadukan menggunakan ultraturrax pada kecepatan 10.000 rpm selama 20 menit dan sonikasi selama 30 menit. Setelah homogenasi dengan ultraturrax, transfersom berwarna coklat dan menjadi agak jernih, tidak terdapat lapisan lemak di bagian permukaannya, namun terdapat busa di bagian permukaan. Transfersom menjadi lebih cair setelah homogenasi. Hasil sonikasi transfersom menghilangkan busa di bagian permukaan dengan warna transfersom sama seperti setelah homogenasi dengan ultraturrax, yaitu coklat agak jernih. Hasil pembuatan transfersom seperti tampak pada **Gambar 5.4**, dan **Gambar 5.5**.



Gambar 5. 4 Hasil Pembuatan Kelompok Kontrol Transfersom Ekstrak Kulit Manggis



Gambar 5. 5 Hasil Pembuatan Kelompok Formula Transfersom Ekstrak Kulit Manggis

Transfersom diuji pH, ukuran vesikel, distribusi ukuran vesikel, dan muatan zeta potensial. Penyimpanan transfersom menggunakan botol gelap tertutup rapat di dalam lemari es suhu 2 – 8°C selama 30 hari untuk diuji stabilitas penyimpanan.

5. 4 Hasil Pengamatan Organoleptis

Pengamatan organoleptis transfersom meliputi warna, kejernihan, dan konsistensi. Pengamatan warna, kejernihan dan bentuk. Hasil pengamatan organoleptis seperti pada **Tabel 5.1**.

Tabel 5. 1 Hasil Pengamatan Organoleptis Transfersom Ekstrak Kulit Manggis

Formula (Lesitin:Tween 20)	Warna	Kejernihan	Bentuk
K1 (85:15)	Kuning	Sedikit jernih	Cair
K2 (80:20)	Kuning	Sedikit jernih	Cair
K3 (75:25)	Kuning muda	Sedikit jernih	Cair
F1 (85:15)	Coklat	Keruh	Cair
F2 (80:20)	Coklat tua	Sedikit jernih	Cair
F3 (75:25)	Coklat tua	Sedikit jernih	Cair

Hasil pengamatan organoleptis secara visual seperti pada **Gambar 5.4**, dan **Gambar 5.5**. Berdasarkan pengamatan organoleptis, warna dari formula kontrol semakin pudar. Sampel K1 dan K2 memiliki warna kuning, dan K3 memiliki warna kuning muda. Tingkat kejernihan dan bentuk dari kelompok kontrol tidak memiliki perbedaan. Kemudian untuk kelompok formula, F1 memiliki warna coklat,

sedangkan untuk F2 dan F3 memiliki warna coklat lebih tua. Sampel F2 dan F3 lebih jernih dibanding sampel F1. Bentuk dari sampel F1, F2 dan F3 tidak memiliki perbedaan, yaitu berbentuk cair.

5.5 Hasil Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan untuk mengetahui tingkat keasaman sampel. Tingkat keasaman pH diukur awal dan akhir setelah uji stabilitas penyimpanan selama 30 hari. Hasil pengukuran pH tercantum pada **Tabel 5.2**.

Tabel 5.2 Hasil Pengukuran pH Transfersom Ekstrak Kulit Manggis

Formula	Spesifikasi	Nilai pH (Rata-rata \pm SD)		
		1 (85:15)	2 (80:20)	3 (75:25)
Kontrol	6,0 – 8,0	6,917 \pm 0,005	6,918 \pm 0,008	7,027 \pm 0,001
Formula		6,653 \pm 0,004	6,682 \pm 0,006	6,853 \pm 0,005

Hasil pengukuran menunjukkan seluruh sampel berada dalam rentang yang diinginkan. Nilai pH kelompok kontrol lebih tinggi dibanding nilai pH kelompok formula. Nilai pH tertinggi pada kelompok kontrol ialah K3 dengan rata-rata pH 7,027 \pm 0,001, dan terendah ialah K1 dengan rata-rata pH 6,917 \pm 0,005. Sedangkan pada kelompok formula, nilai pH tertinggi juga pada formula F3 dengan rata-rata pH 6,853 \pm 0,005, dan terendah ialah F1 dengan rata-rata pH 6,653 \pm 0,004. Hal ini berarti pada kelompok kontrol dan formula memiliki pola yang sama, yaitu nilai pH meningkat dari sampel K1, K2 dan K3, begitu juga pada kelompok formula dari F1, F2, dan F3. Nilai pH keseluruhan tertinggi ialah sampel K3 dan terendah ialah sampel F1.

5.6 Hasil Pengukuran Diameter Vesikel dan Distribusi Ukuran Partikel

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh rasio lesitin dan tween 20 pada sampel transfersom ekstrak kulit manggis. Pengukuran diameter vesikel

transfersom menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) Nano Malvern Zetasizer. Pengukuran ini juga untuk mengetahui distribusi ukuran vesikel pada sampel transfersom. Hasil pengukuran diameter vesikel transfersom ekstrak kulit manggis tercantum pada **Tabel 5.3**, sedangkan untuk hasil distribusi ukuran partikel tercantum pada **Tabel 5.4**.

Tabel 5. 3 Hasil Pengukuran Diameter Vesikel Transfersom Ekstrak Kulit Manggis

Formula	Spesifikasi	Ukuran Vesikel (Rata-rata \pm SD) (nm)		
		1 (85:15)	2 (80:20)	3 (75:25)
Kontrol	10 – 600 nm	75,77 \pm 0,985	68,80 \pm 0,184	70,67 \pm 0,665
Formula		95,46 \pm 0,182	79,05 \pm 0,737	78,98 \pm 0,458

Tabel 5. 4 Hasil Pengukuran Distribusi Ukuran Partikel Transfersom Ekstrak Kulit Manggis

Formula	Spesifikasi	PDI (Rata-rata \pm SD)		
		1 (85:15)	2 (80:20)	3 (75:25)
Kontrol	$\leq 0,3$	0,332 \pm 0,035	0,370 \pm 0,008	0,425 \pm 0,021
Formula		0,226 \pm 0,003	0,415 \pm 0,005	0,549 \pm 0,085

Berdasarkan pengukuran diameter vesikel, seluruh sampel berada dalam spesifikasi, yaitu 10 – 600 nm. Ukuran vesikel terkecil pada kelompok kontrol ialah K2 dengan rata-rata 68,80 \pm 0,184 nm, dan ukuran terbesar ialah K1 dengan rata-rata 75,77 \pm 0,985 nm. Sedangkan, ukuran terkecil pada kelompok formula ialah F3 dengan rata-rata 78,98 \pm 0,458 nm, dan terbesar ialah F1 dengan rata-rata 9546 \pm 0,182 nm. Ukuran vesikel pada kelompok kontrol secara berurutan dari yang terkecil ialah K2, K3 dan K1. Pada kelompok formula, ukuran vesikel secara berurutan dari yang terkecil ialah F3, F2, dan F1. Secara keseluruhan, ukuran vesikel kontrol lebih kecil dibanding kelompok formula.

Nilai PDI menunjukkan homogenitas sampel. Berdasarkan hasil pengukuran nilai PDI, hanya sampel F1 yang memenuhi spesifikasi. Nilai PDI terkecil ialah F1 dengan rata-rata 0,226 \pm 0,003, dan terbesar ialah F3 dengan rata-rata 0,549 \pm 0,085. Nilai PDI pada kelompok kontrol terkecil ialah K1 dengan

rata-rata $0,332 \pm 0,035$, dan terbesar ialah K3 dengan rata-rata $0,425 \pm 0,021$. Sedangkan pada kelompok formula, nilai PDI terkecil ialah F1 dengan rata-rata $0,226 \pm 0,003$, dan terbesar ialah F3 dengan rata-rata $0,549 \pm 0,085$. Nilai PDI pada kontrol dan formula memiliki pola meningkat dari K1, K2, dan K3, begitu juga pada F1, F2, dan F3.

5.7 Hasil Pengukuran Zeta Potensial

Muatan zeta potensial merupakan muatan elektrostatik permukaan partikel yang dapat digunakan untuk memprediksi stabilitas dari transersom ekstrak kulit manggis. Hasil pengukuran muatan zeta potensial tercantum pada **Tabel 5.5**.

Tabel 5.5 Hasil Pengukuran Zeta Potensial Transersom Ekstrak Kulit Manggis

Formula	Spesifikasi	Zeta Potensial (Rata-rata \pm SD) (mV)		
		1 (85:15)	2 (80:20)	3 (75:25)
Kontrol	$\geq \pm 30$ mV	$-35,4 \pm 0,985$	$-35,2 \pm 0,681$	$-34,5 \pm 0,907$
Formula		$-52,9 \pm 1,973$	$-40,2 \pm 0,954$	$-31,4 \pm 0,436$

Berdasarkan hasil pengukuran muatan zeta potensial, seluruh sampel memiliki nilai lebih besar daripada -30 mV. Muatan zeta potensial terkecil ialah F3 dengan rata-rata $-31,6 \pm 0,436$ mV, dan terbesar ialah F1 dengan rata-rata $-52,9 \pm 1,973$ mV. Pada kelompok kontrol, muatan terkecil ialah K3 dengan rata-rata $34,5 \pm 0,907$ mV, dan terbesar ialah K1 dengan rata-rata $35,4 \pm 0,985$ mV. Sedangkan pada kelompok formula, muatan zeta potensial terkecil ialah F3 dengan rata-rata $-31,4 \pm 0,907$ mV, dan terbesar ialah F1 dengan rata-rata $-51,9 \pm 1,973$ mV. Muatan zeta potensial menunjukkan pola menurun dari K1, K2, dan K3, begitu juga pada F1, F2, dan F3

5.8 Analisa Statistik Ukuran Vesikel

Data pengukuran diameter vesikel transersom ekstrak kulit manggis yang didapatkan kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan perangkat lunak SPSS 22. Analisis statistik yang akan dilakukan ialah One Way ANOVA, post hoc

Tukey, uji T-berpasangan antara kontrol dengan formula, serta uji korelasi Pearson. Sebelum uji One Way ANOVA, dilakukan uji normalitas dengan Shapiro Wilk test karena jumlah data kurang dari 50. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi dari data sampel berasal dari populasi yang normal atau tidak. Uji normalitas merupakan syarat dapat dilakukannya uji parametrik. Kriteria data normalitas diterima atau distribusi data normal apabila nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p > 0,05$). Normalitas data ukuran vesikel pada penelitian ini memiliki signifikansi lebih dari 0,05 yang berarti data berdistribusi normal, dengan nilai signifikansi secara berurutan untuk K1, K2, K3, F1, F2, dan F3 ialah 0,223, 0,578, 0,332, 0,478, 0,091, dan 0,771. Apabila data berdistribusi normal, maka dapat dilanjutkan uji homogenitas menggunakan uji Levene Statistic yang bertujuan untuk mengetahui varian data homogen atau tidak. Kriteria pengujian dapat diterima apabila nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 ($p > 0,05$), sehingga dapat dikatakan varian data homogen dan dapat melanjutkan uji One Way ANOVA. Pengujian homogenitas untuk data ukuran vesikel pada kelompok kontrol menunjukkan nilai signifikansi 0,060, dan homogenitas ukuran vesikel kelompok formula ialah 0,097, sehingga data ukuran partikel kontrol dan formula memiliki varian data homogen karena memiliki nilai signifikansi lebih dari 0,05. Uji normalitas dan uji homogenitas pada penelitian ini memenuhi kriteria uji parametrik, sehingga analisis statistik dapat dilanjutkan dengan metode One Way ANOVA untuk menentukan pengaruh perbedaan rasio lesitin dan tween 20 terhadap ukuran vesikel transfersom ekstrak kulit manggis secara statistika. Kriteria pengujian dapat diterima bila nilai signifikansi kurang dari 0,05 ($p < 0,05$), yang berarti terdapat setidaknya satu sampel yang berbeda dari sampel yang lain. Hasil pengujian One Way ANOVA pada ukuran vesikel kontrol dan formula

memiliki nilai signifikansi yang sama, yaitu 0,000, yang berarti hipotesis dapat diterima.

Pengujian selanjutnya yaitu uji post hoc dengan metode Tukey HSD untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara makna. Kelompok data yang berbeda makna yaitu kelompok yang memiliki nilai signifikansi kurang dari 0,05 ($p < 0,05$). Hasil pengujian menunjukkan bahwa data antar kelompok kontrol memiliki perbedaan yang bermakna. Hasil pengujian pada kelompok formula menunjukkan perbedaan antara F1 dan F2, serta F1 dan F3 bermakna, dengan nilai signifikansi 0,000, sedangkan F2 dan F3 tidak bermakna dengan nilai signifikansi 0,983.

Perlakuan kontrol dan penambahan ekstrak kulit manggis pada kelompok formula perlu diuji perbedaannya dengan uji T-Berpasangan untuk mengetahui adanya pengaruh penambahan ekstrak pada formula. Syarat pengujian ialah apabila distribusi data normal. Pada pengujian normalitas uji T-Berpasangan kelompok kontrol dan formula didapatkan nilai signifikansi lebih dari 0,05, yang berarti distribusi data normal, dengan nilai K1-F1 0,535, K2-F2 0,188, dan K3-F3 0,984. Selanjutnya dilakukan pengujian T-Berpasangan. Kriteria pengujian dapat diterima apabila nilai signifikansi kurang dari 0,05 yang berarti bermakna atau signifikan. Hasil pengujian T-Berpasangan antara K1-F1 ialah 0,001, K2-F2 ialah 0,003, dan K3-F3 ialah 0,003, sehingga dapat dikatakan bila penambahan ekstrak kulit manggis dalam formula transfersom dapat memengaruhi ukuran vesikel transfersom secara bermakna.

Pengujian selanjutnya ialah uji korelasi Pearson. Pengujian ini dapat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variasi formula dengan ukuran vesikel. Kriteria pengujian ini dapat diterima apabila nilai signifikansi kurang dari

0,05, yang berarti terdapat setidaknya satu sampel yang berbeda dari yang lain atau hipotesis dapat diterima. Interpretasi hubungan dapat diketahui dari nilai korelasi pearson. Kriteria pengujian dapat diterima apabila nilai korelasi pearson lebih besar dari 0,05, yang berarti terdapat hubungan. Nilai positif menunjukkan hubungan linear, sedangkan nilai negatif menunjukkan hubungan yang berlawanan. Pada pengujian ini didapatkan nilai signifikansi untuk kontrol sebesar 0,038 dan formula sebesar 0,002. Sedangkan untuk korelasi pearson kelompok kontrol ialah -0,694 dan kelompok formula -0,867. Berdasarkan data tersebut dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan berlawanan antara variasi rasio lesitin dan tween 20 pada kelompok kontrol dan formula terhadap ukuran vesikel, yaitu apabila konsentrasi tween 20 meningkat dan konsentrasi lesitin menurun, ukuran vesikel akan menurun.

5. 9 Hasil Pengujian Stabilitas

5. 9. 1 Hasil Pengamatan Stabilitas Organoleptis

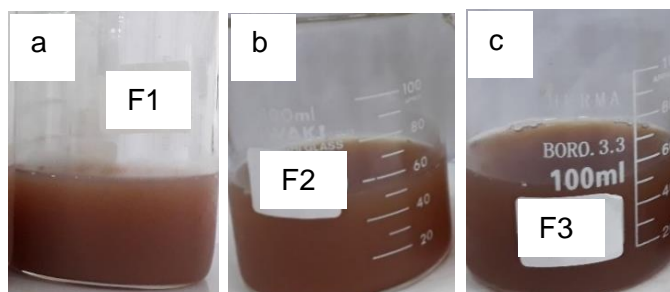
Pengujian stabilitas dilakukan selama 30 hari. Sampel disimpan dalam wadah gelap tertutup rapat dengan suhu penyimpanan 4 – 8°C. Hasil pengamatan organoleptis setelah uji stabilitas tercantum pada **Tabel 5.6**.

Tabel 5. 6 Hasil Pengamatan Organoleptis Transfersom Ekstrak Kulit Manggis

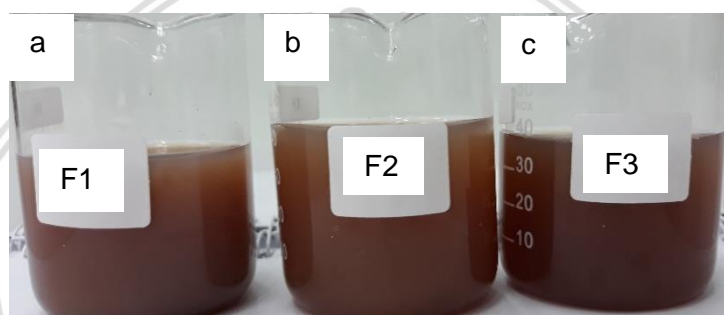
Parameter	F1 (85:15)		F2 (80:20)		F3 (75:25)	
	Hari ke-0	Hari ke-30	Hari ke-0	Hari ke-30	Hari ke-0	Hari ke-30
Warna	Coklat	Coklat	Coklat tua	Coklat tua	Coklat tua	Coklat tua
Kejernihan	Keruh	Keruh	Sedikit jernih	Sedikit jernih	Sedikit jernih	Sedikit jernih
Bentuk	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair	Cair

Hasil pengamatan organoleptis formula F1, F2, dan F3 menunjukkan warna, kejernihan, dan bentuk dari sampel tidak ada perubahan dari hari ke-0

sampai hari ke-30. Transfersom ekstrak kulit manggis F1, F2, dan F3 pada hari ke-0 seperti **Gambar 5.5**, dan pada hari ke-30 seperti **Gambar 5.6**.



Gambar 5. 6 Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (a) F1, (b) F2, dan (c) F3 pada hari ke-0



Gambar 5. 7 Transfersom Ekstrak Kulit Manggis (a) F1, (b) F2, dan (c) F3 pada hari ke-30

5. 9. 2 Hasil Pengukuran Stabilitas pH

Pengukuran pH dilakukan untuk mengetahui tingkat keasaman sampel. Tingkat keasaman pH diukur awal dan akhir setelah uji stabilitas penyimpanan selama 30 hari. Hasil pengukuran pH tercantum pada **Tabel 5.7**.

Tabel 5. 7 Hasil Pengukuran pH Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Setelah Uji Stabilitas

Formula	Spesifikasi	Nilai pH (Rata-rata \pm SD)		% Peningkatan Nilai pH
		Hari ke-0	Hari ke-30	
F1 (85:15)	6,0 – 8,0	6,653 \pm 0,004	6,500 \pm 0,005	-2,300%
F2 (80:20)		6,682 \pm 0,006	6,541 \pm 0,006	-2,110%
F3 (75:25)		6,853 \pm 0,005	6,761 \pm 0,003	-1,342%

Berdasarkan hasil pengukuran pH pada hari ke-30, nilai pH sampel berada pada rentang spesifikasi pH. Seluruh sampel mengalami penurunan pH. Pada hari ke-30, nilai pH tertinggi ialah F3 dengan rata-rata pH 6,761 \pm 0,003, sedangkan

nilai pH terendah ialah F1 dengan rata-rata pH $6,541 \pm 0,006$. Nilai pH dari tertinggi ke terendah transfersom ekstrak kulit manggis pada hari ke30 memiliki pola yang sama seperti pada hari ke-0, yaitu F3A, F2, dan F1. Penurunan pH paling besar terjadi pada F1 dengan penurunan sebesar 2,3%, dan penurunan paling kecil terjadi pada F3 dengan penurunan 1,342%.

5. 9. 3 Hasil Pengukuran Stabilitas Diameter Vesikel dan Distribusi Ukuran Partikel

Pengukuran diameter vesikel dan PDI dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-30 untuk mengetahui stabilitas transfersom ekstrak kulit manggis. Hasil pengukuran diameter vesikel transfersom ekstrak kulit manggis tercantum pada **Tabel 5.8**, dan hasil pengukuran distribusi ukuran partikel tercantum pada **Tabel 5.9**.

Tabel 5. 8 Hasil Pengukuran Diameter Vesikel Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Setelah Uji Stabilitas

Formula	Spesifikasi	Ukuran Vesikel (Rata-rata \pm SD) (nm)		% Peningkatan Ukuran
		Hari ke-0	Hari ke-30	
F1 (85:15)	10 – 600 nm	$95,46 \pm 0,182$	$130,60 \pm 1,442$	36,81%
F2 (80:20)		$79,05 \pm 0,737$	$91,37 \pm 0,700$	15,59%
F3 (75:25)		$78,98 \pm 0,458$	$113,33 \pm 1,002$	43,49%

Tabel 5. 9 Hasil Pengukuran Distribusi Ukuran Partikel Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Setelah Uji Stabilitas

Formula	Spesifikasi	PDI (Rata-rata \pm SD)		% Penurunan PDI
		Hari ke-0	Hari ke-30	
F1 (85:15)	$\leq 0,3$	$0,226 \pm 0,003$	$0,180 \pm 0,005$	20,359%
F2 (80:20)		$0,415 \pm 0,005$	$0,252 \pm 0,007$	39,277%
F3 (75:25)		$0,549 \pm 0,085$	$0,160 \pm 0,004$	70,856%

Berdasarkan pengukuran diameter vesikel pada hari ke-30, seluruh sampel masih berada dalam rentang ukuran yang diinginkan, yaitu 10 – 600 nm. Ukuran vesikel terkecil ialah F2 dengan rata-rata 91,37 nm, dan ukuran terbesar ialah F1 dengan rata-rata 130,60 nm. Ukuran vesikel transfersom ekstrak kulit manggis

pada hari ke-30 secara berurutan dari yang terkecil ialah F2, F3 dan F1. Sedangkan, hasil pengukuran vesikel hari ke-0 secara berurutan dari yang terkecil, yaitu F3, F2, dan F1. Setelah diuji stabilitas, pola ukuran vesikel transfersom menjadi berubah dari hari ke-0 dan hari ke-30. Peningkatan PDI terbesar terjadi pada F3 dengan peningkatan sebesar 70,856%, sedangkan peningkatan PDI terkecil terjadi pada F1 dengan peningkatan sebesar 20,359%.

Hasil pengukuran diameter vesikel dan PDI saling berhubungan, setelah pengujian stabilitas, nilai PDI menurun sedangkan ukuran vesikel meningkat. Penurunan nilai PDI paling besar terjadi pada F3, sedangkan penurunan paling kecil terjadi pada F2.

5. 9. 4 Hasil Pengukuran Stabilitas Zeta Potensial

Pengukuran muatan zeta potensial dilakukan pada hari ke-0 dan hari ke-30 untuk mengetahui stabilitas dari sampel. Hasil pengukuran muatan zeta potensial tercantum pada **Tabel 5.10**.

Tabel 5. 10 Hasil Pengukuran Zeta Potensial Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Setelah Uji Stabilitas

Formula	Spesifikasi	Zeta Potensial (Rata-rata \pm SD) (mV)		% Peningkatan
		Hari ke-0	Hari ke-30	
F1 (85:15)		-52,9 \pm 1,972	-36,9 \pm 2,743	- 30,2%
F2 (80:20)	$\geq \pm 30$ mV	-40,2 \pm 0,954	-40,7 \pm 0,700	1,2%
F3 (75:25)		-31,4 \pm 0,436	-37,1 \pm 0,300	18,2%

Berdasarkan hasil pengukuran muatan zeta potensial pada hari ke-30, seluruh sampel memiliki nilai lebih besar daripada -30 mV, yang berarti memenuhi spesifikasi. Muatan zeta potensial terkecil ialah F1 dengan rata-rata -36,9 mV, dan terbesar ialah F2 dengan rata-rata -40,7 mV. Muatan zeta potensial pada hari ke-30 secara berurutan dari terkecil ialah F1, F3, dan F2. Pola ini berbeda dengan pengukuran pada hari ke-0. F1 mengalami penurunan nilai zeta potensial, sedangkan F2 dan F3 mengalami peningkatan. Perubahan terbesar terjadi pada

F1 dengan penurunan sebesar 30,2%, sedangkan perubahan terkecil terjadi pada F2 dengan peningkatan sebesar 1,2%.

5. 9. 5 Analisis Uji T-Berpasangan (*Paired t-test*)

Data setelah uji stabilitas dianalisa statistik menggunakan uji T-Berpasangan untuk mengetahui pengukuran pada hari ke-0 dan hari ke-30 berbeda secara bermakna atau tidak. Pengujian ini dapat dilakukan apabila data berdistribusi normal, yaitu nilai signifikansi normalitas lebih dari 0,05. Pada pengujian ini, parameter pH, ukuran vesikel, distribusi ukuran vesikel, dan zeta potensial pada hari ke-0 dan hari ke-30 memiliki distribusi data normal, sehingga pengujian T-Berpasangan dapat dilakukan. Kriteria penerimaan uji T-Berpasangan dapat diterima apabila nilai signifikansi kurang dari 0,05 yang berarti terdapat perbedaan bermakna. Pada penelitian ini, hasil pengujian menunjukkan sampel F1 memiliki perbedaan bermakna untuk parameter pH, ukuran vesikel, dan zeta potensial, sedangkan parameter distribusi ukuran vesikel memiliki perbedaan tidak bermakna. Dapat diartikan bahwa sampel F1 stabil untuk distribusi ukuran vesikel, namun tidak stabil untuk pH, ukuran vesikel, dan zeta potensial setelah uji stabilitas penyimpanan 30 hari. Hasil pengujian untuk sampel F2 menunjukkan perbedaan bermakna untuk parameter pH, ukuran vesikel, dan distribusi ukuran vesikel, sedangkan zeta potensial memiliki perbedaan tidak bermakna. Dapat diartikan bahwa sampel F2 stabil untuk parameter zeta potensial, namun tidak stabil untuk parameter pH, ukuran vesikel, dan distribusi ukuran vesikel setelah uji stabilitas penyimpanan 30 hari. Kemudian, hasil pengujian untuk sampel F3 menunjukkan perbedaan bermakna untuk parameter pH, ukuran vesikel, PDI, dan zeta potensial. Dapat diartikan bahwa sampel F3 tidak stabil untuk parameter pH, ukuran vesikel, PDI dan zeta potensial setelah uji stabilitas penyimpanan 30 hari.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Ekstraksi simplisia kulit manggis dilakukan dengan metode maserasi dan penguapan pelarut dengan Soxhlet. Pelarut yang digunakan ialah etanol 96% karena aman, serta menghasilkan ekstrak yang lebih tahan dengan bakteri dan jamur (Supomo *et al.*, 2018). Kelarutan dari ekstrak kulit manggis yang dihasilkan dari pelarutan dengan etanol 96% akan memiliki kelarutan yang sama. Hal ini berdasarkan "*like dissolves like*" yang menjelaskan bahwa bahan aktif yang diekstrak akan memiliki polaritas yang sama dengan pelarutnya (Ghasemzadeh *et al.*, 2018). Rendemen ekstrak yang dihasilkan sebesar 9,999 %b/b. Pada penelitian oleh Mela *et al.* (2015), ekstraksi simplisia kulit manggis menggunakan pelarut etanol 96% menghasilkan rendemen sebesar 11,574 %b/b. Besar rendemen ini dipengaruhi antara lain oleh pelarut, lama waktu maserasi, dan sumber bahan yang digunakan.

Senyawa xanton merupakan senyawa polifenol. Ekstrak kulit manggis perlu diidentifikasi untuk mengonfirmasi adanya senyawa polifenol. Identifikasi tersebut dapat menggunakan reagen FeCl_3 yang diteteskan ke dalam ekstrak kulit manggis. Adanya endapan berwarna biru kehitaman, hijau, atau hijau kehitaman menunjukkan bahwa ekstrak mengandung polifenol. Hal ini disebabkan oleh adanya reaksi FeCl_3 dengan gugus fenol sehingga menimbulkan endapan berwarna hijau atau biru tersebut (Asultan *et al.*, 2017).

Transfersom ekstrak kulit manggis yang diformulasikan dibuat untuk sediaan transdermal, sehingga untuk mengatasi keterbatasan penetrasi bahan aktif melalui rute transdermal, modifikasi perlu dilakukan untuk mendapatkan

ukuran vesikel yang sesuai. Ukuran partikel untuk sediaan transdermal harus mencapai setidaknya 600 nm agar dapat menembus stratum korneum dan mencapai dermis. Namun, ukuran partikel ini tidak boleh kurang dari 10 nm karena partikel dengan ukuran <10 nm menunjukkan adanya toksisitas pada dermis, seperti eritema, edema, hiperkeratosis dan papilomatosis pada epidermis, fibrosis, hiperemia, dan hyelinisasi kolagen pada dermis (Gautam *et al.*, 2011). Modifikasi yang dapat dilakukan untuk mencapai target tersebut antara lain mengubah perbandingan lesitin dan surfaktan, pelarut yang digunakan, surfaktan yang digunakan, dan media hidrasi yang digunakan.

Surfaktan berperan sebagai aktivator tepi yang merupakan molekul amfipatik dan mengandung 2 molekul utama, yaitu bagian polar hidrofil yang menempel pada bagian nonpolar lipofil. Bagian lipofil ini bercabang lurus membentuk ekor yang mengandung 8-18 atom karbon. Pada konsentrasi rendah, surfaktan menjadi monomer dan biasanya pada media cair akan mengadsorpsi permukaan dan menggantikan beberapa molekul permukaan dan menurunkan gaya antar permukaan sehingga menurunkan tegangan permukaan. Penurunan tegangan permukaan akan memudahkan pemecahan dan pembentukan kembali vesikel dengan ukuran lebih kecil setelah pemberian energi, seperti homogenisasi atau pengecilan ukuran vesikel. Pada konsentrasi di atas nilai *Critical Micelle Concentration* (CMC), surfaktan akan menggumpal dan membentuk misel. Konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi menyebabkan surfaktan akan menyelimuti vesikel sehingga mencegah vesikel untuk menggumpal (Bnyan *et al.*, 2018).

Transfersom ekstrak kulit manggis dibuat menggunakan metode hidrasi lapis tipis dengan evaporasi menggunakan rotary evaporator dan pompa vakum. Metode ini dipilih karena efisiensi penjerapan yang tinggi, sehingga bahan aktif

yang terjerap dalam vesikel lipid lebih banyak (Pawar *et al.*, 2016). Penambahan bahan aktif ke dalam vesikel lipid disesuaikan terhadap kelarutan bahan aktif tersebut. Bahan aktif hidrofil akan menghasilkan penjerapan yang baik apabila dilarutkan dengan media hidrasi dan kemudian ditambahkan saat hidrasi. Selama proses hidrasi, lipid akan membentuk kompleks unik berdasarkan strukturnya. Surfaktan akan mengadsorpsi permukaan, menggantikan beberapa molekul permukaan dan menurunkan gaya antar permukaan sehingga menurunkan tegangan permukaan (Bnyan *et al.*, 2018). Saat partikel mencapai satu sama lain membentuk sebuah sistem, tidak ada gaya tolak menolak antar partikel tersebut dan dua membran yang terbentuk akan membentuk sebuah energi yang akan melekatkan partikel tersebut menjadi sebuah gumpalan. Gumpalan tersebut bersatu di dalam larutan sebagai flokulat yang akan terdispersi selama agitasi sebelum flokulat tersebut menetap. Hasil yang diperoleh setelah hidrasi berupa vesikel multilamellar (MLV) yang besar, seperti bawang degan tiap bilayer terpisah oleh lapisan air. MLV dapat diperkecil ukuran partikelnya dengan beberapa teknik. Pada penelitian ini dilakukan pengadukan dengan kecepatan tinggi dan sonikasi. Pengadukan dengan kecepatan tinggi akan menyebabkan air dan lipid bilayer diaduk di tengah-tengah gelembung, yang juga diikuti dengan getaran gelombang, sehingga menyebabkan tekanan lokal membelah beberapa bagian bilayer. Akibatnya akan menghasilkan pengurangan membran bilayer dan menurunkan diameter vesikel. Metode sonikasi juga dapat menurunkan ukuran vesikel. Selama sonikasi, transduser berisolasi cepat menghasilkan gelombang ultrasonik (> 20 kHz) melalui air. Gelombang tekanan ini berinteraksi dengan vesikel mikro. Tekanan terus menerus yang dipaparkan akan menyebabkan vesikel berosilasi dengan gelombang yang lewat. Osilasi ini dikenal juga dengan kavitasi, yang

menyebabkan ukuran vesikel menurun. Kavitas ini merupakan proses terbelahnya partikel. Pada vesikel transfersom akan menghasilkan vesikel kecil unilamellar (SUV). Tingkat kelengkungan yang tinggi dari membran ini menyebabkan sifat dari SUV yang tidak stabil dan secara spontan akan menyatu membentuk vesikel dengan ukuran lebih besar ketika penyimpanan (Brandl *et al.*, 1993; Woodbury *et al.*, 2006; Bnyan *et al.*, 2018).

Pengujian yang dilakukan pada penelitian ini ialah pengamatan organoleptis, pH, ukuran vesikel, distribusi ukuran vesikel, zeta potensial, dan stabilitas. Pengujian lain yang dapat dilakukan untuk menggambarkan morfologi vesikel ialah menggunakan uji morfologi menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM), namun tidak dilakukan pada penelitian ini. Transfersom ekstrak kulit manggis diamati secara visual untuk mengetahui warna, kejernihan, serta bentuk. Uji organoleptis pada kelompok kontrol transfersom memiliki warna kuning, namun berbeda kepekataannya. Sampel K1 dan K2 memiliki warna kuning, sedangkan K3 memiliki warna kuning muda. Hal ini disebabkan karena perubahan warna dipengaruhi oleh konsentrasi lesitin. Pengamatan kejernihan dan bentuk pada kelompok kontrol memiliki hasil yang sama yaitu sedikit jernih dan berbentuk cair. Uji organoleptis pada kelompok formula memiliki hasil yang kecoklatan dengan penambahan ekstrak kulit manggis. Sampel F1 memiliki warna coklat, sedangkan F2 dan F3 memiliki warna coklat tua. Pengamatan kejernihan pada sampel F1 memiliki hasil keruh, sedangkan pada F2 dan F3 memiliki hasil sedikit jernih. Bentuk sampel F1, F2, dan F3 memiliki hasil pengamatan yang sama, yaitu cair.

Pengukuran pH pada seluruh sampel memenuhi spesifikasi, yaitu berada pada rentang pH 6,0 – 8,0. Nilai rata-rata pH kelompok kontrol ialah $6,917 \pm 0,005$,

6,918 ± 0,008, dan 7,027 ± 0,001 secara berturut-turut untuk sampel K1, K2, dan K3. Sedangkan, pada kelompok formula memiliki rata-rata pH 6,653 ± 0,004, 6,682 ± 0,006, dan 6,853 ± 0,005 secara berturut-turut untuk sampel F1, F2, dan F3. Nilai pH pada kelompok kontrol maupun formula memiliki pola meningkat dengan peningkatan rasio tween 20. Nilai pH ini disesuaikan dengan pH fosfatidilkolin yang memiliki muatan negatif pada kisaran pH netral atau sekitar 7, sehingga mencegah adanya penggabungan vesikel, disamping itu pH tersebut sesuai untuk penyangga biologis yaitu pada rentang 6,0 – 8,0. Selain itu, sistem buffer fosfat dan bikarbonat paling dominan dalam sistem biologis. Penyangga fosfat mempunyai pK_a 6,86. Oleh sebab itu, larutan penyangga fosfat efektif pada rentang pH 6,4 sampai 7,4. Keasaman memengaruhi struktur lesitin kedelai. Menurut penelitian Comas (2006), perubahan pH dari 6,2 menjadi 2,0 mengakibatkan peningkatan diameter droplet minyak karena penurunan aktivitas permukaan atau daya hambat antar permukaan menjadi kecil, sehingga menyebabkan bergabungnya partikel-partikel. Hal ini berkaitan dengan muatan permukaan vesikel. Ekstrak etanol kulit manggis bersifat asam lemah. Salah satu penelitian oleh Manalo *et al.* (2018), menunjukkan bahwa pH ekstrak etanol kulit manggis ialah 4. Berdasarkan hal ini, pH transfersom menjadi kurang dari 7,4 dikarenakan pH dari bahan-bahan yang digunakan salah satunya ialah ekstrak etanol kulit manggis.

Hasil pengukuran diameter vesikel transfersom menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi spesifikasi, yaitu memiliki ukuran 10-600 nm, namun terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) setelah penambahan ekstrak kulit manggis pada kelompok formula. Kelompok kontrol masing-masing memiliki ukuran lebih kecil dibanding kelompok formula. Hal ini dapat dikarenakan ekstrak kulit manggis yang terisi dalam vesikel memperbesar diameter. Pada kelompok

kontrol ialah rata-rata $75,77 \pm 0,985$ nm, $68,80 \pm 0,184$ nm, dan $70,67 \pm 0,665$ nm, secara berturut-turut untuk K1, K2, dan K3. Sedangkan, pada kelompok formula didapatkan hasil pengukuran rata-rata $95,46 \pm 0,182$ nm, $79,05 \pm 0,737$ nm, dan $78,98 \pm 0,458$ nm, secara berturut-turut untuk F1, F2 dan F3. Pada kelompok kontrol ukuran vesikel terkecil ialah sampel K2, sedangkan pada kelompok formula ukuran vesikel terkecil ialah sampel F3. Namun, selisih ukuran vesikel F2 dan F3 memiliki perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$). Pengaruh rasio tween 20 terhadap rasio lesitin memiliki korelasi berlawanan dengan hasil pengujian korelasi pearson negatif (-) ($p < 0,05$), yaitu semakin tinggi rasio tween 20 terhadap rasio lesitin, ukuran transfersom ekstrak kulit manggis semakin kecil. Penambahan ekstrak kulit manggis pada transfersom menyebabkan perbedaan pola ukuran vesikel. Penambahan surfaktan dapat menurunkan ukuran vesikel dengan menurunkan tegangan permukaan dan gaya antar permukaan, sehingga vesikel yang terbentuk saat pengecilan ukuran akan lebih mudah terbentuk. Pada sampel K3, ukuran vesikel mengalami kenaikan, sedangkan pada F3, ukuran vesikel justru mengalami penurunan. Hal ini dapat dikarenakan adanya ekstrak kulit manggis yang berikatan dengan surfaktan mencegah pembentukan misel sementara. Ukuran vesikel transfersom ekstrak kulit manggis dipengaruhi beberapa hal, antara lain perbandingan lesitin dan surfaktan, pelarut, surfaktan, dan media hidrasi (Pawar *et al.*, 2016). Peningkatan konsentrasi surfaktan secara berangsur-angsur akan melarutkan vesikel lipid menjadi misel campuran. Peningkatan konsentrasi tambahan akan melarutkan seluruh struktur bilayer vesikel lipid dan menyebabkan ketidakstabilan (Ramezani *et al.*, 2017). Pada penelitian Saraf *et al.* (2011), pembuatan transfersom ekstrak etanol kunyit dengan rasio lesitin dan tween 20 4:1 menghasilkan ukuran vesikel 200 ± 2 nm tanpa homogenasi dengan

ultraturax. Sedangkan, pada pembuatan liposom ekstrak kulit manggis dengan sonikasi selama 20 menit menghasilkan ukuran sebesar 616,76 nm tanpa homogenasi dengan ultraturax (Andreas, 2014).

Distribusi ukuran partikel ditunjukkan dengan nilai PDI. Pengukuran nilai PDI memenuhi spesifikasi hanya pada F1, yaitu $<0,03$. Semakin nilai PDI mendekati nol, maka sistem liquid semakin homogen. Distribusi ukuran partikel pada kelompok kontrol menunjukkan hasil rata-rata $0,332 \pm 0,035$, $0,370 \pm 0,008$, dan $0,425 \pm 0,021$ secara berturut-turut untuk sampel K1, K2, dan K3. Sedangkan, pada kelompok formula memiliki rata-rata distribusi ukuran partikel $0,226 \pm 0,003$, $0,415 \pm 0,005$, dan $0,549 \pm 0,085$ secara berturut-turut untuk F1, F2, dan F3. Distribusi ukuran partikel pada kelompok kontrol dan formula memiliki pola yang sama, yaitu meningkat dengan meningkatnya rasio tween 20. Nilai PDI untuk sediaan vesikel berbasis lipid dapat diterima apabila $\leq 0,3$ yang mengindikasikan bahwa vesikel lipid homogen (Danaei *et al.*, 2018). Nilai PDI 0-0,05 dapat dikatakan monodispersi, 0,05-0,08 disebut hampir *monodisperse*, 0,08-0,7 disebut *mid-range monodisperse*, dan $>0,7$ disebut *polydisperse*. Nilai PDI yang memenuhi spesifikasi hanya F1 yang dapat dikategorikan monodispersi, sedangkan sampel lainnya tidak memenuhi spesifikasi dan termasuk ke dalam kategori *mid-range monodisperse* (Setyawati *et al.*, 2017).

Muatan zeta potensial dipengaruhi salah satunya karena lesitin kedelai. Pada pH netral (diatas pH isoelektrik, yaitu 2,5 – 5,8), fosfatidilkolin akan memiliki muatan negatif dan merupakan surfaktan anionik (Petelska & Figaszewski, 2000). Zeta potensial lebih dari ± 30 mV mengindikasikan stabilitas yang baik, nilai zeta potensial lebih dari ± 60 mV mengindikasikan stabilitas yang sempurna. Sedangkan, apabila zeta potensial memiliki nilai ± 20 mV mengindikasikan

stabilitas jangka pendek, dan nilai zeta potensial ± 5 mV mengindikasikan terbentuknya agregasi yang cepat (Setyawati *et al.*, 2017). Rata-rata muatan zeta potensial pada kelompok kontrol ialah $-35,4 \pm 0,985$, $-35,2 \pm 0,681$, dan $-34,5 \pm 0,907$, secara berturut-turut untuk K1, K2, dan K3. Sedangkan pada kelompok formula memiliki rata-rata muatan zeta potensial sebesar $-52,9 \pm 1,973$, $-40,2 \pm 0,954$, dan $-31,4 \pm 0,436$, untuk F1, F2, dan F3 secara berturut-turut. Berdasarkan hasil tersebut, muatan zeta potensial pada seluruh sampel tergolong memiliki stabilitas yang baik. Perbedaan zeta potensial pada kelompok kontrol tidak begitu jauh, sedangkan pada kelompok formula memiliki selisih yang tampak. Pola yang terbentuk ialah semakin tinggi konsentrasi tween 20, besar muatan zeta potensial semakin berkurang (semakin positif). Hal ini dapat disebabkan penambahan ekstrak yang dapat memengaruhi muatan permukaan vesikel, gugus fungsional bahan yang dapat terionisasi pada pH tertentu, dan asam basa yang dapat mengarah pada disosiasi dan protonasi (Berg *et al.*, 2009). Muatan zeta potensial dipengaruhi oleh ionisasi, adsorpsi ion pada partikel, pH, dan penambahan surfaktan. Pada penelitian pembuatan liposom ekstrak kulit manggis oleh Thobsri *et al.* (2015), menggunakan surfaktan non ionik tween 80 menghasilkan pola zeta potensial berkisar -38 mV hingga -39 mV.

Transfersom ekstrak kulit manggis diuji stabilitas dengan menyimpan sampel dalam botol gelap tertutup rapat di dalam lemari es suhu $4-8^{\circ}\text{C}$ selama 30 hari, kemudian dilakukan pengamatan organoleptis, pH, ukuran vesikel, distribusi ukuran vesikel, dan zeta potensial. Sampel formula kemudian diuji stabilitasnya. Secara visual, pengamatan organoleptis setelah 30 hari sampel F1, F2, dan F3 tidak mengalami perubahan dari hari ke-0 sampai hari ke-30. Sampel F1 memiliki warna coklat dengan kejernihan keruh dan berbentuk cair. Sampel F2 memiliki

warna coklat tua dengan kejernihan sedikit jernih dan berbentuk cair. Sampel F3 memiliki warna coklat tua dengan kejernihan sedikit jernih dan berbentuk cair. Secara visual, karakteristik organoleptis pada sampel F1, F2, dan F3 stabil.

Pengukuran pH stabilitas dilakukan pada sampel F1, F2, dan F3. Setelah penyimpanan selama 30 hari pada suhu penyimpanan, pH transfersom mengalami penurunan yang bermakna ($p < 0,05$), namun masih dalam spesifikasi pH yang sesuai. Perubahan pH F1 ialah $6,653 \pm 0,004$ pada hari ke-0 menjadi $6,500 \pm 0,005$ pada hari ke-30, penurunan yang terjadi sebesar 2,3%. Perubahan pH F2 ialah $6,682 \pm 0,006$ menjadi $6,541 \pm 0,006$ pada hari ke-30, penurunan yang terjadi sebesar 2,11%. Perubahan pH F3 $6,853 \pm 0,005$ pada hari ke-0 menjadi $6,761 \pm 0,003$ pada hari ke-30, penurunan yang terjadi sebesar 1,342%. Perubahan pH pada sampel F1, F2, dan F3 dari hari ke-0 sampai hari ke-30 bermakna. Penurunan pH paling besar terjadi pada F1. Pada pH tertentu, struktur lesitin dapat berubah dan memengaruhi karakteristik lain dari transfersom (Comas, 2006).

Ukuran vesikel transfersom ekstrak kulit manggis setelah hari ke-30 masih memenuhi spesifikasi, yaitu memiliki ukuran vesikel 10 – 600 nm. Perubahan ukuran vesikel sampel F1 ialah $95,46 \pm 0,182$ nm pada hari ke-0 menjadi $130,60 \pm 1,442$ nm pada hari ke-30, peningkatan yang terjadi sebesar 36,81%. Perubahan ukuran vesikel sampel F2 ialah $79,05 \pm 0,737$ nm pada hari ke-0 menjadi $91,37 \pm 0,700$ nm pada hari ke-30, peningkatan yang terjadi sebesar 15,59%. Perubahan ukuran vesikel sampel F3 ialah $78,98 \pm 0,458$ nm pada hari ke-0 menjadi $113,33 \pm 1,002$ nm pada hari ke-30, peningkatan yang terjadi sebesar 43,49%. Peningkatan paling besar terjadi pada F3. Apabila ditinjau dari perubahan ukuran vesikel setelah uji stabilitas, maka sampel F2 memiliki stabilitas ukuran vesikel paling baik diantara sampel yang lain. Perubahan pada F3 dapat dikarenakan

bergabungnya vesikel transfersom. Formulasi transfersom dengan konsentrasi surfaktan terhadap fosfolipid >20% dapat meningkatkan ukuran vesikel dan menurunkan efisiensi penyerapan bahan aktif karena molekul surfaktan akan mulai membentuk misel dalam vesikel bilayer yang mengakibatkan terbentuknya pori dalam membran vesikel dan perubahan membran vesikel menjadi misel campuran. Misel campuran ini menurunkan kapasitas pembawa obat dan menurunkan permeasi kulit oleh karena strukturnya (Gupta *et al.*, 2012). Sampel F3 diformulasikan dengan rasio lesitin dan tween 20 sebesar 75:25, sehingga pada rasio ini mungkin terbentuk misel campuran. Surfaktan bersifat amfifil, yang cenderung menggumpal membentuk struktur tertentu. Transisi vesikel menjadi misel ini ditentukan dari komposisi lipid dan surfaktan. Semakin tinggi konsentrasi lipid, maka konsentrasi surfaktan dalam media cairnya juga menurun. Transisi vesikel menjadi misel dapat diikuti oleh perubahan kekeruhan yang terkait dengan perubahan ukuran agregat karena vesikel dapat hilang dan misel terbentuk. Dalam hal ini berarti bergabungnya partikel ukuran besar dan ukuran kecil mengakibatkan terbentuknya misel. Sampel F3 yang memiliki konsentrasi tween 20 paling tinggi dan ukuran paling kecil pada hari ke-0. Dalam hal ini perubahan ukuran yang sangat tinggi dapat disebabkan karena surfaktan yang ditambahkan dapat membentuk vesikel dengan ukuran yang kecil karena penurunan tegangan permukaan dan pembentukan vesikel bilayer yang lebih banyak. Adanya perbedaan ukuran yang besar menyebabkan vesikel menyatu. Vesikel yang menyatu ini akan melepaskan misel ke media hidrasi. Misel akan membentuk agregat apabila berada di atas nilai *Critical Micelle Concentration* (CMC). Peningkatan konsentrasi surfaktan dalam media hidrasi secara berangsur-angsur akan melarutkan vesikel lipid menjadi misel campuran. Peningkatan konsentrasi

tambahan akan melarutkan seluruh struktur bilayer vesikel lipid dan menyebabkan ketidakstabilan (Ramezani *et al.*, 2017). Nilai CMC ini bukan nilai yang tetap, tetapi berupa kisaran konsentrasi di mana misel mulai membentuk agregat. Nilai CMC pada penelitian ini tidak bisa ditentukan karena memerlukan pengujian lanjut, seperti pengukuran menggunakan tegangan permukaan dengan variasi konsentrasi surfaktan, namun tidak dilakukan pada penelitian ini (Walter *et al.*, 2000). Perubahan ukuran ini memengaruhi distribusi ukuran partikel.

Distribusi ukuran partikel mencerminkan homogenitas dari sampel. Pengujian stabilitas transersom F1 tidak mengalami perubahan bermakna ($p > 0,05$), sedangkan F2, dan F3 mengalami perubahan *Polydispersity Index* (PDI) bermakna ($p < 0,05$). Perubahan PDI pada sampel transersom F1 ialah $0,226 \pm 0,003$ pada hari ke-0 menjadi $0,180 \pm 0,005$ pada hari ke-30, perubahan yang terjadi sebesar 20,359%. Perubahan PDI pada sampel transersom F2 ialah $0,415 \pm 0,005$ pada hari ke-0 menjadi $0,252 \pm 0,007$ pada hari ke-30, perubahan yang terjadi sebesar 39,277%. Perubahan PDI pada sampel transersom F3A ialah $0,549 \pm 0,085$ pada hari ke-0 menjadi $0,160 \pm 0,004$ pada hari ke-30, perubahan yang terjadi sebesar 70,856%. Berdasarkan hasil tersebut, homogenitas dari sampel memenuhi spesifikasi setelah uji stabilitas, dengan tingkat kehomogenan $F3 > F1 > F2$. Namun, bila ditinjau PDI sebelum dan sesudah uji stabilitas, sampel F1 memiliki kehomogenan yang lebih stabil, sedangkan sampel F3 memiliki kehomogenan paling tidak stabil. Penurunan nilai PDI ini disebabkan karena adanya partikel besar dan kecil. Polidispersi ini menyebabkan adanya energi antar muka, sehingga sistem akan mengurangi area antar muka agar mencapai kesetimbangan termodinamika. Proses pengurangan antar muka ini disebut juga dengan *Ostwald ripening*. Partikel yang lebih kecil akan melarutkan dan

mentransfer massanya ke partikel yang lebih besar agar mencapai kesetimbangan ini. Pengendapan atau penggabungan akan terjadi apabila terdapat partikel berbeda ukuran dalam satu sistem. Menurut persamaan Gibbs-Thomson, pada keadaan setimbang konsentrasi pada permukaan partikel lebih rendah dengan partikel yang lebih besar dibanding dengan partikel yang lebih kecil. Atom terlarut mengalir melalui gradien konsentrasi baik dari permukaan partikel yang lebih kecil ke matriks, kemudian dari matriks ke partikel yang lebih besar. Proses ini mengakibatkan diameter partikel akan membesar (Baldan, 2001). Perubahan distribusi ukuran paling kecil terjadi pada F1. Hal ini karena indeks polidispersiti pada F1 sudah berada dalam rentang, yaitu ($< 0,3$) dan selisih perbedaan ukuran tidak terlalu besar atau dapat dikatakan homogen. Sampel F2 memiliki perubahan nilai PDI tidak terlalu besar karena konsentrasi surfaktan pada F2 lebih besar, yang dapat menyelubungi permukaan vesikel lipid dan mencegahnya untuk menyatu (Bnyan *et al.*, 2018). Sedangkan pada F3, selisih perbedaan ukuran pada hari ke-0 sangat besar. Hal ini berarti vesikel memiliki ukuran yang beragam. Vesikel ini kemudian menyatu dan menyebabkan ukuran menjadi lebih besar.

Muatan zeta potensial mencerminkan stabilitas dari sampel. Zeta potensial adalah perbedaan potensial antara ion pada partikel dan ion pada media pendispersinya. Perubahan muatan zeta potensial pada F1 dan F3 mengalami perubahan bermakna ($p > 0,05$), sedangkan F2 mengalami perubahan tidak bermakna ($p < 0,05$). Perubahan zeta potensial sampel F1 ialah $-52,9 \pm 1,972$ mV menjadi $-36,9 \pm 2,743$ mV setelah uji stabilitas, perubahan yang terjadi sebesar 30,2%. Perubahan zeta potensial sampel F2 ialah $-40,2 \pm 0,954$ mV menjadi $-40,7 \pm 0,700$ mV setelah uji stabilitas, perubahan yang terjadi sebesar 1,2%. Perubahan zeta potensial sampel F3 ialah $-31,4 \pm 0,436$ mV menjadi $-37,1 \pm 0,300$ mV setelah

uji stabilitas, perubahan yang terjadi sebesar 18,2%. Muatan zeta potensial dari sediaan mengindikasikan stabilitas yang baik. Perubahan zeta potensial sampel F1 dan F3 memiliki perbedaan yang bermakna, sedangkan sampel F2 memiliki perbedaan zeta potensial yang tidak bermakna, sehingga dari segi muatan zeta potensial sampel F2 lebih stabil. Nilai pH memengaruhi muatan zeta potensial. Pada titik isoelektrik, muatan permukaan vesikel akan menjadi netral. Muatan ini dipengaruhi oleh salah satunya fosfatidilkolin. Pada pH diluar titik isoelektrik (pH 2,5 – 5,8) fosfatidilkolin akan cenderung menarik muatan positif (H^+) atau (OH^-). Nilai pH yang dihasilkan berada di atas pH isoelektrik, sehingga muatan zeta potensial akan negatif karena ion yang tertarik ke membran permukaan fosfatidilkolin ialah ion negatif. Ion ini akan terus ditarik karena keadaan pH yang belum mencapai titik isoelektrik, sehingga pada formula F2 dan F3 mengalami peningkatan muatan zeta potensial setelah disimpan selama 30 hari. Sedangkan pada F1 mengalami penurunan nilai muatan. Penurunan nilai zeta potensial ini dapat dikarenakan terjadinya reaksi seperti oksidasi atau hidrolisis sehingga mengakibatkan adanya pengaruh adsorpsi ion, baik pada permukaan vesikel atau ion yang berasal dari medium pendispersi maupun pengotor (Petelska & Figaszewski, 2000).

6.2 Implikasi terhadap Bidang Kefarmasian

Ekstrak kulit manggis saat ini diketahui memiliki cukup banyak aktivitas farmakologi yang bermanfaat dalam bidang kesehatan. Salah satunya dalam mengatasi dermatitis atopik yang cukup banyak terjadi pada pediatri dan menyebabkan alergi yang lebih berkembang. Pembuatan sistem penghantaran obat berbasis vesikel saat ini banyak dikembangkan karena dapat menjadi solusi untuk permasalahan penghantaran yang ada. Salah satunya dalam penghantaran

transdermal yang memiliki kekurangan dalam penetrasi menembus *barrier* stratum korneum, *transfersom* dapat dimodifikasi sesuai spesifikasi yang diinginkan. Modifikasi rasio lesitin dan surfaktan dapat bermanfaat untuk mencapai spesifikasi parameter tertentu seperti ukuran vesikel sehingga dapat memudahkan penetrasi yang dapat membantu pengobatan sediaan herbal dengan tetap mempertahankan bioavailabilitas bahan aktifnya.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran kadar alfa mangostin dalam ekstrak kulit manggis sebagai senyawa standar. Selain itu, pada sediaan *transfersom* tidak dilakukan uji morfologi, efisiensi penyerapan zat aktif, dan konsentrasi *Critical Micelle Concentration* (CMC). Uji morfologi dilakukan dengan pengamatan melalui *Transmission Electron Microscopy* (TEM) untuk mengonfirmasi bentuk vesikel *transfersom* ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.). Pengujian efisiensi penyerapan zat aktif tidak dilakukan, sehingga tidak diketahui berapa persentase *transfersom* yang dapat menyerap ekstrak kulit manggis. Konsentrasi CMC dapat diukur menggunakan pengukuran tegangan permukaan dengan beberapa variasi konsentrasi tween 20, sehingga dapat diketahui konsentrasi CMC untuk mencegah ketidakstabilan oleh adanya misel campuran.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh rasio lesitin dan tween 20 terhadap ukuran vesikel ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.), yaitu semakin tinggi konsentrasi tween 20, maka ukuran vesikel yang dihasilkan semakin kecil. Namun, rasio tween 20 terhadap lesitin tetap dijaga $\leq 20\%$.

7.2 Saran

Saran yang dapat diberikan dalam penelitian ini antara lain sebagai berikut:

1. Diperlukan uji lebih lanjut mengenai konsentrasi alfa mangostin pada ekstrak etanol kulit manggis sebagai standar senyawa.
2. Diperlukan uji morfologi untuk mengonfirmasi terbentuknya vesikel transfersom, seperti pengujian morfologi dengan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dan *Transmission Electron Microscopy* (TEM).
3. Diperlukan evaluasi lain seperti efisiensi penjerapan dan deformabilitas transfersom ekstrak kulit manggis. Pengujian stabilitas dapat dilakukan dengan jangka waktu yang lebih lama, seperti 3 bulan atau dengan variasi suhu yang berbeda, seperti pengujian pada suhu ruang atau suhu ekstrim.

DAFTAR PUSTAKA

- Abubakeer, A. M. A., Winarsih A., Sujuti H. Effect of Crude Etanolic Extract of Mangosteen Pericarp (*Garcinia mangostana* Linn.) on IFN- γ and IL12 Level in Mice Infected by *Salmonella Typhimurium*. *International Journal of PharmTech Research*, 2015, 8 (5) : 996-1001.
- Aghdam, M.H., Ghanbarzadeh S., Javadzadeh Y., Hamishehkar H. Aggregated Nanotransfersomal Dry Powder Inhalation of Itraconazole for Pulmonary Drug Delivery. *Advance Pharmaceutival Bulletin*, 2016, 6 (1):57-64.
- Andreas, Edberg. Pengaruh Metode Ekstrusi dan Sonikasi terhadap Pengecilan Ukuran Liposom pada Sediaan Gel yang Mengandung Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *FF*, 2014, 1-15.
- Anggraini W., Sagita E., Iskandarsyah I. Effect of Hydrophylicity Surfactants toward Characterization and in Transfersomes Penetration in Gels using Franz Diffusion Test. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2017, 9 (1): 112 – 115.
- Anonimous. 2013. *Material Safety Data Sheet: Chloroform MSDS*. Sciencelab.com.
- Asultan, Q. M. N., Sijam K., Rashid T. S., Ahmad K. B., Awla H. K. Investigation of Phytocemichal Components and Bioautography of *Garcinia mangostana* L. Methanol Leaf Extract. *Journal of Experimental Agriculture International*, 2017, 15 (3): 1 – 7.
- Baldan, A. Review: Progress in Ostwald Ripening Theories and Their Applications to Nickel-Base Superalloys. *Journal of Materials Science*, 2002, 37: 2171-2202.
- Barry, B. W. 1983. *Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption*. Marcel Dekker Inc., New York.
- Baudonnet L., Pere D., Michaud P., Grossiord J. L., Rodriguez F. Effect of Dispersion Stirring Speed on the Particle Size Distribution and Rheological Properties of Carbomer Dispersions and Gels. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 2002, 23(4): 499-510.
- Berg, J. M., Romoser A., Banerjee N., Zebda R., Sayes C. M. The Relationship Between pH and Zeta Potential of ~ 30 nm Metal Oxide Nanoparticle Suspensions Relevant to *In Vitro* Toxicological Evaluations. *Journal Nanotoxicology*, 2009, 3 (4): 276-283.
- Bnyan R., Khan I., Ehtezazi T., Saleem I., Gordon S., Neill F. O', Roberts M. Surfactant Effects on Lipid-Based Vesicles Properties. *Journal of Pharmaceutical Science*, 2018, 1 – 26.



- Brandl, M. M., Bachmann D., Drechsler M., Bauer K. H. Liposome Preparation Using High-Pressure Homogenizers, in G. Gregoriadis, (Ed.), *Liposome Technology*, Vol. 1, 2nd edition, CRC Press, Boca Raton.
- Chand, S. K. & Kumar S. Design, Development and Evaluation of Itraconazole Loadaed Transfersomal Gel. *International Journal of Farmacia*, 2016, 2 (4): 198 – 209.
- Chang, J. M., Tsai P. Y., Chen, K. C. Use of Mangosteen Rind Extract in Preparation of Medicine for Treating Skin Disease. *European Patent Application*, 2018, 1-20.
- Chauhan N., Kumar K., Pant N. C. Pant. An Updated Review on Transfersomes: A Novel Vesicular System for Transdermal Drug Delivery. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, 2017, 2 (4): 49 – 52.
- Chen, G., Wang Y. L. W., Deng L. 2018. Bioactivity and Pharmalogical Properties of α -Mangosteen from the Mangosteen Fruit: A Review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2018.
- Ciulei, J. 1984. *Metodology for Analysis of vegetable and Drugs*. Faculty of Pharmacy, Rumania.
- Comas, D. I., Wagner J. R., Tomas M. C. Creaming Stability of Oil in Water Emulsions: Influences of pH on Soybean Protein-Lecithin Interaction. *Food Hydrocolloids*, 2006, 20 (7): 990-996.
- Danaei, M., Dehghankhold M., Ataei S., Davarani F. H., Javanmard R., Dokhani A., Khorasani S., Mozafari M. R. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Application of Lipidic Nanocarrier System. *Pharmaceutics*, 2018, 10 (57): 1 – 17.
- Depkes RI. 1989. *Materi Medika Indonesia*. Jilid V. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Dewi, I. D. A. D. Y., Astuti K. W., Warditiani N.K. Identifikasi Kandungan Kimia Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Jurnal Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana*, 2013. 13-18.
- Dose for Drug Development. *The Journal of Korean Oriental Medicinel*, 2010, 31 (3): 1-7.
- Dua, J.S., Rana A.C., Bhandari A.K. Liposome: Methods of Preparation and Applications. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 2012, 14-20.

- Duangjit, S., Opanasopit S., Rojanarata T., Ngawhirunpat T. Characterization and In Vitro Skin Permeation of Meloxicam-Loaded Liposomes versus Transfersomes. *Journal of Drug Delivery*, 2011, 1 – 9.
- EMD. 2012. *Technical Resource and Product Guide: Essential Biochemicals for Research*. EMD Millipore Corporation, USA.
- Farnsworth, N.R. 1966. Biological and Phytochemical Screening of Plants. *Journal of Pharmacy and Science*, 1966, 55 (3): 225 – 76.
- FDA. 2008. *Guidance for Industry: Drug Stability Guidelines*. FDA, Rockville.
- Garg, V., Singh H., Bimbrawh S., Singh S. K., Gulati M., Vaidya Y., Kaur P. Ethosome and Transfersomes: Principles, Perspectives, and Practices. *Current Drug Delivery*, 2017, 14: 613 – 633.
- Gautam, A., Singh D., Vijayaraghavan R. Dermal Exposure of Nanoparticles: An Understanding. *Journal of Cell and Tissue Research*, 2011, 11 (1): 2703 – 2708.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar H. Z. E., Baghdadi A., Meigooni A. T. Alpha-Mangostin Rich Extracts from Mangosteen Pericarp: Optimization of Green Protocol and Evaluation of Biological Activity. *Molecules*, 2018, 23 (1852): 1-16.
- Gutierrez-Orozco F. dan Failla M. L. Biological Activities and Bioavailability of Mangosteen Xanthones: A Critical Review of the Current Evidence, *Nutrient*, 2013, 5: 3163-3183.
- Gupta A., Aggarwal G., Singla S., Arora R. Transfersome: A Novel Vesicular Carrier for Enhanced Transdermal Delivery of Sertraline: Development, Characterization, and Performance Evaluation. *Scientia Pharmaceutica*, 2012, 80: 1061 – 1080.
- Holm, H. Post Hoc Test. *USP 634 Data Analysis I*, 2013, 1-3.
- Hoogevest P. V. & Wendel A., The Use of Natural and Synthetic Phospholipids as Pharmaceutical Excipients. *European Journal Lipid Science Technology*, 2014, 116: 1088-1077.
- Hua S. Lipid-Based Nano-Delivery Systems for Skin Delivery of Drugs and Bioactives in Aaron Tan (Ed). *Frontiers in Pharmacology*. Integrative and Regenerative, Cross Mark, Australia, p. 2.
- Huang H.J., Chen W. L., Hsieh R. H., Hsieh-Li H. M. Multifunctional Effects of Mangosteen Pericarp on Cognition in C57BL/6J and Triple Transgenic Alzheimer's Mice, *Evidence-Based Complementary and Alternative Research*, 2014: 1-18.
- Iswari K., Harnel, Afdi E., Azman, Artati F., Aswardi. Kajian Teknologi Pengolahan Manggis Mendukung Agribisnis Manggis di Sumbar. *Laporan Hasil Penelitian BPTP Sumbar*.2006.

- Jadhav, K. R., Gavali, S. M., Pacharane S. S., Kadam V. J. Clinical P Transfersome: A New Technique for Transdermal Drug Delivery. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2012, 1 (3): 735 – 740.
- Kalal B. S., Upadhya D., Pai V. R. Chemotherapy Resistance Mechanism in Advanced Skin Cancer. *Oncology Reviews*, 2017, 11:19-25.
- Kaur C. D. & Saraf S. Topical Vesicular Formulations of *Curcuma longa* Extract on Recuperating the Ultraviolet Radiation-damaged Skin. *Journal of Dermatology*, 2011, 10: 260-265.
- Kumar R. & Plipip A. Modified Transdermal Technologies: Breaking the Barriers of Drug Permeation via the Skin. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2007, 6 (1): 633 – 644.
- Laxmi, M. V., Zafaruddin M., Kuchana V. Design and Characterization of Transfersomal Gel of Repaglinide. *International Research Journal of Pharmacy*, 2015, 6 (1), (38-42).
- Li, J., Wang X., Zhang T., Wang C., Huang Z., Luo X., Deng Y. A review on Phospholipid and Their Main Applications in Drug Delivery Systems. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, 30: 1-18.
- Manalo, R. A. M., Arollado E. C., Sampang I. R., Cariscal J. J. A., Torre G. L. T. D. Ethanollic Extract of *Garcinia mangostana* L. Pericarp as Preservative in Antacid Suspension. *Acta Medica Philippina*, 2018, 52 (4): 345-355.
- Material Safety Data Sheet. Lecithin MSDS. *Sciencelab*, 2013. 1-5.
- McDonald, J. H. 2014. Handbook of Biological Statistics. <http://www.biostathandbook.com/pairedttest.html>.
- Mela, K. A., Priani S. E. Lukmayani Y. Penentuan Nilai Faktor Pelindung Surya (Fps) Fraksi Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) secara *In Vitro*. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*, 2015,481-486.
- Mordkoff, J.T. 2016. The Assumption(s) of Normality. www2.psychology.uiowa.edu/GradStats.
- Mozafari, M. R. 2010. *Nanoliposome: Preparation and Analysis*. In: Weissig V. (eds). *Methods in Molecular Biology*, 605. Human Press, pp: 29-50.
- Mukaka, MM. A Guide to Appropriate Use of Correlation Coefficient in Medical Research. *Malawi Medical Journal*, 2012, 24 (3): 69-71.
- Mukherjee P. K. 2015. *Evidence Based Validation of Herbal Medicine*. Elsevier, USA.
- Naeem, S, Lik V.K., Lip Y.C., Kiew S.F., Misni B.M. A Comparative Approach for the Preparation and Physicochemical Characterization of Lecithin

Liposomes using Chloroform and Non-Halogenated Solvents. *Journal of Surfactants and Detergents*, 2015, 18 (4): 579-587.

Nakatani, K., Atsumi M., Arakawa T., Oosawa K., Shimura S., Nakahata N., Ohizumi Y., Inhibitions of Histamine Release and Prostaglandin E₂ Synthesis by Mangosteen, a Thai Medicinal Plant. *Biol. Pharm. Bull.*, 2002b, 25 (9): 1137 – 1141.

Nakatani, K., Nakahata N., Arawaka T., Yasuda H., Ohizumi Y. Inhibition of Cyclooxygenase and Prostaglandin E₂ Synthesis by Gamma-Mangostin, a Xanthone Derivative in Mangosteen, in C6 Rat Glioma Cell. *Biochemical Pharmacology*, 2002, 63: 73-79.

Pawar A. Y., Jadhav K. R., Chaudhari L. H. Transfersome: A Novel Technique Which Improves Transdermal Permeability. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2016, 10 (4): S425-S436.

Perdoski. 2014. *Panduan Diagnosis dan Tatalaksana Dermatitis Atopik di Indonesia*. Centra Communication, Jakarta.

Petelska, A. D. & Figaszewski Z. A. Effect of pH on the Interfacial Tension of Lipid Bilayer Membrane. *Biophysical Journal*, 2000, 78: 812-817.

Qushawy, M., Nasr A., Abd-Alhaseeb M., Swidan S. Design, Optimization and Characterization of a Transfersomal Gel Using Miconazole Nitrate for the Treatment of Candida Skin Infection. *Pharmaceutics*, 2018, 10 (26): 2 – 22.

Rai S., Pandey V., Rai G. Transfersome as Versatile and Flexible Nano-Vesicular Carriers in Skin Cancer Therapy: The State of the Art. *Nano Review & Experiments*, 2017, 8 (1325708): 1 – 18.

Ramezani, V., Honarvar M., Seyedabadi M., Krimollah A., Ranjibar A. M., Hashemi M. Formulation and Optimization of Transfersome Containing Minoxidil and Caffeine. *Drug Delivery Science and Technology*, 2017.

Rapra S. 2012. The Anatomy and Functions of Skin. *Advances in Wound Healing Materials: Science and Skin Engineering*, 2012: 25 – 34.

Robinson, T. 1991. *Kandungan Organik Tumbuhan Tingkat Tinggi*. Penerbit ITB, Bandung.

Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed*, Pharmaceutical Press, London.

Saraf S, Jeswani G., Kaur C. D., Saraf S. Development of Novel Herbal Cosmetics Cream with *Curcuma longa* Extract Loaded Transfersomes for Antiwrinkle Effect. *Africal Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5 (8): 1054 – 1062.

Setyawati, D. R., Surini S., Mardiyati E. Optimization of Luteolin-Loaded Transfersome Using Response Surface Methodology. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017.

- Shelke, S., Shahi Carrier. *World Journal Pharmaceutical Sciences*, 2015, 3 (9): 1830 – 1839.
- Shin, J.W., Seol I.C., Son C.G. Interpretation of Animal Dose and Human Equivalent Dose for Drug Development. *Journal Korean Medicine*, 2010, 31: 1-7.
- Siddique, M. I., Katas H., Amin M. C. I. M., Ng S. F., Zulfakar M. H., Jamil A. In-Vivo Dermal Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Skin Targeting Nanoparticles for Corticosteroid Treatment of Atopic Dermatitis. *International Journal Phamaceutics*, 2016, 1-32.
- Soeryadi, J. N. S. Daya Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L) Pengeringan Matahari Langsung dan Freeze Drying. *Calypra : Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2013, 2 (1).
- Starkweather, J. 2010. Homogeneity of Variance. http://it.unt.edu>levene_jds_mar2010.
- Stone, H. & Sidel J.L. 2003. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. 2nd Edition. Norwich: Elsevier.
- Supomo, Apriliana A., Purnawati T., Risqi A. Formulation of Antiacne Cream Dosage Form Containing Mangosten (*Garcinia mangostana* L.) Pericarp Ethanolic Extract. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical research*, 2018, 1 (1): 37-44.
- Supomo, Apriliana A., Purnawati T., Risqi A. Formulation of Antiacne Cream Dosage Form Containing Mangostee (*Garcinia mangostana* L.) Pericarp Ethanolic Extract. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2018,1 (1): 37-44.
- Surini S., Sarah, Djajadisastra J. Formulation and *in vitro* Penetration Study of Transfersomes Gel Containing Gotu Kola Leaves Extract (*Centella asiatica* L. Urban). *Journal of Young Pharmacy*, 2018, 10 (1): 27 – 31.
- Suslick K. S. dan Price G. J. 1999. Application of Ultrasound to Materials Chemistry. *Annu. Rev. Mater. Sci.* 29: 295-326.
- Takahashi, M., Inafuku K., Miyagi T., Oku H., Wada K., Imura T., Kitamoto D. Efficient Preparation of Liposomes Encapsulation Food Materials Using Lecithins by a Mechanochemical Method. *Journal of Oleo Science*, 2007, 56 (1): 35 – 42.
- Thobsri, F., Asasutjarit R., Tanguenyongwatana P. Development of Liposomes Encapsulating *Garcinia mangostana* Fruit Rind Extract for Enhancing of Topical Delivery System. *34th The National Graduation Research Conference*, 2015, 1361-1366.
- Walter, A., Kuehl G., Barnes K., VanderWaerdt G. The Vesicle-to-Micelle Transition of Phosphatidylcholine Vesicles Induced by Nonionic

Detergents: Effect of Sodium Chloride, Sucrose, and Urea. *Biochemica at Biophysica Acta*, 2000, 1508: 20-33.

Walve, J. R., Bakliwal S. R., Rane B. R., Pawar S. P. Transfersome: A Surrogated Carrier for Transdermal Drug Delivery System. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, 2011, 2 (1): 204 – 213.

Warisno dan Dahana K. 2012. *KULIT MANGGIS: Hidup Sehat Berkat Sang Ratu yang Berkhasiat*. Gramedia, Jakarta.

Woodbury, D. J., Richardson W. S., Grigg A. W., Welling R. D., Knudson B. H. Reducing Liposome Size with Ultrasound: Biomodal Size Distributions. *Journal of Liposome Research*, 2006, 16: 57-80.

Xu, Q., Nakajima M., Liu Z., Shina T. Soybean-based Surfactants and Their Applications. *Soybean – Applications and Technology*, 2011, 341-364.

Yatman E. 2012. Kulit Buah Manggis Mengandung Xanton yang Berkhasiat Tinggi. *Wawasan Widya Universitas Borobudur*. Nomor 324: 2-9.

Zaafarany, G. M. E., Awad G. A. S., Holayel S. M., Mortada N. D. Role of Edge Activators and Surface Charge in Developing Ultradeformable Vesicles with Enhanced Skin Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 397 (1-2): 164-172.



LAMPIRAN

Lampiran 1

Proses ekstraksi kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.)



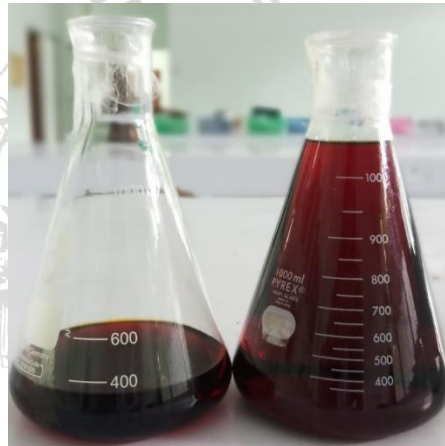
(1)



(2)



(3)



(4)



(5)



(6)

Keterangan:

Gambar 1. Penimbangan simplisia kulit manggis

Gambar 2. Maserasi simplisia kulit manggis dalam etanol 96%

Gambar 3. Penyaringan hasil maserasi

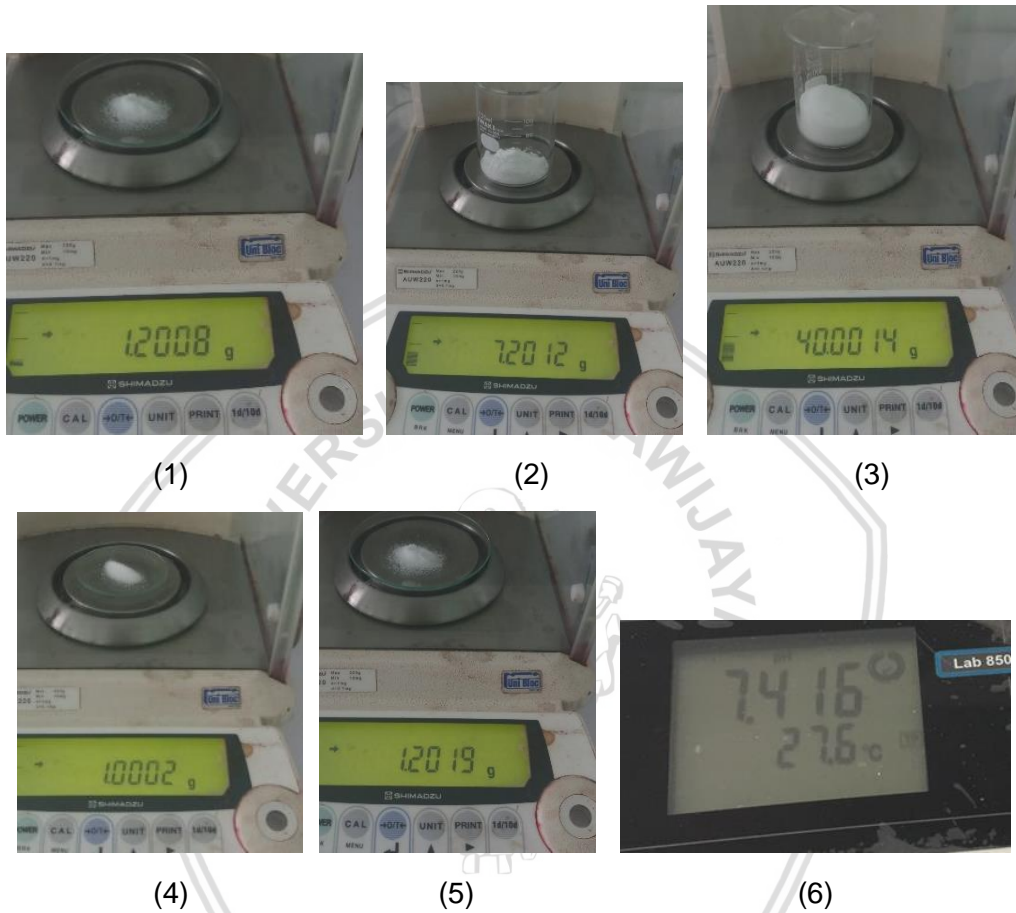
Gambar 4. Hasil penyaringan (ekstrak cair kulit manggis)

Gambar 5. Ekstrak kental setelah penguapan pelarut

Gambar 6. Ekstrak kering setelah dioven

Lampiran 2

Pembuatan larutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS)



Keterangan:

Gambar 1. Penimbangan KH_2PO_4

Gambar 2. Penimbangan Na_2HPO_4

Gambar 3. Penimbangan NaCl

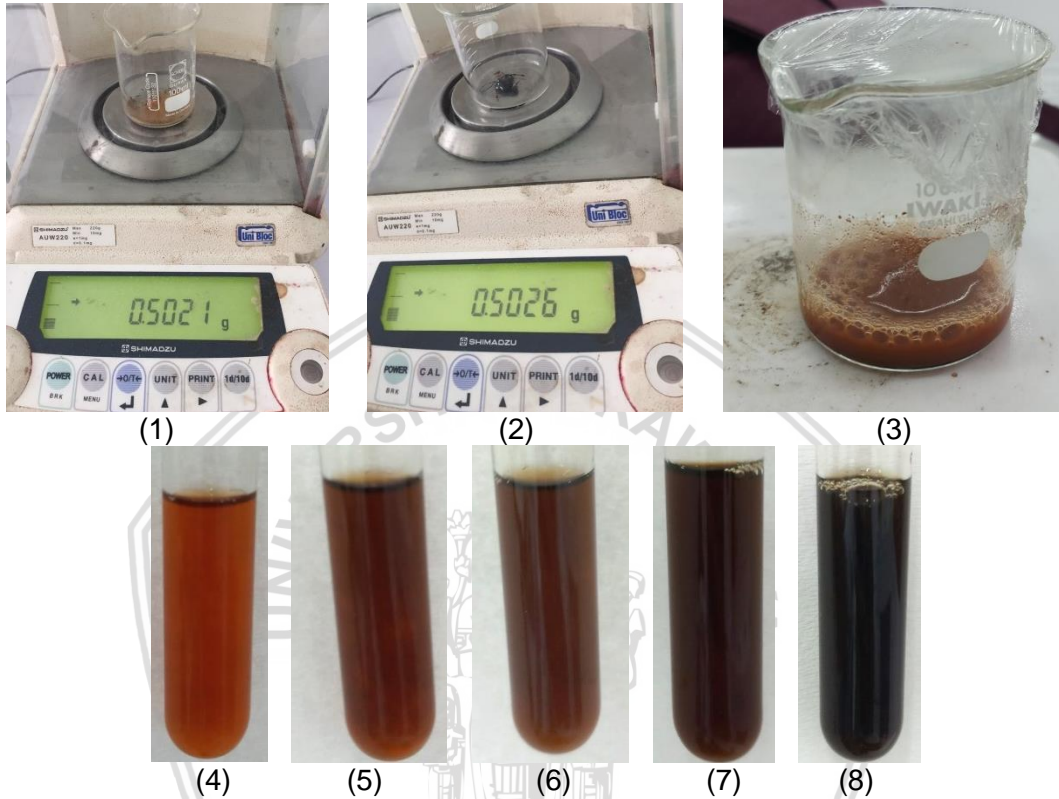
Gambar 4. Penimbangan KCl

Gambar 5. Penimbangan HCl

Gambar 6. Hasil pengukuran pH

Lampiran 3

Identifikasi Senyawa Polifenol Ekstrak Kulit Manggis



Keterangan:

Gambar 1. Penimbangan FeCl_3

Gambar 2. Penimbangan ekstrak kulit manggis untuk identifikasi

Gambar 3. Pelarutan ekstrak kulit manggis dalam aquadest

Gambar 4. Ekstrak kulit manggis tanpa FeCl_3

Gambar 5. Ekstrak kulit manggis dengan FeCl_3 3 tetes

Gambar 6. Ekstrak kulit manggis dengan FeCl_3 5 tetes

Gambar 7. Ekstrak kulit manggis dengan FeCl_3 10 tetes

Gambar 8. Ekstrak kulit manggis dengan FeCl_3 12 tetes

Lampiran 4

Penimbangan bahan transfersom ekstrak kulit manggis

- Dosis ekstrak kulit manggis

Dosis ekstrak kulit manggis pada mencit untuk dermatitis atopik = 200 mg/kgBB dalam pemberian 4 ml/kgBB.

Dosis ekuivalen manusia (HED) = $Dosis\ hewan \times \frac{Faktor\ konversi\ (Km)\ hewan}{Faktor\ konversi\ (Km)\ manusia}$

$$HED = \frac{200\ mg/kgBB}{4\ ml/kgBB} \times \frac{3}{37}$$

$$HED = 4,05\ mg/ml$$

$$\text{Untuk sediaan } 60\ ml = 4,05\ mg/ml \times 60\ ml = 243\ mg.$$

- Bahan aktif : penyusun vesikel = 1 : 5.

$$\text{Penyusun vesikel} = 243\ mg \times 5 = 1215\ mg.$$

1. F1 (85:15)

$$\text{Lesitin (85\%)} = \frac{85}{100} \times 1215\ mg = 1032,75\ mg$$

$$\text{Tween 20 (15\%)} = \frac{15}{100} \times 1215\ mg = 182,25\ mg$$

2. F2 (80:20)

$$\text{Lesitin (80\%)} = \frac{80}{100} \times 1215\ mg = 972\ mg$$







$$\text{Tween 20 (20\%)} = \frac{20}{100} \times 1215\ mg = 243\ mg$$





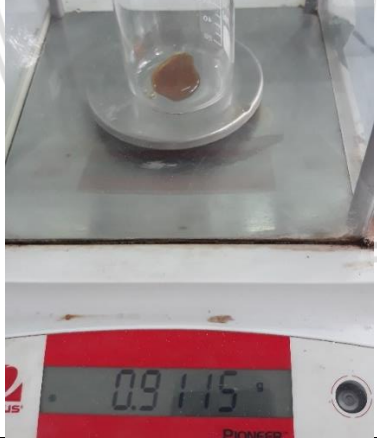
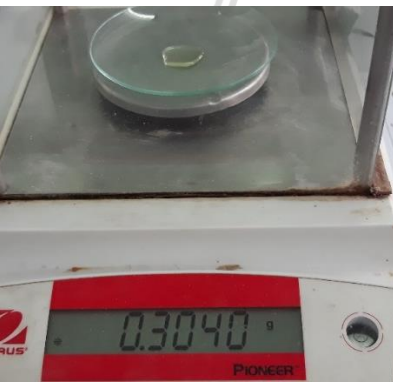
3. F3 (75:25)

$$\text{Lesitin (85\%)} = \frac{75}{100} \times 1215\ mg = 911,25\ mg$$

$$\text{Tween 20 (15\%)} = \frac{25}{100} \times 1215\ mg = 303,75\ mg$$

Tabel 1. Penimbangan lesitin dan tween 20

Formula	Lesitin	Tween 20
K1	 <p>A photograph of a Shimadzu AUW220 analytical scale with a glass beaker containing a brown substance. The digital display shows 10.344 g.</p>	 <p>A photograph of a Shimadzu AUW220 analytical scale with an empty weighing pan. The digital display shows 0.1830 g.</p>
K2	 <p>A photograph of a Shimadzu AUW220 analytical scale with a glass beaker containing a brown substance. The digital display shows 0.9722 g.</p>	 <p>A photograph of a Shimadzu AUW220 analytical scale with an empty weighing pan. The digital display shows 0.2430 g.</p>
K3	 <p>A close-up photograph of a Pioneer scale's digital display showing 0.9118 g.</p>	 <p>A close-up photograph of a Pioneer scale's digital display showing 0.3041 g.</p>

F1		
F2		
F3		



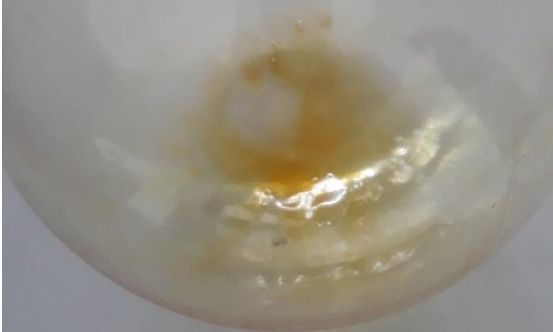


Tabel 2. Penimbangan ekstrak kulit manggis


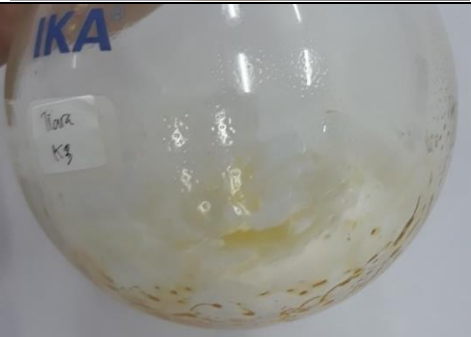
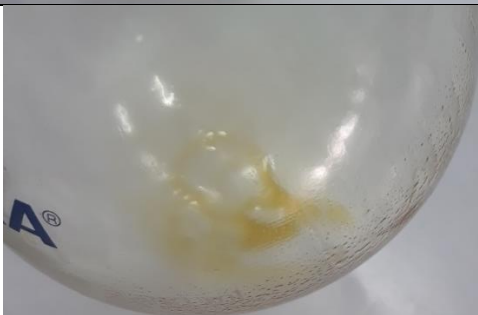


Formula	Ekstrak kulit manggis
F1	
F2	
F3	 <p data-bbox="644 1361 1254 1527">Ekstrak kulit manggis seberat 2,4327 g dilarutkan dalam PBS pH 7,4 sebanyak 600 ml. Kemudian masing-masing formula digunakan 60 ml larutan ekstrak kulit manggis dan PBS pH 7,4.</p>

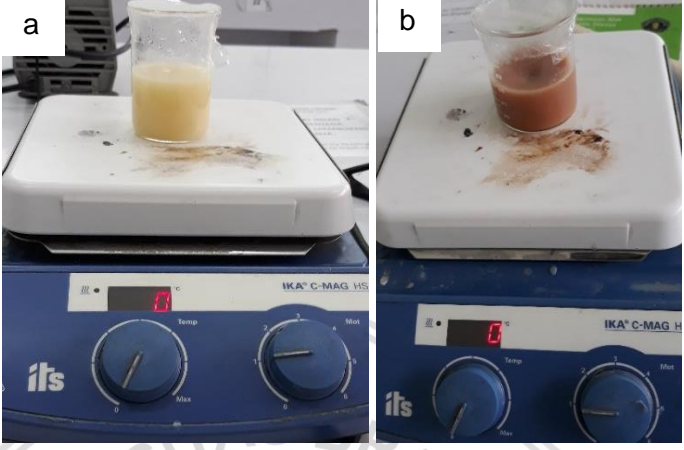
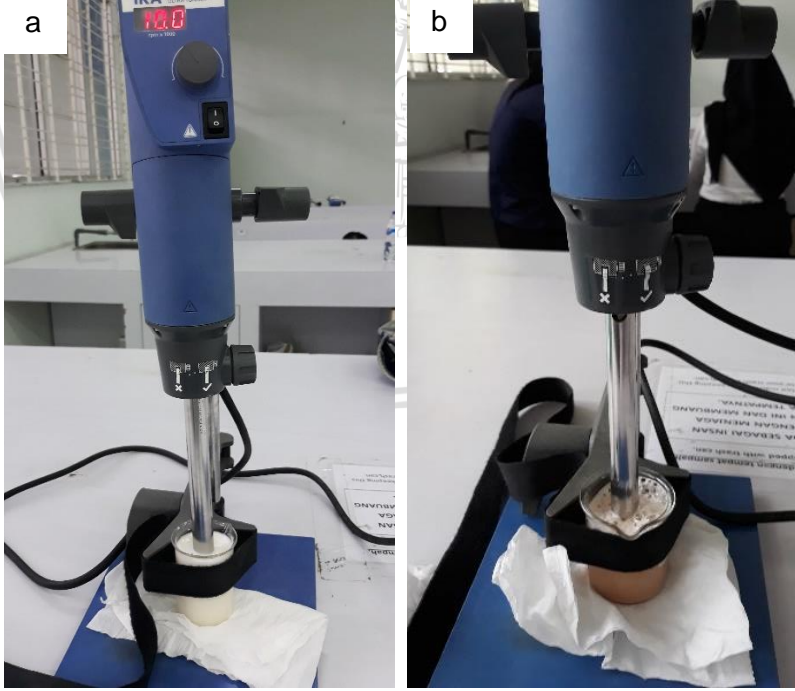
Lampiran 5




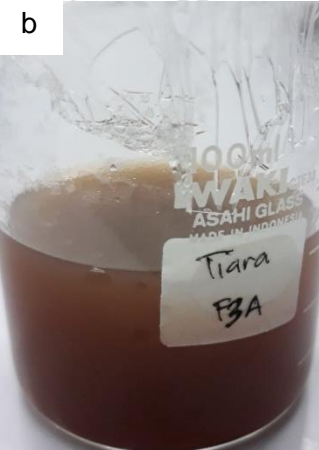
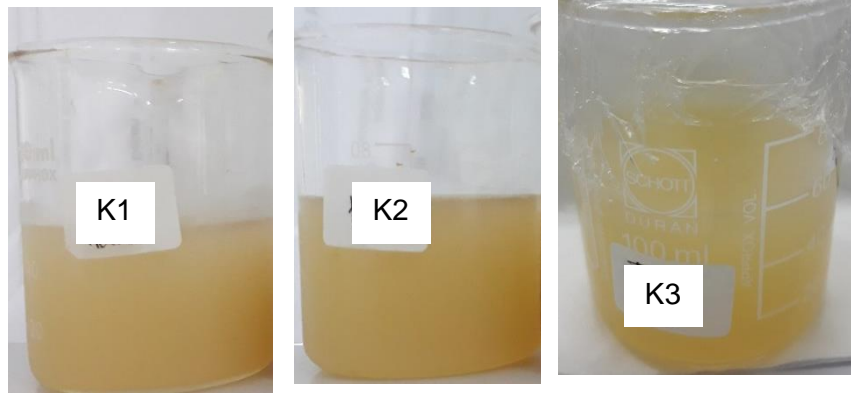
Proses Pembuatan Transfersom Ekstrak Kulit Manggis

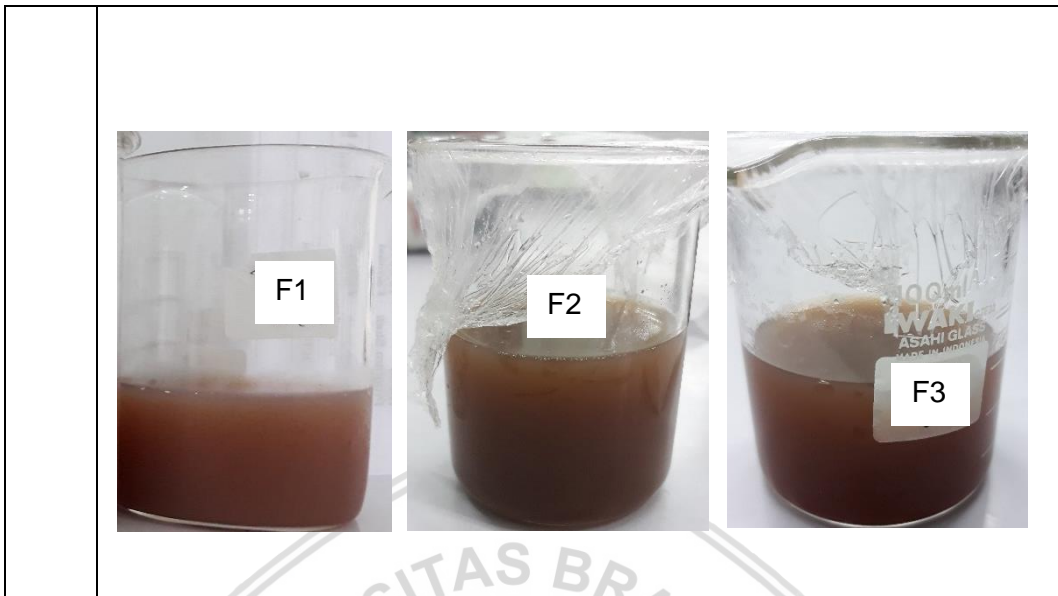
No.	Kegiatan	
1.	<p>Pelarutan lesitin dan tween 20 ke dalam kloroform</p> 	
2.	<p>Proses penguapan pelarut kloroform menggunakan rotary evaporator dan pompa vakum</p> 	
3.	K1	<p>Lapisan film setelah evaporasi yang didiamkan 24 jam pada suhu ruang</p> 



	K2	
	K3	
	F1	
	F2	
	F3	

<p>3.</p>	<p>Hidrasi lapisan film. Pengadukan menggunakan magnetic stirrer pada kecepatan 250 rpm.</p> <div data-bbox="539 436 1225 884"></div> <p>Keterangan:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Hidrasi kontrol menggunakan larutan PBS pH 7,4b. Hidrasi formula menggunakan larutan ekstrak kulit manggis dan PBS pH 7,4
<p>4.</p>	<p>Pengecilan ukuran vesikel dengan ultraturrax pada kecepatan 10.000 rpm selama 20 menit</p> <div data-bbox="481 1086 1279 1774"></div> <p>Keterangan:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Pengadukan pada kontrolb. Pengadukan pada formula



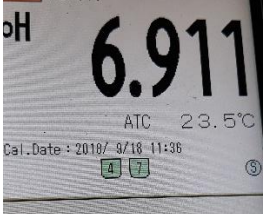

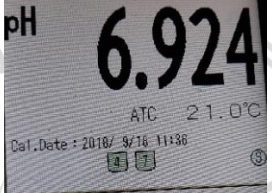
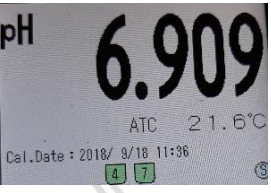







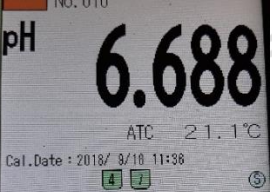

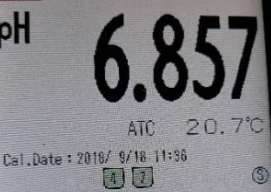

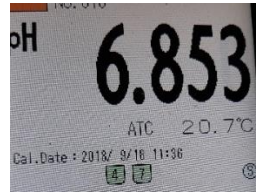
	<p>a </p> <p>b </p> <p>Keterangan: a. Hasil pengadukan ultraturax pada kontrol b. Hasil pengadukan ultraturax pada formula</p>
5.	<p>Sonikasi selama 30 menit</p> <p>a </p> <p>b </p> <p>Keterangan: a. Hasil sonikasi pada kontrol b. Hasil sonikasi pada formula</p>
6.	<p>Hasil pembuatan transfersom ekstrak kulit manggis</p> <p></p>



Lampiran 6

Hasil Pengukuran pH Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Hari ke-0

Tabel 1. Hasil pengukuran pH transfersom ekstrak kulit manggis

Formula	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
K1			
K2			
K3			
F1			
F2			
F3			

Lampiran 7

Hasil Pengukuran Diameter dan PDI Ekstrak Kulit Manggis Hari ke-0

Tabel 1. Hasil pengukuran diameter dan PDI ekstrak kulit manggis hari ke-0

Parameter	Formula	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata ± SD
Ukuran Partikel (nm)	K1	74,64	76,22	76,45	75,77 ± 0,985
	K2	68,60	68,96	68,85	68,80 ± 0,184
	K3	70,18	71,43	70,41	70,67 ± 0,665
	F1	95,31	95,66	95,40	95,46 ± 0,182
	F2	79,90	78,59	78,66	79,05 ± 0,737
	F3	78,49	79,04	79,40	78,98 ± 0,458
PDI	K1	0,346	0,338	0,338	0,322 ± 0,035
	K2	0,365	0,366	0,379	0,370 ± 0,008
	K3	0,439	0,411	0,398	0,425 ± 0,021
	F1	0,222	0,228	0,227	0,226 ± 0,003
	F2	0,417	0,409	0,419	0,414 ± 0,005
	F3	0,630	0,461	0,557	0,559 ± 0,085

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara K1 1
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 96	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, January 14, 2019 ...

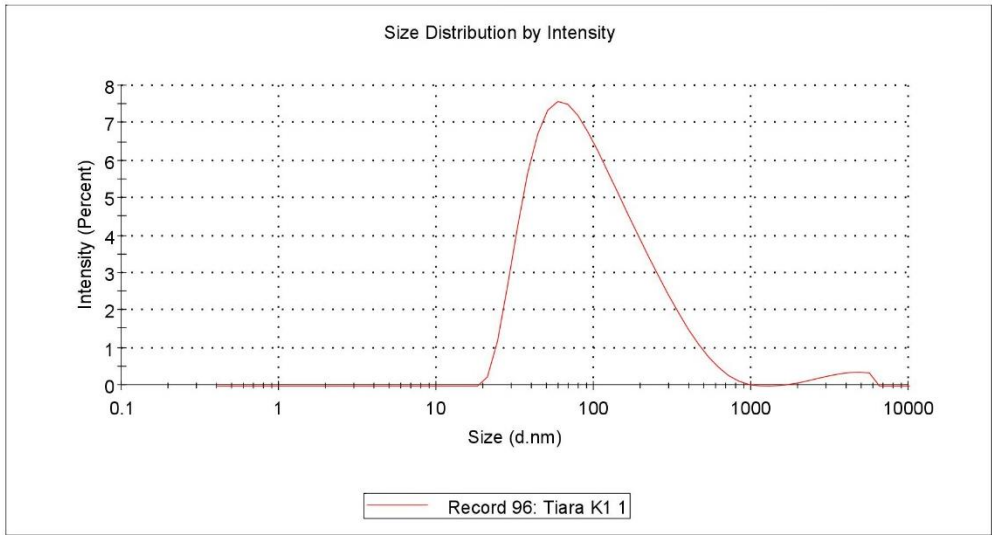
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 80
Count Rate (kcps): 148.4	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 74.64	Peak 1: 122.0	97.8	112.2
Pdl: 0.346	Peak 2: 3851	2.2	1132
Intercept: 0.966	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Good**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara K1 2
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 150	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, January 14, 2019 ...

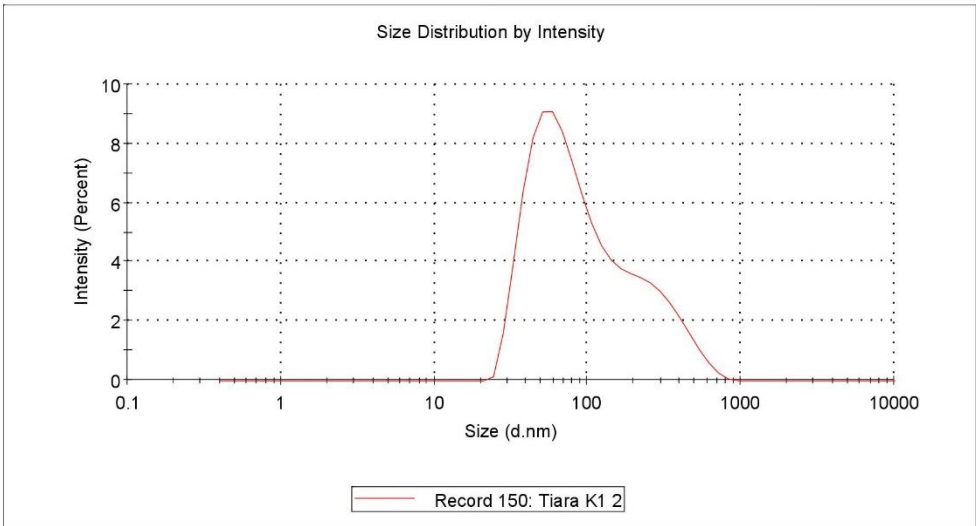
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 80
Count Rate (kcps): 148.6	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 76.22	Peak 1: 126.6	100.0	118.0
Pdl: 0.278	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.966	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Good**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara K1 3
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 151	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, January 14, 2019 ...

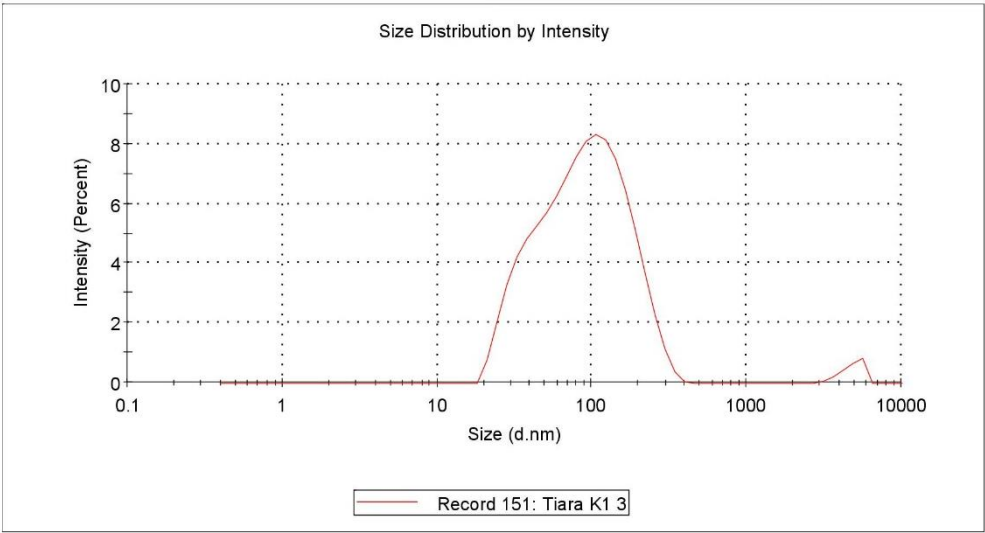
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 80
Count Rate (kcps): 149.5	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 76.45	Peak 1: 102.2	97.8	62.76
Pdl: 0.281	Peak 2: 4794	2.2	727.4
Intercept: 0.970	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Good**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara K2 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 11	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Thursday, January 17, 2019...

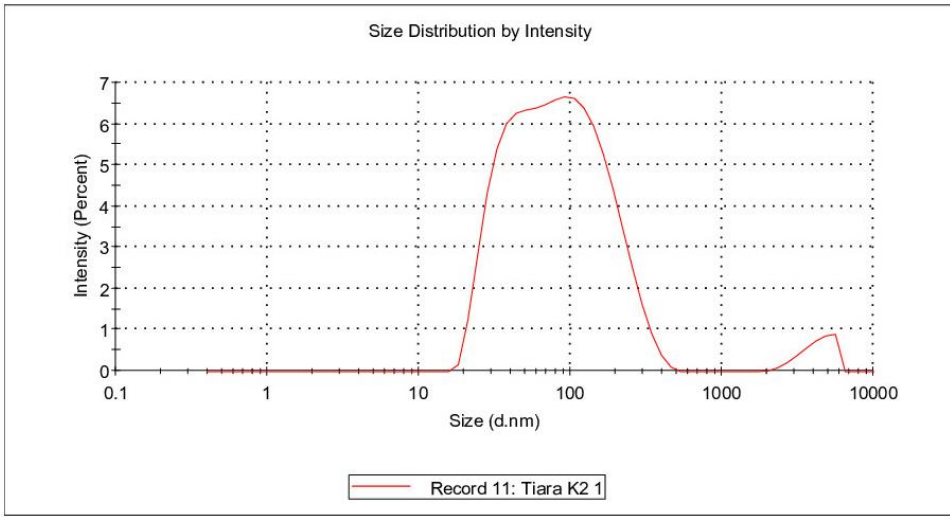
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 413.0	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 68.60	Peak 1: 99.70	96.2	71.93
Pdl: 0.365	Peak 2: 4296	3.8	972.5
Intercept: 0.937	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara K2 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 12	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Thursday, January 17, 2019...

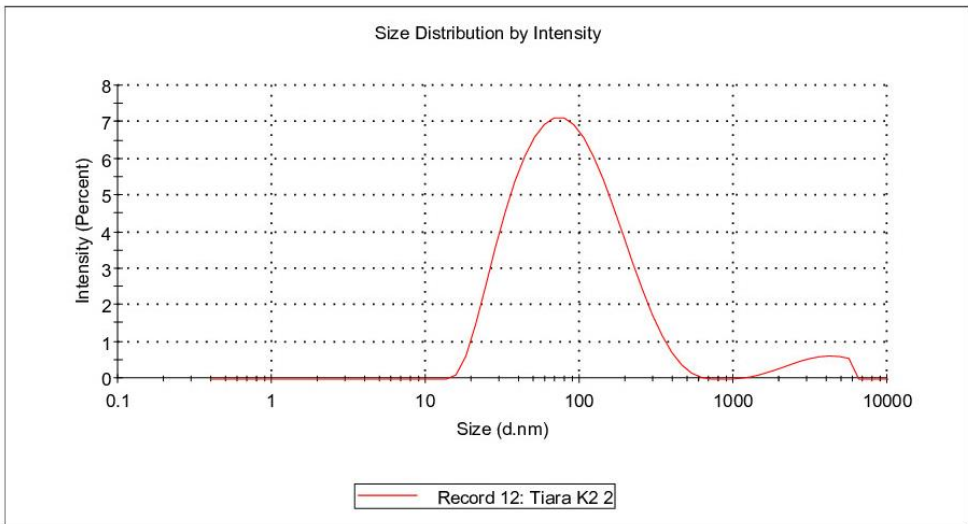
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 414.5	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 68.96	Peak 1: 102.4	95.4	79.43
Pdl: 0.366	Peak 2: 3516	4.6	1235
Intercept: 0.936	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara K2 3
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 13	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Thursday, January 17, 2019...

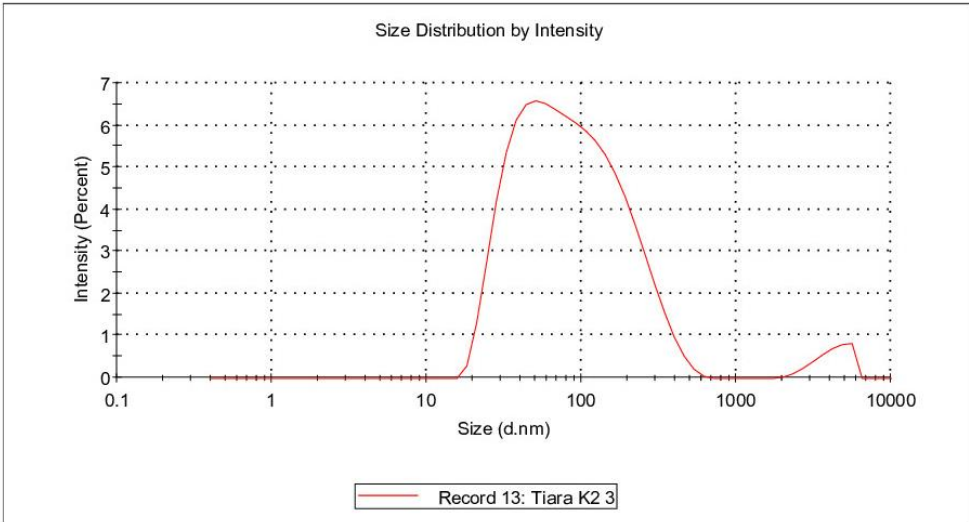
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 412.1	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 68.85	Peak 1: 107.0	96.3	86.65
Pdl: 0.379	Peak 2: 4242	3.7	992.2
Intercept: 0.938	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara K3 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 66	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, February 4, 2019 ...

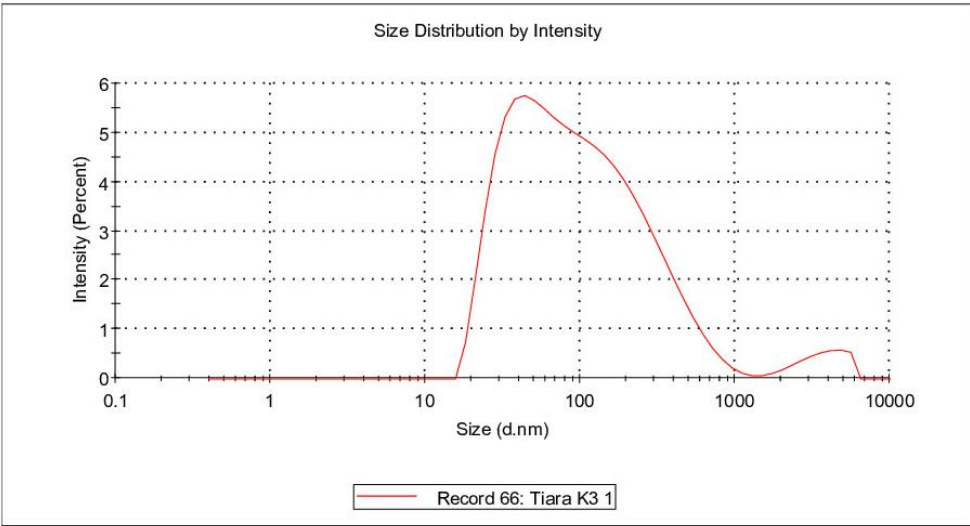
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 357.6	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 70.20	Peak 1: 138.5	96.2	149.4
Pdl: 0.439	Peak 2: 3691	3.8	1206
Intercept: 0.941	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara K3 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 65	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, February 4, 2019 ...

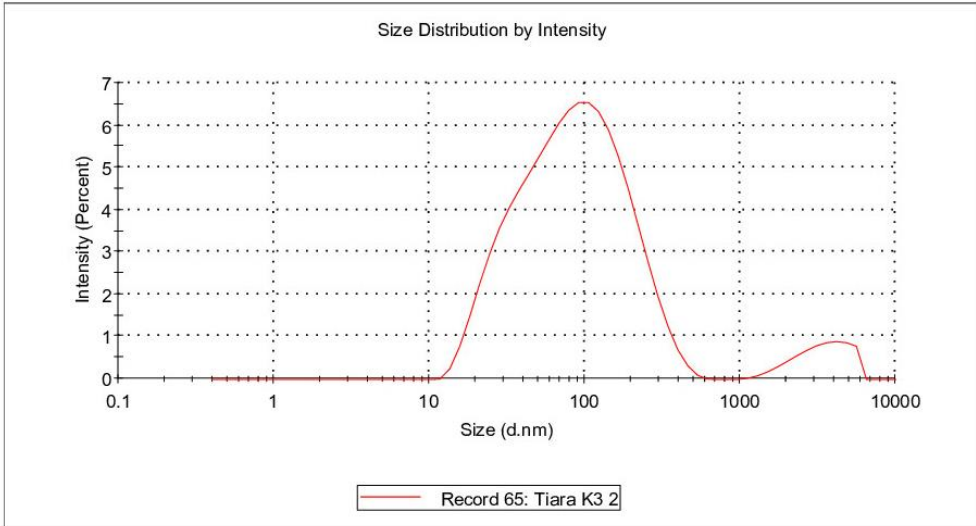
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 373.1	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 70.43	Peak 1: 105.6	93.6	80.55
Pdl: 0.398	Peak 2: 3512	6.4	1228
Intercept: 0.938	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara K3 3
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 67	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, February 4, 2019 ...

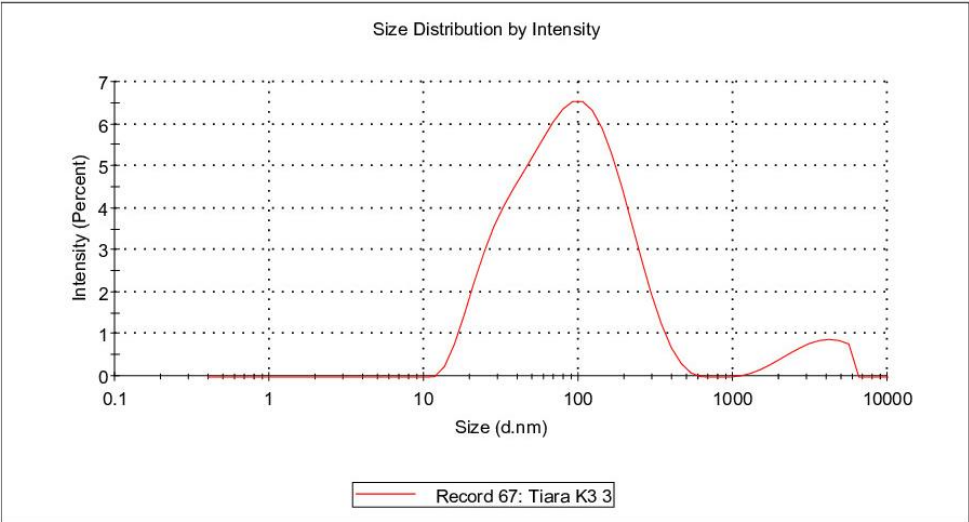
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 373.1	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 70.43	Peak 1: 105.6	93.6	80.55
Pdl: 0.398	Peak 2: 3512	6.4	1228
Intercept: 0.938	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F1 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 145	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, January 14, 2019 ...

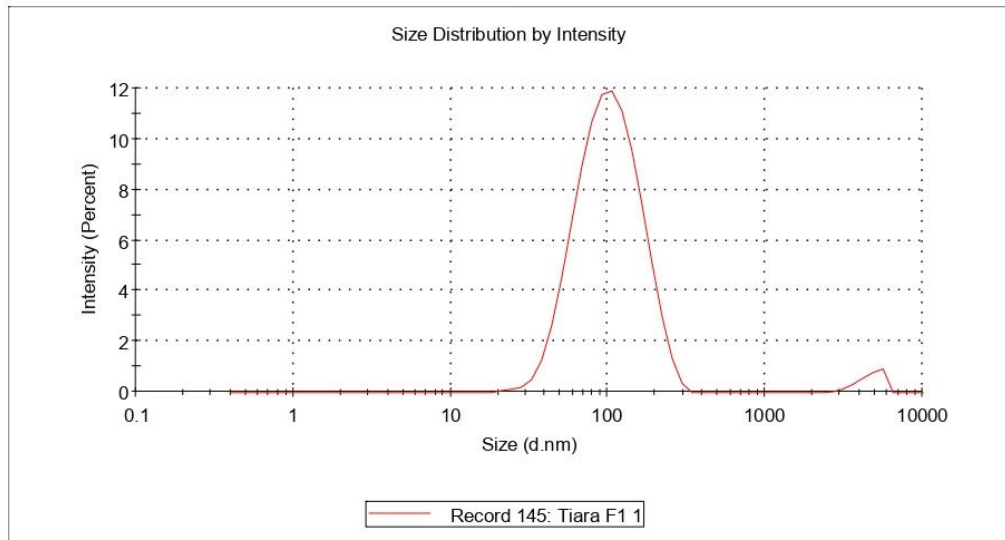
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 80
Count Rate (kcps): 149.2	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 95.31	Peak 1: 109.1	97.2	48.81
Pdl: 0.222	Peak 2: 4667	2.8	796.6
Intercept: 0.967	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F1 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 146	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, January 14, 2019 ...

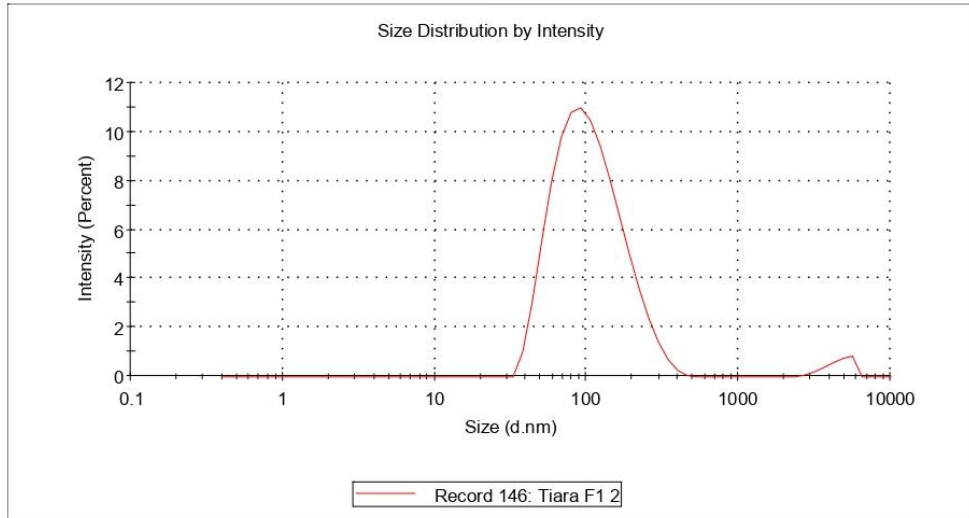
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 80
Count Rate (kcps): 150.1	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 95.66	Peak 1: 114.0	97.2	60.85
Pdl: 0.228	Peak 2: 4562	2.8	848.2
Intercept: 0.968	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F1 3
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 142	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, January 14, 2019 ...

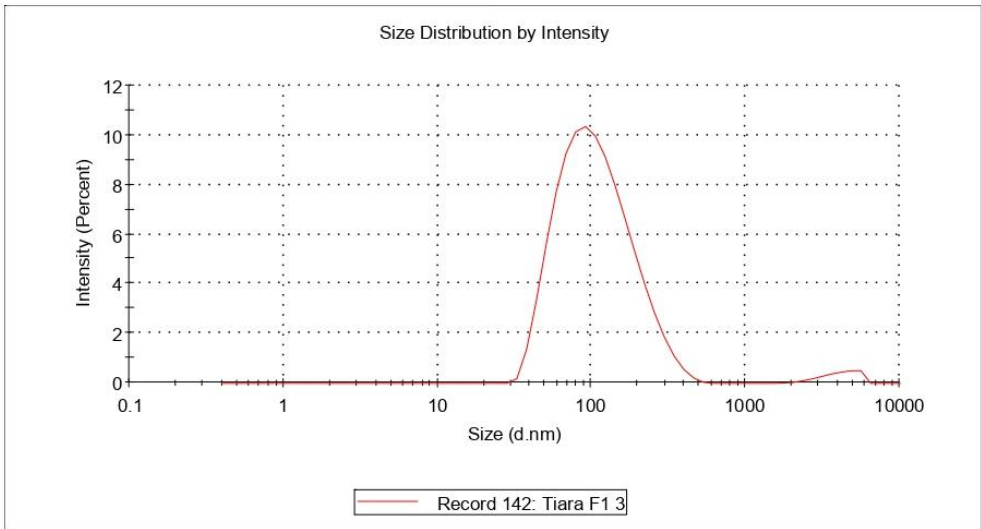
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 80
Count Rate (kcps): 149.9	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 95.40	Peak 1: 118.9	97.6	68.75
Pdl: 0.227	Peak 2: 4156	2.4	1028
Intercept: 0.968	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F2 2
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 145	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Thursday, January 17, 2019...

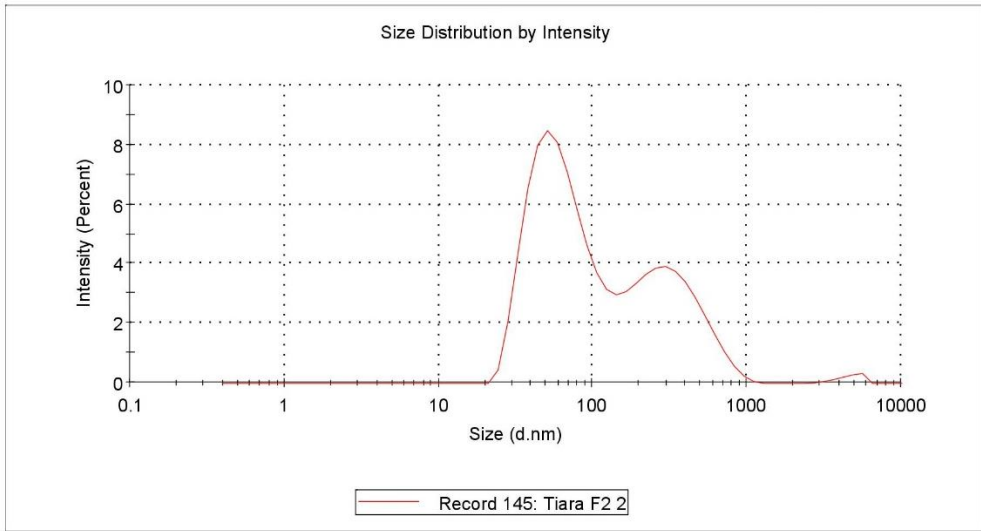
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 178.6	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 78.59	Peak 1: 65.46	63.4	29.53
Pdl: 0.409	Peak 2: 332.1	35.6	168.0
Intercept: 0.950	Peak 3: 4650	1.0	806.8

Result quality **Good**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F2 1
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 146	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Thursday, January 17, 2019...

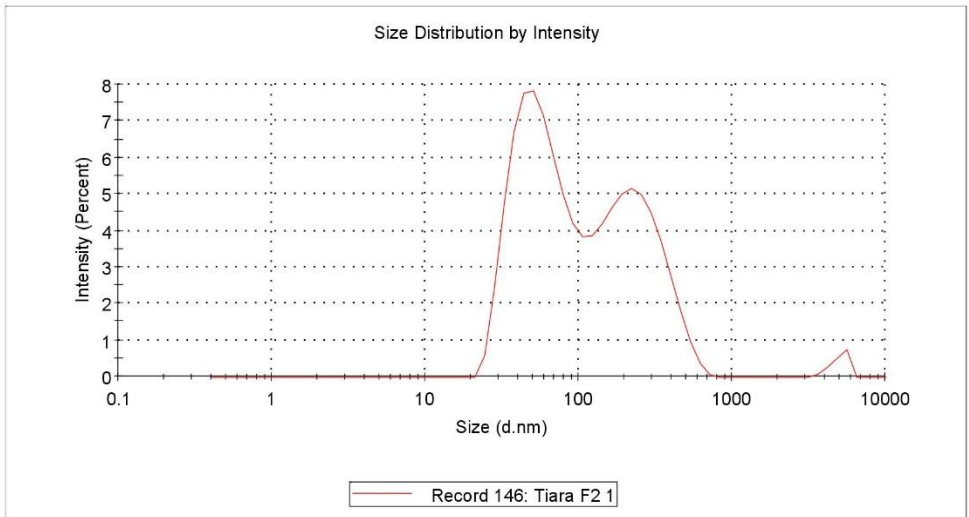
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 185.6	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 79.90	Peak 1: 57.65	54.2	21.79
Pdl: 0.417	Peak 2: 238.4	44.3	111.2
Intercept: 0.949	Peak 3: 4981	1.6	618.2

Result quality **Good**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F2 3
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 147	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8882
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Thursday, January 17, 2019...

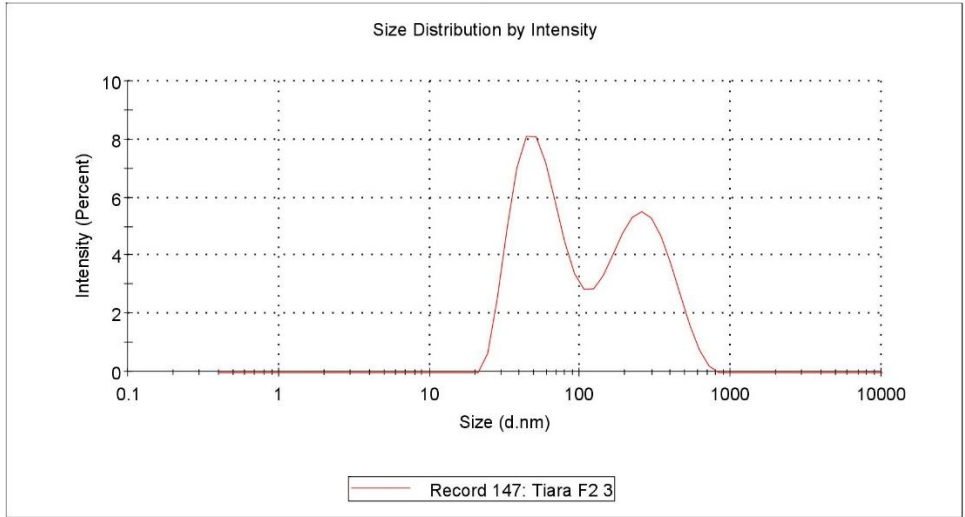
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 172.2	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 78.66	Peak 1: 55.61	53.6	20.68
Pdl: 0.419	Peak 2: 265.1	46.4	122.3
Intercept: 0.952	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F3 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 68	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, February 4, 2019 ...

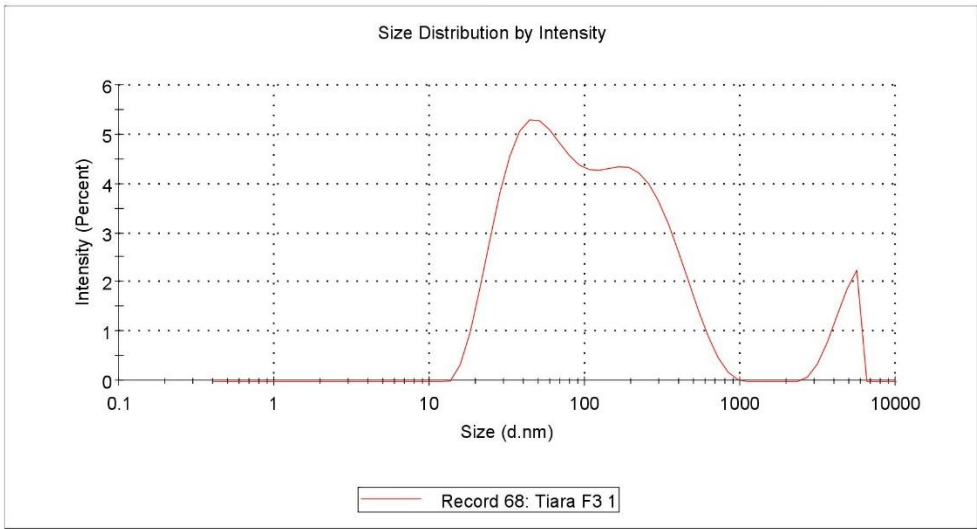
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 169.4	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 78.51	Peak 1: 59.88	55.2	30.16
Pdl: 0.630	Peak 2: 265.6	38.4	138.2
Intercept: 0.967	Peak 3: 4667	6.4	805.3

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F3 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 69	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, February 4, 2019 ...

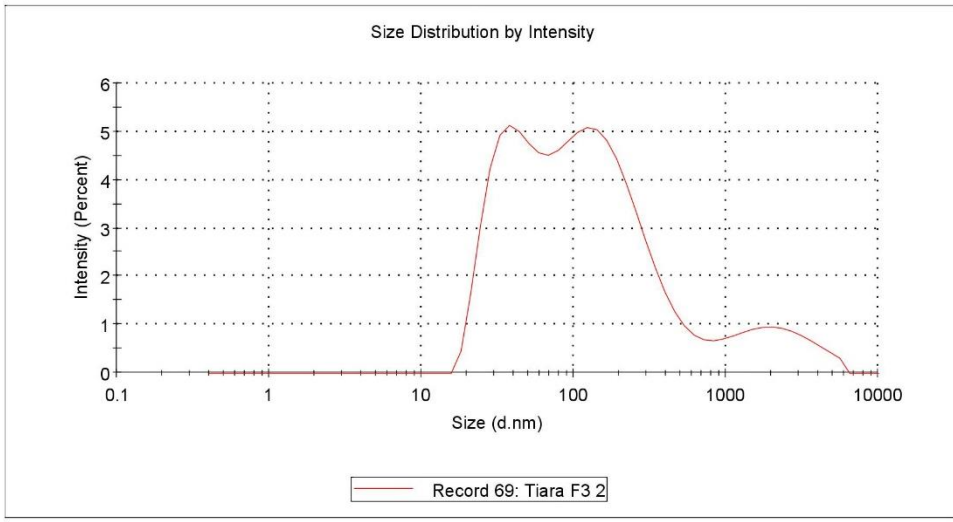
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 414.0	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 79.06	Peak 1: 197.9	53.8	147.0
Pdl: 0.461	Peak 2: 42.52	36.3	14.43
Intercept: 0.937	Peak 3: 2262	9.9	1217

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F3 3
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 70	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, February 4, 2019 ...

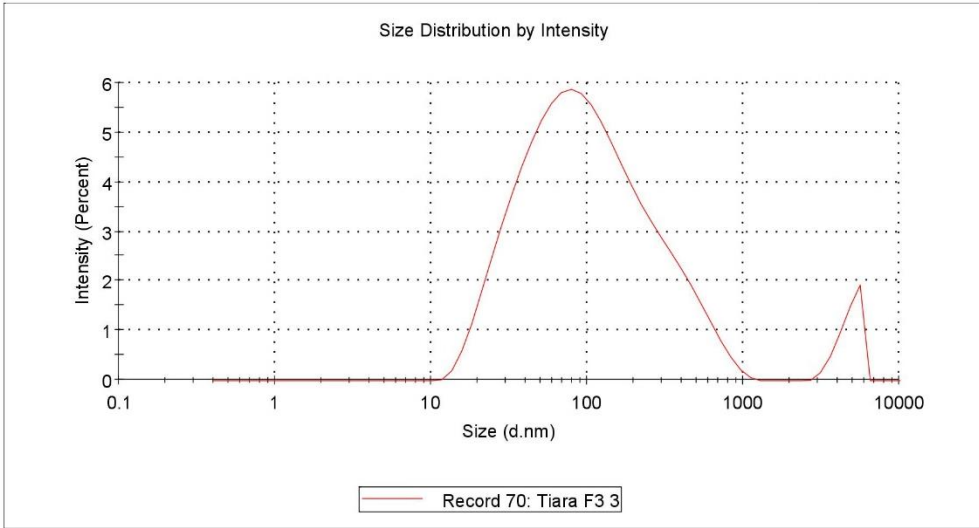
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 429.4	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 79.43	Peak 1: 147.2	95.0	152.1
Pdl: 0.557	Peak 2: 4789	5.0	738.5
Intercept: 0.936	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Good**



Lampiran 8

Hasil Pengukuran Zeta Potensial Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Hari ke-0

Tabel 1. Hasil pengukuran zeta potensial transfersom ekstrak kulit manggis hari ke-0

Parameter	Formula	Replikasi 1 (mV)	Replikasi 2 (mV)	Replikasi 3 (mV)	Rata-rata \pm SD (mV)
Zeta Potensial	K1	-36,2	-35,7	-34,3	-35,4 \pm 0,985
	K2	-35,7	-35,4	-34,4	-35,2 \pm 0,681
	K3	-34,6	-33,5	-35,3	-34,5 \pm 0,907
	F1	-52,0	-51,6	-55,2	-52,9 \pm 1,973
	F2	-41,3	-39,7	-39,6	-40,2 \pm 0,954
	F3	-31,8	-31,1	-31,9	-31,6 \pm 0,436

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: K1 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 152 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Monday, January 14, 2019 2:0... **Viscosity (cP):** 0.8882
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

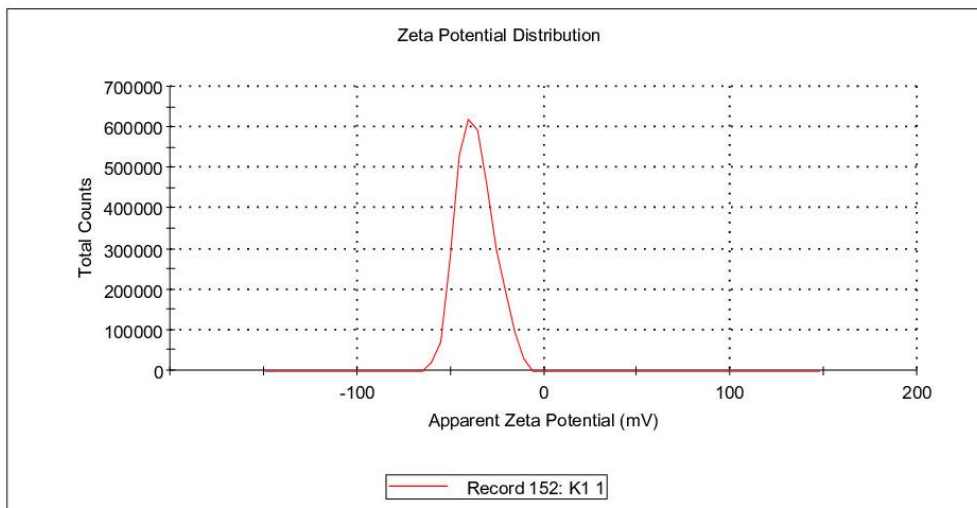
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 14
Count Rate (kcps): 347.4 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -36.5	Peak 1: -36.5	100.0	9.79
Zeta Deviation (mV): 9.79	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.551	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: K1 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 153	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, January 14, 2019 2:0...	Viscosity (cP): 0.8882
Dispersant Dielectric Constant: 79.0	

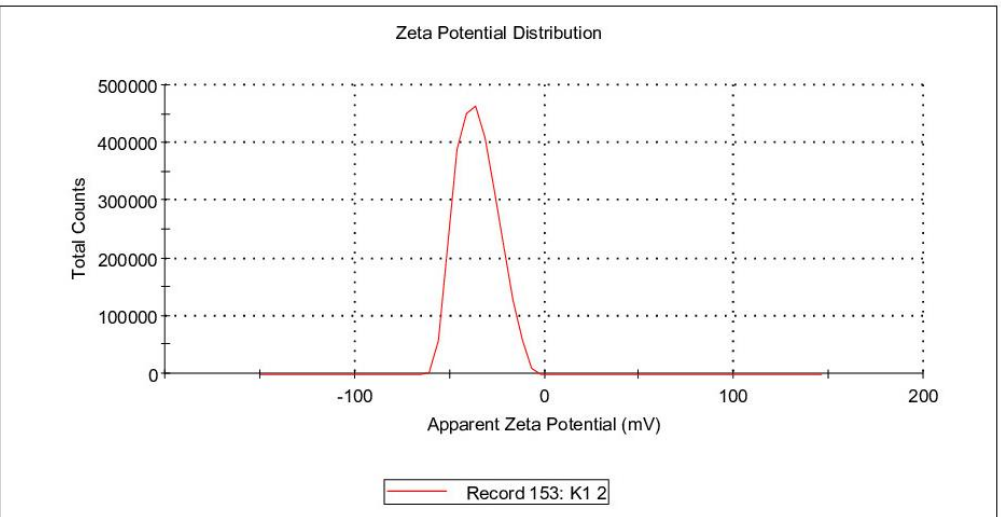
System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 12
Count Rate (kcps): 377.3	Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell	Attenuator: 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -35.5	Peak 1: -35.5	100.0	10.5
Zeta Deviation (mV): 10.5	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.564	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: K1 3
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 154 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Monday, January 14, 2019 2:0... **Viscosity (cP):** 0.8882
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

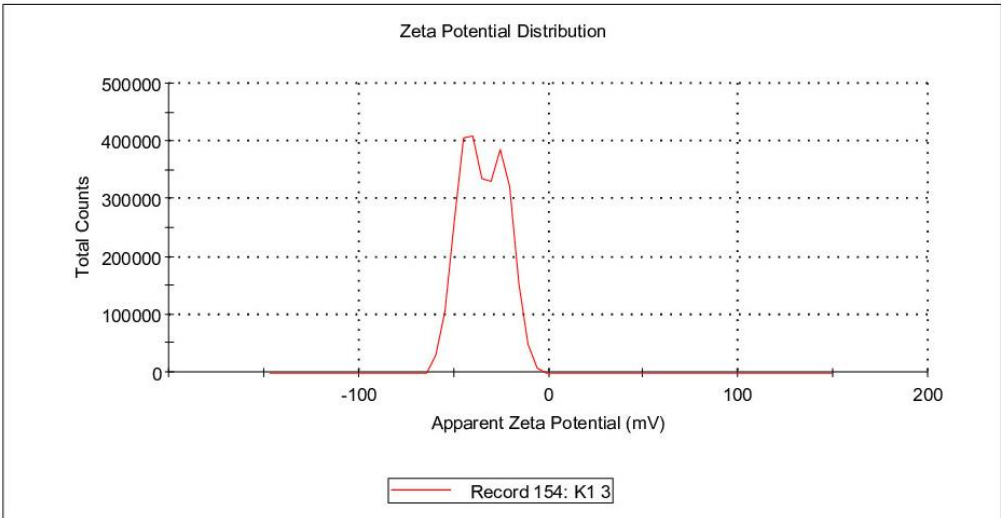
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 413.4 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -34.5	Peak 1: -41.0	60.1	7.50
Zeta Deviation (mV): 11.5	Peak 2: -23.6	39.9	5.61
Conductivity (mS/cm): 0.570	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara K2 1

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts

Dispersant Name: PBS Solution

Record Number: 139

Dispersant RI: 1.330

Date and Time: Thursday, January 17, 2019 9:...

Viscosity (cP): 0.8882

Dispersant Dielectric Constant: 79.0

System

Temperature (°C): 25.0

Zeta Runs: 14

Count Rate (kcps): 43.5

Measurement Position (mm): 4.50

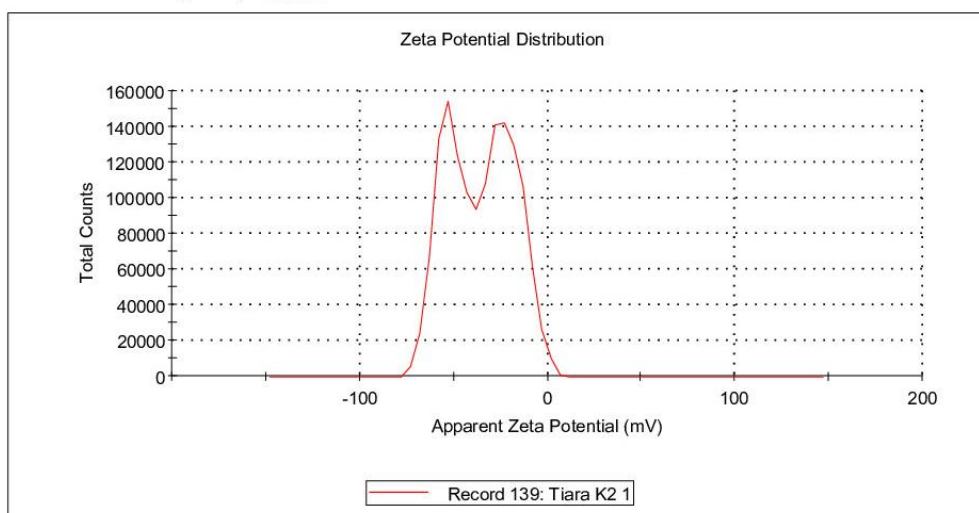
Cell Description: Zeta dip cell

Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -35.7	Peak 1: -22.7	53.8	9.91
Zeta Deviation (mV): 17.5	Peak 2: -51.2	46.2	8.42
Conductivity (mS/cm): 1.71	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara K2 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 140	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Thursday, January 17, 2019 9:...	Viscosity (cP): 0.8882
Dispersant Dielectric Constant: 79.0	

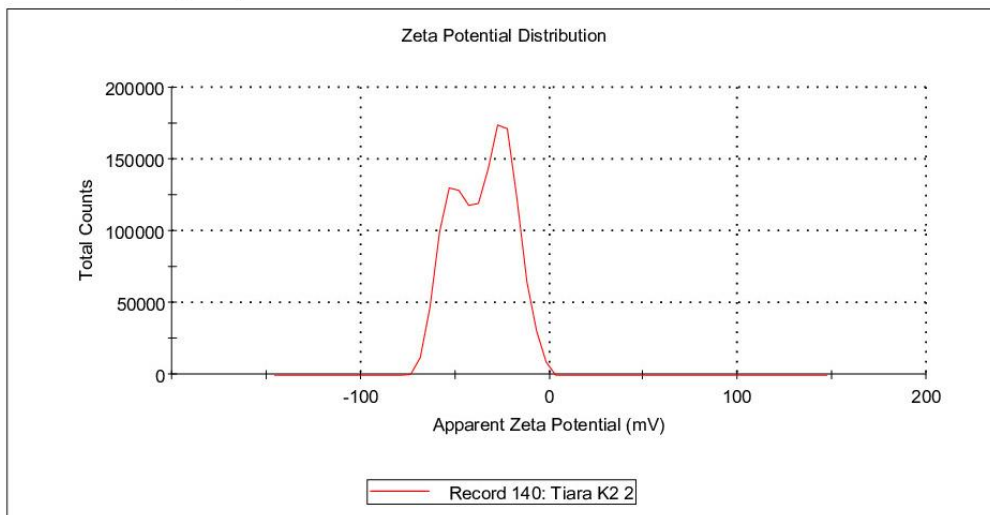
System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 12
Count Rate (kcps): 45.7	Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell	Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -35.4	Peak 1: -27.1	64.0	10.0
Zeta Deviation (mV): 15.4	Peak 2: -51.7	36.0	6.92
Conductivity (mS/cm): 1.62	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara K2 3
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 141 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Thursday, January 17, 2019 9:... **Viscosity (cP):** 0.8882
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

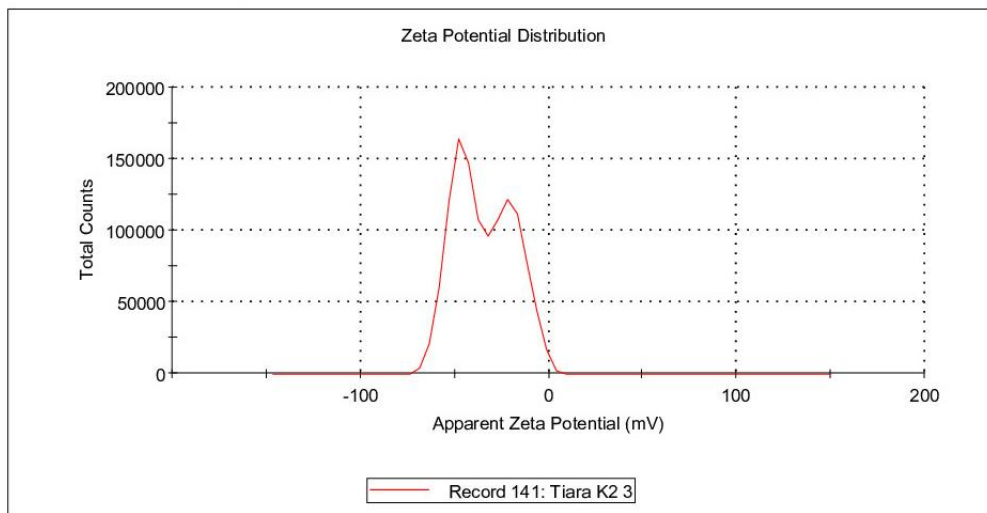
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 53.7 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -34.4	Peak 1: -45.4	55.6	8.46
Zeta Deviation (mV): 15.7	Peak 2: -20.2	44.4	8.61
Conductivity (mS/cm): 1.56	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara K3 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 71	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, February 4, 2019 10:...	Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0	

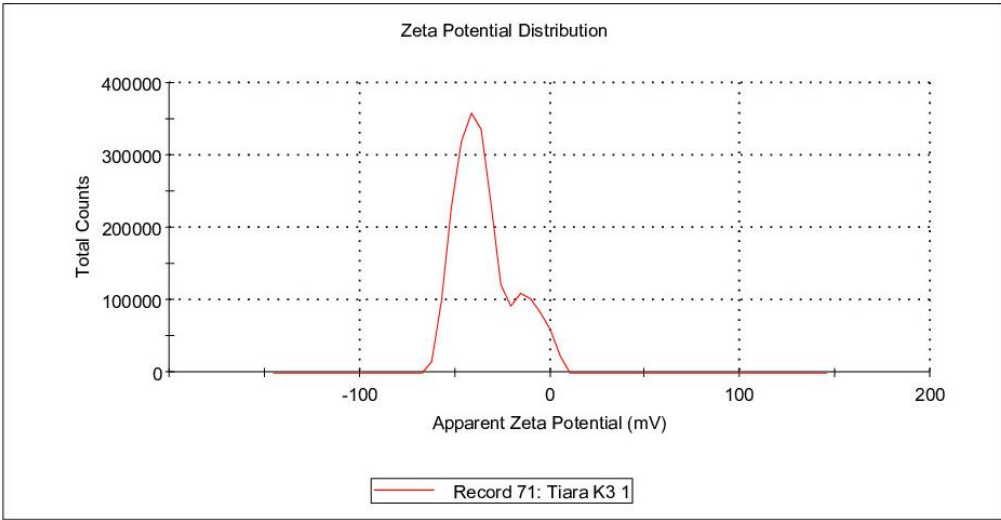
System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 12
Count Rate (kcps): 223.6	Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell	Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -34.6	Peak 1: -40.2	79.3	9.57
Zeta Deviation (mV): 15.2	Peak 2: -10.5	20.7	7.60
Conductivity (mS/cm): 1.96	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara K3 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 72 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Monday, February 4, 2019 10:... **Viscosity (cP):** 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

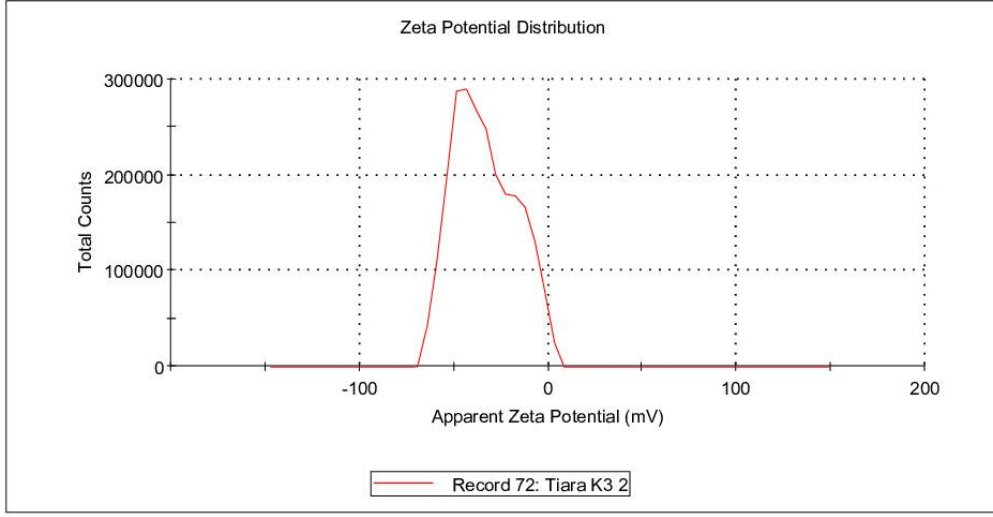
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 259.8 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -33.5	Peak 1: -33.5	100.0	16.4
Zeta Deviation (mV): 16.4	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 1.92	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara K3 3
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 73	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, February 4, 2019 10:...	Viscosity (cP): 0.8872
	Dispersant Dielectric Constant: 79.0

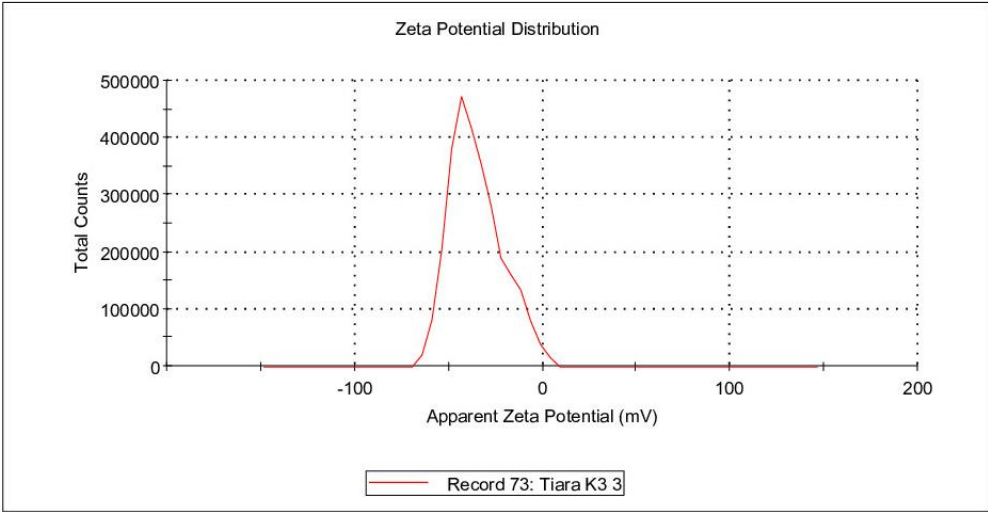
System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 14
Count Rate (kcps): 244.7	Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell	Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -35.3	Peak 1: -35.3	100.0	14.0
Zeta Deviation (mV): 14.0	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 1.88	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F1 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

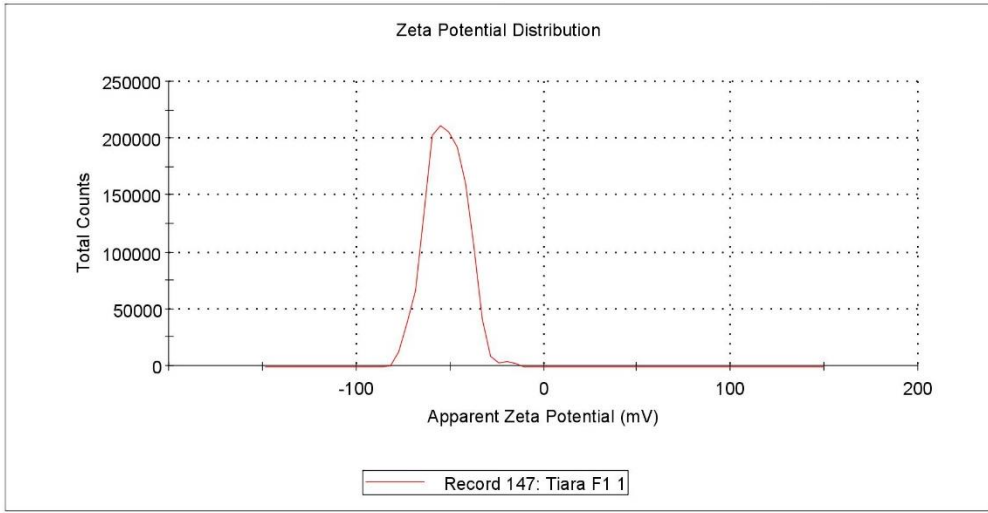
File Name: Baiq Maulina 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 147	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, January 14, 2019 4:2...	Viscosity (cP): 0.8882
	Dispersant Dielectric Constant: 79.0

System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 12
Count Rate (kcps): 111.9	Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell	Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -52.0	Peak 1: -52.2	99.2	10.3
Zeta Deviation (mV): 10.6	Peak 2: -19.7	0.8	3.38
Conductivity (mS/cm): 0.638	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F1 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 148 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Monday, January 14, 2019 4:2... **Viscosity (cP):** 0.8882
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

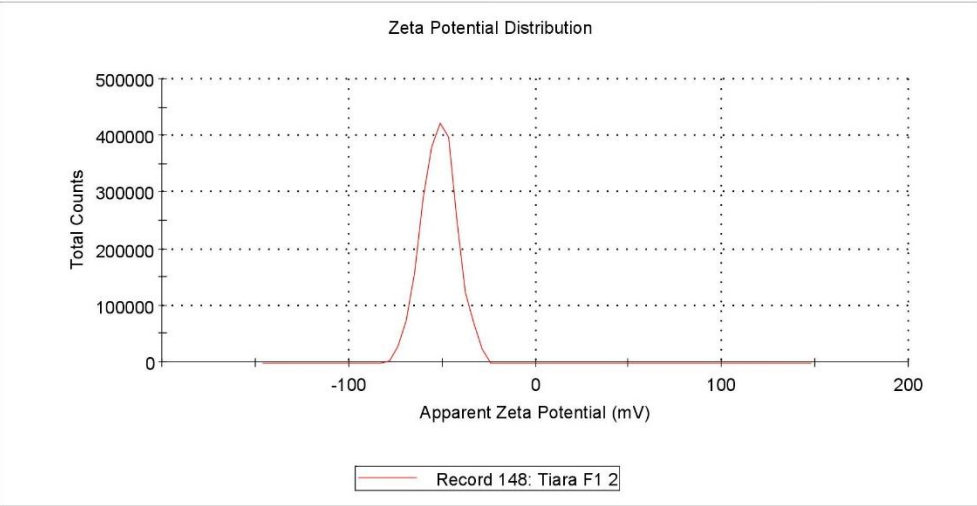
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 17
Count Rate (kcps): 104.1 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -51.6	Peak 1: -51.6	100.0	9.22
Zeta Deviation (mV): 9.22	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.643	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F1 3
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 149 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Monday, January 14, 2019 4:2... **Viscosity (cP):** 0.8882
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

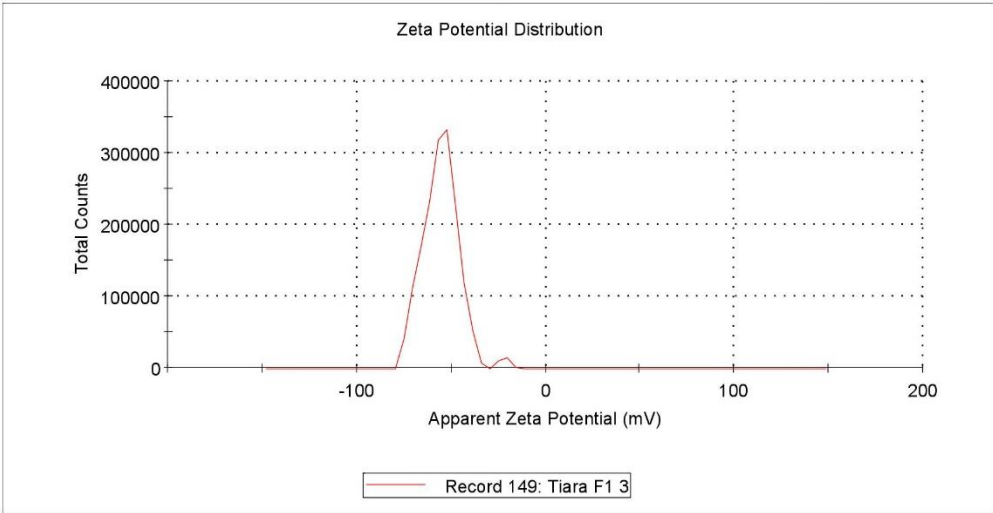
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 13
Count Rate (kcps): 86.5 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -55.2	Peak 1: -55.8	98.3	8.70
Zeta Deviation (mV): 9.71	Peak 2: -21.7	1.7	2.73
Conductivity (mS/cm): 0.639	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F2 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 142 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Thursday, January 17, 2019 9:... **Viscosity (cP):** 0.8882
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

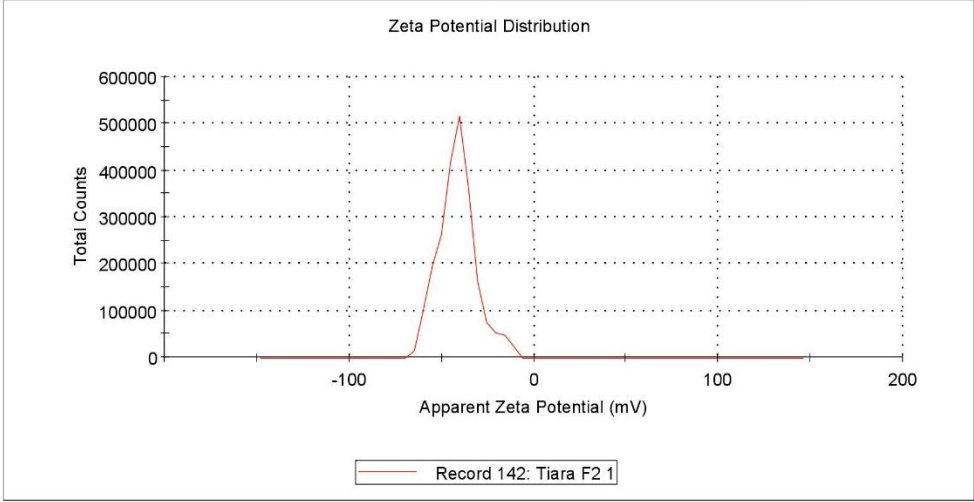
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 407.7 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -41.3	Peak 1: -41.3	100.0	10.3
Zeta Deviation (mV): 10.3	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.462	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F2 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 143 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Thursday, January 17, 2019 9:... **Viscosity (cP):** 0.8882
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

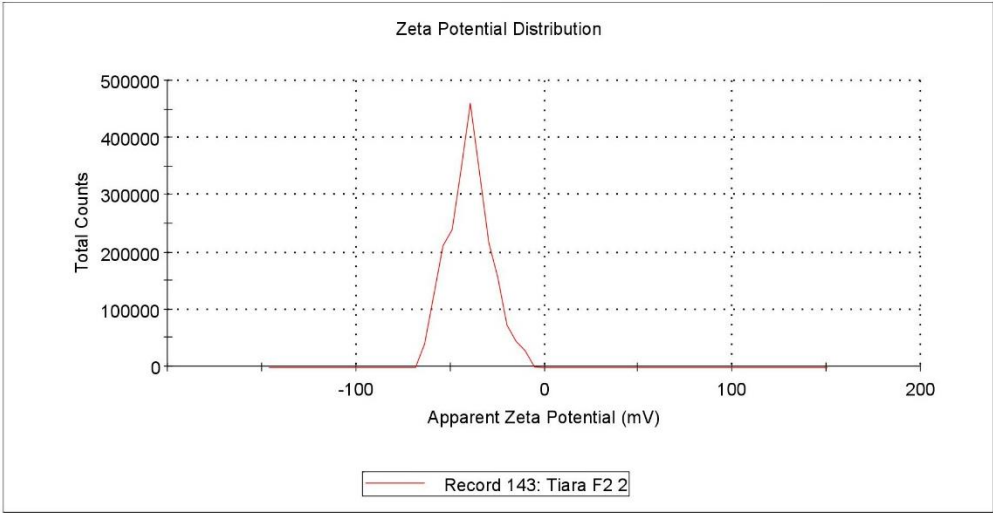
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 355.2 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -39.7	Peak 1: -39.7	100.0	11.2
Zeta Deviation (mV): 11.2	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.471	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality [See result quality report](#)



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F2 3
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 2 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 144 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Thursday, January 17, 2019 9:... **Viscosity (cP):** 0.8882
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

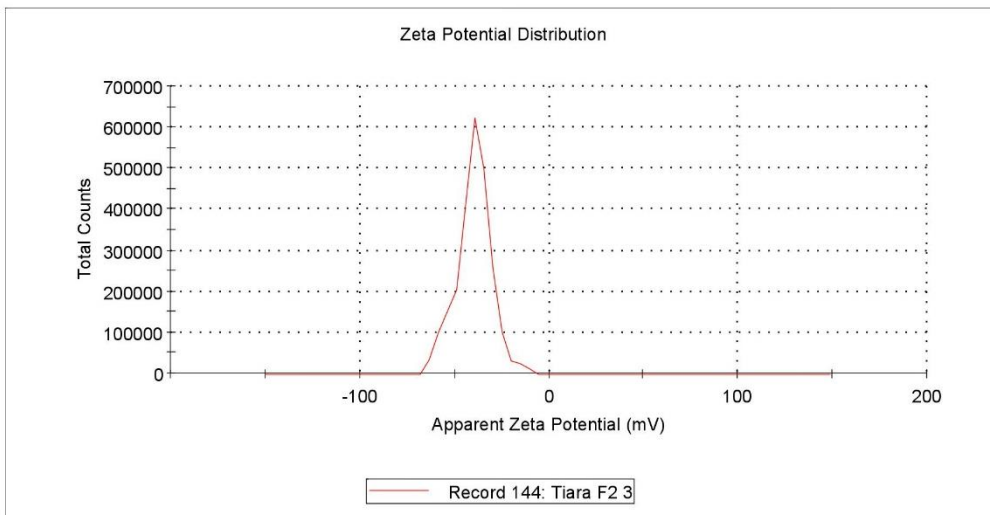
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 13
Count Rate (kcps): 1256.9 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 8

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -39.6	Peak 1: -39.6	100.0	9.32
Zeta Deviation (mV): 9.32	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.467	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F3 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 74	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, February 4, 2019 9:0...	Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0	

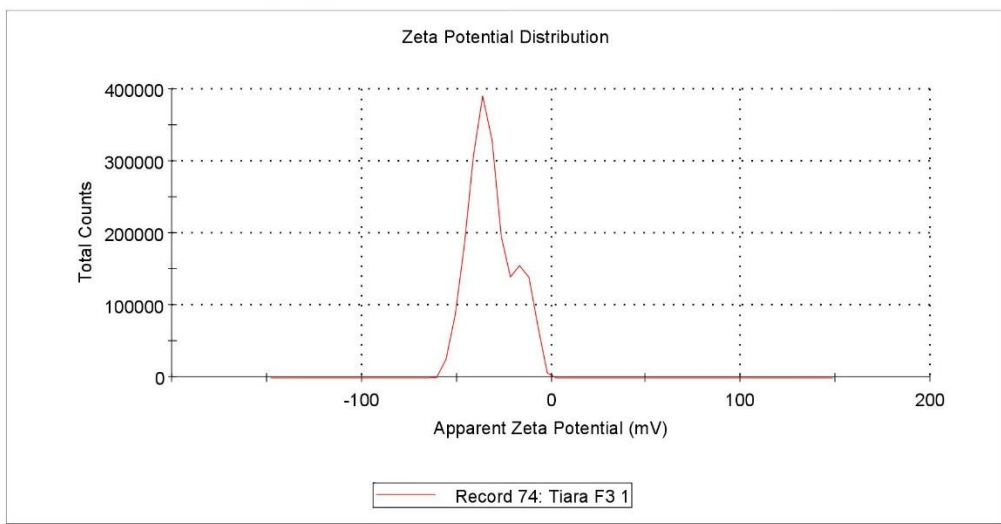
System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 12
Count Rate (kcps): 243.5	Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell	Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -31.6	Peak 1: -35.8	76.4	8.10
Zeta Deviation (mV): 11.7	Peak 2: -15.2	23.6	5.14
Conductivity (mS/cm): 0.879	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F3 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 75 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Monday, February 4, 2019 9:0... **Viscosity (cP):** 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

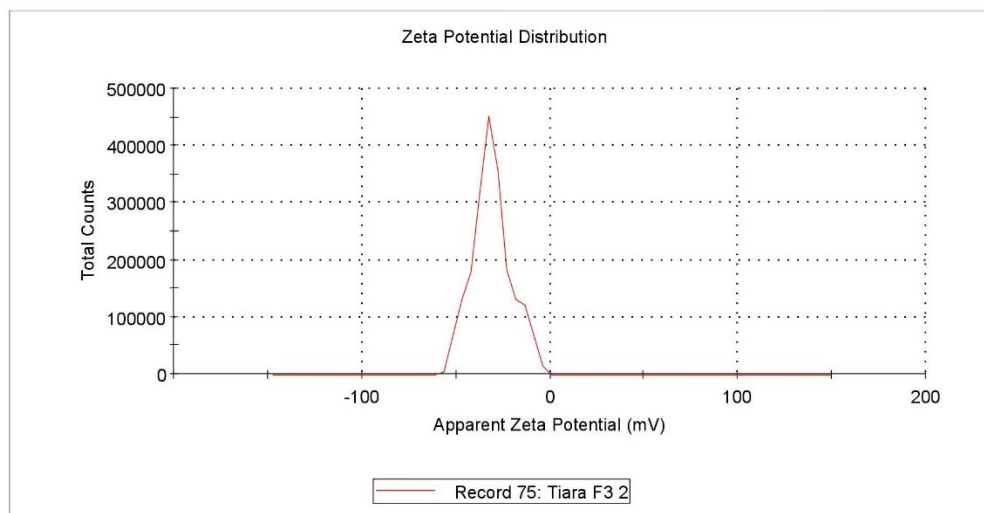
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 198.0 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -30.9	Peak 1: -30.9	100.0	10.5
Zeta Deviation (mV): 10.5	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.859	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F3 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Baiq Maulina 4.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 76	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, February 4, 2019 9:0...	Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0	

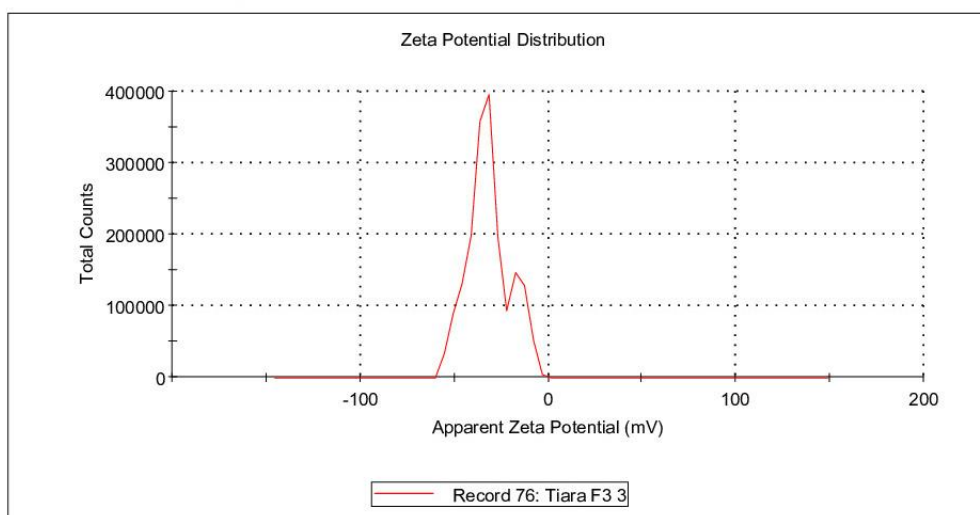
System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 12
Count Rate (kcps): 210.1	Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell	Attenuator: 7

Results

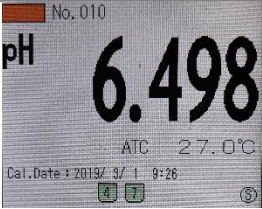
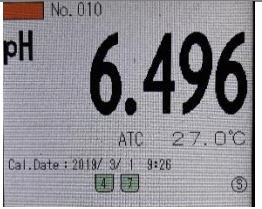





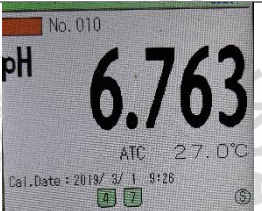
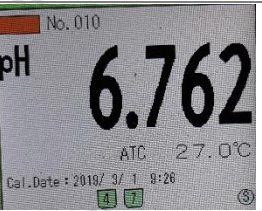
	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -31.7	Peak 1: -35.6	77.8	7.83
Zeta Deviation (mV): 11.1	Peak 2: -15.6	22.2	4.70
Conductivity (mS/cm): 0.855	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Lampiran 9

Pengukuran pH Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Hari Ke-30

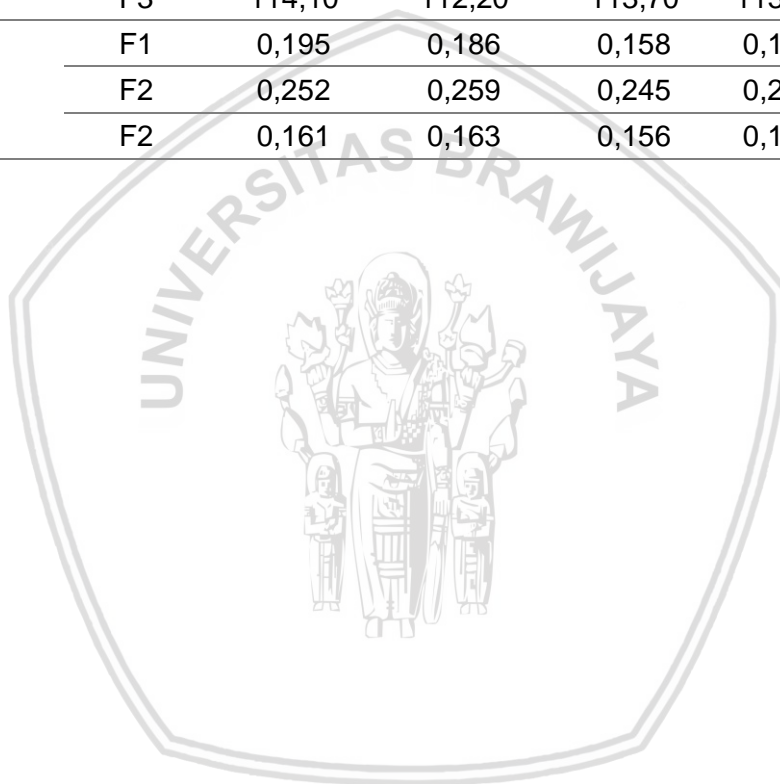
Formula	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
F1			
F2			
F3			

Lampiran 10

Pengukuran Diameter dan PDI Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Hari Ke-30

Tabel 1. Hasil pengukuran diameter dan PDI transfersom ekstrak kulit manggis hari ke-30

Parameter	Formula	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata ± SD
Ukuran vesikel (nm)	F1	129,40	132,20	130,20	130,60 ± 1,442
	F2	91,50	90,61	91,99	91,37 ± 0,700
	F3	114,10	112,20	113,70	113,33 ± 1,002
PDI	F1	0,195	0,186	0,158	0,180 ± 0,005
	F2	0,252	0,259	0,245	0,252 ± 0,007
	F2	0,161	0,163	0,156	0,160 ± 0,004



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F1 1 S
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 51	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Tuesday, February 19, 201...

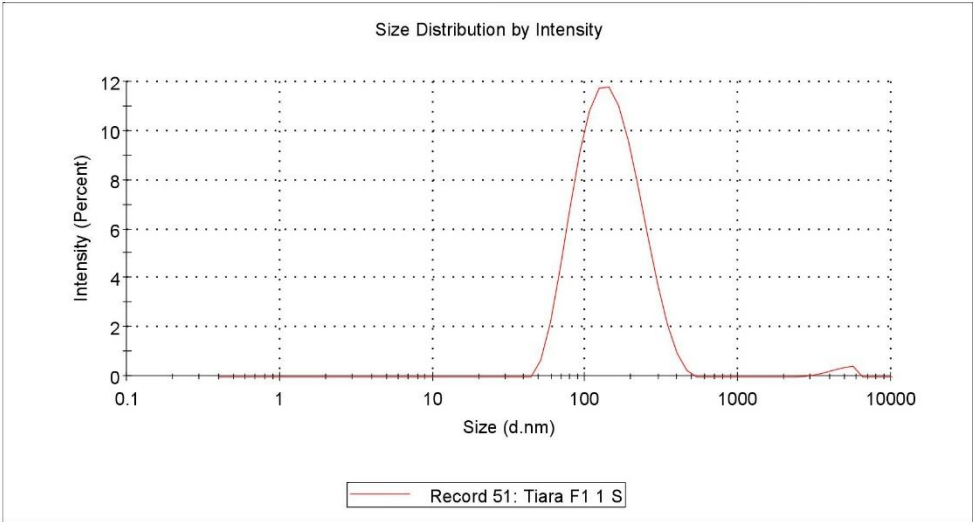
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 253.2	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 129.4	Peak 1: 154.0	98.7	71.82
Pdl: 0.195	Peak 2: 4647	1.3	806.8
Intercept: 0.950	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Good**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F1 2 S
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 52	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Tuesday, February 19, 201...

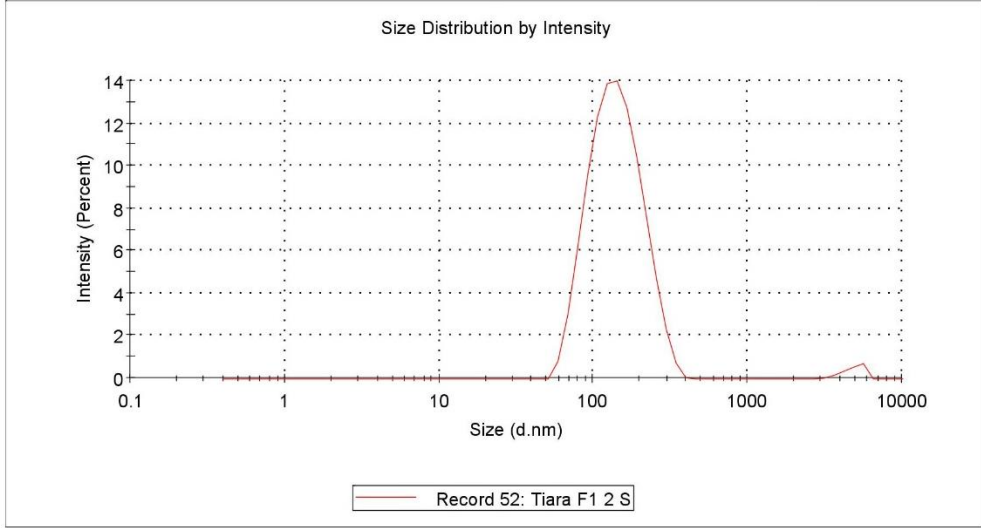
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 254.9	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 132.2	Peak 1: 147.5	98.2	56.60
Pdl: 0.186	Peak 2: 4818	1.8	715.6
Intercept: 0.952	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Good**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F1 3 S

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 53	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Tuesday, February 19, 201...

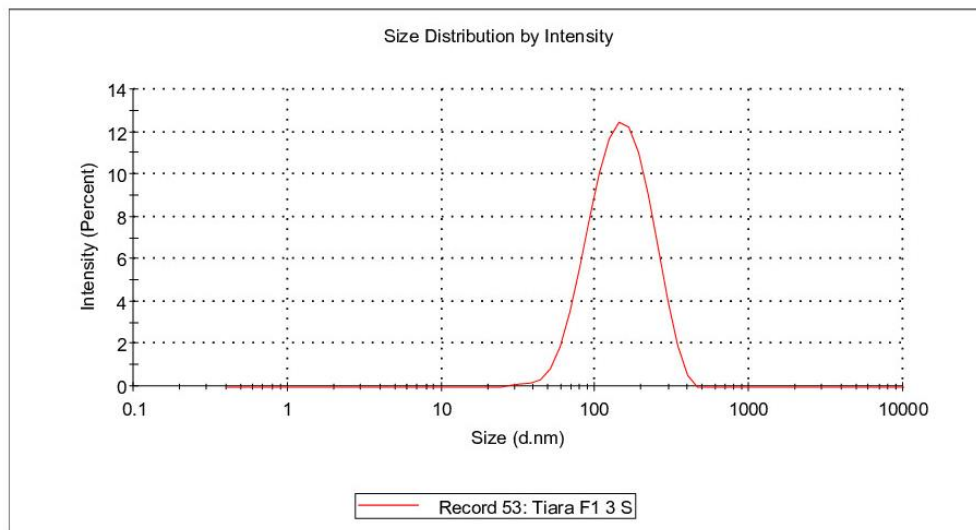
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 258.8	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 130.3	Peak 1: 156.5	100.0	68.14
Pdl: 0.158	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.950	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F2 1 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 54	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Tuesday, February 19, 201...

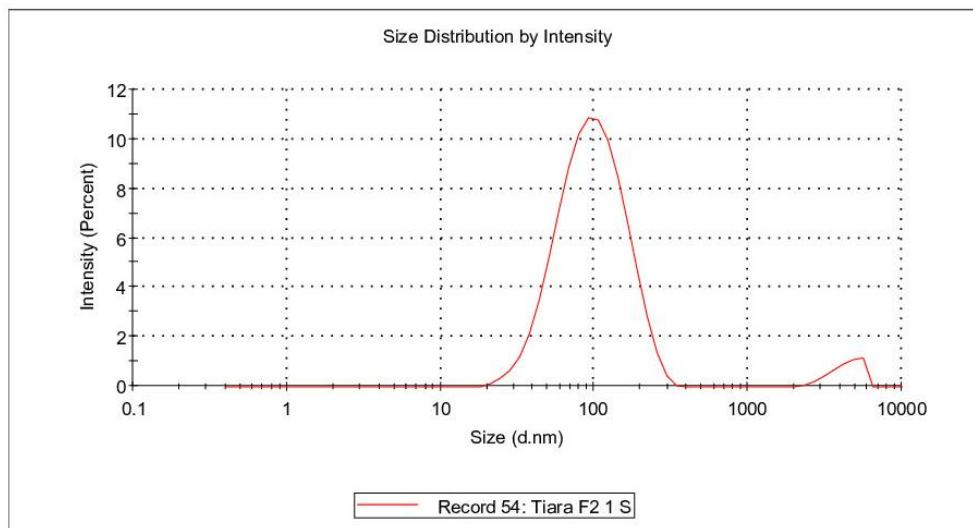
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 245.7	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 91.53	Peak 1: 105.2	95.4	50.86
Pdl: 0.252	Peak 2: 4388	4.6	924.6
Intercept: 0.956	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F2 2 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 55	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Tuesday, February 19, 201...

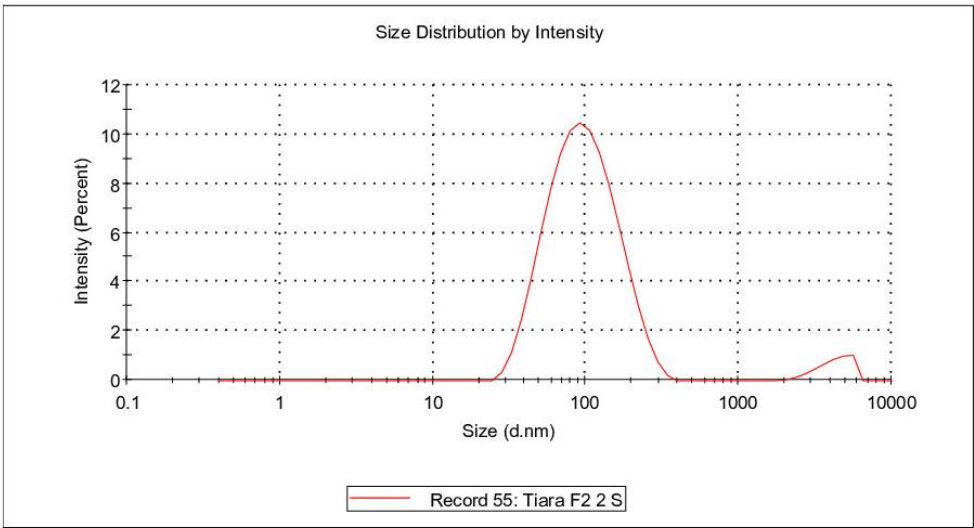
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 245.7	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 90.63	Peak 1: 105.6	95.6	53.80
Pdl: 0.247	Peak 2: 4274	4.4	981.4
Intercept: 0.956	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F2 3 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 56	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Tuesday, February 19, 201...

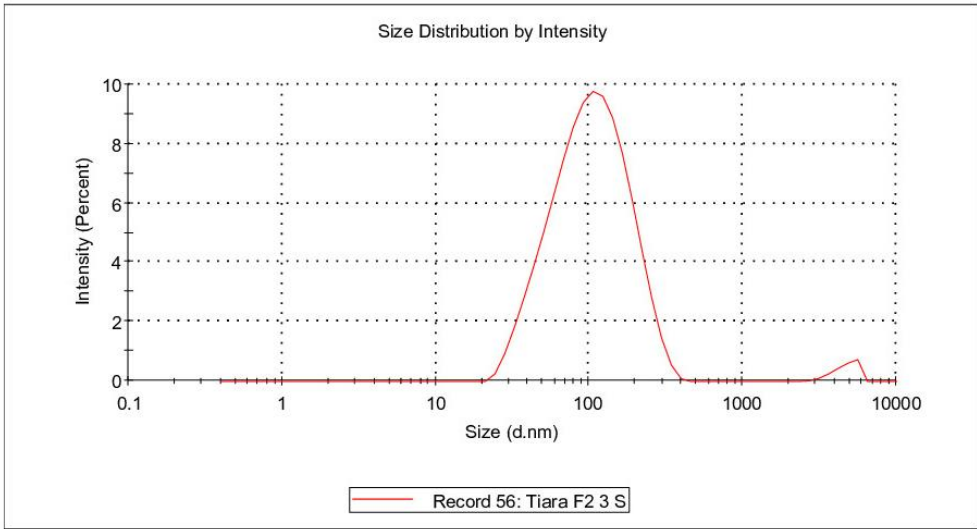
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 243.1	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 92.02	Peak 1: 115.0	97.9	62.27
Pdl: 0.245	Peak 2: 4692	2.1	784.1
Intercept: 0.957	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F3 1 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: baiq Maulina 7 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 34	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, March 4, 2019 3:3...

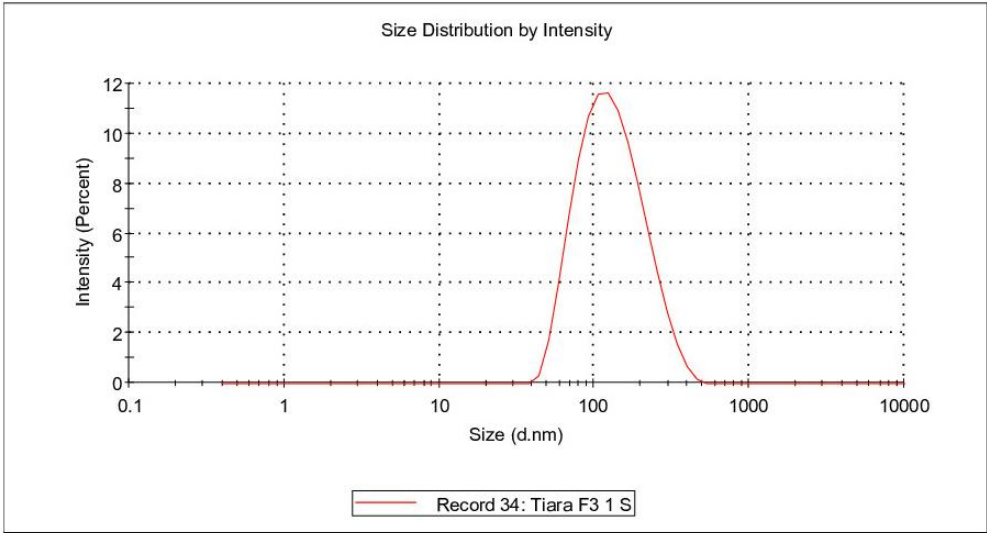
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 218.1	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 114.1	Peak 1: 139.9	100.0	68.80
Pdl: 0.161	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.962	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F3 2 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: baiq Maulina 7 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 32	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, March 4, 2019 3:3...

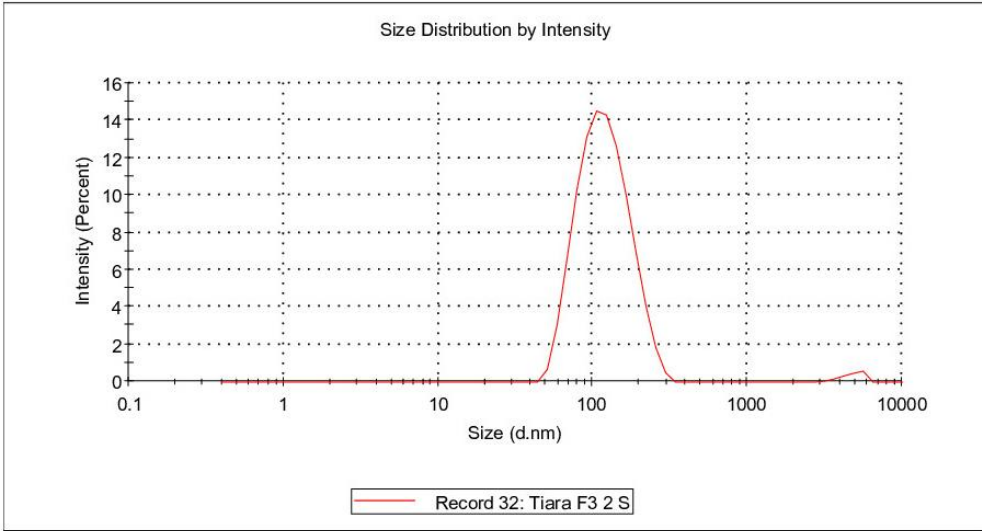
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 218.1	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 112.2	Peak 1: 124.0	98.4	46.35
Pdl: 0.163	Peak 2: 4775	1.6	734.7
Intercept: 0.962	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: Tiara F3 3 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: baiq Maulina 7 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 33	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33	Viscosity (cP): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500	Measurement Date and Time: Monday, March 4, 2019 3:3...

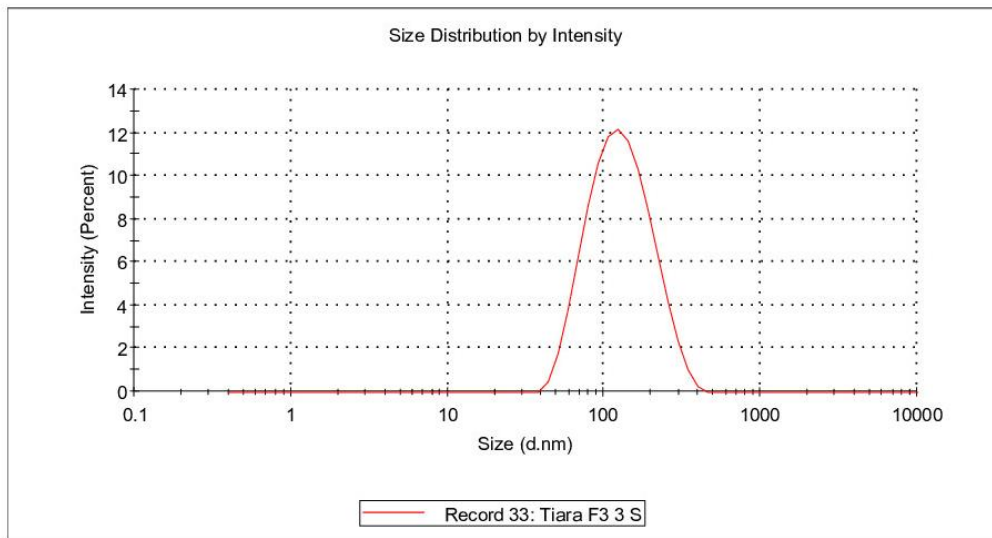
System

Temperature (°C): 25.0	Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 218.5	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 6

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 113.7	Peak 1: 137.1	100.0	62.60
Pdl: 0.156	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.959	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Good



Lampiran 11



Pengukuran Zeta Potensial Transfersom Ekstrak Kulit Manggis Hari Ke-30

Tabel 1. Hasil pengukuran zeta potensial transfersom ekstrak kulit manggis hari ke-30

Parameter	Formula	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata ± SD
Zeta Potensial	F1	-33,8	-38,9	-38,1	-36,9 ± 2,743
	F2	-41,5	-40,2	-40,4	-40,7 ± 0,700
	F3	-37,4	-37,1	-36,8	-37,1 ± 0,300



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F1 1 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 60 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Tuesday, February 19, 2019 2:00:00 **Viscosity (cP):** 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

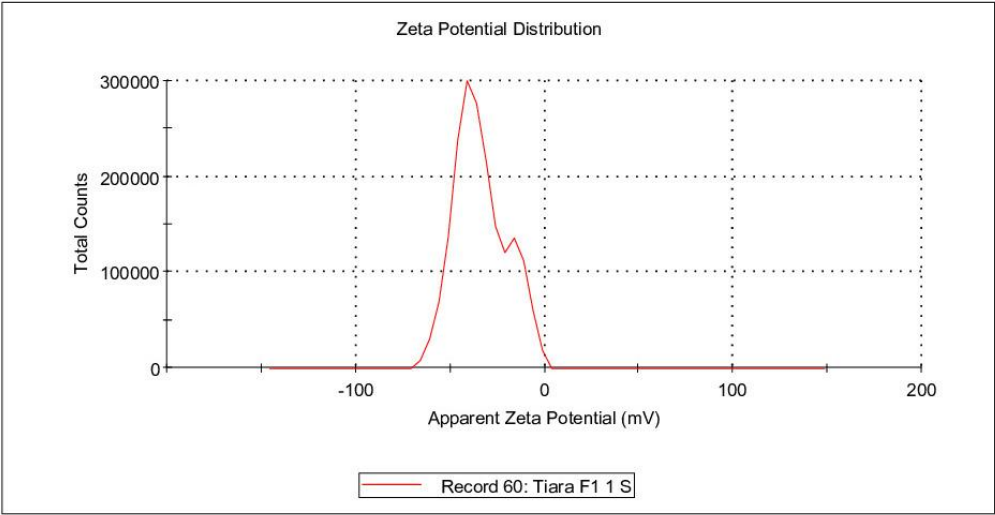
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 14
Count Rate (kcps): 90.7 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -33.8	Peak 1: -38.5	77.5	9.94
Zeta Deviation (mV): 13.8	Peak 2: -14.2	22.5	5.68
Conductivity (mS/cm): 0.632	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F1 2 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 61 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Tuesday, February 19, 2019 2:... **Viscosity (cP):** 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

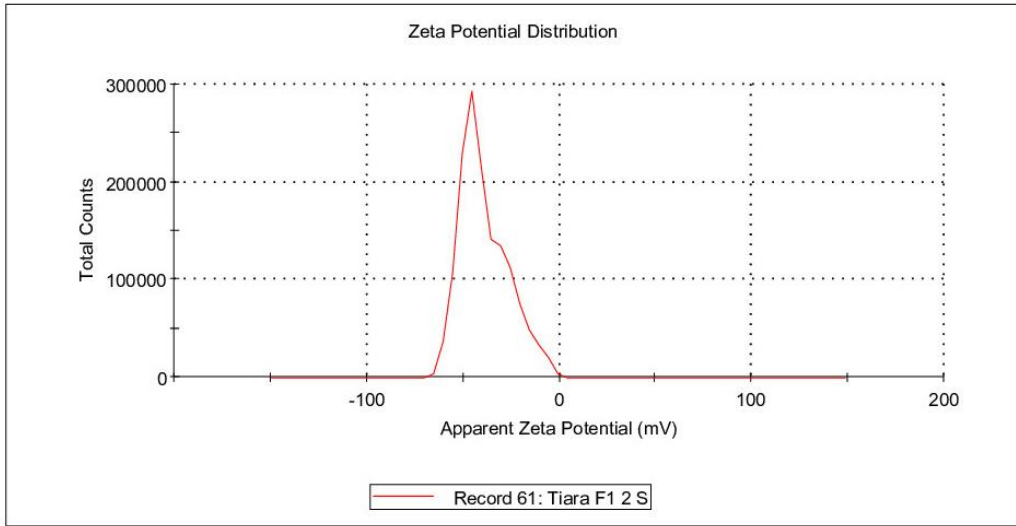
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 145.0 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -38.9	Peak 1: -38.9	100.0	12.6
Zeta Deviation (mV): 12.6	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.618	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F1 3 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 62 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Tuesday, February 19, 2019 2:... **Viscosity (cP):** 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

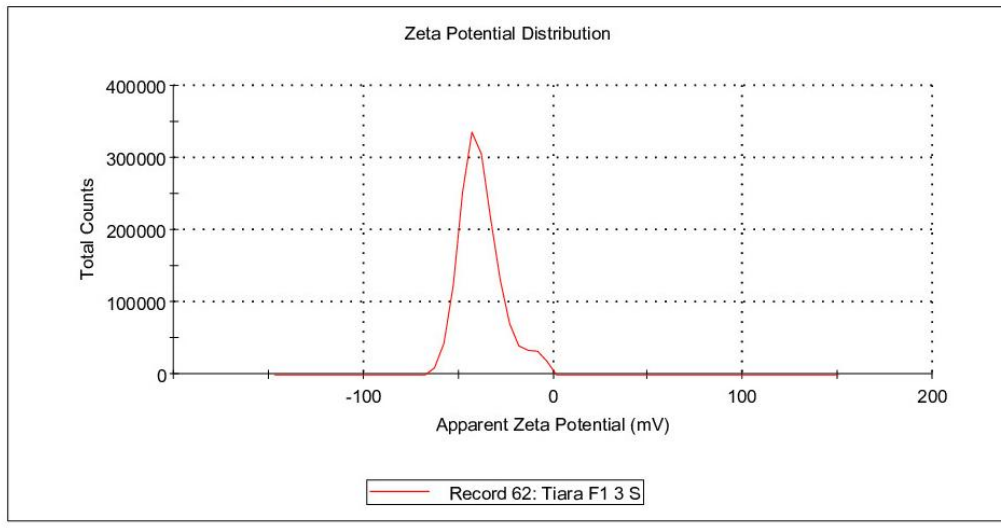
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 123.1 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -38.1	Peak 1: -38.1	100.0	11.2
Zeta Deviation (mV): 11.2	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.612	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F2 1 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 57	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Tuesday, February 19, 2019 1...	Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0	

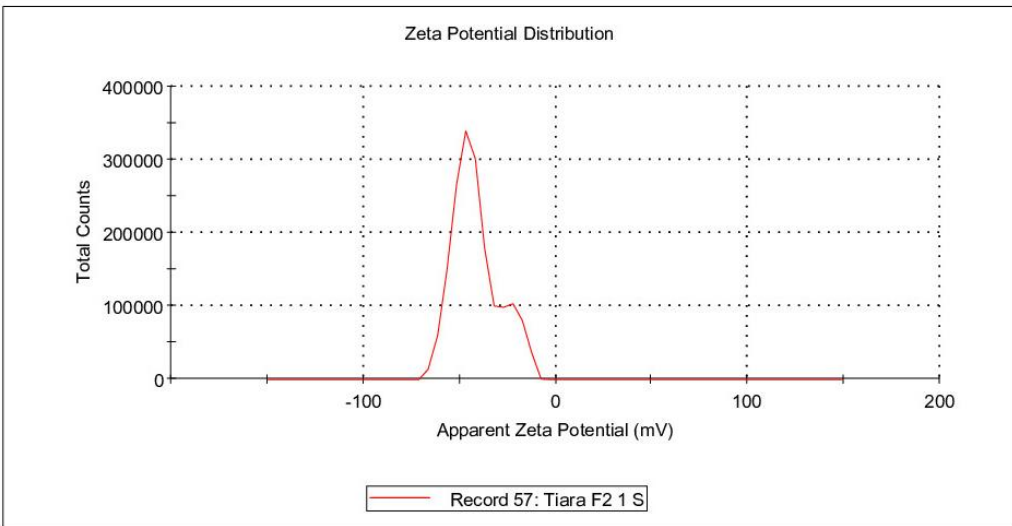
System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 14
Count Rate (kcps): 120.0	Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell	Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -41.5	Peak 1: -44.8	82.4	8.84
Zeta Deviation (mV): 12.1	Peak 2: -21.3	17.6	4.91
Conductivity (mS/cm): 0.355	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F2 2 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

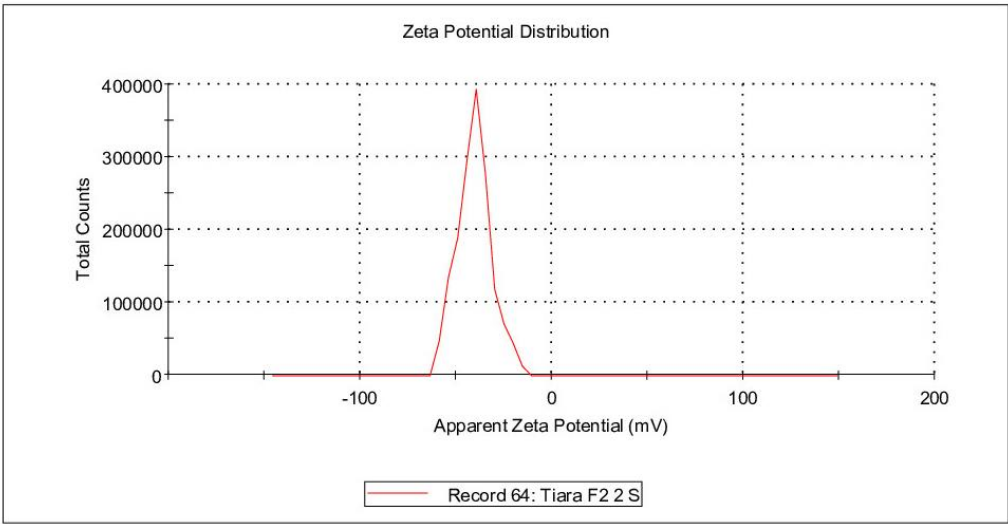
File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts	Dispersant Name: PBS Solution
Record Number: 64	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Tuesday, February 19, 2019 10:4...	Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0	

System

Temperature (°C): 25.0	Zeta Runs: 14
Count Rate (kcps): 183.4	Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell	Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -40.4	Peak 1: -40.4	100.0	8.91
Zeta Deviation (mV): 8.91	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.350	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality : Good			



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F2 3 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

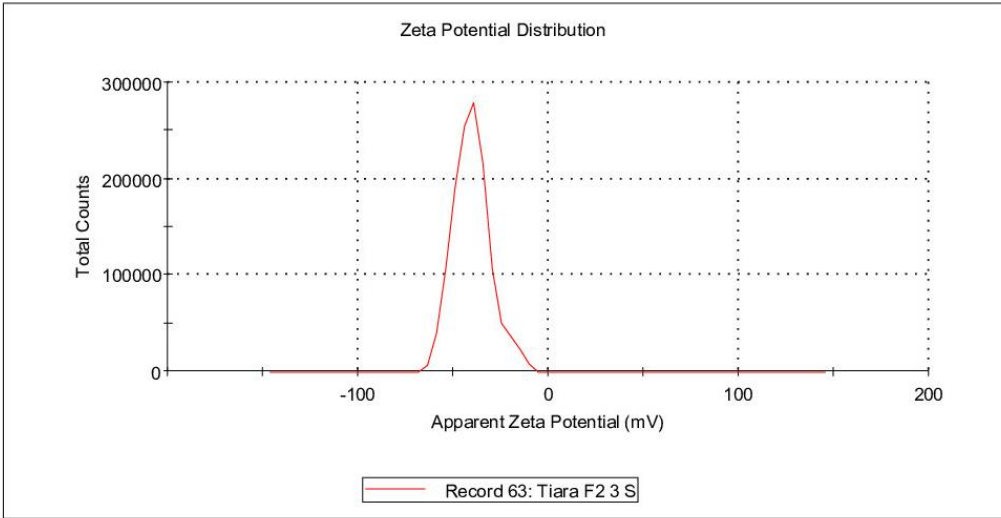
File Name: Baiq Maulina 5 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 63 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Tuesday, February 19, 2019 10:4... **Viscosity (cP):** 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 114.4 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -40.2	Peak 1: -40.2	100.0	9.79
Zeta Deviation (mV): 9.79	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.352	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality : Good			



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F3 1 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: baiq Maulina 7 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 35 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Monday, March 4, 2019 3:44:1... **Viscosity (cP):** 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

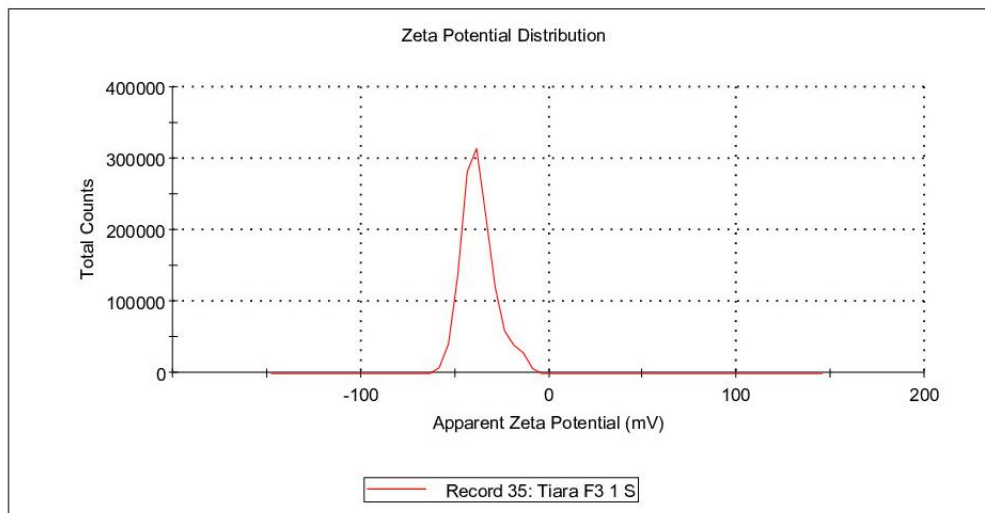
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 15
Count Rate (kcps): 64.4 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -37.4	Peak 1: -37.4	100.0	8.99
Zeta Deviation (mV): 8.99	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.616	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F3 2 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

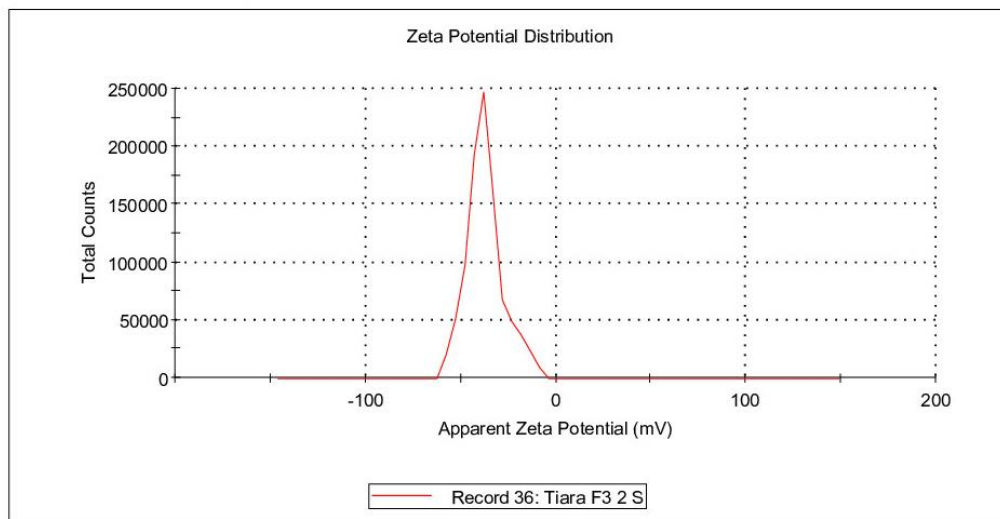
File Name: baiq Maulina 7 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 36 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Monday, March 4, 2019 3:45:0... **Viscosity (cP):** 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 56.2 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -37.1	Peak 1: -37.1	100.0	9.74
Zeta Deviation (mV): 9.74	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.615	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: Tiara F3 3 S
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

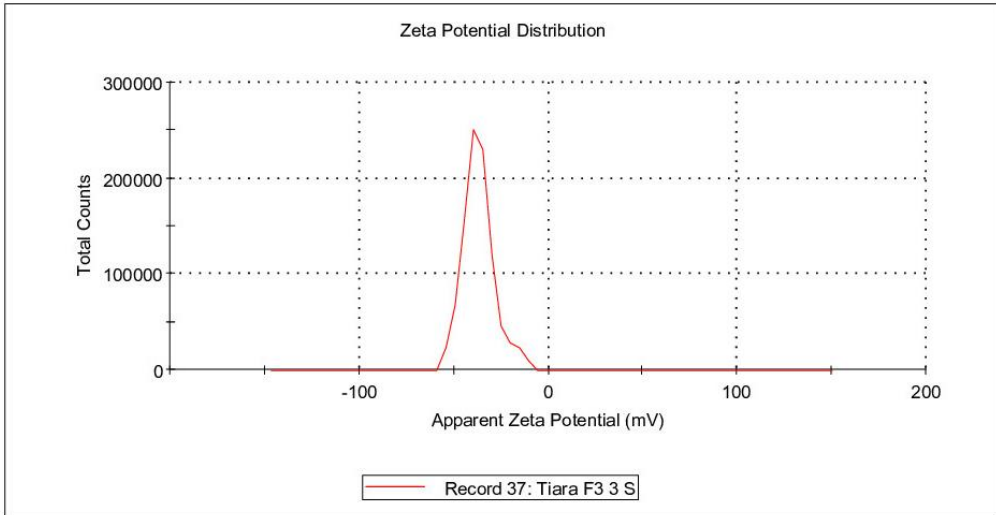
File Name: baiq Maulina 7 2019.dts **Dispersant Name:** PBS Solution
Record Number: 37 **Dispersant RI:** 1.330
Date and Time: Monday, March 4, 2019 3:45:4... **Viscosity (cP):** 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 79.0

System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 81.4 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -36.8	Peak 1: -36.8	100.0	8.43
Zeta Deviation (mV): 8.43	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.612	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Lampiran 12

Hasil uji statistik

Uji Normalitas

Tests of Normality

formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ukuranpartikel K1	.343	3	.	.844	3	.223
K2	.267	3	.	.952	3	.578
K3	.321	3	.	.883	3	.332

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ukuranpartikel F1	.208	9	.200*	.917	9	.368
F2	.153	9	.200*	.911	9	.326
F3	.213	9	.200*	.868	9	.118

*. This is a lower bound of the true significance.

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

ukuranpartikelkontrol

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.649	2	6	.060

Test of Homogeneity of Variances

ukuranpartikelformula

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.244	2	24	.786

Oneway ANOVA

ANOVA

ukuranpartikelkontrol

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	78.007	2	39.004	80.833	.000
Within Groups	2.895	6	.483		
Total	80.902	8			

ANOVA

ukuranpartikelformula

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1550.180	2	775.090	294.004	.000
Within Groups	63.272	24	2.636		
Total	1613.452	26			

Uji Post Hoc

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ukuranpartikel

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
K1	K2	6.966667*	.567170	.000	5.22643	8.70690
	K3	5.096667*	.567170	.000	3.35643	6.83690
K2	K1	-6.966667*	.567170	.000	-8.70690	-5.22643
	K3	-1.870000*	.567170	.038	-3.61023	-.12977
K3	K1	-5.096667*	.567170	.000	-6.83690	-3.35643
	K2	1.870000*	.567170	.038	.12977	3.61023

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ukuranpartikel

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
F1	F2	15.828889*	.765409	.000	13.91744	17.74033
	F3	16.307778*	.765409	.000	14.39633	18.21922
F2	F1	-15.828889*	.765409	.000	-17.74033	-13.91744
	F3	.478889	.765409	.808	-1.43256	2.39033
F3	F1	-16.307778*	.765409	.000	-18.21922	-14.39633
	F2	-.478889	.765409	.808	-2.39033	1.43256

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Uji Normalitas T-Berpasangan Kontrol dan Formula

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
selisih_ukuran	.276	3	.	.942	3	.535

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
selisih_ukuran2	.350	3	.	.830	3	.188

a. Lilliefors Significance Correction

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
selisih_ukuran3	.176	3	.	1.000	3	.984

a. Lilliefors Significance Correction

Uji T-Berpasangan Kontrol dan Formula

Paired Samples Test

		Paired Differences			
		95% Confidence Interval of the Difference			
		Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	ukurank - ukuranf	-17.48539	-38.480	2	.001

Paired Samples Test

		Paired Differences			
		95% Confidence Interval of the Difference			
		Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	ukurank2 - ukuranf2	-7.96960	-19.362	2	.003

Paired Samples Test

		Paired Differences			
		95% Confidence Interval of the Difference			
		Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	ukurank3 - ukuranf3	-6.58922	-20.842	2	.002

Uji Pearson Kontrol dan Formula terhadap Ukuran Vesikel

Correlations

		ukuranpartikel	formulakontrol
ukuranpartikel	Pearson Correlation	1	-.694*
	Sig. (2-tailed)		.038
	N	9	9
formulakontrol	Pearson Correlation	-.694*	1
	Sig. (2-tailed)	.038	
	N	9	9

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Correlations

		formula	ukuranf
formula	Pearson Correlation	1	-.867**
	Sig. (2-tailed)		.002
	N	9	9
ukuranf	Pearson Correlation	-.867**	1
	Sig. (2-tailed)	.002	
	N	9	9

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Uji Normalitas T-Berpasangan Stabilitas Formula

F1

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
selisih_ph	.213	3	.	.990	3	.806
selisih_ukuran	.274	3	.	.944	3	.545
selisih_pdi	.241	3	.	.974	3	.688
selisih_zp	.314	3	.	.893	3	.363

a. Lilliefors Significance Correction

F2

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
selisih_ph	.253	3	.	.964	3	.637
selisih_ukuran	.296	3	.	.919	3	.449
selisih_pdi	.232	3	.	.980	3	.726
selisih_zp	.314	3	.	.893	3	.363

a. Lilliefors Significance Correction



F3

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
selisih_ph	.204	3	.	.993	3	.843
selisih_ukuran	.185	3	.	.998	3	.924
selisih_pdi	.221	3	.	.986	3	.775
selisih_zp	.238	3	.	.976	3	.702

a. Lilliefors Significance Correction

Uji T-Berpasangan Stabilitas Formula

F1

Paired Samples Test

	Paired Differences	95% Confidence Interval of the Difference	t	df	Sig. (2-tailed)	
						Upper
Pair 1 ph0 - ph30	.174224		31.016	2	.001	
Pair 2 ukuran0 - ukuran30	-32.011907		-48.288	2	.000	
Pair 3 pdi0 - pdi30	.098872		3.743	2	.065	
Pair 4 zp0 - zp30	-8.770348		-9.522	2	.011	

F2

Paired Samples Test

	Paired Differences	t	df	Sig. (2-tailed)	
					95% Confidence Interval of the Difference
					Upper
Pair 1	ph0 - ph30	.168229	22.948	2	.002
Pair 2	ukuran0 - ukuran30	-10.075108	-23.642	2	.002
Pair 3	pdi0 - pdi30	.193119	23.286	2	.002
Pair 4	zp0 - zp30	1.157241	3.273	2	.082

F3

Paired Samples Test

	Paired Differences	t	df	Sig. (2-tailed)	
					95% Confidence Interval of the Difference
					Upper
Pair 1	ph0 - ph30	.109115	22.605	2	.002
Pair 2	ukuran0 - ukuran30	-31.311157	-48.539	2	.000
Pair 3	pdi0 - pdi30	.603205	7.833	2	.016
Pair 4	zp0 - zp30	7.083109	17.732	2	.003



Lampiran 13

Certificate of Analysis (COA) Lesitin Kedelai



SOYA LECITHIN LIQUID - STANDARD

Parameter Code & Description	Specification	Method Of Analysis
ANALYTICAL DATA		
ACID VALUE	Max. 30 KOH / gm	IS : 548(part-1) 1964
PEROXIDE VALUE	Max. 5 meq.	IS: 548(PART-1) 1964
ACETONE INS.	62% Min	USP.NF-18:P2259
TOLUENE INSOLUBLE	0.3% Max	usp.nf-18method:(921)
HEXANE INS.	0.3% Max	USP,NF-18METHOD:1(921)
CONTAMINANTS		
PESTICIDES RESIDUES (*)	10 ppb Max.	
DIOXINS (PCDD/F-TEQ) ppt	0.5 Max. (in the Fat) ppt unit	
TOTAL PCB,ppb	40 Max. (in the Fat)	
HEXANE RESIDUES,ppb	10 Max.	
Pb,ppb	100 Max.	
Cd,ppb	25 Max.	
Hg,ppb	10 Max.	
Cr,ppb	25 Max.	
As,ppb	10 Max.	
Cu,ppm	20 Max.	
Zn,ppm	40 Max.	
(Cu,Zn),ppm	50 Max.	
AROMATIC HYDROCARBONS,ppb	25 Max.	
ORGANOCHLORINATED HYDROCARBONS,ppb	10 Max.	
GMO CONTENT		
GMO CONTENT	Negative	BY PCRTEST
MICROBIOLOGICALS		
TOTAL PLATE COUNT	5000 cfu / g Max.	SP:18(PART-1)-1980
COLIFORM	Absent /g	SP:18(PART-4)-1980
E.COLI	ABSENT/G	SP:18(PART-4)-1980
YEAST & MOULDS	100 MAX	SP:18(PART-4)-1980
SALMONELLA	Absent	SP:18(PART-4)-1980

For office use only F103S11 (P)

Sonic Biochem Extraction Ltd.
 A Melani Group Company
 Corp.Off. 39,Patel Nagar,Indore M.P. PIN-452001 India
 Phone: 0731-3011400 Fax:0091-731-2462564
 Email:Info@sonicbiochem.co.in Website: www.sonicbiochem.co.in
 Certified by : ISO 22000:HALAL CERT ID.STAR-K-KDSHER




SOYA LECITHIN LIQUID - STANDARD

Parameter Code & Description	Specification	Method Of Analysis
TOTAL ENTEROBACTERIACEAE	Absent /g	
BACILLUS CEREUS	10 Max.	
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	10 Max.	
YEAST	Max 10/g	SP:IS (PART-1) 1980
MOULDS	Max 10/g	SP:18(PART-1) 1980
PESTICIDES		
ALFA-CLOLDANO	123	
P,P'-DDE	-	
CLORPIRIFOS-METILE	-	
PHYSICOCHEMICAL ANALYSIS		
MOISTURE	1% Max	IS : 548(PART-I)1964
FLAVOUR	Pure typical flavour of Soya (not aciduly or raincid) without biter note	
TEXTURE	Viscous, without foreign particles	
VISCOSITY	80 - 120 Poise	BY BROOKFIELD VISCPMETER
COLOUR GARDNER SCALE	MAX 14	
APPEARANCE	Viscous Liquid	VISUAL
ODOUR	Typical, Predominantly Soya	
COLOUR	Light Brown to yellow	
CHARACTERISTICS	100%PURE SOYA LECITHIN (NON MODIFIED, NONFRACTIONED)	

For office use only F103S11 (P)

Sonic Biochem Extraction Ltd.
 A Matani Group Company
 Corp. Off. 38, Patel Nagar, Indore M.P. PIN:452001 India
 Phone: 0731-3011400 Fax:0091-731-2462564
 Email:Info@sonicbiochem.co.in Website: www.sonicbiochem.co.in
 Certified by :ISO 22000,HALAL,CERT ID,STAR-K-KOSHER



Lampiran 14

Certificate of Analysis (COA) Tween 20

Polysorbate 20, N.F.
Multi-Compendial

TWEEN 20 HP-LQ-(MH)



Material No.: 41 16-06
Batch No.: 0000013902
Manufactured Date: 2012/02/01
Retest Date: 2017/01/30

Certificate of Analysis

Meets B.P. Chemical Specifications, Meets E.P. Chemical Specifications, Meets JPE Specifications, Meets N.F. Requirements,
GMP Manufactured Product

Test	Specification	Result
NF - Acid Value	<= 2.2	1.1
NF - Appearance (lemon to amber liquid that may contain white particulate matter - Sodium Laurate - due to the anhydrous nature and the preparation of this product)	Passes Test	PT
NF - Heavy Metals (as Pb)	<= 0.001 %	< 0.001
NF - Identification A	Passes Test	PT
NF - Identification B	Passes Test	PT
NF - Residue on Ignition	<= 0.25 %	0.20
NF - Saponification Value	40 - 50	45
NF - Water (H ₂ O)	<= 3.0 %	0.2
EP/BP - Hydroxyl Value	96 - 108	103
EP/BP - Acid Value	<= 2.0	1.2
EP/BP - Total Ash	<= 0.25 %	0.20
EP/BP - Composition of Fatty Acids - Caproic Acid	<= 1.0 %	0.1
EP/BP - Composition of Fatty Acids - Caprylic Acid	<= 10.0 %	2.6
EP/BP - Composition of Fatty Acids - Capric Acid	<= 10.0 %	2.7
EP/BP - Composition of Fatty Acids - Lauric Acid	40.0 - 60.0 %	53.3
EP/BP - Composition of Fatty Acids - Myristic Acid	14.0 - 25.0 %	18.4
EP/BP - Composition of Fatty Acids - Palmitic Acid	7.0 - 15.0 %	11.3
EP/BP - Composition of Fatty Acids - Stearic Acid	<= 7.0 %	5.8
EP/BP - Composition of Fatty Acids - Oleic Acid	<= 11.0 %	5.1
EP/BP - Composition of Fatty Acids - Linoleic Acid	<= 3.0 %	< 0.1

For questions on this Certificate of Analysis please contact Technical Services at 855.282.6867 or +1.610.573.2600
Avantor™ Performance Materials Inc.
3477 Corporate Parkway, Suite #200, Center Valley, PA 18034, U.S.A. Phone: 610.573.2600 . Fax: 610.573.2610

Material No.: 4116-06
Batch No.: 000013902

Test	Specification	Result
EP - Heavy Metals	<= 10 ppm	10
NF - Hydroxyl Value	96 - 108	106
EP - Identification A	Passes Test	PT
EP - Identification D	Passes Test	PT
EP - Peroxide Value	<= 10.0	< 0.1
EP - Saponification Value	40 - 50	44
EP - Water (H ₂ O)	<= 3.0 %	0.2
EP - Ethylene Oxide	<= 1 ppm	< 1
EP - Dioxan	<= 10 ppm	< 10
Appearance	Passes Test	PT
pH of 5% Solution at 25°C	5.0 - 7.0	5.3
Arsenic (As)	<= 1.000 ppm	< 1.000
Peroxides, meq/1000g	<= 2.0	< 0.1
Endotoxin Concentration (EU/mL)	<= 10	< 10
Microbiological - Total Plate Count (opg)	<= 100	< 100
Microbiological - Escherichia Coli	Passes Test	PT
Microbiological - Pseudomonas aeruginosa	Passes Test	PT
Microbiological - Salmonella	Passes Test	PT
Microbiological - Staphylococcus aureus	Passes Test	PT
Microbiological - Yeast and Mold (opg)	<= 50	< 50
EP/BP - Water (H ₂ O)	<= 0.2 %	0.2
JPE - Identification 1	Passes Test	PT
JPE - Identification 2	Passes Test	PT
JPE - Identification 3	Passes Test	PT
JPE - Moisture Content	<= 3.0 %	0.1
JPE - Acid Value	<= 4.0	1.1
JPE - Saponification Value (mg KOH/g)	43 - 55	46
JPE - pH	4.0 - 7.0	5.4
JPE - Residue on Ignition	<= 0.25 %	0.15
JPE - Specific Gravity at 20°C	1.090 - 1.130	1.107
JPE - Viscosity (mm ² /S)	350 - 550	497
JPE - Purity 1	<= 20 ppm	< 20
JPE - Purity 2	<= 2 ppm	< 2

Bulk Pharmaceutical Chemical

CAUTION: For Manufacturing, processing or repackaging

Vegetable Based

This product utilizes ingredients of non-animal origin and non-peanut origin.

For questions on this Certificate of Analysis please contact Technical Services at 855.282.6867 or +1.610.573.2600
Avantor™ Performance Materials Inc.
3477 Corporate Parkway, Suite #200, Center Valley, PA 18034. U.S.A. Phone: 610.573.2600 . Fax: 610.573.2610

Material No.: 4116-06
Batch No.: 0000013902

Only Class 2 (1,4 Dioxane, Ethylene Glycol) and Class 3 (acetic acid, 2-propanol) solvents are likely to be present. Class 2 solvents are below the Option 1 limits and any Class 3 solvent is <0.5%.

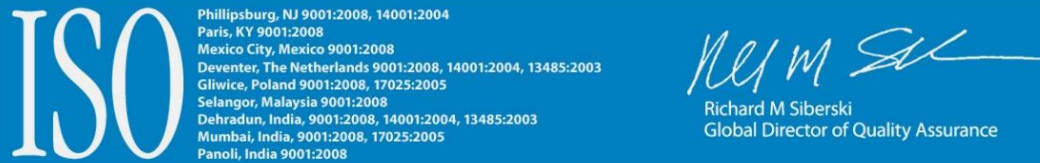
CRILLET 1 HP™ is a trademark of Croda International Plc.

Storage Conditions: Store in a tightly closed container.

Country of Origin: US

Packaging Site: Paris Mfg Ctr & DC

Manufacturer: P0103002



For questions on this Certificate of Analysis please contact Technical Services at 855.282.6867 or +1.610.573.2600
Avantor™ Performance Materials Inc.


3477 Corporate Parkway, Suite #200, Center Valley, PA 18034. U.S.A. Phone: 610.573.2600 . Fax: 610.573.2610

Lampiran 14

Certificate of Analysis (COA) Kloroform

Duta Jaya

PT. SMART-LAB INDONESIA
MANUFACTURER OF ANALYTICAL REAGENTS



CERTIFICATE OF ANALYSIS


Product Name : Chloroform	Molecular Weight : 119.38 g/mol
Catalog No. : A-1022	Batch No. : 200517003
Grade : Analytical Reagent	Manufacturing Date : May 20, 2017
Formula : CHCl ₃	Expire Date : May, 2020
Cas No : 67-66-3	

NO.	ITEM TEST	UNITS	SPECIFICATION	RESULT
1.	Appearance	—	A clear liquid with a characteristic odour. Contains about 1% v/v ethanol as preservative	Passes test
2.	Assay (GC)	wt %	min 99.5	99.980
3.	Wt. Per ml at 20 °C	g/cm ³	1.474 – 1.482	1.480
4.	Colour	Hazen	max 10	< 10
5.	Refractive Index	n _D ²⁰	1.444 – 1.448	1.448
6.	Water (H ₂ O)	wt %	max 0.05	0.0078
7.	Acidity (HCl)	wt %	max 0.0005	0.00035
8.	Non-volatile matter	wt %	max 0.0005	0.00035
9.	Ionized Chloride (Cl)	wt %	max 0.00002	< 0.00002
10.	Free Chlorine (Cl)	wt %	max 0.0005	0.0003
11.	Aldehyde and Ketone (CH ₃ CHO)	wt %	max 0.005	< 0.005
12.	Organic impurities	—	passes test	Passes test

Result : The above product corresponds to AR Grade

Reference or standard of product specification to Ancilar standard specification

PT. SMART LAB INDONESIA



SUDIRO S.Si
Head QC

Ruko Boulevard Taman Tekno Blok E No 10-11 BSD Sektor XI Sepang, Tangerang - Indonesia
Telp. (62-21) 7588 0205, Fax : (62-21) 7588 0198 Website: www.smartlab.co.id Email : smart-lab@cbn.net.id

Lampiran 14

Certificate of Analysis (COA) Etanol 96%

Certificate of Analysis

ETHANOL (96 PER CENT)

Ethanolium (96 per centum)

Product number:	25617	Batch number:	13C12-C01
Analysis according to:	Ph. Eur. 01/2008:1317	Expiry date:	03/2016

TESTS AND TEST RESULTS

<u>Parameter</u>	<u>Specification</u>	<u>Result</u>
CHARACTERS		
Appearance	Colourless, clear, volatile, flammable liquid, hygroscopic	Complies
Character	It burns with a blue, smokeless flame	Complies
Boiling point	About 78 °C	77.7 °C
IDENTIFICATION		
Identification A	It complies with the test for relative density	Complies
Identification B (IR)	The spectrum is identical to the reference spectrum	Complies
Identification C (colour reaction)	After a few minutes, an intense blue colour appears on the paper and becomes paler after 10-15 min.	Complies
Identification D (precipitation reaction)	A yellow precipitate is formed within 30 min.	Complies
TESTS		
Appearance	It is clear and colourless when compared with water R	Complies
Appearance	Dilute 1 mL to 20 mL with water. After 5 minutes the dilution remains clear when compared with water R	Complies
Acidity or alkalinity	The solution is colourless	Complies
Acidity or alkalinity	The solution is pink	Complies
Relative density	0,805 – 0,812	0,809
Absorbance (UV)	Max. 0,40 at 240 nm	0,245
Absorbance (UV)	Max. 0,30 between 250-260 nm	0,100
Absorbance (UV)	Max. 0,10 between 270-340 nm	0,020
Absorbance (UV)	Examine between 235-340 nm in a 5 cm cell using water as compensation liquid. The curve is smooth.	Smooth
Volatile impurities (GC) - methanol	Max. 200 ppm (v/v)	Not detected

Certificate of Analysis

ETHANOL (96 PER CENT)

Batch 12G24-C01


Volatile impurities (GC) - acetaldehyde + acetal	Max. 10 ppm (v/v), expressed as acetaldehyde	Not detected
Volatile impurities (GC) - benzene	Max. 2 ppm (v/v)	Not detected
Volatile impurities (GC) - total of other impurities	Max. 300 ppm (v/v)	Not detected
Residue on evaporation	Max. 25 ppm (w/v) (max. 2,5 mg)	10 ppm (1 mg)
Content	95,1 – 96,9 % (v/v) at 20 °C, calculated from relative density using alcoholimetric tables	95,9 % v/v

All tests are executed by the authorized laboratory Quercus labo BVBA.

CONCLUSION: Product meets the specifications. Batch released.

RELEASE DATE: March 19, 2013

ie B. MAMBOUR


 K. Vaneessen, Industrial Pharmacist / QP
 Quality Assurance Manager

