

**PENGARUH KONSENTRASI β -SIKLODEKSTRIN
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKA DAN PROFIL
PELEPASAN METRONIDAZOLE PADA SEDIAAN
IMPLAN *IN SITU FORMING MICROPARTICLE***

**THE EFFECT OF β -CYCLODEXTRIN
CONCENTRATION ON THE PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND METRONIDAZOLE
DISSOLUTION PROFILE OF IMPLAN *IN SITU*
FORMING MICROPARTICLE DOSAGE**

FITRIYANI

N011 19 1047



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2023

**PENGARUH KONSENTRASI β -SIKLODEKSTRIN TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN
METRONIDAZOLE PADA SEDIAAN IMPLAN *IN SITU FORMING*
*MICROPARTICLE***

**THE EFFECT OF β -CYCLODEXTRIN CONCENTRATION ON THE
PHYSICAL CHARACTERISTICS AND METRONIDAZOLE
DISSOLUTION PROFILE OF IMPLAN *IN SITU FORMING*
MICROPARTICLE DOSAGE**

SKRIPSI

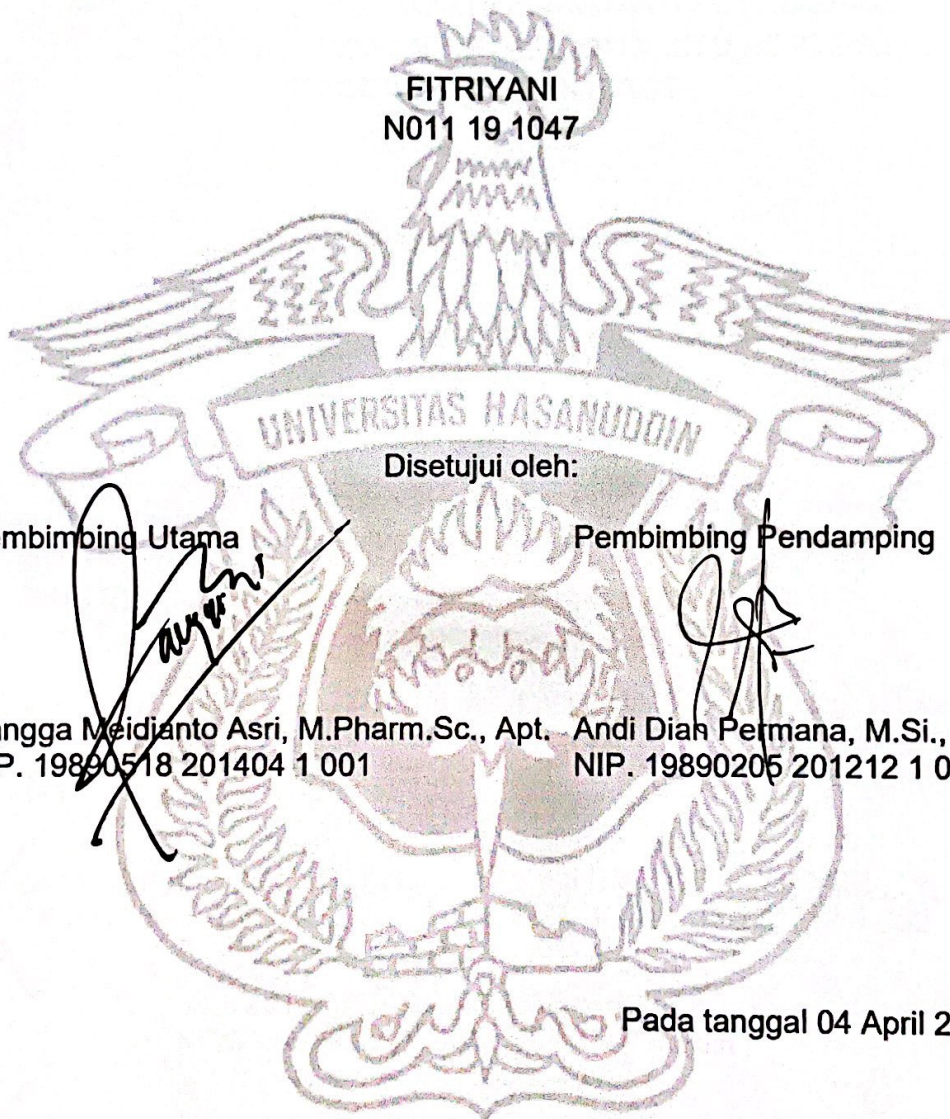
untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**FITRIYANI
N011 19 1047**

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

**PENGARUH KONSENTRASI β -SIKLODEKSTRIN TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN METRONIDAZOLE
PADA SEDIAAN IMPLAN *IN SITU FORMING MICROPARTICLE***

FITRIYANI
N011 19 1047



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Rangga Meidianto Asri, M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1 001

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

Pada tanggal 04 April 2023

SKRIPSI
PENGARUH KONSENTRASI β -SIKLODEKSTRIN TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN
METRONIDAZOLE PADA SEDIAAN IMPLAN *IN SITU FORMING*
MICROPARTICLE

THE EFFECT OF β -CYCLODEXTRIN CONCENTRATION ON THE
PHYSICAL CHARACTERISTICS AND METRONIDAZOLE
DISSOLUTION PROFILE OF IMPLAN *IN SITU FORMING*
MICROPARTICLE DOSAGE

Disusun dan diajukan oleh :

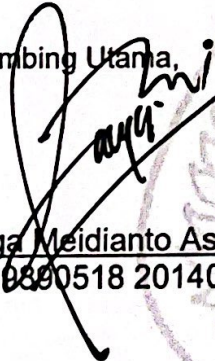
FITRIYANI
N011191047

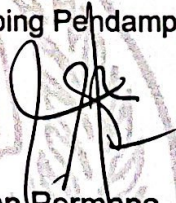
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 28 Januari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,


Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Rangga Meidianto Asri, M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 10890518 201404 1 001


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

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


Nurnasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc, Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 04 April 2023

Yang menyatakan,



Fitriyani
N011 19 1047

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik sebagai persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari terdapat berbagai hambatan dan rintangan, namun berkat bantuan dari berbagai pihak atas segala doa, dukungan moril, materil, serta selalu memberikan semangat kepada penulis, skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm., Sc., Apt selaku pembimbing utama dan Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt selaku pembimbing pendamping dengan ikhlas dan sabar telah meluangkan waktu, tenaga, serta ilmu dan arahan dalam penelitian dan membimbing penulis dalam penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. dan Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.

3. Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt selaku dosen pembimbing akademik penulis atas segala ilmu dan arahan selama penulis menempuh menjalani studi.
4. Dekan dan para Wakil Dekan, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Kedua orang tua penulis tercinta, Ayah Syamsuddin, dan Ibu Hanisah, serta keluarga penulis yang senantiasa memberikan dukungan, doa, kasih sayang dan segala motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini
6. Teman-teman Korps Asisten Biofarmasi dan Farmakologi-Toksikologi, atas segala dukungan, ilmu, dan bantuan yang telah banyak diberikan kepada penulis.
7. Teman-teman seperjuangan, sehati, sejiwa, yakni Nurfadilla Wafiah, Andi Tenrisanna Haedar, Khairah Riski Guntur, Rissa Ardita Friandini, Mahira Miftahunnisa, Putri Mahfuzah, Rifqa Inayah Agus, Nurul Raizha Faradillah Syafiqah, Taffya Salsabil Nurmadjidah Harahap yang selalu memberikan dukungan dan semangat, serta tempat meluangkan berbagi keluh-kesah, suka maupun duka selama proses perkuliahan dan dalam penyusunan skripsi ini.
8. Teman-teman pejuang penelitian “Metronidazole”, Melvina Gosti, Yusril Dwimeddy Tunggeling, dan Revina Raissa Gunawan yang telah

memberikan dukungan dan membantu penulis selama proses penelitian serta dalam penyusunan skripsi ini.

9. Teman-teman angkatan 2019 (DEX19EN), Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, atas dukungan, ilmu, serta kebersamaan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin

10. Teman-teman KKN Pulau Badi yang selalu memberikan semangat dan mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi.

11. Saudara Muhammad Alif Sya'ban, Mesakh Diki, Diany Elim, Nurfadilla Wafiah yang telah sabar mengajarkan penulis dalam menyusun skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan adanya saran maupun tanggapan dari berbagai pihak sehingga dapat menjadikan skripsi ini ke arah yang lebih baik.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat demi pengembangan ilmu pengetahuan dan dipergunakan sebaik - baiknya.

Makassar, 04 April 2023

Fitriyani

ABSTRAK

Fitriyani. Pengaruh Konsentrasi B-Siklodekstrin Terhadap Karakteristik Fisika Dan Profil Pelepasan Metronidazole Pada Sediaan Implan *In Situ forming Microparticle* (Dibimbing Oleh Rangga Meidianto Asri Dan Andi Dian Permana).

Abses Periodontal (AP) merupakan salah satu penyakit infeksi pada poket periodontal yang akan menyebabkan kerusakan ligamen periodontal. Metronidazole (MTZ) merupakan obat antibiotik yang dapat meredakan inflamasi jaringan yang disebabkan infeksi bakteri anaerob. Namun MTZ memiliki bioavailabilitas oral yang rendah dan mengalami metabolisme lintas pertama. Salah satu upaya pengobatan abses periodontal yaitu dengan antibiotik secara lokal yang dapat mencapai konsentrasi tinggi di poket periodontal. Adapun bentuk sediaan yang sedang dikembangkan yaitu *In Situ forming Microparticle* (ISM). ISM merupakan bentuk sediaan yang dapat mengontrol pelepasan MTZ dengan kombinasi beberapa konsentrasi β -Siklodekstrin (β -CD). ISM memiliki beberapa keuntungan seperti *cost effective*, tidak melewati *first pass metabolism*, meningkatkan durasi kerja obat, serta dapat meningkatkan kepatuhan pasien sehingga terhindar dari efek samping yang besar dan tidak terjadi resistensi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi β -CD terhadap karakteristik fisika dan profil pelepasan implan ISM MTZ. Terdapat 5 variasi konsentrasi β -CD, yaitu F1 (10%), F2 (20%), F3 (30%), F4 (40%), dan F5 (50%). Dari hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa variasi konsentrasi β -CD berpengaruh terhadap karakteristik fisika dan profil pelepasan MTZ. Semakin tinggi konsentrasi β -CD yang digunakan maka pembentukan matriks semakin cepat, viskositas semakin meningkat serta memperlambat pelepasan obat. Studi pelepasan *in vitro* menunjukkan bahwa formula F4 merupakan konsentrasi optimal yang dapat memfasilitasi pelepasan $25,491 \pm 0,830$ mg MTZ dari bentuk kombinasi sediaan ini

Kata kunci: Abses periodontal, *in situ forming microparticle*, β -cyclodextrin, metronidazole, kantung periodontal

ABSTRACT

Fitriyani. The Effect Of B-Cyclodextrin Concentration On The Physical Characteristics And Metronidazole Disolution Profile Of Implan In Situ Forming Microparticle Dosage (Supervisor by Rangga Meidianto Asri and Andi Dian Permana).

Periodontal abscess (AP) is an infectious disease in the periodontal pocket that will cause damage to the periodontal ligament. Metronidazole (MTZ) is an antibiotic drug that can relieve tissue inflammation caused by anaerobic bacterial infections. However, MTZ has low oral bioavailability and undergoes first-pass metabolism. One of the efforts to treat periodontal abscesses is local antibiotics, which can reach high concentrations in the periodontal pocket. The dosage form being developed is In Situ forming Microparticle (ISM). ISM is a dosage form that can control the release of MTZ with a combination of several concentrations of β -Cyclodextrin (β -CD). ISM has several advantages, such as being cost-effective, not going through first-pass metabolism, increasing the duration of drug action, and improving patient compliance to avoid significant side effects and resistance.

This study aims to determine the effect of β -CD concentration on the physical characteristics and release profile of ISM MTZ implants. There were five variations in the concentration of β -CD, namely F1 (10%), F2 (20%), F3 (30%), F4 (40%), and F5 (50%). The results indicated that variations in β -CD concentrations affected the physical characteristics and release profile of MTZ. The higher concentration of β -CD used causes faster matrix formation, higher viscosity, and slower drug release. In vitro release studies showed that the F5 formula was the optimal concentration to facilitate the release of $25,491 \pm 0,830$ mg MTZ of this combined dosage form.

Keywords: Periodontal Abscess, *in situ forming microparticle*, β -cyclodextrin, metronidazole, periodontal pocket

DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
II.2 Rumusan Masalah	5
II.3 Tujuan Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Abses Periodontal	6
II.2 Metronidazole	8
II.4 Uraian bahan	12
II.4.1 Siklodekstrin	12
II.4.2 Gliseril Monostearat (GMS).....	13
II.4.3 Dimetil Sulfoksida	13
II.4.4 Minyak Zaitun	14
BAB III METODE KERJA.....	15

III.1	Penyiapan Alat dan Bahan.....	15
III.2	Metode Kerja	15
III.2.1	Pembuatan Implan ISM MTZ	15
III.2.2	Analisis Metronidazole	16
III.2.3	Proses Evaluasi Implan ISM MTZ	18
III.2.4	Pengumpulan dan Analisis Data	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		20
IV.1	Uji Viskositas	21
IV.2	Uji Pembentukan Matriks <i>In Vitro</i> dari ISM	23
IV.3	Uji Ukuran mikropartikel	24
IV.5	Uji Difusi Pelarut.....	25
IV.6	Uji Studi <i>In Vitro</i> Pelepasan Obat	26
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		30
V.1	Kesimpulan	30
V.2	Saran	31
DAFTAR PUSTAKA.....		32
LAMPIRAN		36

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
Tabel 1. Formula ISG MTZ	16
Tabel 2. Pembentukan matriks ISM F1-F5.....	23
Tabel 3. Model kinetika pelepasan obat MTZ F1 dan F5	28
Tabel 4. Kurva baku MTZ dalam Metanol + PBS pH 6,8.....	41
Tabel 5. Data hasil uji viskositas	41
Tabel 6. Hasil uji pembentukan matriks <i>In Vitro</i> F1	42
Tabel 7. Hasil uji pembentukan matriks <i>In Vitro</i> F2	42
Tabel 8. Hasil uji pembentukan matriks <i>In Vitro</i> F3	43
Tabel 9. Hasil uji pembentukan matriks <i>In Vitro</i> F4	43
Tabel 10. Hasil uji pembentukan matriks <i>In Vitro</i> F5	44
Tabel 11. Hasil uji studi ukuran mikropartikel F1	45
Tabel 12. Hasil uji studi ukuran mikropartikel F2.....	49
Tabel 13. Hasil uji studi ukuran mikropartikel F3.....	55
Tabel 14. Hasil uji studi ukuran mikropartikel F4.....	59
Tabel 15. Hasil uji studi ukuran mikropartikel F5.....	63
Tabel 16. Hasil uji difusi pelarut F1	67
Tabel 17. Hasil uji difusi pelarut F2	67
Tabel 18. Hasil uji difusi pelarut F3	68
Tabel 19. Hasil uji difusi pelarut F4	68
Tabel 20. Hasil uji difusi pelarut F5	69

Tabel 21. Hasil uji studi <i>in vitro</i> pelepasan obat F1	70
Tabel 22. Hasil Uji Kinetika Pelepasan Obat F1 Kinetika model <i>Korsmeyer-Peppas</i>	73
Tabel 23. Hasil uji studi <i>in vitro</i> pelepasan obat F2	73
Tabel 24. Hasil Uji Kinetika Pelepasan Obat F2 Kinetika model <i>Korsmeyer-Peppas</i>	76
Tabel 25. Hasil uji studi <i>in vitro</i> pelepasan obat F3 (β -CD 30%)	77
Tabel 26. Hasil Uji Kinetika Pelepasan Obat F3 Kinetika model <i>Korsmeyer-Peppas</i>	78
Tabel 27. Hasil uji studi <i>in vitro</i> pelepasan obat F4 (β -CD 40%)	79
Tabel 28. Hasil Uji Kinetika Pelepasan Obat F4 Kinetika model <i>Korsmeyer-Peppas</i>	81
Tabel 29. Hasil uji studi <i>in vitro</i> pelepasan obat F5(β -CD 50%)	81
Tabel 30. Hasil Uji Kinetika Pelepasan Obat F5 Kinetika model <i>Korsmeyer-Peppas</i>	86
Tabel 31. Data fluks pelepasan <i>in vitro</i> pada jam ke-120	87

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
Gambar 1. Struktur jaringan periodontal	7
Gambar 2. Struktur kimia metronidazole	8
Gambar 3. Mekanisme kerja metronidazole	9
Gambar 4. Struktur siklodekstrin	12
Gambar 5. Sediaan emulsi ISM MTZ	21
Gambar 6. Diagram uji viskositas	22
Gambar 7. Ukuran partikel	24
Gambar 8. Diagram uji difusi	26
Gambar 9. Grafik uji pelepasan	27
Gambar 10. Panjang gelombang MTZ dalam methanol + PBS	36
Gambar 11. Kurva baku MTZ dalam metanol	36
Gambar 12. Pembuatan formula	91
Gambar 13. Evaluasi ukuran mikropartikel	91
Gambar 14. Evaluasi viskositas	92
Gambar 15. Spektrofotometer UV-Vis	92
Gambar 16. Uji pelepasan	92
Gambar 17. Uji pembentukan matriks <i>in vitro</i>	92

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
Lampiran 1. Skema kerja penelitian	36
Lampiran 2. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku	37
Lampiran 3. Perhitungan	38
Lampiran 4. Tabel hasil evaluasi.....	40
Lampiran 5. Data hasil analisis statistika	88
Lampiran 6. Dokumentasi penelitian	93

DAFTAR SINGKATAN

AP	= Abses Periodontal
MTZ	= Metronidazole
ISM	= <i>In Situ forming Microparticle</i>
β -CD	= β -Cyclodextrin
GMS	= Gliseril Monostearat
DMSO	= Dimetil Sulfoksida

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Abses periodontal (AP) merupakan salah satu penyakit infeksi pada poket periodontal yang akan menyebabkan kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar dengan ditandai gingiva yang membengkak dan berwarna merah mengkilat, gigi menjadi lebih sensitif dan menyebabkan kegoyangan gigi serta kehilangan perlekatan periodontal yang lebih cepat (Andriani dan Hartanti, 2019). Pada tahun 2018 tercatat sekitar 45,3% masyarakat di Indonesia dengan usia ≥ 15 tahun mengalami masalah gigi, dengan prevalensi sebesar 7-14% yaitu masalah abses periodontal (Nonutu *et al.*, 2021). Abses periodontal sekitar 60% disebabkan karena bakteri anaerob yang didominasi oleh bakteri gram negative. Jenis bakteri yang paling sering ditemui yaitu anaerobik obligat gram negatif berbentuk batang dan anaerob fakultatif gram positif berbentuk *cocci* (Andriani dan Hartanti, 2019).

Penatalaksanaan penyakit abses periodontal terdiri atas beberapa metode, salah satunya yaitu pemberian antibiotik. Antibiotik lini pertama yang digunakan pada penderita AP diantaranya yaitu metronidazole (MTZ), amoksisilin (AMX), kombinasi MTZ-AMX, penisilin dan azitromisin (Irshad *et al.*, 2020; Ahmadi *et al.*, 2021; Kale, 2021). Metode ini fokus pada perawatan penyakit periodontal yang ditekankan pada masalah infeksi yang terjadi secara berulang sehingga perlu dilakukan pemberian antimikroba yang tepat secara

lokal maupun sistemik. Namun, pemberian antibiotik dapat menimbulkan masalah resistensi, efek samping yang besar, serta tidak efektif pada lokasi pemberian (Khabeer, *et al.*, 2021). Oleh karena itu, diperlukan beberapa cara untuk mengatasi masalah tersebut, diantara yaitu modifikasi zat antibiotik dan mencari antibiotik baru yang lebih efektif.

MTZ merupakan turunan nitroimidazole sintesis yang merupakan obat antibiotik dan antiprotozoa kelas imidazole yang merupakan salah satu tatalaksana utama abses periodontal yang dapat meredakan inflamasi jaringan yang disebabkan infeksi bakteri anaerob. Diantara antibiotik tunggal lini pertama lainnya, MTZ merupakan antibiotik yang memiliki tingkat efektivitas yang paling tinggi dalam membunuh bakteri penyebab AP dan juga tidak mengganggu mikrobiota aerobik yang bersifat protektif (Ahmadi *et al.*, 2021; Dingsdag and Hunter, 2018). Saat ini, sediaan MTZ masih tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, dan suspensi untuk terapi AP. Namun pelepasan obat oral tersebut masih tidak terkontrol sehingga efektifitasnya berkurang karena konsentrasi pada poket periodontal yang rendah (Ceruelos *et al.*, 2019; Leitsch, 2019; Srithep *et al.*, 2021).

Pemberian obat MTZ secara sistemik dapat menurunkan konsentrasi di poket periodontal (Khabeer, *et al.*, 2021). Salah satu upaya pengobatan abses periodontal yaitu dengan antibiotik secara lokal yang dapat mencapai konsentrasi tinggi di poket periodontal. Salah satu bentuk sediaan lokal yang beredar yaitu gel antibiotik dan antibiotik *microspheres*. namun penghantarannya masih sangat singkat dan memberikan ketidaknyamanan

pada penderita karena pemberian secara berulang, serta proses pembuatan yang memerlukan biaya yang cukup besar (Khabeer, *et al.*, 2021, Kilicarslan *et al.*, 2014).

Untuk meningkatkan pelepasan obat, maka metode yang sedang dikembangkan saat ini yaitu implant *In Situ forming Microparticle* (ISM). ISM telah dilaporkan dapat meningkatkan efektifitas terapi antibiotik secara lokal yang membuat pelepasan matriks dari polimer lebih lambat serta mengontrol laju penetrasinya. ISM yang telah diinjeksi akan terpapar dalam lingkungan berair sehingga terjadi pertukaran pelarut dan membentuk mikropartikel sehingga dapat memperpanjang pelepasan obat (Rein *et al.*, 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh Rein (2020), meloxicam sebagai analgetik yang dibuat dengan metode ISM dapat meningkatkan waktu kontak dan efektifitas terapi pada jaringan periodontal. Namun tidak dapat mengurangi kondisi periodontitis karena bakteri akan tetap tumbuh didaerah tersebut. Oleh karena itu, diperlukan terapi yang sama untuk meningkatkan aktifitas terapi antibiotiknya dengan menggunakan antibiotik MTZ sehingga akan lebih optimal.

Sistem ISM merupakan emulsi yang diinjeksikan langsung ke area target ISM memiliki beberapa keuntungan seperti menggunakan jarum dan spuit konvensional yang dapat memudahkan pemberian obat, tidak melewati *first pass metabolism*, meningkatkan durasi kerja obat, dapat menyesuaikan ukuran luka target serta dapat meningkatkan kepatuhan pasien sehingga terhindar dari efek samping yang besar dan tidak terjadi resistensi (Lizambard

et al., 2019; Tuntarawongsa et al., 2021). Hal ini dapat digunakan untuk mengatasi masalah yang telah dipaparkan sebelumnya.

Metode pengembangan ISM dapat menyalut atau melapisi suatu zat inti obat sehingga pelepasan obat bisa terkontrol yaitu dengan menggunakan lapisan polimer siklodekstrin (CD). Siklodekstrin merupakan polimer golongan oligosakarida siklik yang mengandung unit-unit glukopiranososa yang terhubung satu sama lain pada ikatan α -(1,4). Siklodekstrin dapat meningkatkan stabilitas, kelarutan dan bioavailabilitas dengan sedikit efek samping karena terbentuknya kompleks antara zat aktif dengan siklodekstrin. 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 (Sharma dan Baldi, 2016). β -Siklodekstrin (β -CD) merupakan senyawa organik yang memiliki kemampuan untuk membentuk kompleks inklusi dengan molekul besar. Kompleksasi obat dan β -CD akan meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat. Pada larutan berair, β -CD mampu membentuk ikatan kompleks dengan beberapa senyawa obat dengan cara memasukkan molekul obat ke dalam rongga tengah dari molekul β -CD. Kemampuan untuk membentuk ikatan kompleks inilah yang membuat pelepasan obat menjadi terkontrol (Tuntarawongsa et al., 2021; Kumar et al., 2013). Pada penelitian yang dilakukan oleh Rein (2020), menunjukkan bahwa ISM yang mengandung β -CD 40% terjadi pembentukan matriks yang lebih cepat dan pelepasan obat yang lebih optimal. Penggunaan polimer β -CD pada ISM terbukti dapat membentuk ikatan kompleks inklusi serta mempengaruhi

jumlah pelepasan obat serta karakteristik fisiknya.

Berdasarkan uraian di atas maka dilakukan penelitian terkait formulasi untuk menjelaskan karakteristik fisika dan profil pelepasan pada sediaan implan *In Situ forming Microparticle* metronidazole menggunakan polimer β -Siklodekstrin.

I.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi β -CD terhadap karakteristik fisika pada sediaan implan ISM?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi β -CD terhadap profil pelepasan pada sediaan implan ISM?
3. Berapa konsentrasi β -CD optimal dalam menghasilkan formula implan ISM?

I.3 Tujuan Penelitian

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

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi β -CD terhadap karakteristik fisika pada sediaan implan ISM
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi β -CD terhadap profil pelepasan pada sediaan implan ISM
3. Mengetahui konsentrasi β -CD optimal dalam menghasilkan formula implan ISM

BAB II

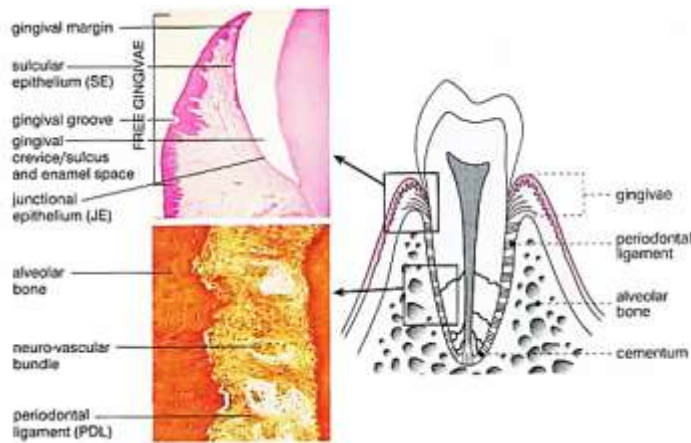
TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Abses Periodontal

Abses periodontal merupakan salah satu penyakit infeksi gigi dan mulut yang terjadi akibat adanya bakteri dalam poket periodontal yang menyebabkan kerusakan ligamentum periodontal dan tulang alveolar. Penderita abses periodontal akan mengalami gejala gigi bergoyang, pembengkakan atau peradangan pada gusi serta akan sulit mengunyah (Tuslaela dan Permadi, 2018). Gejala yang dirasakan oleh penderita bervariasi dari sedikit rasa ketidaknyamanan hingga rasa sakit yang parah dan pembengkakan. Sebanyak 55% dari abses periodontal akut terjadi di rahang atas, 48% pada aspek bukal, 24% pada aspek distal, 13,8% pada aspek lingual/palatal, dan 62% pada aspek mesial mengeluhkan sakit yang parah (Andriani dan Hartanti, 2019).

Abses periodontal dapat disebabkan karena adanya faktor iritasi, seperti kalkulus, plak, bakteri, penumpukan makanan atau trauma jaringan (Zulkifli, 2018). Selain itu, abses periodontal juga dapat disebabkan oleh bakteri gram negatif diantaranya yaitu *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* dan *Campylobacter rectus* (Irshad et al., 2020). Prevalensi yang dimiliki oleh abses periodontal relatif tinggi, yaitu 6%-14% dari semua keadaan darurat gigi yang terjadi (Andriani dan Hartanti, 2019).

Prinsip dilakukan perawatan abses periodontal adalah mengurangi rasa sakit, membuat drainase poket dan mengatasi penyebaran infeksi. Penatalaksanaan abses periodontal terdiri dari tindakan lokal dan sistemik, yang dapat dibagi menjadi tiga tahap yaitu: 1) penatalaksanaan segera, 2) penatalaksanaan awal dan terapi definitif, 3) penatalaksanaan segera atau keadaan darurat infeksi yang penanganannya disertai terapi antimikroba dan analgesik. Sehingga abses periodontal akan kambuh kembali apabila tidak dilakukan perawatan setelah abses reda (Andriani dan Hartanti, 2019).

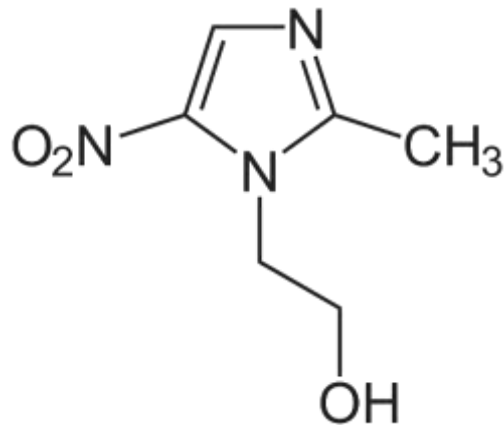


Gambar 1. Struktur Jaringan Periodontal (Cope, 2012)

AP terjadi dibagian jaringan periodontal. Jaringan periodontal merupakan suatu jaringan yang mengelilingi gigi serta mendukung fungsi normal gigi. Jaringan periodontal 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)

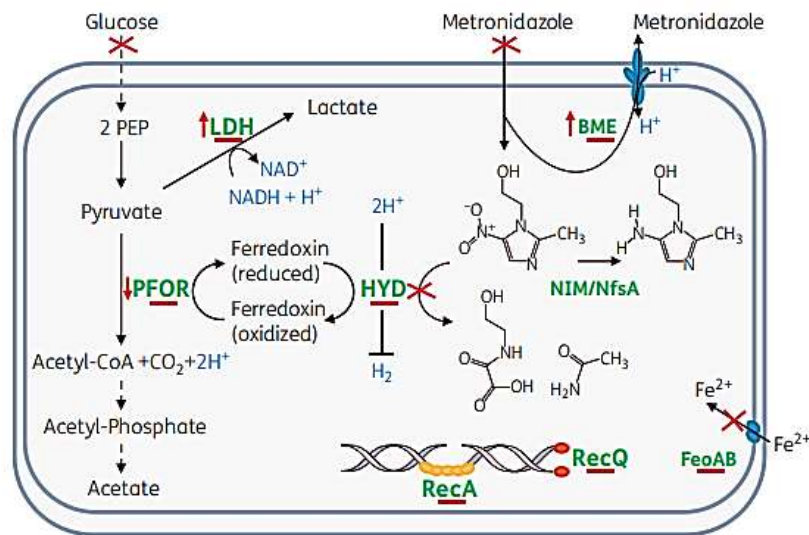
II.2 Metronidazole



Gambar 2. Struktur kimia metronidazole (Miljkovic et al., 2014)

Metronidazole (2-metil-5-nitroimidazole-1-etanol) merupakan senyawa nitroimidazole yang telah dikembangkan pada tahun 1960 sebagai pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri anaerob dan otitis media (Jeong et al. 2020). Metronidazole telah digunakan dalam pengobatan penyakit periodontal karena terbukti efektif terhadap *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus sanguinis*, *Parvimonas micra*, dan *Eikenella corrodens* (Nastri et al. 2019). Selain itu, juga dilaporkan bahwa

metronidazole adalah agen antimikroba yang efektif terhadap bakteri anaerob (*Bacteroides*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Helicobacter*), protozoa anaerob (*Trichomonas*, *Treponema*, *Histomonas*), organisme *Vincent*, *amoebiasis*, agen sitotoksik dan penyakit Crohn (Meenakshi *et al.* 2021).



Gambar 3. Mekanisme kerja metronidazole (Dingsdag *et al.*, 2017)

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 *In Situ forming Microparticle (ISM)*

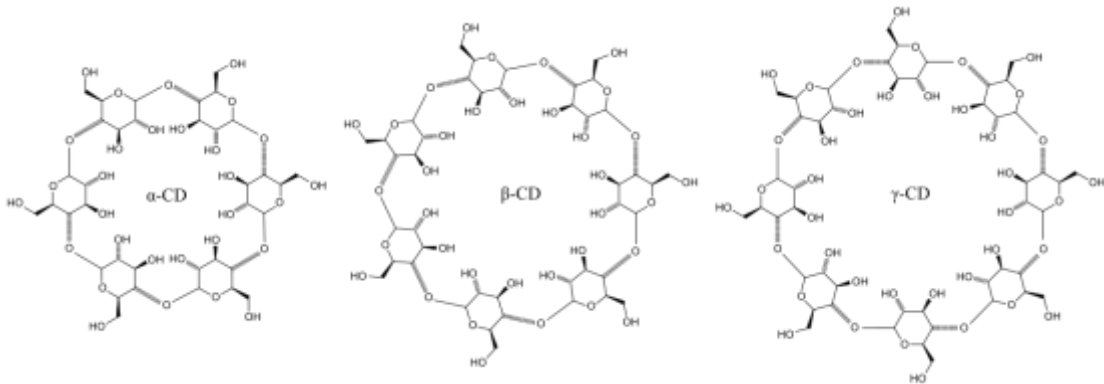
In Situ Forming Microparticle (ISM) adalah sistem penghantaran obat yang memiliki kemudahan dalam administrasi dan pelepasan obat, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien. ISM memiliki bentuk sediaan seperti cairan yang berubah ke dalam matriks semi padat atau padat secara bersamaan ketika diberikan ke target. Selain itu, ISM juga memiliki luas permukaan spesifik yang lebih tinggi, sehingga berfungsi sebagai sistem penghantaran obat yang sesuai ke situs target kecil seperti poket periodontal (Tuntarawongsa *et al.*, 2021).

ISM dikelompokkan menjadi dua yaitu, sistem minyak dalam minyak atau sistem *non aqueous* dalam minyak dan sistem air dalam minyak. Pada ISM sistem minyak non-air terdiri dari fase internal larutan polimer yang dilarutkan dalam pelarut tidak berair seperti, *N-methyl pyrrolidone* (NMP) atau *2-pyrrolidone* dan didispersikan dalam fase eksternal berupa minyak (Tuntarawongsa *et al.*, 2021). Adapun keuntungan utama *In Situ Forming Microparticle* (ISM) adalah memiliki kemudahan injeksi dan meminimalisir penghapusan sisa-sisa obat dari tempat suntikan. Pada beberapa penelitian, terkait perpanjangan masa terapi dapat menggunakan minyak kental untuk menurunkan laju difusinya (Chuenbarn *et al.*, 2021).

In Situ Forming Microparticle (ISM) juga dapat diartikan sebagai emulsi yang dapat disuntikkan dengan tetesan bekas larutan matriks yang mengandung obat akan didispersikan dalam fase minyak kontinu dan mengandung penstabil emulsi. Telah dilaporkan juga mengenai hasil yang didapatkan oleh sistem ISM pada meloksikam yaitu dengan 40% β -CD dapat memberikan keuntungan potensial untuk penghantaran via kantung periodontal yang ditinjau dari laju difusi pelarut, pelepasan obat, maupun viskositas sediaan obat (Rein *et al.*, 2020).

II.4 Uraian Bahan

II.4.1 Siklodekstrin



Gambar 4. Struktur siklodekstrin (Kumar *et al.*, 2013)

Siklodekstrin merupakan molekul yang pertama kali ditemukan pada tahun 1891 oleh Viller, dengan memiliki keistimewaan yang terletak pada struktur cincinnya. Siklodekstrin dapat diaplikasikan untuk memodifikasi sifat fisika kimia molekul, seperti stabilitas, kelarutan, dan bioavailabilitas, preparasi konjugat, serta *linking* beberapa polimer. Pemanfaatan siklodekstrin yaitu pada berbagai industri makanan, kosmetik, farmasi, dan juga kimia (Bestari, 2014).

Siklodekstrin adalah oligosakarida siklik yang terdiri dari molekul-molekul glukosa dan memiliki kemampuan untuk membentuk kompleks inklusi dengan berbagai molekul. Salah satu jenis siklodekstrin yang sering digunakan dalam penelitian yaitu β-Siklodekstrin. β-siklodekstrin ini memiliki keuntungan yaitu merupakan jenis siklodekstrin yang paling ekonomis dan non toksik, serta memiliki ukuran rongga yang sesuai dengan banyak obat (Darusman *et al.*, 2020). 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). Pembentukan kompleks inklusi ini telah banyak dilaporkan memiliki kemampuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi zat aktif obat dengan konsentrasi β -CD optimal 40%. Konsentrasi β -CD yang terlalu tinggi dapat menyebabkan viskositas ISM menjadi lebih besar sehingga akan sulit diinjeksikan (Octavia *et al.*, 2015; Rein *et al.*, 2020).

II.4.2 Gliseril Monostearat (GMS)

Gliseril Monostearat (GMS) memiliki rumus empiris yaitu $C_{21}H_{42}O_6$ 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 55-60C. 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).

II.4.3 Dimetil Sulfoksida

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.4.4 Minyak Zaitun

Minyak zaitun (*olive oil*) merupakan minyak yang didapatkan dari perasan buah zaitun yang umumnya dimanfaatkan masyarakat untuk memasak, bahan kosmetik, dan bahan bakar. Minyak zaitun ini mempunyai tekstur berminyak dan berwarna kuning pucat, kuning kehijauan terang ataupun kuning transparan dengan bau dan rasa yang khas lemah. Kelarutan yang dimiliki yaitu dapat bercampur dengan eter, kloroform, dan karbon disulfida, serta sukar larut dalam etanol (95%). Minyak zaitun dapat berubah menjadi keruh pada suhu 10°C ataupun juga pada suhu 0°C, sehingga harus disimpan di tempat yang sejuk dan kering dalam wadah tertutup dan terlindung dari cahaya (Oktavia *et al.* 2021).