

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI
GLUTARALDEHID DALAM KOMBINASINYA DENGAN
PVA, PVP, DAN KITOSAN TERHADAP
KARAKTERISTIK *HYDROGEL FORMING*
MICRONEEDLE SERTA PENGARUHNYA TERHADAP
PROFIL PERMEASI ALBENDAZOL DARI RESERVOIR
POLIETILEN GLIKOL (PEG)**

**THE EFFECT OF VARIATIONS OF
GLUTARALDEHYDE CONCENTRATIONS IN
COMBINATION WITH PVA, PVP, AND CHITOSAN ON
THE CHARACTERISTICS OF HYDROGEL FORMING
MICRONEEDLE AND ITS EFFECT ON PERMEATION
PROFILE OF ALBENDAZOLE POLYETHYLENE
GLYCOL (PEG) RESERVOIR**

**TIARA INDAH DHIYA IHSANI
N011191127**



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

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI GLUTARALDEHID DALAM
KOMBINASINYA DENGAN PVA, PVP, DAN KITOSAN TERHADAP
KARAKTERISTIK *HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE* SERTA
PENGARUHNYA TERHADAP PROFIL PERMEASI ALBENDAZOL DARI
RESERVOIR POLIETILEN GLIKOL (PEG)**

**THE EFFECT OF VARIATIONS OF GLUTARALDEHYDE
CONCENTRATIONS IN COMBINATION WITH PVA, PVP, AND CHITOSAN
ON THE CHARACTERISTICS OF HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE
AND ITS EFFECT ON PERMEATION PROFILE OF ALBENDAZOLE
POLYETHYLENE GLYCOL (PEG) RESERVOIR**

SKRIPSI

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

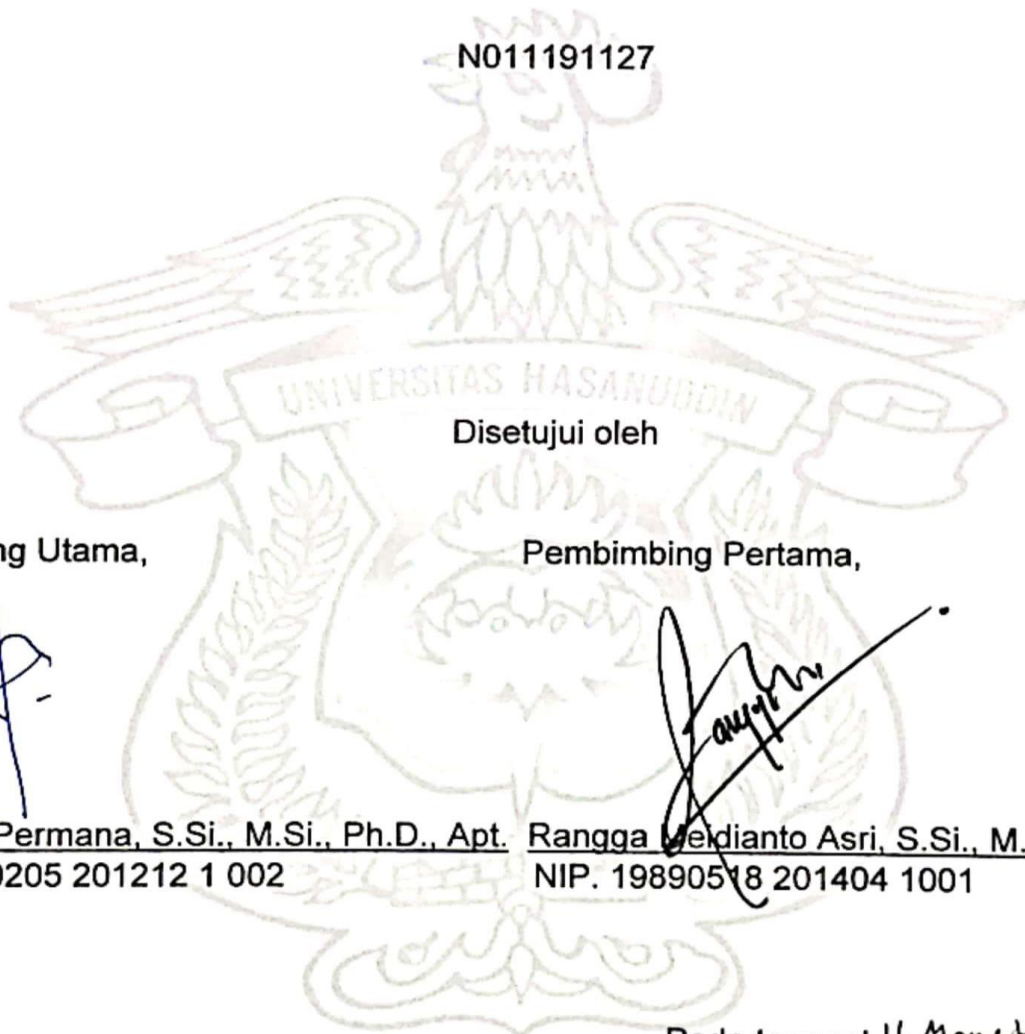
**TIARA INDAH DHIYA IHSANI
N011191127**

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

PENGARUH VARIASI KONSENTRASI GLUTARALDEHID DALAM KOMBINASINYA DENGAN PVA, PVP, DAN KITOSAN TERHADAP KARAKTERISTIK *HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE* SERTA PENGARUHNYA TERHADAP PROFIL PERMEASI ALBENDAZOL DARI RESERVOIR POLIETILEN GLIKOL (PEG)

TIARA INDAH DHIYA IHSANI

N011191127



Disetujui oleh

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. NIP. 19890205 201212 1 002 Rangga Medianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. NIP. 19890518 201404 1001

Pada tanggal, 16 Maret 2023

SKRIPSI

PENGARUH VARIASI KONSENTRASI GLUTARALDEHID DALAM KOMBINASINYA DENGAN PVA, PVP, DAN KITOSAN TERHADAP KARAKTERISTIK *HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE* SERTA PENGARUHNYA TERHADAP PROFIL PERMEASI ALBENDAZOL DARI RESERVOIR POLIETILEN GLIKOL (PEG)

THE EFFECT OF VARIATIONS OF GLUTARALDEHYDE CONCENTRATIONS IN COMBINATION WITH PVA, PVP, AND CHITOSAN ON THE CHARACTERISTICS OF HYDROGEL FORMING MICRONEEDLE AND ITS EFFECT ON PERMEATION PROFILE OF ALBENDAZOLE POLYETHYLENE GLYCOL (PEG) RESERVOIR

Disusun dan diajukan oleh :


TIARA INDAH DHIYA IHSANI
N011191127


telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 7 Maret 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

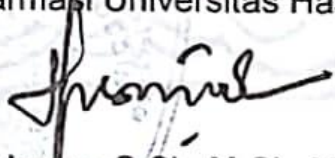
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,


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


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

Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tiara Indah Dhiya Ihsani
Nim : N011 19 1127
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Pengaruh Variasi Konsentrasi Glutaraldehyd dalam Kombinasinya dengan PVA, PVP, dan Kitosan Terhadap Karakteristik *Hydrogel Forming Microneedle* serta Pengaruhnya Terhadap Profil Permeasi Albendazol dari Reservoir Polietilen Glikol (PEG)" 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, 16 Maret... 2023

Yang menyatakan



Tiara Indah Dhiya Ihsani

N011 19 1127

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat serta karunia sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Terdapat banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan skripsi namun berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak sehingga penulis dapat melewatinya. Oleh karena itu, dengan tulus penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaga, membimbing, mengarahkan, serta memberi motivasi dan masukan kepada penulis dalam penyusunan skripsi.
2. Ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt. dan Ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku penguji atas saran dan masukannya demi hasil penelitian yang maksimal.
3. Dekan dan para Wakil Dekan yang senantiasa memberikan fasilitas serta pendidikan kepada penulis dalam menunjang proses penyelesaian skripsi.
4. Para Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan ilmu, motivasi, dan fasilitas dalam menunjang proses penyelesaian skripsi.
5. Seluruh staf Fakultas Farmasi atas segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.

6. Orang tua tercinta Hamdiana dan Priyono serta Kirana selaku adik penulis yang telah memberi dukungan moril serta spiritual dan doa yang tiada hentinya demi kelancaran penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi hingga menyelesaikan skripsi ini.
7. Teman-teman tim penelitian Skripsi Gelombang I, Nurul Aisha, Ummu Athiyyah, Putri Wulandari, Wahdaniyah Muslimin, Komang Agus, kak Veriel, dan kak Handy yang telah membantu dan mendukung penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi. Terkhusus Ulfah Mahfufah dan Elvyna Fujiati yang senantiasa membantu, mengoreksi, dan memberi saran kepada penulis selama penyusunan skripsi.
8. Teman-teman Korps Asisten Farmasetika serta ibu laboran Sumiati yang memberi ilmu, menuntun, dan menyediakan fasilitas kepada penulis selama melaksanakan penelitian.
9. Teman-teman UJ, Ulfah Mahfufah, Aulia Zahraeni, Husnul Amaliah, Nor Atikah, Pebbi Atu Putri, Alya Raihana, Nadiyyah Mardatillah, Zalwa Nurul Shafira, Wahdaniyah Muslimin, Rabihul Fauziah, Finsyani Putri, dan Asmaria yang senantiasa memberi dukungan, semangat, mendengar keluh kesah penulis, dan bantuan selama proses belajar dari awal hingga akhir penyusunan skripsi.
10. Teman-teman “Seroja” serta angkatan 2019 Farmasi (Dexigen) atas dukungan dan motivasi dalam penyusunan skripsi.
11. Teman-teman KKNT Takalar 10 terkhusus Bunga, Dwi, Nadhira, Pia, Ilma, Nayah, Wana, Gabriel, Inas, Afif, dan Ucup yang senantiasa memberikan

dukungan dan canda tawa sehingga dapat membangkitkan kembali semangat penulis dalam penyusunan skripsi.

12. Anggota-anggota NCT yang selalu memberi semangat, motivasi, dukungan spiritual melalui lagu-lagu serta konten-kontennya terkhusus Jaehyun, Haechan, dan Mark yang telah menginspirasi penulis melalui kerja kerasnya agar penulis selalu semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.

13. Teman-teman "Adirangga's Family", Fafa, Muti, Jara, Nida, Immy, dan Depi yang selalu penulis rindukan, memberikan dukungan, dan motivasi penulis agar selalu semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.

14. Serta kepada seluruh pihak yang telah membantu namun tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan tanggapan dari berbagai pihak.

Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 16 Maret 2023



Tiara Indah Dhiya Ihsani

ABSTRAK

TIARA INDAH DHIYA IHSANI. *Pengaruh variasi konsentrasi glutaraldehid dalam kombinasinya dengan PVA, PVP, dan kitosan terhadap karakteristik hydrogel forming microneedle serta pengaruhnya terhadap profil permease albendazole dari reservoir polietilen glikol (PEG)* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Rangga Meidianto Asri)

Cystic echinococcosis (CE) merupakan masalah kesehatan Indonesia dan terdapat sekitar dua miliar populasi yang terinfeksi. Albendazol merupakan obat yang paling efektif dalam mengobati CE. Namun, albendazol yang dikonsumsi secara oral akan mengalami metabolisme lintas pertama di hati yang dapat mengurangi efektivitasnya dalam mengobati CE. Oleh karena itu, dikembangkan alternatif dalam meningkatkan efektivitas obat albendazol melalui rute pemberian transdermal dalam bentuk sediaan *hydrogel forming microneedle* (HFM). HFM dibentuk melalui proses ikatan silang dari campuran polimer dengan variasi konsentrasi glutaraldehid, 0,15% glutaraldehid (Formula 1), 0,20% glutaraldehid (Formula 2), dan 0,25% glutaraldehid (Formula 3). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui variasi konsentrasi glutaraldehid terhadap karakteristik HFM serta pengaruhnya terhadap permeasi albendazol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi konsentrasi glutaraldehid dapat mempengaruhi karakteristik HFM. Pada pengujian *swelling* yang memiliki persentase tinggi ke rendah secara berturut-turut adalah F3, F1, dan F2 dengan hasil 935,25% ; 888,26% ; dan 691,50% . Hasil uji kekuatan mekanik dan penetrasi masing-masing mengalami penurunan tinggi *microneedle* sebesar F1 dengan 11,03% yang dapat menembus hingga lapisan ke-3, F2 dengan 2,83% yang dapat menembus hingga lapisan ke-4, dan F3 dengan 4,17% yang dapat menembus hingga lapisan ke-5. Hasil Uji permeasi pada jam ke-24, F1, F2, dan F3 berturut-turut adalah 3,08 mg ; 1,98 mg ; dan 1,55 mg. Dapat disimpulkan F1 merupakan formula yang optimal karena memiliki permeasi yang paling baik dibandingkan dengan formula lainnya dan kekuatan mekanik serta kemampuan penetrasi sesuai dengan persyaratan.

Kata Kunci: *Cystic echinococcosis*, Albendazol, *hydrogel forming microneedle*, ikatan silang

ABSTRACT

TIARA INDAH DHIYA IHSANI. *The effect of variations of glutaraldehyde concentrations in combination with PVA, PVP, and chitosan on the characteristics of hydrogel forming microneedle and its effect on permeation profile of albendazole polyethylene glycol (PEG) reservoir* (supervised by Andi Dian Permana dan Rangga Meidianto Asri)

Cystic echinococcosis (CE) is a health problem in Indonesia and there are around two billion infected population. Albendazole is the most effective drug in treating CE. However, albendazole taken orally will undergo first-pass metabolism in the liver which may reduce its effectiveness in treating CE. Therefore, an alternative was developed to increase the effectiveness of albendazole through the transdermal route of administration in the form of hydrogel forming microneedles (HFMs). HFMs were formed through a cross-linking process from a polymer mixture with varying concentrations of glutaraldehyde, 0.15% glutaraldehyde (Formula 1), 0.20% glutaraldehyde (Formula 2), and 0.25% glutaraldehyde (Formula 3). This study aims to determine the variation of glutaraldehyde concentration on the characteristics of HFM and its effect on albendazole permeation. The results showed that variations in glutaraldehyde concentrations could affect the characteristics of HFM. In the swelling test which has a high to low percentage respectively are F3, F1, and F2 with a result of 935.25%; 888.26% ; and 691.50%. The results of the mechanical strength and penetration tests respectively decreased the needle height by F1 with 11.03% which could penetrate up to the 3rd layer, F2 with 2.83% which could penetrate up to the 4th layer, and F3 with 4.17 % which can penetrate up to the 5th layer. The results of the permeation test at 24 hours, F1, F2, and F3 were 3.08 mg respectively; 1.98 mg ; and 1.55 mg. It can be concluded that F1 is the best formula because it has the best permeation compared to the other formulas and the mechanical strength and penetration ability meet the requirements.

Keywords: Cystic echinococcosis, Albendazole, hydrogel forming microneedle, crosslinking

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 <i>Cystic echinococcosis</i>	5
II.2 Kulit	5
II.3 <i>Hydrogel Forming Microneedle</i>	7
II.4 Reservoir PEG Tablet	7
II.5 Uraian Bahan	8
BAB III METODE PENELITIAN	12
II.1 Alat dan Bahan	12
II.2 Metode Penelitian	12

II.3 Analisis Data	16
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	17
IV.1 Evaluasi <i>Swelling Hydrogel Forming Film</i>	17
IV.2 Evaluasi Kekuatan Mekanik <i>Hydrogel Forming Microneedle</i>	20
IV.3 Uji Kemampuan Penetrasi	22
IV.4 Uji Permeasi <i>ex vivo</i>	24
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	27
V.1 Kesimpulan	27
V.2 Saran	27
DAFTAR PUSTAKA	28
LAMPIRAN	31

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Formula <i>hydrogel forming</i> dari PVA, PVP, kitosan, dan Glutaraldehid	14
2. Data persentase <i>swelling hydrogel forming film</i>	18
3. Data tinggi rata-rata dan penurunan ukuran tinggi <i>microneedle</i>	20
4. Data persentase penetrasi <i>hydrogel forming microneedle</i>	22
5. Data persentase permeasi ex vivo albendazol	24
6. Kurva Baku Albendazol	32
7. Bobot <i>hydrogel film</i> setiap interval waktu	33
8. Uji Kekuatan Mekanik	34
9. Uji Kemampuan Penetrasi	35
10. Persentase permeasi F1	36
11. Persentase permeasi F2	39
12. Persentase permeasi F3	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi kulit	6
2. <i>Hydrogel Forming Microneedle</i>	7
3. Struktur Albendazol	8
4. Struktur polivinil alkohol (PVA)	9
5. Struktur polivinil pirolidon (PVP)	10
6. Struktur chitosan-glutaraldehyd	10
7. <i>Hydrogel Forming Microneedle</i> dan Reservoir PEG	17
8. Grafik persentase <i>swelling hydrogel forming film</i>	18
9. Diagram persentase penurunan tinggi <i>microneedle</i>	20
10. Grafik persentase penetrasi kemampuan <i>hydrogel forming microneedle</i>	23
11. Grafik persentase permeasi <i>ex vivo</i> albendazole	25
12. Grafik Kurva Baku Albendazol	32
13. Uji <i>Swelling Hydrogel film</i>	49
14. Pembuatan <i>Hydrogel Forming Microneedle</i> (HFM)	49
15. Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi HFM	50
16. Pembuatan Tablet Reservoir PEG	50
17. Uji Permeasi <i>ex vivo</i>	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja	31
2. Kurva Baku Albendazol	32
3. Hasil uji kemampuan <i>swelling hydrogel film</i>	33
4. Hasil Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi <i>Hydrogel Forming Microneedle</i>	34
5. Hasil uji permeasi <i>ex vivo</i>	36
6. Data hasil analisis statistika	45
7. Dokumentasi	49

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Infeksi cacing merupakan salah satu masalah kesehatan di Indonesia, terdapat lebih dari dua miliar populasi terinfeksi cacing dan sekitar 300 juta diantaranya terinfeksi parah dengan 150 ribu kasus kematian akibat terinfeksi cacing setiap tahun (Arta Suryantari, 2019). Salah satu infeksi cacing adalah *Cystic echinococcosis* (CE). *Cystic echinococcosis* disebabkan oleh *Echinococcus spp* yang memasuki sirkulasi sistemik kemudian terakumulasi pada hati dan organ lainnya lalu membentuk kista hidatidosa. Sebanyak 13 juta kasus CE yang telah dilaporkan sehingga perlu dilakukan upaya untuk menanggulangi masalah ini (Permana *et al.*, 2021).

Pada saat ini, pengobatan penyakit CE dilakukan dengan menggunakan obat golongan turunan karbamat yaitu albendazol. Albendazol adalah obat yang paling efektif digunakan untuk pengobatan CE (Permana *et al.*, 2021). Namun, albendazol memiliki kelarutan yang rendah serta penyerapan yang buruk. Kelarutan yang rendah menyebabkan penyerapan albendazol kurang dari 5% saat pemberian oral (Sawatdee *et al.*, 2019). Penyerapan yang buruk pada pemberian oral albendazol menyebabkan obat ini menjadi kurang efektif dalam pengobatan. Selain itu, ketika diberikan melalui rute oral, albendazol akan termetabolisme menjadi albendazol sulfoksida pada proses metabolisme lintas pertama dihati yang dapat mengurangi efektivitasnya dalam mengobati

CE (Hong, 2018). Oleh karena itu, perlu dikembangkan alternatif sistem penghantaran untuk mengatasi masalah ini.

Salah satu sistem penghantaran yang dapat dikembangkan adalah dengan mengubah rute pemberian. Rute pemberian transdermal merupakan salah satu rute yang dapat diaplikasikan untuk menghindari proses metabolisme lintas pertama dihati (Singh dan Bali, 2016). *Microneedle* merupakan salah satu sistem penghantaran transdermal yang menjadi pilihan untuk meningkatkan permeasi obat dan memungkinkan keseragaman dosis transdermal karena dapat melewati penghalang kulit dan akan berpotensi mengatasi masalah ketebalan dan variabilitas kulit individu (Anjani *et al.*, 2021).

Hydrogel-forming microneedle merupakan salah satu jenis *microneedle* yang pembentukannya melalui proses ikatan silang dari campuran polimer, *microneedle* yang terdiri dari jarum skala mikro yang disusun pada pelat dasar dan tidak mengandung senyawa obat. Ketika masuk ke dalam kulit, *hydrogel* akan menyerap cairan interstisial dari jaringan kulit bawahnya yang memungkinkan difusi obat dari reservoir ke mikrosirkulasi kulit yang akan mencapai sirkulasi sistemik (Anjani *et al.*, 2021). Salah satu reservoir yang dapat meningkatkan difusi obat ke mikrosirkulasi kulit adalah dispersi padat. Dispersi padat dapat mendispersikan obat yang memiliki kelarutan buruk dalam air dengan mengurangi ukuran partikel obat. Peningkatan laju disolusi dari kelarutan yang buruk dengan menggunakan pembawa hidrofilik yang

salah satunya adalah *polyethylene glycol*. *Polyethylene glycol* adalah pembawa hidrofilik yang dapat meningkatkan kelarutan serta laju disolusi obat kelarutan dalam air (Ngo *et al.*, 2018). Penggunaan PEG dapat meningkatkan kelarutan air, meningkatkan stabilitas, dan biokompatibilitas sehingga sangat berguna digunakan untuk pengembangan obat (Hutanu, 2014).

Pembuatan *hydrogel* dilakukan dengan menggunakan beberapa kombinasi polimer. Polivinil alkohol (PVA), polivinil pirolidon (PVP) dan kitosan merupakan polimer yang sering digunakan pada pembuatan *hydrogel* (Kamoun, Kenawy and Chen, 2017). PVP adalah polimer yang paling banyak digunakan pada pembuatan *hydrogel* karena sifatnya yang biokompatibilitas dan non-toksisitas (Jeong *et al.*, 2021). Kitosan adalah biopolymer alami dengan sifat seperti biokompatibilitas, nontoksisitas, dan pembengkakan yang sangat baik. PVA adalah bahan polimer sintetik polar dan hidrofilik yang dapat membentuk *hydrogel* melalui pengikatan silang dengan pembengkakan yang tinggi di dalam air, dan toksisitas rendah. Salah satu bahan pengikat silang yang paling umum digunakan adalah glutaraldehid karena memiliki aktivitas tinggi dimana gugus dialdehid yang membentuk basa dengan amino kelompok polisakarida (Khan and Ranjha, 2014). Glutaraldehid adalah pengikat silang yang umum digunakan untuk melihat dinamika dan keseimbangan pembengkakan *hydrogel*. Pada penelitian (Khan dan Ranjha, 2014), kombinasi kitosan, PVA dengan glutaraldehid akan menurunkan derajat pembengkakan dari *hydrogel* bersamaan dengan meningkatnya konsentrasi glutaraldehid.

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian pengaruh variasi konsentrasi glutaraldehid terhadap karakteristik *hydrogel forming microneedle* serta pengaruhnya terhadap profil permeasi albendazol dari reservoir polietilen glikol.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka masalah yang dapat dirumuskan adalah:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi glutaraldehid terhadap karakteristik *hydrogel forming microneedle* PVA, PVP, dan kitosan?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi glutaraldehid terhadap profil permeasi albendazol?
3. Bagaimana komposisi formula yang optimal untuk konsentrasi glutaraldehid dalam menghasilkan *hydrogel forming microneedle*?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini yaitu untuk:

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi glutaraldehid terhadap karakteristik *hydrogel forming microneedle* PVA, PVP, dan kitosan.
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi glutaraldehid terhadap profil permeasi albendazol dari *hydrogel forming microneedle* secara *ex vivo*.
3. Untuk mengetahui komposisi formula yang optimal untuk konsentrasi glutaraldehid dalam menghasilkan *hydrogel forming microneedle*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 *Cystic echinococcosis*

Echinococcosis merupakan infeksi zoonosis yang disebabkan oleh larva spesies cestode yang termasuk ke dalam genus *Echinococcus* (Higuita, 2016). *Echinococcosis* dapat disebut dengan hidatidosa yang terjadi akibat infeksi dengan ditandai pertumbuhan jangka panjang tahap *metacestode* (larva) atau kista hidatidosa pada internal organ terutama hati dan paru-paru. Spesies *echinococcus* yang dapat menyebabkan *cystic echinococcosis* adalah spesies *Echinococcus granulosus* (Mandal dan Deb Mandal, 2012).

II.2 Kulit

Kulit merupakan organ paling besar yang terdapat di tubuh dengan beberapa fungsi seperti menjadi penghalang agar tubuh tidak kehilangan air dan dapat melindungi dari paparan radiasi termal, kimia, dan ultraviolet (Abdo, Sopko and Milner, 2020).

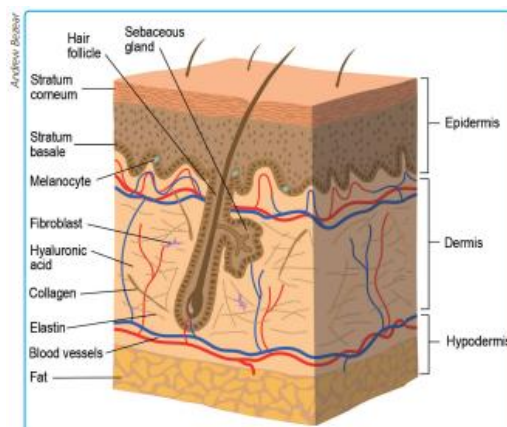
II.2.1 Anatomi Kulit

Kulit terdiri dari air, lemak, protein, mineral, dan bahan kimia dan terdapat tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan hypodermis (Lavers, 2017).

1. Epidermis adalah lapisan terluar dari jaringan yang memiliki melanosit, Langerhans sel, sel marker, folikel rambut, kelenjar sebacea, kelenjar keringat, kelenjar apokrin, dan kelenjar susu. Epidermis terdiri dari lima lapisan yang tidak ada pembuluh darah

yaitu stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum, dan stratum korneum (Lavers, 2017).

2. Dermis dapat disebut dengan lapisan tengah kulit yang memiliki struktur lebih kompleks dan terdiri dari dua lapisan yaitu dermis papiler dan dermis retikuler. Pada lapisan dermis terdapat kolagen, elastin, asam hialuronat untuk fleksibilitas pada kulit, pembuluh darah, limfatik, sel imun, jaringan saraf, akar rambut dan kelenjar keringat (Lavers, 2017).
3. Hipodermis merupakan lapisan terdalam kulit dan terdiri dari sel-sel yang terdapat lemak, jaringan ikat, pembuluh darah, dan saraf. Lapisan hypodermis berfungsi untuk melindungi tubuh (Lavers, 2017).



Gambar 1. Anatomi Kulit (Lavers, 2017)

II.2.2. Transportasi Obat Melalui Kulit

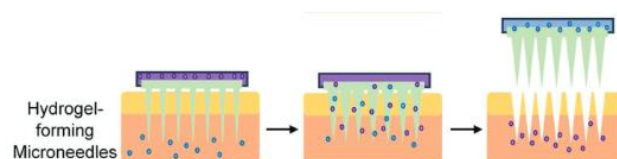
Proses transportasi obat melalui kulit terdapat beberapa langkah yaitu pelepasan obat, obat terpenetrasi ke dalam stratum korneum, obat terdifusi melintasi stratum korneum, partikel obat berdifusi ke lapisan epidermis lalu ke

dalam lapisan dermis, dan obat bertransfusi ke kapiler pembuluh darah untuk mencapai sirkulasi sistemik (Ruela *et al.*, 2016).

II.3 Hydrogel Forming Microneedle

Microneedle merupakan jarum skala mikro yang dapat menembus lapisan stratum korneum sehingga obat dapat berpenetrasi secara efektif (Turner *et al.*, 2021). *Hydrogel forming microneedle* merupakan jenis *microneedle* yang dibuat dengan proses ikatan silang pencampuran polimer yang terdiri dari jarum skala mikro yang tersusun pada pelat dasar dan tidak terkandung obat sedangkan obat terkandung pada reservoir yang terletak pada bagian atas pelat dasar (Anjani *et al.*, 2021).

Hydrogel forming microneedle terdiri dari mikropolimer ikat silang yang menonjol dari dasar seperti tambalan yang berisi API. Penggunaan *hydrogel forming microneedle* akan dengan cepat mengambil cairan interstisial dari jaringan dan menginduksi obat dari *patch* melalui *microneedle* yang mengembang (Tucak *et al.*, 2020).



Gambar 2. *Hydrogel Forming Microneedle* (Turner *et al.*, 2021)

II.4 Reservoir Tablet PEG

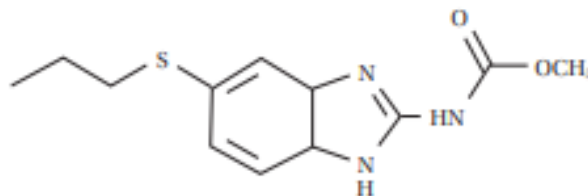
Reservoir tablet merupakan sistem pengiriman obat dengan laju pelepasannya dikendalikan oleh film polimer yang mengelilingi inti obat.

Reservoir tablet sangat bermanfaat untuk pemberian obat jangka panjang yang teralokasi pada bagian tertentu seperti organ, rongga tubuh, dan lain-lain (Yang and Pierstorff, 2012). *Polyethylene glycol* merupakan polimer yang bersifat hidrofilik untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi suatu obat (Ngo *et al.*, 2018).

II.5 Uraian Bahan

II.5.1 Albendazol

Albendazol merupakan obat benzimidazole turunan karbamat yang paling efektif untuk pengobatan *cystic echinococcosis* tetapi albendazol memiliki kelarutan air yang buruk dan memiliki bioavailabilitas yang rendah jika diberikan secara oral (Permana *et al.*, 2021).

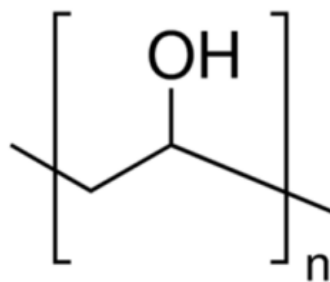


Gambar 3. Struktur Albendazol (Hong, 2018)

Albendazol merupakan obat cacing yang umum digunakan dan obat berspektrum luas untuk berbagai penyakit cacing salah satunya penyakit *cystic echinococcosis*. Mekanisme kerja dari albendazol melalui pengikatan mikrotubulus intraseluler dan mencegah pemanjangannya yang akan mempengaruhi parasite (Hong, 2018).

II.5.2 Polivinil Alkohol (PVA)

PVA merupakan polimer yang terbuat dari menghidrolisis polivinil asetat dengan kalium hidroksida. PVA memiliki karakteristik seperti tidak berbau, tidak berasa, berwarna bening atau putih atau bubuk granul berwarna krem. PVA larut dalam air, sedikit larut etanol dan tidak larut pada pelarut organic lainnya (Nagarkar and Patel, 2019).



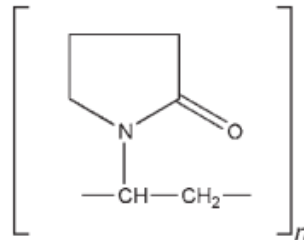
Gambar 4. Struktur Polivinil Alkohol (PVA) (Nagarkar and Patel, 2019)

PVA merupakan polimer buatan yang telah diterapkan pada sektor industry, komersial, medis, dan makanan. PVA umum digunakan pada jaringan hidup, tidak berbahaya dan tidak beracun dan PVA secara luas digunakan pada produk cross-linked (Nagarkar and Patel, 2019).

II.5.3 Polivinil Pirolidon (PVP)

Polivinil pirolidon memiliki rumus molekul C_6H_9NO dengan nama lain polividon, povidonum, polivinilpirrolidon, povipharm, kolidon, dan plasdon. PVP secara kimia adalah zat tambahan inert, tidak toksik, dan tidak bersifat antigenic (Zakaria *et al.*, 2021). PVP memiliki struktur yang dapat berinteraksi dengan ikatan hidrogen sehingga dapat mengikat senyawa yang tidak larut dan menjadikan senyawa tersebut larut serta dapat menyerap air, membentuk

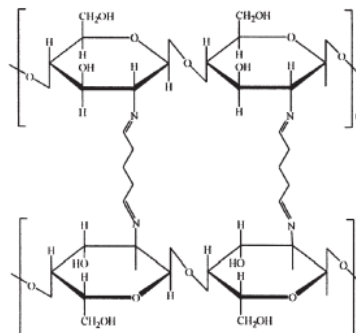
gel dengan baik, dan memiliki daya rekat yang tinggi (Rahayuningdyah *et al.*, 2020)



Gambar 5. Polivinil Pirolidon (PVP) (Rowe. *et al*, 2009)

II.5.4 Kitosan-Glutaraldehyd

Kitosan merupakan polisakarida yang memiliki dua jenis monomer yaitu 2-acetamido-2-deoxy-d-glucopyranose dan 2-amino-2-deoxy—d-glukopiranososa. Kitosan memiliki luas permukaan relatif rendah serta bersifat semi-kristal dan adsorpsi kitosan buruk sehingga penggunaan kopolimer kitosan umumnya untuk memodifikasi struktur kimia dan sifat tekstur dengan menghubungkan pada gugus amina atau gugus hidroksil. Glutaraldehyd merupakan polimer *crosslinker* dengan kitosan dan akan menghasilkan bahan kopolimer jaringan berpori serta sifat adsorpsinya menjadi lebih baik (Poon, Wilson and Headley, 2014).



Gambar 6. Struktur Kitosan-Glutaraldehyd (Simonescu *et al.*, 2014)

II.5.5 Polietilen Glikol (PEG)

PEG merupakan senyawa polieter yang umum digunakan dalam industri manufaktur. PEG adalah polimer larut air dan dapat larut pada pelarut-pelarut organik (Mikhailova and Rovnaník, 2016). PEG dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang kurang larut dalam air karena PEG memiliki hidrofilitas, titik leleh, dan toksisitas rendah (Ngo *et al.*, 2018).