

**PENGARUH JENIS MINYAK NABATI TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN
PADA SEDIAAN IMPLAN IN SITU FORMING
MICROPARTICLE DARI METRONIDAZOLE**

**THE EFFECT OF VEGETABLE OILS VARIETY ON
PHYSICAL CHARACTERISTICS AND DISSOLUTION
PROFILE ON IN SITU FORMING MICROPARTICLE
IMPLANT METRONIDAZOLE DOSAGE**

**YUSRIL DWIMEDDY TUNGGELENG
N011 19 1025**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**PENGARUH JENIS MINYAK NABATI TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKA
DAN PROFIL PELEPASAN PADA SEDIAAN IMPLAN IN SITU FORMING
MICROPARTICLE DARI METRONIDAZOLE**

**THE EFFECT OF VEGETABLE OILS VARIETY ON PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND DISSOLUTION PROFILE ON IN SITU
FORMING MICROPARTICLE IMPLANT METRONIDAZOLE DOSAGE**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

YUSRIL DWIMEDDY TUNGGELENG

N011 19 1025

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**PENGARUH JENIS MINYAK NABATI TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN PADA SEDIAAN IMPLAN IN SITU
FORMING MICROPARTICLE DARI METRONIDAZOLE**

YUSRIL DWIMEDDY TUNGGELENG

N011 19 1025

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1001

Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pada Tanggal 14 Juli 2023

SKRIPSI

PENGARUH JENIS MINYAK NABATI TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN PADA SEDIAAN IMPLAN IN SITU FORMING MICROPARTICLE DARI METRONIDAZOLE

THE EFFECT OF OILS VARIETY ON PHYSICAL CHARACTERISTICS AND DISSOLUTION PROFILE ON IN SITU FORMING MICROPARTICLE IMPLANT METRONIDAZOLE DOSAGE

Disusun dan diajukan oleh:

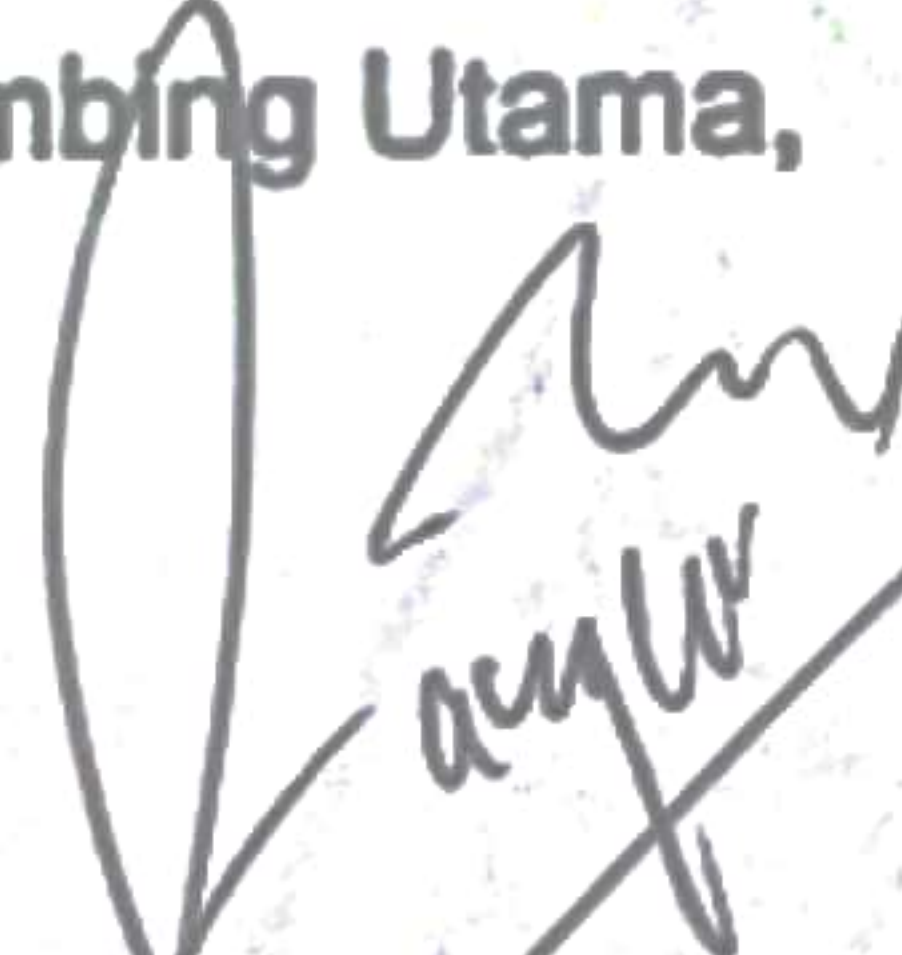
YUSRIL DWIMEDDY TUNGGELENG
N011 19 1025

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 Juni 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1001


Andi Diah Permana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin




Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 1986011620101 2 2009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini;

Nama : Yusril Dwimeddy Tunggeleng
Nim : N011 19 1025
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Pengaruh Jenis Minyak Nabati Terhadap Karakteristik Fisika dan Profil Pelepasan pada Sediaan Implan In Situ Forming Microparticle dari Metronidazole" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 14 Juli 2023

Yang menyatakan,



Yusril Dwimeddy Tunggeleng
N011 19 1025

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Esa atas penyertaan dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini banyak kesulitan yang dihadapi, dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dukungan dari berbagai pihak. Peneliti banyak menerima bimbingan, petunjuk dan bantuan serta dorongan dari berbagai pihak baik yang bersifat moral maupun material. Rasa syukur, ucapan terima kasih yang sebesar – besarnya dan penghargaan setinggi - tingginya kepada:

1. Apt. Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc. dan Apt. Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D. selaku pembimbing sekaligus kakak yang telah memberikan semangat, meluangkan waktu dan tenaga untuk membimbing penulis dengan sabar dan tulus, serta memberikan kesempatan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian dan skripsi ini hingga selesai, juga memberikan pelajaran hidup tak terlupakan untuk kehidupan penulis kedepannya.
2. Prof. Dr. rer-nat. Apt. Marianti A.Manggau dan Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku penguji sekaligus orangtua yang telah mendampingi dan memberikan dukungan serta kritik-saran dalam proses perkuliahan, penyelesaian penelitian serta skripsi ini.

3. Prof. Dr. Hj. Apt. Latifah Rahman, DESS. selaku dosen PA dan juga orangtua di kampus, yang telah memberikan arahan dan juga perhatian kepada penulis sepanjang perjalanan perkuliahan.
4. Para Dosen dan Staf Universitas Hasanuddin, khususnya pada Fakultas Farmasi UNHAS yang telah mendidik serta membantu penulis sepanjang perkuliahan dari awal masuk hingga saat ini.
5. Alm. Eddy Tunggeling, S.H. dan Meiske Sutedjo selaku orangtua dan juga Susilo Meddy Tunggeling dan Evelyn Tunggeling selaku saudara/l yang telah melahirkan, mendidik, serta memberikan semangat di sepanjang karir Pendidikan penulis.
6. Anggota Korps Asisten Mikrobiologi Farmasi (Kak Lia, Kak Nana, Kak Afdhil, Zacky, Toper, Finsyani, Fahriza, Nadiyyah, Susan, Mufliha, Ventur, Khairah, Mahfuzah, Ainun, Elvyna, dll), KKN SEPOSKO (Engki, Regil, Fae, Fahra, Elvyna, Ivana, Fatimah, Yuni, Indah, Suryani, Rahmah), serta KMK Farmasi UH (Grace, Elma, Vitha, Aileen, Vero, dll) yang telah hadir menjadi keluarga, sahabat, teman, dalam perjalanan kuliah penulis.
7. Tim METRO: Melvina Gosti, Yizrielza Tappi, Fitriyani, dan Revina Raissa Gunawan yang selalu memberikan kritik, kelahi, berpisah arah, tetapi dengan satu prinsip kekeluargaan sehingga mereka menjadi keluarga saya dalam proses penelitian, skripsi, serta kehidupan ini.
8. Orang terdekat penulis selama perkuliahan: (NIM) N011191141, R021191008, C031191001, N011191077, D101191007, dan

C011191209 yang selalu memberikan arahan, masukan, bantuan tenaga dan pikiran, kritik, saran, kasih serta semangat kepada penulis agar dapat menyelesaikan perkuliahan, penelitian dan juga skripsi ini.

9. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Tanpa mereka semua, hal ini tidak dapat terselesaikan. Penulis berharap semoga hal ini menjadi titik awal kesuksesan kita semua, semoga Tuhan YME membalas semua kebaikan orang-orang yang telah membantu penulis; Juga semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam sumbangsih ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang farmasi dan dapat dijadikan acuan untuk mengembangkan penelitian penelitian selanjutnya.

Makassar, 2023

Yusril Dwimeddy Tunggeleng

ABSTRAK

YUSRIL DWIMEDDY TUNGGELENG. *Pengaruh Jenis Minyak Nabati Terhadap Karakteristik Fisika serta Profil Pelepasan pada Sediaan Implan In Situ Forming Microparticle dari Metronidazole* (dibimbing oleh Rangga Meidianto Asri dan Andi Dian Permana).

Abses periodontal adalah kondisi umum periodontal yang ditandai dengan peradangan lokal dan infeksi pada gusi. Metronidazole (MTZ) merupakan antibiotik yang efektif dapat meredakan inflamasi akibat infeksi bakteri anaerob gram negati. Bentuk sediaan *In Situ forming Microparticle* (ISM) sedang dikembangkan guna mengontrol pelepasan obat pada jaringan periodontal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi jenis minyak nabati sebagai fase eksternal ISM, terhadap karakteristik fisika dan profil pelepasan implan ISM MTZ. Terdapat 3 variasi formula, yaitu F1 (*virgin coconut oil*), F2 (*canola oil*), dan F3 (*olive oil*). Dari hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa variasi jenis minyak nabati berpengaruh terhadap karakteristik fisika dan profil pelepasan MTZ. Ketiga formula menghasilkan sediaan dengan karakteristik yang baik, dengan nilai viskositas tinggi yaitu F1, F2, dan F3 sebesar 14.267, 13.600, dan 12.267 (cPs). Ketiga formula memiliki pembentukan matriks yang baik dan juga ukuran miropartikel terkontrol ($<125 \mu\text{m}$), yaitu $76,088,18 \pm 20,115$; $90,256, \pm 19,613$; dan $77,192 \pm 29,509 \mu\text{m}$ setelah terpapar PBS pH6,8. F1 dengan *olive oil* merupakan formula optimal dibanding F2 dan F3 yang dapat memfasilitasi pelepasan MTZ yang lebih lambat pada sediaan ISM MTZ, yaitu $27.564 \pm 0.07 \text{ mg}$.

Kata kunci: Abses periodontal, *in situ forming microparticle*, minyak nabati, metronidazole, kantung periodontal

ABSTRACT

YUSRIL DWIMEDDY TUNGGELENG. The Effect Of Vegetable Oils Variety On Physical Characteristics And Dissolution Profile On In Situ Forming Microparticle Implant Metronidazole Dosage (Supervisor by Rangga Meidianto Asri and Andi Dian Permana).

Periodontal abscess is a common periodontal condition characterized by localized inflammation and infection of the gums. Metronidazole (MTZ) is an effective antibiotic that can relieve inflammation due to infection with gram-negative anaerobic bacteria. Dosage form in situ forming microparticle (ISM) is being developed to control drug release in periodontal tissues. This study aims to determine the effect of variations in the type of vegetable oil as the external phase of ISM, on the physical characteristics and release profile of ISM MTZ implants. There are 3 variations of the formula, namely F1 (virgin coconut oil), F2 (canola oil), and F3 (olive oil). The results obtained indicate that variations in the type of vegetable oil affect the physical characteristics and release profile of MTZ. The three formulas produced preparations with good characteristics, with high viscosity values, namely F1, F2, and F3 of 14,267, 13,600, and 12,267 (cPs). All three formulas had good matrix formation and controlled microparticle sizes ($<125 \mu\text{m}$), namely $76,088,18 \pm 20,115$; $90.256, \pm 19.613$; and 77.192 ± 29.509 (μm) after exposure to PBS pH6,8. F3 with *olive oil* is an optimal formula compared to F1 and F2 which can facilitate more sustain release of the MTZ in ISM MTZ preparations, that is 27.564 ± 0.07 mg.

Keywords: Periodontal abscess, in situ forming microparticle, vegetable oils, metronidazole, periodontal pocket.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Abses Periodontal	6
II.2 In Situ Forming Microparticle (ISM)	7
II.3 Uraian Bahan	8
II.3.1 Metronidazole	8
II.3.2 β -Siklodestrin	8
II.3.3 Minyak Nabati	9
II.3.4 Dimetil Sulfoksida (DMSO)	9
II.3.5 Gliseril Monstearat (GMS)	10
BAB III METODE PENELITIAN	12

III.1 Alat dan Bahan	12
III.2 Metode Kerja	12
III.2.1 Pembuatan Implan ISM MTZ	12
III.2.2 Analisis MTZ	13
III.2.3 Proses Evaluasi Implan ISM MTZ	14
III.3 Pengumpulan dan Analisis Data	16
III.4 Pembahasan dan Penarikan Kesimpulan	16
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	17
IV.1 Uji Viskositas	18
IV.2 Uji Pembentukan Matriks <i>in vitro</i> dari ISM	20
IV.3 Uji Ukuran Mikropartikel	22
IV.4 Uji Difusi Pelarut	23
IV.5 Uji Studi <i>in vitro</i> Pelepasan Obat	24
BAB V PENUTUP	26
V.1 Kesimpulan	26
V.2 Saran	27
DAFTAR PUSTAKA	28
LAMPIRAN	37

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
Tabel 1. Formula ISM MTZ	13
Tabel 2. Uji Pembentukan matriks ISM F1, F2, dan F3 Menit ke-1440	20
Tabel 3. Model Kinetika Pelepasan Obat MTZ F1	25
Tabel 4. Data Kurva baku MTZ dalam Metanol	33
Tabel 5. Data Hasil Uji Viskositas	40
Tabel 6. Hasil uji pembentukan matriks <i>In Vitro</i> F1	40
Tabel 7. Hasil uji pembentukan matriks <i>In Vitro</i> F2	40
Tabel 8. Hasil uji pembentukan matriks <i>In Vitro</i> F3	41
Tabel 9. Hasil uji studi ukuran mikropartikel F1	41
Tabel 10. Hasil uji studi ukuran mikropartikel F2	44
Tabel 11. Hasil uji studi ukuran mikropartikel F3	46
Tabel 12. Hasil uji difusi pelarut ISM MTZ	49
Tabel 13. Hasil uji studi <i>in vitro</i> pelepasan obat F1	49
Tabel 14. Hasil Uji Kinetika Pelepasan Obat F1 Kinetika model <i>Korsmeyer-Peppas</i>	51
Tabel 15. Hasil uji studi <i>in vitro</i> pelepasan obat F2	51
Tabel 16. Hasil Uji Kinetika Pelepasan Obat F2 Kinetika model <i>Korsmeyer-Peppas</i>	53
Tabel 17. Hasil uji studi <i>in vitro</i> pelepasan obat F3	53
Tabel 18. Hasil Uji Kinetika Pelepasan Obat F3 Kinetika model <i>Korsmeyer-Peppas</i>	55

Tabel 19. Data fluks pelepasan *in vitro* pada jam ke-168

55

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
Gambar 1. Abses Periodontal	6
Gambar 2. Struktur Jaringan Periodontal	7
Gambar 3. Mekanisme Pertukran Pelarut Implan ISM	8
Gambar 4. Struktur Metronidazole	9
Gambar 5. Struktur β - Siklodekstrin	11
Gambar 6. Struktur Dimetil Sulfoksida	14
Gambar 7. Sediaan emulsi ISM MTZ	22
Gambar 8. Diagram Nilai Uji Viskositas	23
Gambar 9. Ukuran Partikel	25
Gambar 10. Diagram uji Difusi	27
Gambar 11. Grafik Uji Pelepasan	27
Gambar 12. Panjang gelombang MTZ dan Kurva Baku Metanol	36
Gambar 13. Pembuatan formula	60
Gambar 14. Evaluasi ukuran mikropartikel	60
Gambar 15. Evaluasi viskositas	61
Gambar 16. Spektrofotometer UV-Vis	61
Gambar 17. Uji pelepasan	61
Gambar 18. Uji pembentukan matriks <i>in vitro</i>	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Penelitian	35
Lampiran 2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	36
Lampiran 3. Perhitungan	37
Lampiran 4. Tabel Hasil Evaluasi	40
Lampiran 5. Data Hasil Analisis Statistika	56
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian	60

DAFTAR SINGKATAN

ISM = *in situ forming microparticle*

MTZ = Metronidazole

VCO = *Virgin Coconut Oil*

CO = *Canola Oil*

OO = *Olive Oil*

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Abses periodontal merupakan penyakit infeksi purulen lokal pada jaringan periodontal yang bersifat destruktif akut sehingga berpotensi menyebabkan kerusakan ligamen dan tulang alveolar, juga menjadi penyebab utama tanggalnya gigi (Andriani dan Hartanti, 2019). Abses periodontal tergolong ke dalam penyakit gigi dan mulut dengan prevalensi tertinggi ketiga di dunia yaitu 6-7% (Alharbi *et al.*, 2019). Abses periodontal tersebut terutama disebabkan oleh bakteri anaerob gram negatif (Andriani dan Hartanti, 2019).

Metronidazole (MTZ) merupakan antibiotik yang terbukti efektif dapat meredakan inflamasi jaringan akibat berbagai infeksi bakteri anaerob gram negatif yang terjadi di periodontal (Andriani dan Hartanti, 2019; Leitsch, 2019; Srihep *et al.*, 2021). Penggunaan MTZ menjadi tatalaksana utama abses periodontal di Indonesia (Andriani dan Hartanti, 2019). Terapi dengan sediaan konvensional antibiotik MTZ seperti tablet dan sirup harus melalui administrasi peroral sehingga diberikan pada dosis tinggi untuk menjaga konsentrasi efektif pada cairan *gingival crevicular*. Namun, pelepasan senyawa aktif MTZ secara peroral sangat singkat sehingga efek terapeutik MTZ tidak maksimal, bahkan penggunaan dosis yang tinggi dapat berpotensi meningkatkan efek samping dan kejadian resistensi (Rajamanikam *et al.*,

2019; Mir *et al.*, 2019). Kondisi ini memerlukan suatu pengembangan metode pelepasan senyawa aktif MTZ alternatif secara lokal, yang dapat menjaga konsentrasi efektif antibiotik yang berkepanjangan pada daerah periodontal selama terapi (Mir *et al.*, 2019).

Beberapa bentuk pengembangan sediaan yang bekerja terlokalisir ke kantong periodontal seperti *bone graft*, liposom, dan *in situ forming gel* (ISG) telah dikembangkan. Namun, sediaan-sediaan tersebut masih memiliki kekurangan seperti pelepasan obat yang singkat serta kesulitan dalam administrasi sehingga menurunkan kepatuhan pasien selama terapi (Andriani dan Hartanti, 2019; Tuntarawongsa *et al.*, 2019). Salah satu pengembangan formulasi sediaan obat terlokalisir yang dapat mengoptimalkan MTZ pada terapi periodontal adalah teknologi implan *in situ forming microparticle* (ISM). Sebelumnya, teknologi implan ISM telah diaplikasikan terhadap ANTI INFLAMASI NON STEROID (AINS) menggunakan obat meloxicam dan terbukti efektif sebagai pengobatan poket periodontal (Rein *et al.*, 2020)

Implan ISM bekerja dengan mekanisme *solvent exchange*, yaitu pelarut biokompatibel akan berdifusi saat terkena cairan *gingiva* sehingga menyebabkan polimer penyalut mengeras dan membentuk implan yang bekerja di situs target (Chuenbarn *et al.*, 2021; Rein *et al.*, 2020). Sehingga implan ISM memiliki keunggulan yaitu kemudahan saat penggunaan dan menghindari *first pass metabolism* sehingga mengurangi risiko efek samping

serta mengurangi masalah resistensi (Chuenbarn *et al.*, 2021; Rein *et al.*, 2020, Tuntarawongsa *et al.*, 2019).

Sediaan implan ISM yang optimal memiliki kriteria kestabilan emulsi yang baik, kemudahan dalam penginjeksian, serta pelepasan obat yang semakin diperpanjang (Chuenbarn *et al.*, 2021; Rein *et al.*, 2022). Sediaan implan ISM menggunakan templat emulsi dengan fase internal yang terdiri dari obat yang dilarutkan dalam polimer yang dilarutkan dalam pelarut biokompatibel, sedangkan fase eksternal terdiri dari minyak nabati dan penstabil emulsi, dan kedua fase ini dicampur menggunakan dua konektor spuit sebelum administrasi. (Chuenbarn *et al.*, 2021; Rein *et al.*, 2020; Rein *et al.*, 2022). Penggunaan minyak nabati berperan penting dalam memperlambat pelepasan obat serta kemudahan injeksi, berkaitan dengan viskositas yang lebih rendah dari emulsi implan ISM (Rein *et al.*, 2022).

Minyak nabati digunakan sebagai fase eksternal dalam formula implan ISM karena memiliki indeks viskositas dan efek lubrikan tinggi, volatilitas rendah, non-toksik, serta *biodegradable*. Biodegradabilitas minyak nabati (90-98%) jauh lebih tinggi daripada lubrikan berbasis minyak mineral (20-40%) (Martin-Alfonso *et al.*, 2022). Selain itu, minyak nabati mengandung ester trigliserida dan komponen asam lemak yang berperan dalam memperpanjang pelepasan obat dan menurunkan laju difusi (Chuenbarn *et al.*, 2021; Rein *et al.*, 2022).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Chuenbarn *et al.* (2021) menyatakan bahwa implan ISM yang dipreparasi menggunakan *olive oil*

(OO) dan *canola oil* (CO) menghasilkan kestabilan emulsi yang baik tanpa pemisahan fase selama 30 menit. Selain itu, profil injektabilitas implan ISM menggunakan CO menunjukkan nilai yang lebih rendah yaitu 11,86 N, dibandingkan penggunaan OO yang menunjukkan nilai injektabilitas sebesar 13,74 N. Sebelumnya juga telah dilakukan beragam penelitian menggunakan *virgin coconut oil* (VCO) sebagai pengobatan berbagai macam penyakit. Pada 2017 sebuah penelitian menemukan efek VCO terhadap bakteri utama penyakit periodontal (Thahir *et al.*, 2022).

Pengembangan teknologi implan ISM MTZ belum pernah dilakukan, sehingga pengujian pengaruh penggunaan minyak nabati terhadap karakteristik fisika serta profil pelepasan dari implan ISM MTZ penting untuk dilakukan.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka masalah yang dapat dirumuskan dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh berbagai jenis minyak nabati terhadap karakteristik fisika pada sediaan implan ISM MTZ?
2. Bagaimana pengaruh berbagai jenis minyak nabati terhadap profil pelepasan pada sediaan implan ISM MTZ?
3. Bagaimana menyimpulkan formula terbaik diantara ketiga jenis minyak nabati yang digunakan berdasarkan karakteristik fisika serta profil pelepasan untuk formula ISM MTZ?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas, maka tujuan dalam penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh berbagai jenis minyak nabati terhadap karakteristik fisika pada sediaan implan ISM MTZ.
2. Untuk mengetahui pengaruh berbagai jenis minyak nabati terhadap profil pelepasan pada sediaan implan ISM MTZ.
3. Untuk menyimpulkan jenis minyak nabati terbaik yang digunakan pada ketiga formula ISM berdasarkan karakteristik fisika serta profil pelepasan untuk formula ISM MTZ.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Abses Periodontal



Gambar 1. Abses Periodontal (Patel *et al.*, 2011).

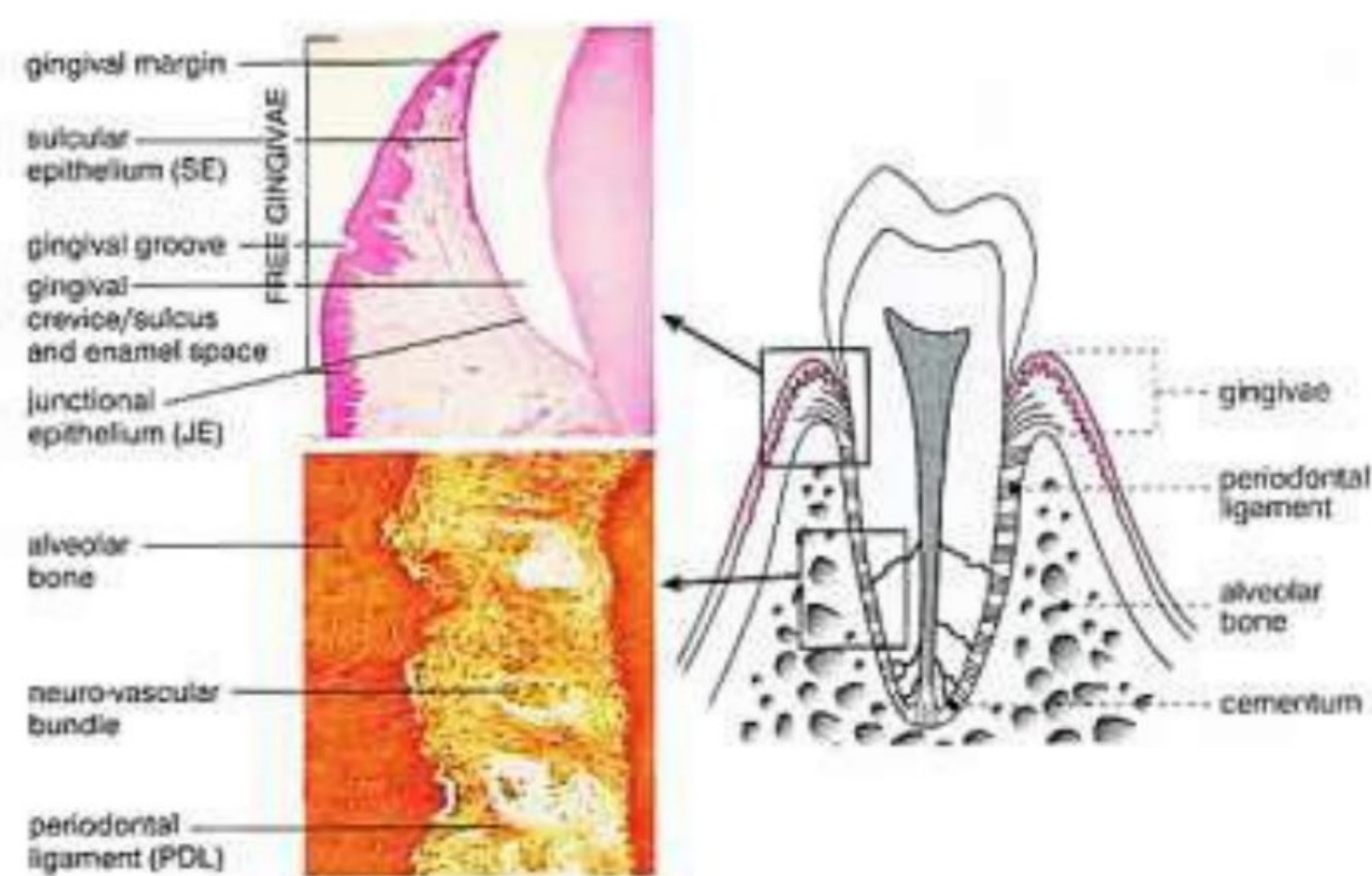
Abses periodontal merupakan abses yang terletak di sekitar poket periodontal dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan periodontal serta tulang alveolar, diakibatkan karena infeksi bakteri dalam poket periodontal. Kondisi ini mengakibatkan jaringan ikat pendukung dan tulang yang mengelilingi gigi menjadi berkurang. Pembengkakan atau peradangan pada gusi, sulit mengunyah, dan gigi bergoyang merupakan tanda pasien yang mengalami abses periodontal (Tuslaela dan Permadi, 2018).

Abses periodontal umumnya ditemukan pada pasien dengan periodontitis kronis yang tidak dirawat, peradangan yang terjadi akan merusak jaringan periodontal dan memicu akumulasi pus yang terlokalisir pada daerah tersebut. Karakteristik penting dari abses periodontal adalah akumulasi pus eksudat yang terlokalisir pada dinding gingiva dari poket periodontal (umumnya terjadi pada aspek lateral gigi), pembengkakan

gingiva disertai rasa sakit, gigi menjadi sensitif apabila dilakukan perkusi dan mobility, serta terjadi kehilangan perlekatan periodontal dengan cepat (Andriani dan Hartanti, 2019).

Abses periodontal terjadi akibat adanya iritasi, seperti kalkulus, plak, penumpukan makanan atau trauma jaringan (Zulkifli, 2018). Selain itu, bakteri anaerob gram negatif seperti *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* dan *Campylobacter rectus* dapat menyebabkan abses periodontal (Irshad *et al.*, 2020).

Patofisiologi abses periodontal adalah adanya invasi bakteri pada jaringan halus sekitar kantung periodontal yang mengakibatkan munculnya inflamasi akibat pelepasan faktor kemotaksis oleh bakteri yang meningkatkan jumlah leukosit polimorfonuklear dan sel lainnya yang akan memicu pelepasan sitokin secara massal dan menyebabkan kerusakan pada jaringan penghubung, enkapsulasi bakteri infeksi dan produksi nanah (Herrera, 2016)..

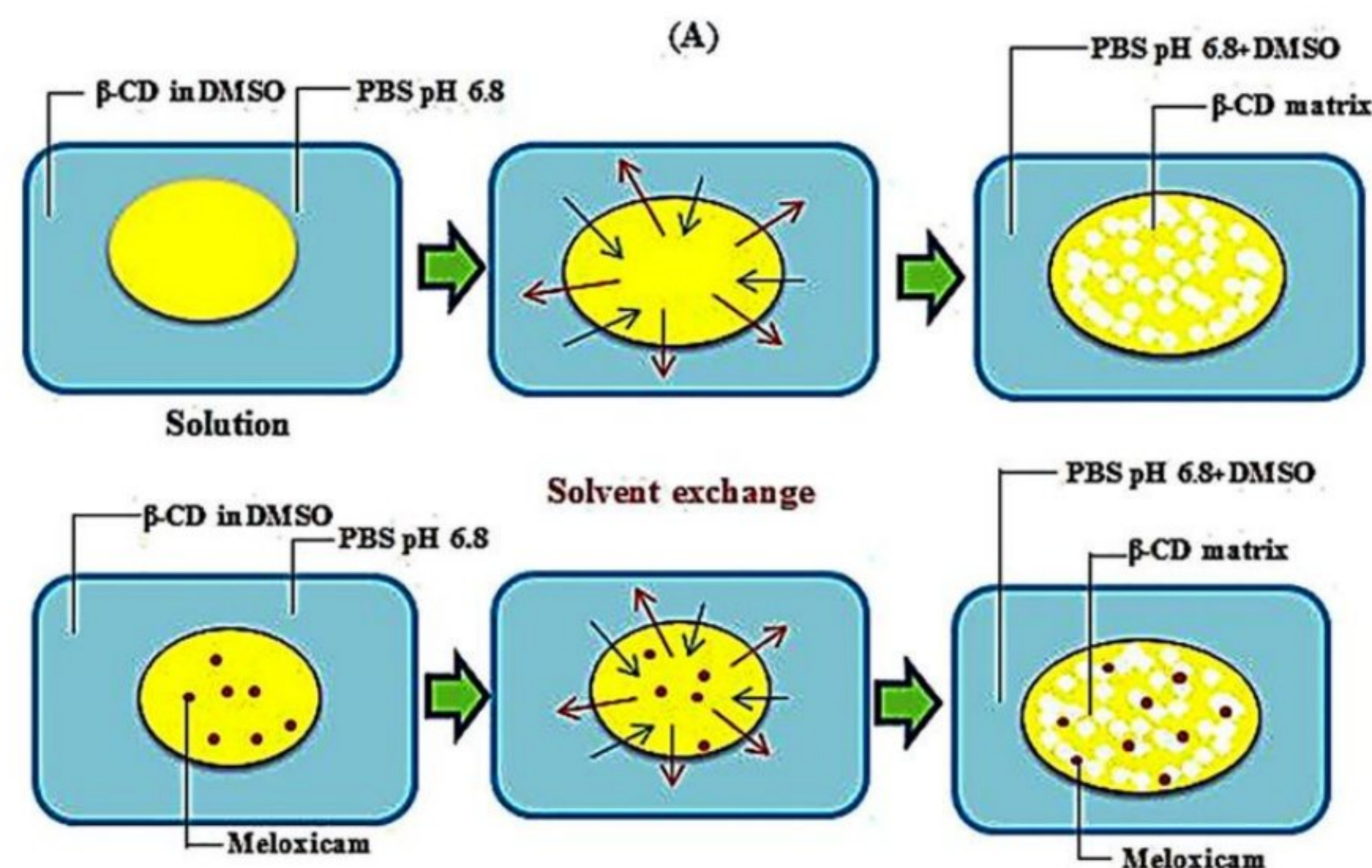


Gambar 2. Jaringan Periodontal (Cope *et al.*, 2012).

Abses periodontal terjadi di jaringan periodontal. Jaringan periodontal adalah jaringan yang terdapat di sekeliling gigi berfungsi mendukung gigi. Jaringan ini terbagi menjadi beberapa bagian yang mencakup gingiva, sementum, ligamen periodontal, dan tulang alveolar.

Bagian jaringan memiliki fungsi beberapa diantaranya adalah sebagai pendukung, pelindung, dan estetik. Gingiva sehat berwarna merah muda, tepinya seperti pisau dan scallop sesuai dengan kontur gigi geligi, warnanya dapat bervariasi tergantung pada jumlah pigmen melanin pada epitelium, derajat keratinisasi epitelium dan vaskularisasi dan sifat fibrosa dari jaringan ikat dibawahnya. Gingiva sering digunakan sebagai indikator Ketika terjadi masalah di jaringan periodontal, Karena kebanyakan penyakit periodontal dimulai dari gingiva. Gingiva juga dapat menggambarkan keadaan tulang alveolar yang berada dibawahnya (Cope, 2012).

II.2 *In Situ Forming Microparticle (ISM)*



Gambar 3. Mekanisme Pertukaran Pelarut dari Implan ISM (Rein *et al.*, 2020)

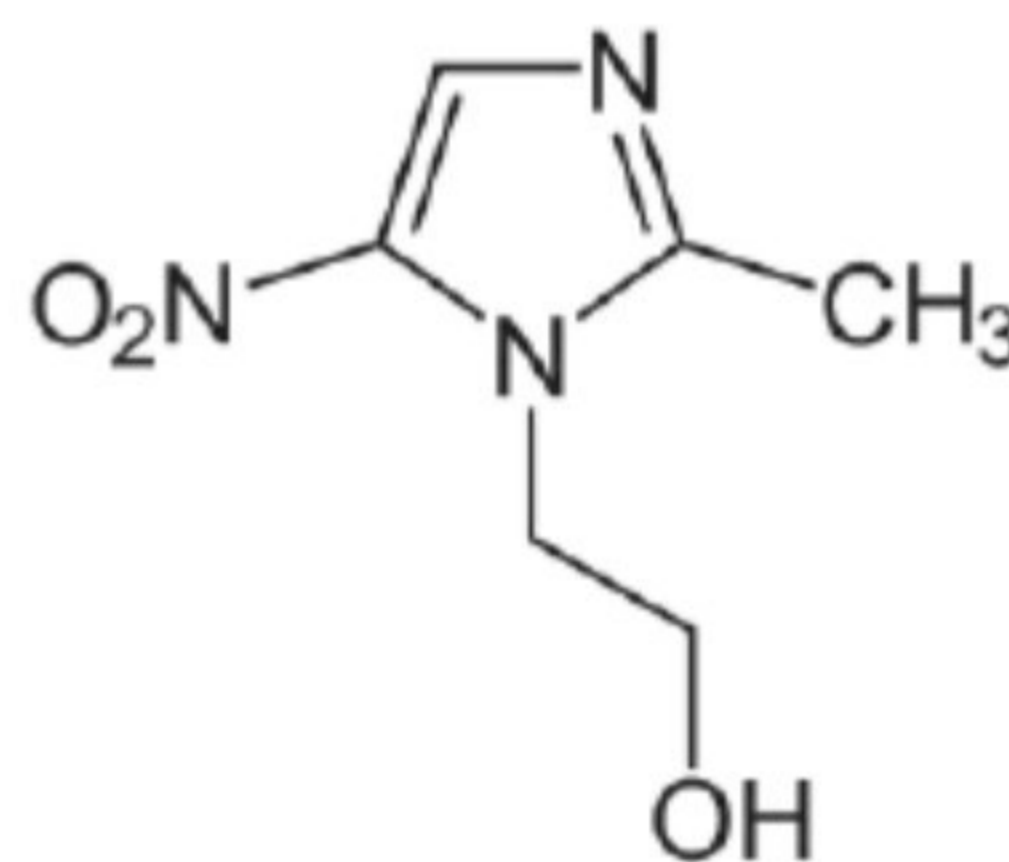
Teknologi *in situ forming microparticle (ISM)* merupakan pengembangan teknologi sediaan obat dengan polimer untuk memperlambat

laju difusi obat dengan perubahan bentuk menjadi mikropartikel yang mengeras. ISM terdiri dari fase internal berupa zat aktif dan polimer yang dapat terbiodegradasi yang dilarutkan pada pelarut biokompatibel, fase internal ini akan diemulsifikasi dengan fase eksternal (Tuntarawongsa et al., 2021).

Solvent exchange-induced ISM merupakan metode yang dikembangkan untuk meningkatkan jangka waktu efek terapi obat pada area target. Keuntungan utama ISM adalah kemudahan saat menginjeksi dan sisa-sisa obat dari tempat suntikan dapat diminimalisir. Selain dapat disesuaikan dengan kantong periodontal pasien, ISM dapat memperkuat dan memperbaiki obat ke situs target. Untuk perpanjangan periode terapeutik, beberapa penelitian menggunakan minyak kental untuk mengurangi laju difusi (Chuenbarn et al., 2021).

II.3 Uraian Bahan

II.3.1 Metronidazole



Gambar 4. Struktur Metronidazole (Miljkovic et al., 2014)

Metronidazole (MTZ) merupakan antibiotik bakterisidal yang berasal dari sintesis derivat azomisin, tergolong senyawa nitroimidazole dengan spektrum yang luas dan aktif terhadap protozoa dan bakteri anaerob,

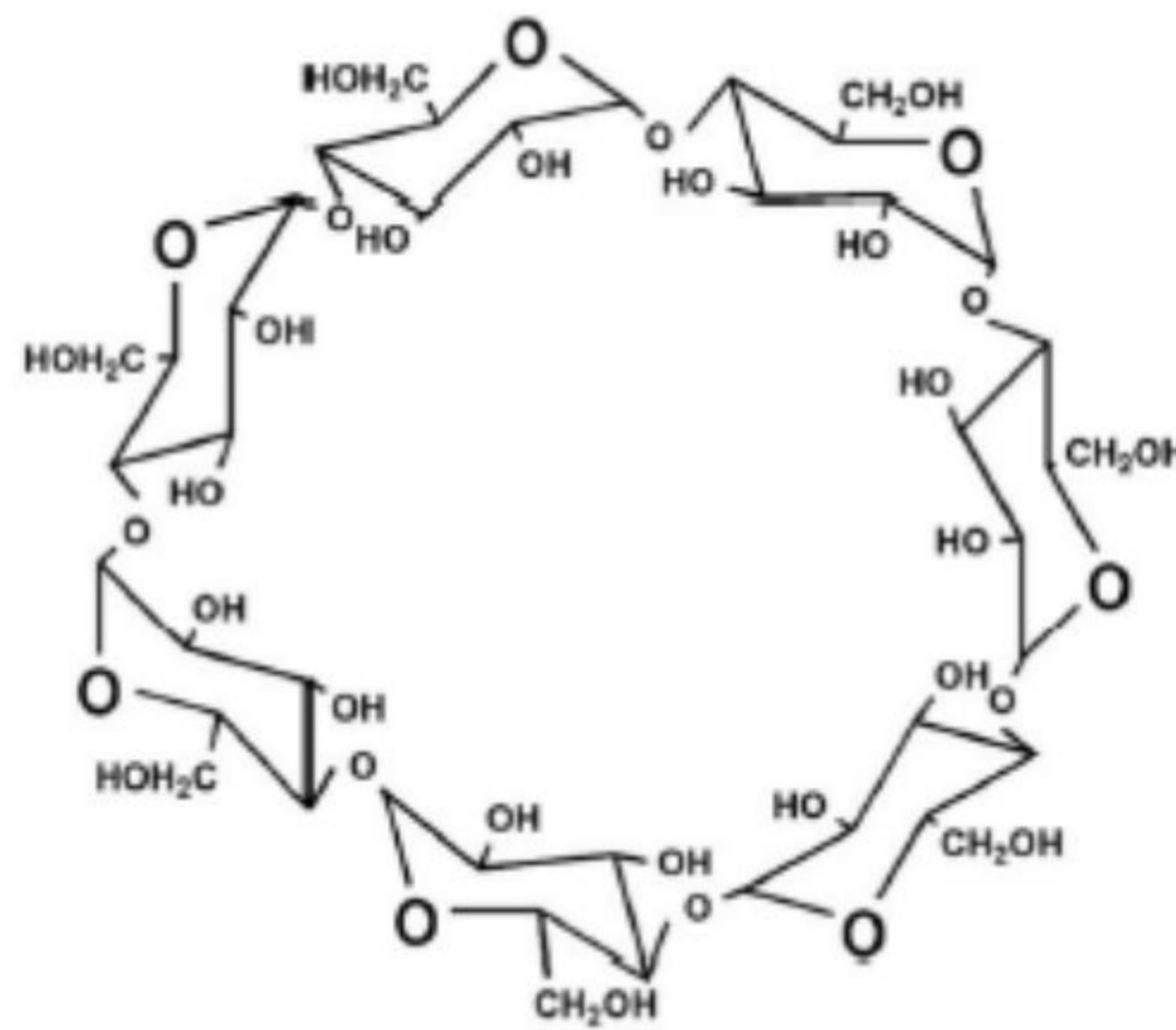
sehingga dapat mengobati pasien gingivitis dan infeksi rongga oral seperti abses periodontal. MTZ merupakan prodrug, yang akan aktif setelah digunakan. MTZ diabsorpsi secara cepat melalui saluran pencernaan melalui mukosa dibandingkan sirkulasi enterohepatik (Dingsdag dan Hunter, 2018).

Metronidazole merupakan salah satu antibiotik dengan berat molekul rendah yang berdifusi melintasi membran sel mikroorganisme anaerob sebagai prodrug dan diaktifkan dalam sitoplasma bakteri atau organel-organel tertentu dalam protozoa. Molekul metronidazole akan diubah menjadi nitroso radikal bebas dengan reduksi intraseluler, yang meliputi transfer electron untuk kelompok obat nitro. Bentuk obat menjadi sitotoksik dan dapat berinteraksi dengan molekul DNA yang menyebabkan hilangnya struktur helix DNA dan putusya untai DNA, sehingga terjadi penghambatan sintesa DNA dan matinya sel. Obat ini aktif terhadap bakteri hanya dengan metabolisme anaerob (Dingsdag et al., 2017).

Metode pemberian untuk metronidazole yaitu meliputi pemberian secara oral maupun injeksi. Namun, pada pemberian oral mempunyai kelemahan dikarenakan sejumlah besar obat yang diminum akan menghilang selama proses degradasi dan penyerapan (Jeong et al. 2020). Penggunaan metronidazole pada beberapa kasus dari resistensi obat dan kegagalan pengobatan telah dilaporkan sejak tahun 1962, namun resistensi ini tetap jarang dan sebagian besar dapat diatasi dengan dosis obat yang lebih besar (Markowicz et al. 2022). Pedoman yang saat ini direkomendasikan untuk penggunaan metronidazole yaitu 200-400 mg untuk

5-7 hari, dimana penggunaannya dikontraindikasikan pada pasien hamil/konsumsi alkohol (Andriani dan Hartanti, 2019).

II.3.2 β -Siklodekstrin



Gambar 5. Struktur β -Siklodekstrin (Sharma dan Baldi, 2016)

Beta-Siklodekstrin (β -CD) merupakan golongan oligosakarida siklik yang mengandung unit-unit glukopiranososa yang terhubung satu sama lain pada ikatan α -(1,4). Secara natural CD dan kompleksnya bersifat hidrofilik, namun kelarutannya pada air terbatas, khususnya β -CD dikarenakan molekul CD secara relatif kuat mengikat pada keadaan kristalnya. α -CD memiliki kelarutan sebesar 14,5 (%b/v) dan β -CD sebesar 1,85 (%b/v) pada suhu 25°C. CD dapat meningkatkan stabilitas, kelarutan, dan bioavailabilitas dengan sangat sedikit efek samping karena terbentuknya kompleks antara zat aktif dengan CD (Sharma dan Baldi, 2016).

Siklodekstrin murni dihasilkan dari degradasi pati oleh cycloglycosyl transferase amylases (CGTases) yang diproduksi oleh variasi bakteri seperti *Bacillus macerans* dan *Bacillus circulans*. Reaksi yang terjadi akan menghasilkan 3 kelompok utama siklodekstrin, yaitu α -, β -, γ -siklodesktrin

yang terdiri atas 6, 7, dan 8 unit $\alpha(1,4)$ -linked D(+)-glucopyranose. Secara natural CD dan kompleksnya bersifat hidrofilik, namun kelarutannya pada air terbatas, khususnya β -CD dikarenakan molekul CD secara relatif kuat mengikat pada keadaan kristalnya. α -CD memiliki kelarutan sebesar 14,5 (%b/v) dan β -CD sebesar 1,85 (%b/v) pada suhu 25°C. β -CD memiliki 7 unit glukopiranososa dengan ikatan hidrogen intramolekular di antara gugus-gugus hidroksil, mencegah formasi ikatan hidrogen dengan molekul air di selilingnya dan menjadikan kelarutannya dalam air rendah. Rongga pusat CD bersifat hidrofobik sedangkan bagian luar bersifat hidrofilik dikarenakan gugus-gugus hidroksilnya. Dalam larutan, molekul air di dalam rongga CD dengan mudah tergantikan oleh molekul non-polar atau bagian non-polar dari molekul obat. Molekul obat yang membentuk kompleks dengan CD memiliki sifat fisika kimia yang baru, salah satunya adalah peningkatan kelarutan di dalam air, namun hal ini tergantung pada kelarutan CD di dalam air. Kompleks inklusi antara molekul obat dan CD mengikuti perbandingan 1:1, 1:2, 2:1, 2:2, 1:1:1, dan 1:1:2 (Bestari, 2014; Sharma dan Baldi, 2016).

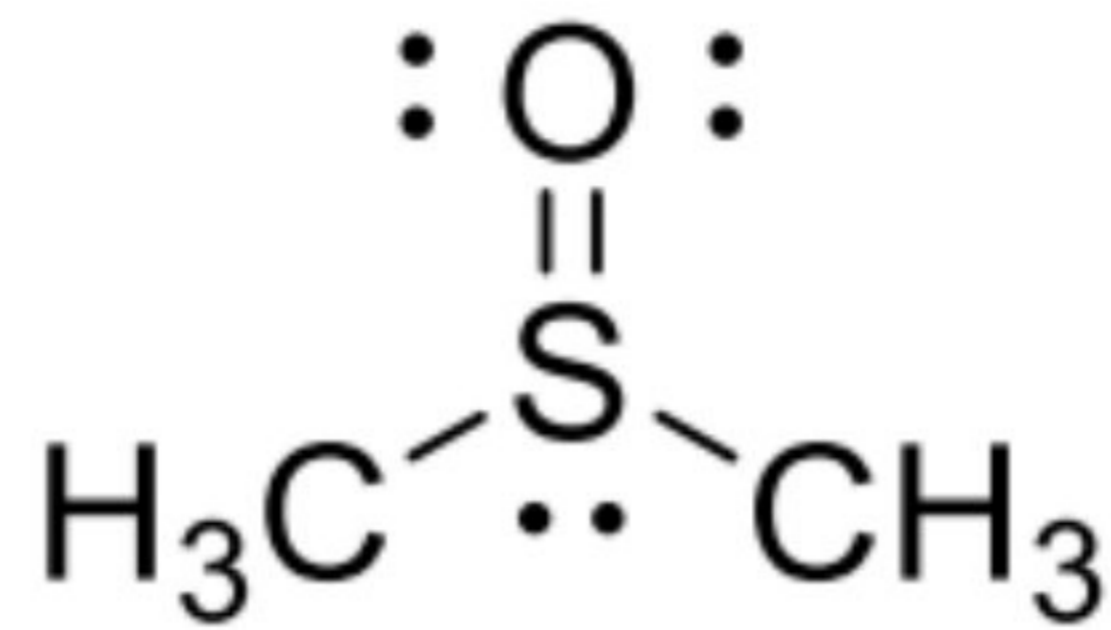
Beberapa interaksi molekuler yang mungkin terjadi saat pembentukan kompleks CD antara lain interaksi hidrofobik, van der Waals, ikatan hidrogen, pelepasan high energy water dari rongga CD selama proses inklusi, dan adanya kekuatan konformasi. Kemampuan CD membentuk kompleks inklusi dengan molekul obat dipengaruhi oleh dua faktor: (1) ukuran relatif rongga CD terhadap ukuran molekul obat, (2) interaksi termodinamika yang terjadi antara molekul obat, CD, dan pelarut. Mekanisme pembentukan kompleks

diawali dengan molekul obat dan molekul siklodekstrin yang saling mendekat lalu terjadi pemecahan struktur air di dalam rongga CD sehingga beberapa molekul akan keluar ke dalam larutan. Selanjutnya akan terbentuk ikatan hidrogen antara gugus fungsi molekul obat akan berinteraksi dengan gugus pada rongga CD (Bestari, 2014).

II.3.3 Minyak Nabati

Minyak nabati banyak digunakan dalam formulasi karena ketersediaan bahannya, harga rendah, biodegradabilitas dan dampak lingkungan yang ringan. Minyak nabati mengandung komponen utama, ester trigliserida gliserol dengan tiga panjang rantai asam lemak (Silva *et al.*, 2022). Asam lemak jenuh pada minyak nabati memiliki peran penting pada peningkatan viskositas suatu sediaan. OO mengandung asam oleat yang tinggi sehingga memiliki kemampuan emulsi dan kapasitas pelarutan obat yang kuat. Asam oleat umumnya digunakan sebagai agen pengemulsi dan meningkatkan profil kelarutan yang rendah dalam air (Hendradi *et al.*, 2020). Pada penelitian ISM terdahulu, telah diujikan penggunaan OO dan CO sebagai pengemulsi (Rein *et al.*, 2020). Sedangkan, VCO digunakan karena VCO digunakan karena memiliki kandungan *medium chain fatty acids* (MCMA) yang memiliki beberapa fungsi dan sifat gizi, termasuk antivirus, antibakteri, antiplak, efek antiprotozoal, penyembuhan, anti-inflamasi, dan anti-obesitas (Ghani *et al.*, 2018).

II.3.4 Dimetil Sulfoksida (DMSO)



DMSO

Gambar 6. Struktur Dimetil Sulfoksida (Tashrifi *et al.*, 2020)

DMSO atau dimetil sulfoksida adalah cairan yang memiliki ciri-ciri tidak berwarna, tidak berbau, dan agak higroskopik dengan konstanta dielektrik 47. DMSO memiliki kelarutan dengan larut dalam air dan berbagai cairan organik lainnya, seperti alkohol, ester, keton, pelarut terklorinasi, dan hidrokarbon aromatik. DMSO merupakan pelarut aprotik dipolar yang bukan berperan sebagai pendonor proton, namun lebih cenderung menerima proton. Selain itu, juga termasuk ke dalam senyawa amfifilik atau senyawa yang memiliki karakteristik hidrofilik dan hidrofobik dengan toksisitas rendah. Oleh karena itu, DMSO memiliki sifat yang netral yaitu tidak bersifat asam atau basa karena merupakan pelarut aprotik (Jacob dan de la Torre, 2015). DMSO merupakan pelarut yang tergolong pelarut kelas 3, yaitu aman jika digunakan <50 mg/hari dan termasuk pelarut paling aman dengan tingkat toksisitas terendah (Phaechamud, 2022).

II.3.5 Gliseril Monostearat (GMS)

Gliseril Monostearat (GMS) memiliki rumus empiris yaitu C₂₁H₄₂O₆ dengan berat molekul 358,6. Gliseril Monostearat (GMS) ini berwarna putih

krem, seperti lilin padat, berbentuk manik-manik, serpihan, atau bubuk dan memiliki bau, serta rasa yang menyerupai lemak. Nilai HLB yang dimiliki yaitu 3,8, dan titik leleh pada 55-60°C. Kelarutan gliseril monostearat yaitu larut dalam etanol panas, eter, kloroform, aseton panas, minyak mineral, dan minyak tetap, serta praktis tidak larut dalam air. Gliseril monostearat sering digunakan sebagai pengemulsi nonionik, stabilizer, pelembab, dan plasticizer dalam berbagai produk makanan, farmasi, dan kosmetik. Jika disimpan pada suhu hangat, gliseril monostearat akan mengalami kenaikan nilai asam sehingga harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, ditempat yang sejuk dan kering, serta terlindung dari cahaya (Rowe *et al.* 2009).