

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis meningitis (TBM) adalah komplikasi tuberkulosis (TB) yang paling serius, ditandai dengan peradangan selaput meningen pada otak dan sumsum tulang belakang yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Pada tahun 2022, Indonesia menduduki peringkat kedua sebagai negara dengan jumlah kasus TB tertinggi di dunia, dengan 969 ribu kasus, 96 ribu di antaranya mengalami TBM (Juliawan and Purnamawati, 2023). TBM meningkatkan kemungkinan kematian sebesar 30-40% karena menyebabkan komplikasi yang serius seperti hidrosefalus, stroke, kelumpuhan saraf kranial serta epilepsi. Hal ini dapat menyebabkan kehilangan fungsi sistem saraf pusat (SSP) yang dapat berlangsung seumur hidup (Evans *et al.*, 2022; Lu *et al.*, 2024)

Rifampisin (RIF) adalah salah satu pilihan pengobatan utama untuk penyakit TBM. RIF menghambat enzim ribonukleat (RNA) melalui pengikatan pada inti deoksiribonukleat (DNA) untuk mencegah perpanjangan transkrip RNA, yang digunakan MTB untuk replikasi protein (Bobba and Khader, 2023). Jika dibandingkan dengan obat antituberkulosis lainnya seperti isoniazid, rifampisin memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dan lebih banyak terkonsentrasi di dalam otak (Ruslami *et al.*, 2022). Namun demikian, sediaan rifampisin yang sudah tersedia, seperti tablet dan injeksi, memiliki banyak keterbatasan. Sediaan tablet menunjukkan rendahnya kemampuan RIF untuk melewati sawar darah otak dan memiliki efektivitas yang rendah di dalam tubuh karena melalui *first pass metabolism*. Penggunaan sediaan injeksi membutuhkan bantuan tenaga medis dan dapat menimbulkan ketidaknyamanan, yang berpotensi menyebabkan penurunan kepatuhan pasien (Febrianti *et al.*, 2024).

Rute intranasal menawarkan solusi yang layak untuk mengatasi tantangan sistem penghantaran obat sebelumnya. Sistem ini memungkinkan peningkatan bioavailabilitas dengan menghantarkan obat secara langsung ke otak melalui saraf olfaktorik tanpa melewati sawar darah otak (Marcello and Chiono, 2023). Selain itu, jika dikombinasikan dengan sistem nanopartikel, pendekatan ini berpotensi untuk meningkatkan kelarutan dan mengatur pelepasan obat utamanya pada daerah yang terinfeksi (Liu *et al.*, 2023). Melalui pendekatan tersebut, Upadhyayula *et al.* (2020) memformulasikan RIF ke dalam bentuk nanoemulsi yang dihantarkan melalui rute intranasal. Namun, sistem tersebut menghasilkan waktu kontak yang singkat pada mukosa hidung dan belum mampu melepaskan obat secara selektif dan terkontrol (Upadhyayula *et al.*, 2020). Untuk mengatasi masalah dari penelitian sebelumnya, Mhambi *et al.* (2021) memformulasikan RIF ke dalam bentuk magnetoelektrik nanopartikel. Namun, sistem ini membutuhkan aktivasi magnetik untuk mengontrol



m penggunaannya dan belum mampu menghasilkan pelepasan (Mhambi *et al.*, 2021).
tu, penelitian ini mengembangkan formulasi nanopartikel rifampisin sensitif terhadap perubahan pH untuk mengatasi langkah awal untuk RIF dalam penghantaran obat secara selektif dan terkontrol. Diperkirakan agar dapat melepaskan RIF secara selektif sebagai respon

perubahan pH terhadap keadaan fagositosis MTB, yaitu perubahan pH dari 7,4 ke 5 pada daerah yang terinfeksi. Proses penargetan menjadi lebih mudah berkat penggunaan polimer sintesis PEG-PCL (*Polyethyleneglycol-Polycaprolactone*) yang bersifat pH sensitif (Febrianti *et al.*, 2024; Lunn *et al.*, 2021). Penelitian ini juga mengintegrasikan NPR-RIF ke dalam *thermosensitive in-situ gel* (NPR-RIF-TIG) yang akan meningkatkan durasi interaksi obat dengan mukosa hidung sehingga meningkatkan waktu kontak dan mengurangi potensi iritasi pada mukosa hidung (Garg *et al.*, 2024). Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mengembangkan formulasi RIF dalam NPR-TIG untuk meningkatkan efektivitas terapi pada penderita TBM yang ditujukan untuk mengurangi angka mortalitas dari TBM dan meningkatkan kualitas hidup bagi seseorang.

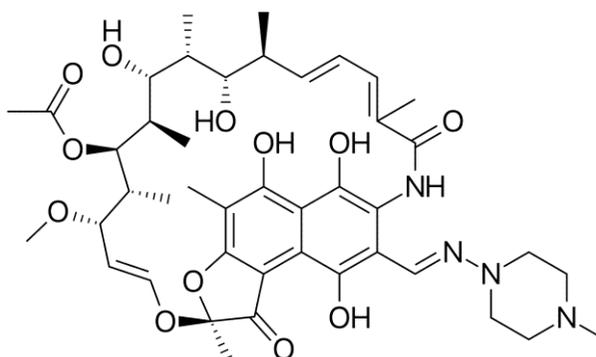
1.2 Teori

1.2.1 *Tuberculosis Meningitis* (TBM)

TBM merupakan komplikasi dari penyakit TB yang paling mematikan. MTB dapat menyebar dari epitel pernapasan, menembus sawar darah otak dan menimbulkan infeksi pada lapisan meninges otak (Lu *et al.*, 2024). TBM dapat menyebabkan hilangnya fungsi sistem saraf pusat secara permanen dan kemungkinan kematian sebesar 30-40% (Evans *et al.*, 2022).

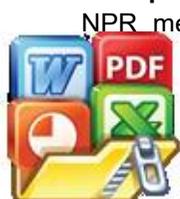
1.2.2 Rifampisin (RIF)

RIF merupakan salah satu lini pertama yang digunakan dalam mencegah terjadinya infeksi dari MTB dengan menghambat enzim RNA polimerase, sehingga dapat mencegah pemanjangan transkrip RNA yang dibutuhkan MTB dalam replikasi protein (Bobba dan Khader, 2023; Vummidi, 2023).



Gambar 1. Struktur Kimia dari RIF

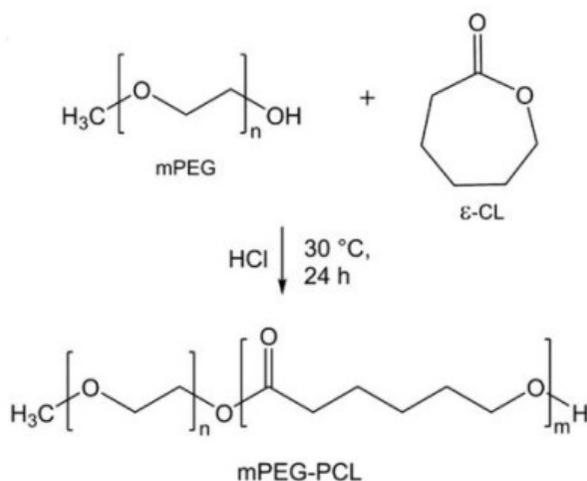
1.2.3 Nanopartikel *pH-Responsive* (NPR)



NPR merupakan sistem penghantaran yang berukuran nano yang bekerja sebagai obat secara spesifik akibat perubahan pH dalam kondisi fagositosis, dari 7,4 menjadi 5 di dalam meninges otak (Lunn *et al.*, 2021;

1.2.4 Reaksi Polimerisasi Cincin Terbuka

Reaksi polimerisasi cincin terbuka (*ring-opening polymerization*) merupakan reaksi polimerisasi dari monomer siklik yang menghasilkan unit monomer yang bersifat asiklik atau menghasilkan unit yang mengandung monomer siklik lebih banyak dibandingkan cincin benzen (Penczek et al., 2021). PEG dan PCL dapat disintesis dengan menggunakan reaksi ini, sehingga menghasilkan kopolimer PEG-PCL yang memiliki sifat responsif terhadap perubahan pH normal menjadi pH asam (Carrillo et al., 2020).



Gambar 2. Reaksi polimerisasi cincin terbuka antara PEG dan PCL

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah penelitian ini yaitu bagaimana komposisi formula NPR-RIF yang memiliki karakteristik fisikokimia yang baik serta bagaimana profil pelepasan dari formula terbaik NPR-RIF?

1.4 Tujuan dan Manfaat

1.4.1 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui komposisi formula NPR-RIF yang memiliki karakteristik fisikokimia yang baik serta untuk mengetahui profil pelepasan dari NPR-RIF

1.4.2 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi alternatif terapi TBM menggunakan sistem NPR-RIF melalui rute intranasal yang lebih efektif dan efisien dibanding terapi



BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

2.1.1 Alat

Pada penelitian ini alat yang digunakan seperti, alat-alat gelas, *homogenizer*, *magnetic stirrer*, *scanning electron microscopy* (SEM), *sentrifuge*, *shaker*, dan spektrofotometer UV-Vis (*Ultraviolet-Visible*).

2.1.2 Bahan

Bahan yang digunakan didalam penelitian ini seperti, *aquadest*, asam klorida (HCl), buffer fosfat, dietil eter, metanol, n-heksan, natrium hidroksida (NaOH), *polycaprolactone* (PCL), *polyethyleneglycol* (PEG), *polyvinyl alcohol* (PVA).

2.2 Metode Penelitian

2.2.1 Sintesis kopolimer PEG-PCL

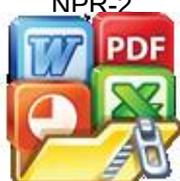
Kopolimer PEG-PCL disintesis menggunakan metode polimerisasi cincin terbuka dengan melarutkan 1 mmol PEG dan 8,76 mmol PCL dalam 24 mL diklorometan. Selanjutnya, ditambahkan 1 mL HCl 1,0 M dan 6 mL dietil eter, kemudian campuran diaduk selama 24 jam. Setelah itu, 1,0 M NaOH ditambahkan, dan campuran tersebut disaring serta diendapkan menggunakan dietil eter dan n-heksan (1:1). Akhirnya, pelarut yang tersisa diuapkan pada suhu 37°C (Febrianti et al., 2024).

2.2.2 Formulasi NPR-RIF

NPR-RIF diformulasikan menggunakan metode emulsifikasi dan penguapan pelarut. RIF dilarutkan dalam metanol, sementara kopolimer PEG-PCL (**Tabel 1**) dilarutkan dalam diklorometan. Kedua larutan dicampur dan diteteskan ke dalam larutan PVA 2%, lalu diaduk dengan *homogenizer* pada 2500 rpm selama 15 menit. Pelarut organik diuapkan dengan *magnetic stirrer* selama 4 jam. Nanopartikel yang terbentuk dikumpulkan melalui sentrifugasi dan dikeringkan pada suhu 37°C (Febrianti et al., 2024).

Tabel 1. Formula NPR-RIF

Formula	RIF	PEG-PCL	PVA 2%
NPR-1	50 mg	50 mg	25 mL
NPR-2	50 mg	100 mg	25 mL
	50 mg	150 mg	25 mL



fisika NPR-RIF

fisika NPR-RIF meliputi pengamatan ukuran, morfologi dan leks polidispersitas (PDI) melalui SEM. Efisiensi penjerapan menghitung jumlah obat yang tidak terjerap. Pertama, dilakukan

pencucian dengan menggunakan *aquadest* dan setelah itu, dilanjutkan dengan sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan RIF yang tidak terjerap di dalam nanopartikel. Selanjutnya, untuk mengukur konsentrasi RIF yang tidak terjerap, supernatan diambil dan diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 485 nm. Persentase pemuatan obat dalam NPR-RIF dilakukan dengan mendispersikan 10 mg dari NPR-RIF yang telah dikeringkan menggunakan metanol dan disonikasi selama 1 jam. Setelah itu, konsentrasi RIF diukur menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada 485 nm. Untuk menghitung persentase EE dan DL, digunakan rumus berikut :

$$\% \text{Efisiensi Penjerapan (EE)} = \frac{(W_{\text{total obat}} - W_{\text{obat bebas}})}{W_{\text{total obat}}} \times 100\%$$

$$\% \text{Pemuatan Obat (DL)} = \frac{\text{Total RIF yang terenkapsulasi}}{\text{Total berat nanopartikel}} \times 100\%$$

2.2.4 Uji pelepasan *in-vitro*

Pengujian *in-vitro* dilakukan dengan membandingkan RIF murni dan formula terbaik dari NPR-RIF yang ditambahkan ke dalam phosphate buffer saline (PBS) sebagai media pelepasan yaitu: PBS pH 7,4 (kondisi fisiologis normal tubuh) dan PBS pH 5 (kondisi infeksi MTB) menggunakan membran dialisis pada suhu 37°C dengan kecepatan 100 rpm menggunakan *shaker*. Sampel dicuplik sebanyak 1 mL pada rentang waktu tertentu (0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 12; dan 24 jam) dan dimasukkan media segar dengan jumlah yang sama untuk mempertahankan *sink conditions*. Setelah itu, dilanjutkan pengukuran konsentrasi RIF dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada 485 nm (Febrianti et al., 2024).

2.2.5 Teknik pengumpulan dan analisis data

Data yang diperoleh dari masing-masing pengujian dikumpulkan yang kemudian diolah dan dianalisis secara statistika menggunakan Microsoft Excel® dan IBM SPSS® (Statistical Product and Service Solutions).

2.2.6 Cara penafsiran dan penyimpulan hasil penelitian

Penafsiran dan penyimpulan hasil penelitian dilakukan dengan membandingkan hasil evaluasi dari masing-masing formula yang dibuat. Keberhasilan penelitian ditandai dengan memperoleh formula NPR-RIF-TIG yang mempunyai karakterisasi fisikokimia yang baik, pelepasan serta permeasi yang lebih baik dari sediaan RIF pada umumnya

