

**PENGARUH KONSENTRASI GLISERIL
MONOSTEARAT TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN METRONIDAZOL
PADA SEDIAAN IMPLAN *IN SITU FORMING*
*MICROPARTICLE***

**THE EFFECT OF GLYCERYL MONOSTEARATE
CONCENTRATION ON THE PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND DISSOLUTION PROFILE
OF METRONIDAZOLE IMPLANT *IN SITU FORMING*
MICROPARTICLE PREPARATION**

**MELVINA GOSTI
N011 19 1113**



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

**PENGARUH KONSENTRASI GLISERIL MONOSTEARAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN METRONIDAZOL
PADA SEDIAAN IMPLAN *IN SITU FORMING MICROPARTICLE***

**THE EFFECT OF GLYCERYL MONOSTEARATE CONCENTRATION
ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS AND DISSOLUTION
PROFILE OF METRONIDAZOLE IMPLANT *IN SITU FORMING
MICROPARTICLE PREPARATION***

SKRIPSI

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

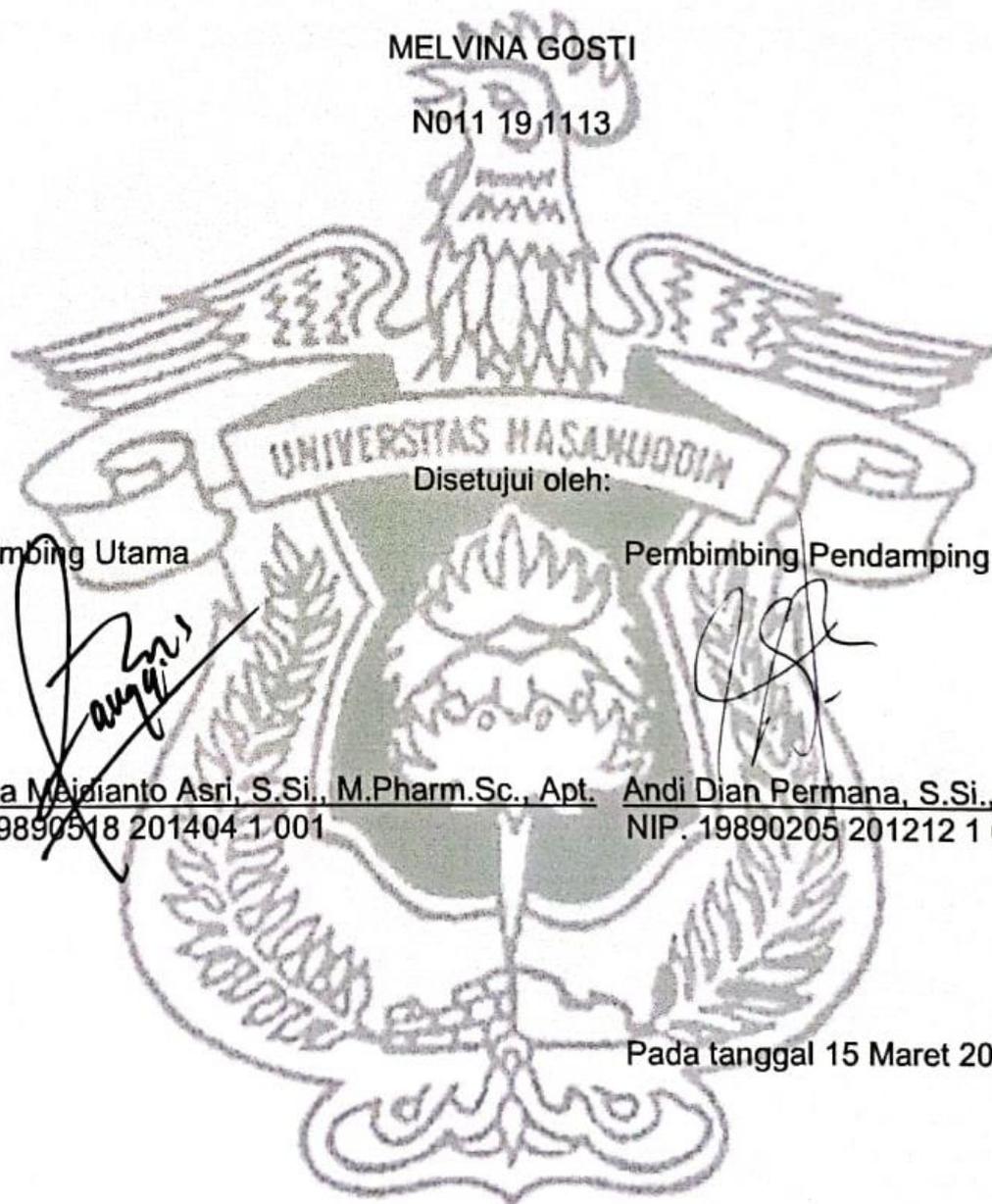
**MELVINA GOSTI
N011 19 1113**

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

PENGARUH KONSENTRASI GLISERIL MONOSTEARAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN METRONIDAZOL
PADA SEDIAAN IMPLAN *IN SITU FORMING MICROPARTICLE*

MELVINA GOSTI

N011 19 1113

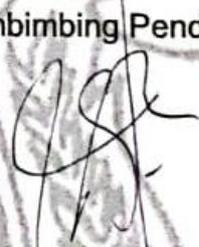


Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Rangga Maidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1 001


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

Pada tanggal 15 Maret 2023

SKRIPSI
PENGARUH KONSENTRASI GLISERIL MONOSTEARAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN METRONIDAZOL
PADA SEDIAAN IMPLAN *IN SITU FORMING MICROPARTICLE*

THE EFFECT OF GLYCERYL MONOSTEARATE CONCENTRATION
ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS AND DISSOLUTION
PROFILE OF METRONIDAZOLE IMPLANT *IN SITU MICROPARTICLE*
PREPARATION

Disusun dan diajukan oleh:

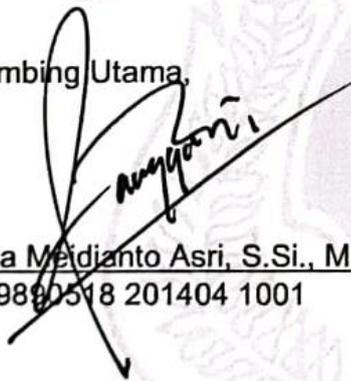
MELVINA GOSTI
N011 19 1113

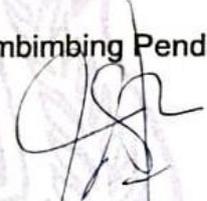
telah dipertahankan di depan panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 21 Februari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

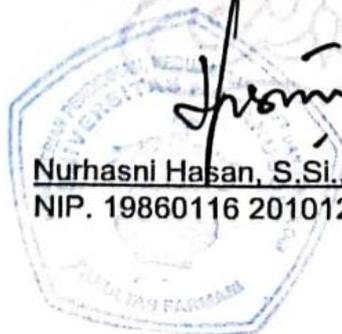
Pembimbing Pendamping,


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


Andi Dian Permana, S.Si., 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. 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, 15 Maret 2023



Melvina Gosti
N011 19 1113

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala kasih dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik sebagai persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih dan apresiasi yang setinggi-tingginya kepada:

1. Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk membimbing penulis dengan sabar dan tulus untuk melaksanakan penelitian ini dengan penuh tanggung jawab.
2. Bapak Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk membimbing penulis dengan penuh kesabaran, memberikan nasihat serta teguran dengan tujuan baik bagi penulis untuk melaksanakan penelitian ini hingga selesai dengan penuh tanggung jawab.
3. Ibu Prof.Dr.Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. sebagai penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran dalam proses penyelesaian skripsi ini.
4. Kedua orang tua penulis, Tommy Gosti dan Ibu Li Yan, juga kakak dan adik tersayang, Melinda Gosti dan Felix Nathaniel serta anggota

keluarga lainnya yang telah memberikan doa, perhatian, dan motivasi dalam bentuk apapun kepada penulis.

5. Diany Elim, Mesakh Diki Saputra, Catherina Aileen Edith Davita, Elfira Indri Bunga yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama masa perkuliahan hingga saat ini.
6. Teman dekat penulis, Angelina Dharma Ciputri, Delicia Ngadiman, Marceline Lionita Chandra, Natasya Angela, Jesslyn Trixie, Felicia Wyanni, dan Felicia Borel atas dukungan, nasihat, dan perhatian yang tulus diberikan kepada penulis selama ini.
7. Teman-teman KPPZ yang memberikan dukungan dan perhatian kepada penulis yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu.
8. Tim Penelitian Metro, yaitu Yusril Tunggeng, Fitriyani, dan Revina Raissa Gunawan, atas segala kerja keras, dukungan, dan bantuan yang diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Korps Asisten Kimia yang selalu memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama menyelesaikan skripsi ini.
10. Seluruh anggota KKN Tematik Takalar Desa Soreang 2022 serta teman-teman dari Desa Soreang yang telah memberikan dukungan serta perhatian kepada penulis.
11. Semua pihak yang telah membantu dan tidak dapat disebutkan namanya satu per satu.

Semoga Tuhan selalu membalas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis juga berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat terhadap pengembangan ilmu pengetahuan dan menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya di masa yang akan datang.

Makassar, 15 Maret 2023

Melvina Gosti

Melvina Gosti

ABSTRAK

MELVINA GOSTI. *Pengaruh Konsentrasi Gliseril Monostearat Terhadap Karakteristik Fisika dan Profil Pelepasan Metronidazol Pada Sediaan Implan In Situ Forming Microparticle (Dibimbing oleh Rangga Meidianto Asri dan Andi Dian Permana).*

Abses periodontal (AP) merupakan penyakit gigi dan mulut dengan prevalensi tertinggi ketiga di dunia. Pada area klinis gigi, sekitar 59,7% pasien AP tidak terobati dan dapat berakibat fatal seperti penanggalan gigi atau bahkan kemungkinan terkena dampak infeksi sistemik yang lebih parah. Metronidazol (MTZ) merupakan antibiotik lini pertama AP yang efektif membunuh bakteri anaerob penyebab utama AP, namun masih belum terdapat dalam bentuk sediaan lokal. Implan *in situ forming microparticle* (ISM) merupakan salah satu sediaan lokal yang memiliki beberapa keuntungan seperti *cost effective*, pembuatan dan administrasi yang lebih mudah, meminimalisir efek samping obat serta meningkatkan durasi kerja obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh gliseril monostearat (GMS) terhadap karakteristik fisika serta profil pelepasan sediaan implan ISM MTZ. Terdapat 3 formula dengan variasi konsentrasi GMS, yaitu F1 (20%), F2 (22,5%), dan F3 (25%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula dengan GMS yang lebih tinggi memiliki karakteristik fisika yang lebih baik seperti viskositas yang lebih tinggi, ukuran mikropartikel yang lebih kecil, difusi pelarut yang lebih rendah dan pelepasan obat yang lebih lambat. Pada studi pelepasan *in vitro* menunjukkan bahwa F3 sebagai formula optimal yang memberikan profil pelepasan MTZ paling baik daripada F1 dan F2 karena memiliki karakteristik fisika yang baik serta menghasilkan pelepasan paling lambat dengan jumlah pelepasan sebesar $24,55 \text{ mg} \pm 0,27 \text{ mg}$ (sekitar 49%) pada sediaan implan ISM ini.

Kata kunci: Metronidazol, *in situ forming microparticle*, implan, abses periodontal, kantung periodontal

ABSTRACT

MELVINA GOSTI. *The Effect of Glycerol Monostearate Concentration On The Physical Characteristics and Metronidazole Dissolution Profile of Implant In Situ Microparticle* (supervised by Rangga Meidianto Asri and Andi Dian Permana).

Periodontal abscess (PA) is the third most common dental and oral illness worldwide. In the clinical area, about 59,7% of AP patients are untreated which can result in dental decay or perhaps a more serious systemic infection. Metronidazole (MTZ) is an AP first-line antibiotic that is effective in killing the anaerobic bacteria that cause AP, but still not present in local dosage forms. Implant in situ forming microparticle (ISM) is one of the local dosage forms has many benefits including being cost effective, simpler to prepare and administer than other local dosage, minimizing adverse drug effects, and prolonging therapeutic action. This study aims to determine how glycerol monostearate (GMS) affects the physical characteristics and the release profiles of ISM MTZ preparations. There are three different GMS concentration formulas: F1 (20%), F2 (22,5%), and F3 (25%). The results showed that the F3 has the best physical properties including higher viscosity, smaller microparticle size, lower solvent diffusion; and better MTZ release profile than F1 and F2 with slowest drug release which observed at $24,55 \text{ mg} \pm 0,27 \text{ mg}$ (around 49%).

Keywords: Metronidazole, in situ forming microparticle, implant, abscess periodontal, periodontal pocket

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
Tabel 1. Perbedaan gejala jenis abses periodontal	9
Tabel 2. Struktur dan sifat kimia siklodekstrin	14
Tabel 3. Formula fase internal ISM MTZ	22
Tabel 4. Formula emulsi ISM MTZ	22
Tabel 5. Pembentukan matriks ISM F1	29
Tabel 6. Pembentukan matriks ISM F2	29
Tabel 7. Pembentukan matriks ISM F3	30
Tabel 8. Model kinetika pelepasan MTZ	35
Tabel 9. Data absorbansi kurva baku MTZ	42
Tabel 10. Data hasil uji viskositas	46
Tabel 11. Data hasil studi ukuran mikropartikel	46
Tabel 12. Data hasil uji difusi pelarut	50
Tabel 13. Data hasil uji <i>in vitro</i> pelepasan obat F1	52
Tabel 14. Data hasil uji <i>in vitro</i> pelepasan obat F2	56
Tabel 15. Data hasil uji <i>in vitro</i> pelepasan obat F3	62
Tabel 16. Data fluks pelepasan <i>in vitro</i> pada jam ke-168	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
Gambar 1. Abses periodontal	7
Gambar 2. Struktur senyawa MTZ	10
Gambar 3. Mekanisme kerja MTZ	11
Gambar 4. Bentuk siklodekstrin	13
Gambar 5. Proses pembentukan kompleks obat dan siklodekstrin	16
Gambar 6. Rumus struktur DMSO	17
Gambar 7. Sediaan emulsi ISM MTZ	27
Gambar 8. Diagram uji viskositas	28
Gambar 9. Ukuran partikel	31
Gambar 10. Grafik uji difusi	33
Gambar 11. Grafik uji pelepasan ISM MTZ	34
Gambar 12. Formulasi emulsi ISM MTZ	98
Gambar 13. Analisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis	98
Gambar 14. Studi ukuran mikropartikel ISM	99
Gambar 15. Uji difusi ISM	99
Gambar 16. Uji viskositas emulsi ISM	100
Gambar 17. Uji pelepasan in vitro emulsi ISM	100

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
Lampiran 1. Skema kerja penelitian	41
Lampiran 2. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku	42
Lampiran 3. Perhitungan data	43
Lampiran 4. Tabel hasil evaluasi	46
Lampiran 5. Data hasil analisis statistika	68
Lampiran 6. Hasil uji kinetika pelepasan obat menggunakan DDSolver	77
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian	98

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Pendahuluan

Abses Periodontal (AP) merupakan penyakit gigi dan mulut dengan prevalensi tertinggi ketiga di dunia (Alharbi *et al.*, 2019). Pada area klinis gigi, sekitar 59,7% pasien AP tidak terobati dan dapat berakibat fatal seperti penanggalan gigi atau bahkan kemungkinan terkena dampak infeksi sistemik yang lebih parah, hal ini dapat memperparah kondisi lainnya seperti penyakit jantung koroner/aterosklerosis, stroke, diabetes mellitus, kehamilan, penyakit obstruksi, dan infeksi pernapasan akut (Herrera *et al.*, 2018; Oedijani, 2019).

Tujuan utama terapi AP yaitu dengan menghilangkan bakteri penyebab infeksi dengan pembersihan mekanik (*drainage*, insisi, *scaling and root planning*, bedah) dan penggunaan antibiotik (Perioli *et al.*, 2004). Pasien AP dengan gejala selulitis (infeksi nonlokal yg menyebar), kantung periodontal yang dalam, demam, limfadenopati regional, dan kelainan imun membutuhkan terapi antibiotik (Ahmadi *et al.*, 2021; Kale, 2021). Antibiotik-antibiotik lini pertama untuk terapi AP adalah amoksisilin (AMX), metronidazol (MTZ), kombinasi AMX-MTZ, klindamisin, azitromisin, tetrasiklin, dan penisilin (Ahmadi *et al.*, 2021; Irshad *et al.*, 2020; Kale, 2021; Muthuraj *et al.*, 2020). Sekitar 60% mikroorganisme penyebab AP adalah bakteri anaerob. Jenis bakteri yang paling sering ditemui yaitu anaerob obligat gram negatif berbentuk batang dan anaerob fakultatif gram positif

berbentuk *cocci*. Umumnya bakteri gram negatif lebih mendominasi daripada gram positif dan bentuk batang daripada bentuk *cocci* (Andriani dan Hartati, 2019). MTZ merupakan pilihan antibiotik terbaik karena memiliki tingkat resistensi paling rendah dengan efektivitas tinggi untuk membunuh bakteri patogen periodontal penyebab AP dibandingkan antibiotik tunggal lini pertama terapi AP lainnya (Perioli *et al.*, 2004; Muthuraj, 2020). MTZ bersifat bakterisidal, berasal dari sintesis derivat azomisin, tergolong senyawa nitroimidazole yang bekerja terhadap protozoa dan mikroorganisme anaerob dengan menghambat sintesis asam nukleat bakteri penyebab utama AP secara efektif. Selain itu, dilaporkan bahwa aktivitas MTZ tidak akan mengganggu mikrobiota aerobik yang bersifat protektif (Ahmadi *et al.*, 2021; Dingsdag dan Hunter, 2018).

Saat ini, sediaan MTZ hanya tersedia dalam bentuk tablet, suspensi, dan injeksi untuk terapi AP. Namun, terapi antibiotik oral/sistemik tersebut menyebabkan konsentrasi yang tidak adekuat pada jaringan periodontal dan cairan *crevicular* gusi, dan penggunaan yang berulang dalam jangka panjang memiliki potensi efek samping yang besar serta dapat menyebabkan kasus resistensi bakteri (Kilicarlan *et al.*, 2014). Pemberian antibiotik secara lokal dapat mengatasi masalah-masalah ini dengan menjaga konsentrasi tinggi antibiotik yang efektif pada area infeksi dan beberapa sediaan juga diformulasikan untuk mempertahankan efek terapeutik yang lama. Beberapa bentuk sediaan yang diinjeksikan ke dalam kantung periodontal seperti gel antibiotik, *chip* antiseptik, dan antibiotik

microspheres telah dikembangkan, namun masih memiliki banyak kekurangan seperti penghantarannya yang masih singkat sehingga diperlukan administrasi obat berulang yang tidak nyaman untuk pasien, memerlukan proses pembuatan dan biaya yang cukup sulit, lama serta besar (Kilicarlan *et al.*, 2014).

Salah satu bentuk sediaan antibiotik secara lokal yang sedang dikembangkan saat ini adalah implan ISM yang memiliki beberapa keuntungan seperti *cost effective* jika dibandingkan dengan sediaan lokal lainnya yang beredar karena hanya menggunakan spuit dan jarum suntik biasa serta pembuatan sediaan yang lebih mudah dan praktis, penyimpanan dan administrasi obat yang lebih mudah, dapat menyesuaikan geometri dan ukuran luka kantong periodontal, mengurangi frekuensi penggunaan sehingga meningkatkan kenyamanan pasien, tidak melewati *first pass metabolism*, meminimalisir efek samping obat, serta meningkatkan durasi kerja obat (Kilicarlan, Koerber dan Bodmeier, 2014; Lizambard *et al.*, 2019; Chuenbarn *et al.*, 2021; Tuntarawongsa *et al.*, 2021). Saat ini sediaan ISM tersedia untuk zat aktif vankomisin HCl, doksisisiklin *hyclate*, meloksikam, dan tenoksikam yang terbukti meningkatkan efektivitas antibiotik maupun anti-inflamasi karena meningkatkan waktu kontak obat pada area luka (kantong periodontal) sehingga meningkatkan efektivitas terapinya. Namun masih belum tersedia ISM MTZ yang efektif membunuh bakteri penyebab AP yang menjadi tujuan

dari penelitian ini (*Phaechamud, 2022; Rein et al., 2020; Tuntarawongsa et al., 2021*).

Sistem emulsi ISM terdiri dari 2 fase, yaitu fase internal dan eksternal. Emulsi ISM dikategorikan menjadi 2 kelompok berdasarkan jenis fasenya, yaitu minyak dalam minyak atau *non-aqueous* dalam minyak (m/m) dan minyak dalam air (m/a). Setelah diinjeksikan ke area target, emulsi ISM yang terpapar dalam lingkungan berair akan mengalami pertukaran pelarut lalu mengeras dalam bentuk droplet-droplet polimer yang membentuk matriks ISM dan memperpanjang pelepasan obat. Matriks inilah yang membentuk implan menyesuaikan geometri dan ukuran luka target. Emulsi ISM dipreparasikan segar dengan mencampur kedua fase bersama untuk diadministrasikan oleh dokter gigi (*Lizambard et al., 2019; Rein et al., 2020*).

Pada penelitian ini, fase internal emulsi ISM akan dipreparasikan dengan mencampur MTZ, β -siklodekstrin (β -CD) dan dimetilsulfoksida (DMSO), sedangkan fase eksternal terdiri dari gliseril monostearat (GMS) dan minyak zaitun. β -CD digunakan sebagai polimer pembentuk matriks dikarenakan kelarutannya yang minimal dalam air daripada α -CD dan γ -CD atau turunan CD lainnya, β -CD juga dapat membentuk kompleks dengan MTZ sehingga meningkatkan kelarutan serta disolusi obat dengan pelepasan yang terkontrol atau bertahap (*Sharma dan Baldi, 2016*). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rein (2020) mengenai pengaruh konsentrasi β -CD (10-50%) terhadap ISM meloksikam (MLX),

formula dengan β -CD 40% merupakan formula terbaik yang menghasilkan karakteristik fisika serta profil pelepasan yang optimal pada ISM MLX. GMS berfungsi sebagai penstabil emulsi karena memiliki HLBnya yang dekat dengan minyak dengan membentuk dua lapisan saat terjadi proses emulsifikasi. Emulsi ISM MLX yang dipreparasi dengan GMS 5% dan 7,5% akan menghasilkan stabilitas emulsi yang baik tanpa pemisahan fase dalam 24 jam. Dalam penelitiannya juga diketahui bahwa emulsi ISM dengan GMS 7,5% menunjukkan viskositas yang lebih tinggi daripada penggunaan GMS 5%. Mikropartikel dapat terbentuk minimal dengan konsentrasi GMS 5% yang akan membentuk mikropartikel dengan besar partikel $>100 \mu\text{m}$ dan pembentukan gumpalan $> 1 \text{ mm}$ dalam jumlah tertentu (Rein *et al.*, 2020; Tuntarawongsa *et al.*, 2021; Voigt, 2011). Pada beberapa penelitian lainnya, GMS banyak digunakan sebagai penstabil ISM, khususnya pada minyak nabati seperti minyak zaitun dan dapat mempengaruhi karakteristik fisika emulsi ISM (Voigt, 2012; Phaechamud *et al.*, 2019; Rein *et al.*, 2020; Phaechamud, 2022). Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisika dan profil pelepasan sediaan implan ISM metronidazol yang dihasilkan dari beberapa konsentrasi GMS untuk menghasilkan formulasi yang optimal.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan beberapa masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi GMS terhadap karakteristik fisika pada sediaan implan ISM?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi GMS terhadap profil pelepasan sediaan implan ISM?
3. Berapa konsentrasi GMS untuk menghasilkan formula sediaan implan ISM yang optimal?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, berikut adalah beberapa tujuan dalam penelitian ini, yaitu:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi GMS terhadap karakteristik fisika pada sediaan implan ISM.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi GMS terhadap profil pelepasan sediaan implan ISM.
3. Mengetahui konsentrasi GMS untuk menghasilkan formula sediaan implan ISM yang optimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Abses Periodontal



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

Abses periodontal (AP) adalah infeksi lokal oral berbentuk nanah pada jaringan sekitar kantong periodontal yang merupakan komplikasi dari periodontitis kronis. Pada jaringan sekitar periodontal tampak adanya edema beserta pendarahan jika disentuh, nanah, kerusakan ligamen periodontal dan tulang alveolar dan adanya pembentukan kantong periodontal. Adanya periodontitis kronis merupakan salah satu faktor risiko utama AP. AP dapat mengakibatkan pasien kehilangan gigi pada periodontitis kronis, sehingga pengobatan segera AP akut sangat penting (Andriani dan Hartati, 2019; Irshad *et al.*, 2020).

Etiologi AP dapat disebabkan oleh periodontitis atau tanpa periodontitis. Penyebab abses periodontal yang berhubungan dengan periodontitis adalah karena adanya perluasan infeksi dan peradangan pada kantong periodontal, setelah dilakukannya *scaling* yang tidak adekuat,

pengobatan antibiotik sistemik tanpa *debridement subgingival*. Sedangkan penyebab AP tanpa adanya periodontitis adalah adanya kista lateral yang terinfeksi, perforasi gigi dengan instrumen endodontik, fragmen kalkulus, dan adanya benda asing yang masuk ke dalam kantung periodontal (Andriani dan Hartati, 2019).

Spesies bakteri yang paling umum menyebabkan AP adalah *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Comphylobacter rectus* (Irshad, 2020). Patofisiologi dari AP 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).

Cairan sulkus gingiva atau *gingival crevicular fluid* (GCF) merupakan cairan yang berguna sebagai sistem pertahanan lokal kantung periodontal. GCF mengandung komponen imun yang kompleks dibandingkan saliva yang berfungsi mengontrol kolonisasi bakteri. Pada periodontal yang sehat, GCF mengandung eksudat yang berasal dari serum dan diekskresikan dalam jumlah kecil. Namun ketika terjadi inflamasi periodontal yang parah, maka jumlah ekskresi GCF meningkat secara signifikan. Namun,

kandungan GCF ternyata berfungsi sebagai nutrisi untuk perkembangan berbagai macam bakteri (Furoida *et al*, 2014).

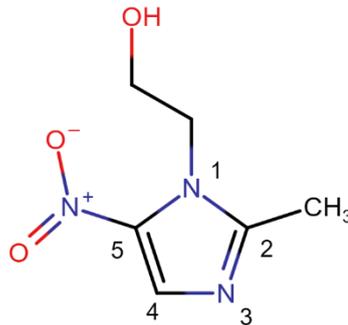
Pengobatan AP tergantung pada tingkat kerusakan pada periodontium. Terapi umum untuk AP adalah bedah drainase pada kantong periodontal lalu diikuti dengan *debridement* (pengangkatan jaringan kulit mati yang terinfeksi) dan irigasi dengan larutan *saline*. Pada beberapa kasus, ekstraksi gigi merupakan satu-satunya pilihan dengan tambahan terapi antibiotik. Rekomendasi antibiotik untuk mengobati AP adalah tetrasiklin, penisilin, metronidazol, amoksisilin/klavulanat dan azitromisin (Irshad, 2020).

Menurut Kale (2020), tanda-tanda dan gejala AP adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Perbedaan gejala jenis abses periodontal

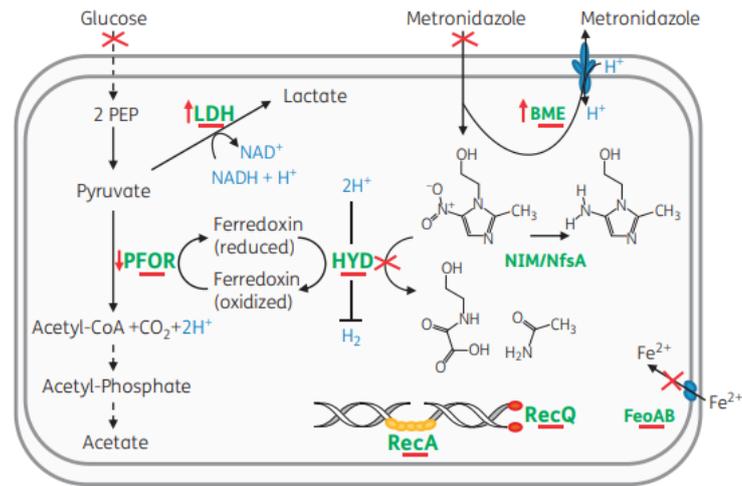
Abses Akut	Abses Kronis
Ketidaknyaman ringan-parah	Tidak ada rasa sakit
Pembengkakan lokal berwarna merah berbentuk telur	Luka inflamasi lokal
Kantong periodontal	Sedikit peninggian gigi
Mobilitas, eksudasi	Eksudasi <i>intermittent</i>
Peninggian gigi pada kantung	Saluran fistulous yang berkaitan dengan kantung yg dalam
Gusi lunak saat mengigit ataupun bicara, peningkatan suhu, dan adanya limfadenopati regional	Tanpa gejala sistemik

II.2 Metronidazol (MTZ)



Gambar 2. Struktur senyawa MTZ (Dingsdag dan Hunter, 2018)

MTZ merupakan antibiotik golongan nitroimidazole yang berasal dari sintesis derivat azomisin. MTZ pada konsentrasi yang tinggi bersifat bakterisidal dengan spektrum yang luas dan aktif terhadap protozoa, amoeba dan bakteri anaerob obligat seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium*, *Selenomonas sputigin*, *Tannerella forsythia* dan bakteri anaerob obligat gram positif seperti *Peptostreptococcus*, serta bakteri anaerob fakultatif dan patogen periodontal, *Campylobacter rectus* sehingga dapat mengobati pasien gingivitis dan infeksi rongga oral seperti AP (Dingsdag dan Hunter, 2018; Muthuraj *et al.*, 2020). MTZ memiliki pemerian hablur atau serbuk hablur tidak berbau dengan warna putih hingga kuning pucat, stabil di udara, dan warna menjadi lebih gelap jika terpapar oleh cahaya. MTZ agak sukar larut dalam air dan dalam etanol, larut dalam asam hidroklorida (1 dalam 2), dan sukar larut dalam eter dan kloroform (Depkes RI, 2020).



Gambar 3. Mekanisme kerja MTZ (Dingsdag dan Hunter, 2018)

MTZ merupakan *prodrug*, karena akan aktif bekerja setelah digunakan. Hal ini disebabkan oleh metabolit MTZ yang bersifat sitotoksik dan akan langsung berinteraksi dengan DNA bakteri sehingga menyebabkan kematian sel. MTZ bekerja dengan berdifusi pasif ke dalam membran sel bakteri target lalu mengalami reduksi pada posisi 5-nitro oleh protein transport elektron bakteri anaerob (ferredoksin/flavodoksin) yang merupakan salah satu jalur pembentukan energi secara anaerobik. MTZ yang tereduksi ini akan menyebabkan pembentukan metabolit toksik, yaitu *N*-(2-hydroxyethyl) oxamic acid dan asetamida yang akan bereaksi dengan DNA bakteri dan membentuk senyawa baru bersama guanosis yang menyebabkan pemutusan ikatan tunggal/ganda DNA sehingga sel bakteri mati (Dingsdag dan Hunter, 2018; Ceruelos *et al.*, 2019; Muthuraj *et al.*, 2020).

Efek samping MTZ diantaranya adalah mual, nyeri pada abdomen, serta diare. Pada beberapa kasus khusus, mengonsumsi MTZ dosis tinggi

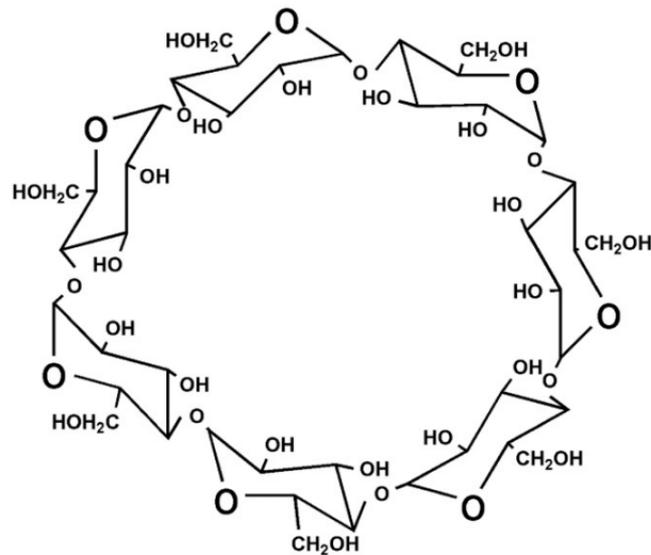
dalam jangka panjang dapat menyebabkan neurotoksisitas, neuropati optik, neuropati perifer, dan ensefalopati, hal ini dikarenakan radikal bebas yang terbentuk dapat merusak saraf-saraf di dalam tubuh pasien (Dingsdag dan Hunter, 2018; Hernández Ceruelos *et al.*, 2019).

II.3 *In Situ Forming Microparticle*

In situ forming microparticle (ISM) merupakan sediaan obat berpolimer yg berfungsi memperlambat difusi obat dengan pembentukan matriks mikropartikel. Emulsi ISM merupakan emulsi yang terdiri atas fase internal dan eksternal. Fase internal terdiri atas zat aktif dan polimer yang dapat terbiodegradasi yang dilarutkan pada pelarut biokompatibel. Fase eksternal terdiri atas minyak dan penstabil emulsi yang akan mengenkapsulasi fase internal emulsi. ISM merupakan metode yang dikembangkan untuk meningkatkan jangka waktu efek terapi obat pada area target. Keuntungan utama ISM adalah *cost effective* jika dibandingkan dengan sediaan lokal lainnya yang beredar karena hanya menggunakan spuit dan jarum suntik biasa serta pembuatan sediaan yang lebih mudah dan praktis, penyimpanan dan administrasi obat yang lebih mudah, dapat menyesuaikan geometri dan ukuran luka kantong periodontal, mengurangi frekuensi penggunaan sehingga meningkatkan kenyamanan pasien, tidak melewati *first pass metabolism*, meminimalisir efek samping obat, serta meningkatkan durasi kerja obat (Kilicarslan, Koerber dan Bodmeier, 2014; Lizambard *et al.*, 2019; Chuenbarn *et al.*, 2021; Tuntarawongsa *et al.*, 2021).

II.3 Uraian Bahan

II.3.1 β -Siklodekstrin



Gambar 4. Bentuk siklodekstrin yang menyerupai bentuk torus (Sharma dan Baldi, 2016)

Siklodekstrin (CD) merupakan serbuk kristal putih dari golongan oligosakarida siklik yang mengandung unit-unit glukopiranososa yang terhubung satu sama lain pada ikatan α -4 (1,4). Unit glukopiranososa memiliki konformasi bentuk kursi dikarenakan CD tidak berbentuk silinder namun berbentuk torus (kerucut) yang memiliki gugus hidrofilik pada permukaan luarnya dan bersifat lipofilik pada bagian dalamnya. CD digunakan di berbagai industri makanan, kosmetik, farmasi dan kimia. CD dapat meningkatkan stabilitas, kelarutan, dan bioavailabilitas obat dengan sangat sedikit efek samping karena terbentuknya kompleks antara zat aktif dengan CD. CD dalam sistem penghantaran obat melalui rute oral adalah membentuk kompleks inklusi dengan obat sehingga meningkatkan laju disolusi obat yang memiliki solubilitas rendah dengan pelepasan yang

terkontrol atau bertahap. CD hidrofilik dan kompleks obat-CD dapat melewati membran hidrofobik seperti mukosa pencernaan dan kulit, namun memiliki absorpsi yang sangat kecil dan tidak bersifat toksik di dalam tubuh sehingga aman untuk diberikan secara oral. Namun penggunaan CD hidrofobik dapat masuk ke membran biologis hingga 10% di dalam pencernaan sehingga penggunaan CD harus diminimalisir untuk memastikan kemungkinan timbulnya *adverse effects* tidak ada (Bestari, 2014; Sharma dan Baldi, 2016).

Tabel 2. Struktur dan sifat kimia CD (Sharma dan Baldi, 2016)

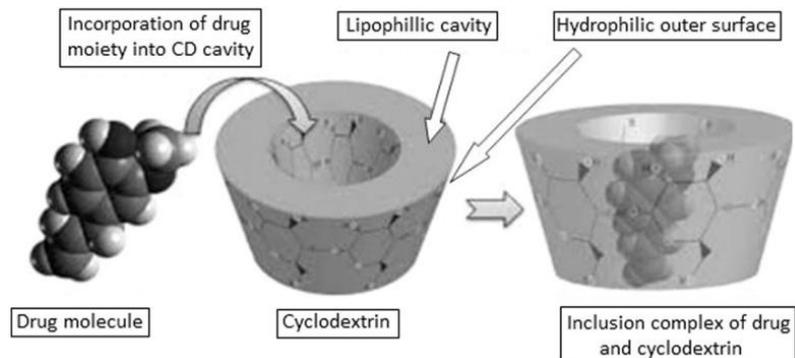
Sifat	α -CD	β -CD	γ -CD
Unit glukopiranososa	6	7	8
Berat molekul (g/mol)	972	1135	1297
Tinggi (nm)	0,78	0,78	0,78
Diameter rongga (nm)	0,50	0,62	0,80
Diameter luar rongga (nm)	1,46	1,54	1,75
Volume Rongga (\AA^3)	174	262	427
Kelarutan dalam air pada 25°C (mg/ml)	129,5 \pm 0,7	18,4 \pm 0,2	249,2 \pm 0,2
Kelarutan dalam air pada 25°C (%b/v)	14,5	1,85	23,2

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 selingnya 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).

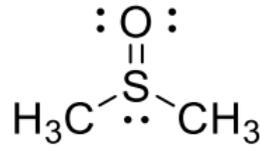


Gambar 5. Proses pembentukan kompleks obat dan siklodekstrin (Sharma dan Baldi, 2016)

Metode yang digunakan untuk membuat kompleks inklusi CD dengan molekul obat sangat berpengaruh dengan hasil akhir yaitu produk yang dihasilkan, kelarutan, dan stabilitas kompleks. Apabila inklusi mengendap dengan segera, produk yang dihasilkan adalah campuran antara kompleks inklusi, siklodekstrin kosong, dan obat bebas. Beberapa metode penyiapan kompleks inklusi, yaitu: (Bestari, 2014),

1. *Co-evaporation,*
2. *Spray drying dan freeze drying,*
3. *Kneading,*
4. *Sealed-heating,*
5. *Supercritical carbon dioxide,*
6. *Microwave treatment.*

II.3.2 Dimetil Sulfoksida



DMSO

Gambar 6. Rumus struktur DMSO (Tashrifi *et al.*, 2020)

Dimetil sulfoksida (DMSO) merupakan cairan bening yang dapat terabsorpsi dengan sangat cepat jika digunakan pada rute oral atau dermal. DMSO bersifat polar aprotik sehingga dapat melarutkan senyawa polar maupun nonpolar. DMSO memiliki banyak kegunaan, seperti pada pengobatan muskuloskeletal, penyakit dermatologis, sel batang, interstisial sistitis, dan berbagai penyakit lainnya. DMSO juga memiliki efek anti-inflamasi yang mirip dengan obat AINS (Madsen *et al.*, 2019; Tashrifi *et al.*, 2020). DMSO juga banyak digunakan sebagai pelarut pada sediaan emulsi *in situ gel* (ISG) ataupun ISM (Rein *et al.*, 2022, 2020).

DMSO termasuk dalam pelarut kelas 3. Pada bidang kedokteran gigi, DMSO banyak digunakan dan memiliki efek non-iritatif. Emulsi ISM yang diinjeksikan ke kantung periodontal mengandung DMSO aman jika tidak melebihi rekomendasi dosis harian dan aliran cairan *crevicular* akan meminimalisir konsentrasi DMSO pada lokasi target (Phaechamud, 2022). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rein (2022), DMSO merupakan pelarut paling aman dengan tingkat sitotoksitas terendah dibandingkan 2-pirolidon (PYR), N-metilpirolidon (NMP), triasetin, dan glikofurol. DMSO dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti

gangguan neurologi, jantung jika digunakan dengan rute intravena, reaksi dermatologis jika diadministrasikan secara transdermal, namun DMSO tetap merupakan pelarut yang aman digunakan dalam dosis rendah terutama pada rute oral (Madsen *et al.*, 2019; McKim dan Strub, 2008; Tashrifi *et al.*, 2020). RIMSO-50[®] merupakan sediaan irigasi yang mengandung 50% b/b DMSO yang digunakan untuk terapi interstisial sistitis. Selain itu, sediaan lainnya dengan 7,813% b/v DMSO juga tidak menyebabkan bahaya untuk kartilago karena sifat toksiknya terhadap kondrosit yang sedikit (Rein *et al.*, 2020).

II.3.3 Gliseril Monostearat

Gliseril monostearat (GMS) memiliki banyak variasi yang biasanya digunakan sebagai penstabil emulsi nonionik, *stabilizer*, dan lainnya. GMS berperan sebagai *stabilizer* yang efektif dengan menjadi pelarut komponen polar dan nonpolar sehingga dapat membentuk emulsi air dalam minyak (a/m) atau minyak dalam air (m/a). GMS juga digunakan sebagai bahan matriks untuk bentuk sediaan *biodegradable*, *implantable*, dan *controlled-release* (Rowe, 2009).

GMS memiliki bentuk wax padat berbentuk manik-manik, serpihan atau serbuk, berwarna putih hingga krem, terasa seperti lilin ketika disentuh, serta memiliki sedikit bau dan rasa berminyak. GMS memiliki nilai HLB 3,8. GMS larut dalam etanol panas, eter, kloroform, aseton panas, minyak mineral, dan minyak non volatil lainnya. GMS harus disimpan dalam wadah yang rapat pada ruangan yang kering dan sejuk, serta terlindungi dari

cahaya. Secara garis besar GMS terbagi atas 40-55% monogliserida dan 90% monogliserida. 40-55% monogliserida merupakan campuran monoasilgliserol terutama monostearoilgliserol (40-55%) dan beberapa diasilgliserol (30-45%) dan triasilgliserol (5-15%). Sedangkan untuk 90% monogliserida mengandung tidak kurang dari 90% monogliserida dari asam lemak jenuh, yaitu gliseril monostearat dan gliseril monopalmitat (Rowe, 2009). GMS banyak digunakan pada sediaan ISM dikarenakan fungsinya sebagai penstabil emulsi serta meningkatkan viskositas sediaan (Chuenbarn *et al.*, 2021; Rein *et al.*, 2022, 2020).

II.3.4 Minyak Zaitun

Minyak zaitun merupakan campuran dari beberapa gliserida yang memiliki jumlah asam lemak tak jenuh yang tinggi. Minyak zaitun juga dapat digunakan sebagai sediaan injeksi. Minyak zaitun relatif bersifat non iritan dan tidak toksik sehingga aman untuk dikonsumsi. Jenis-jenis minyak zaitun dibedakan berdasarkan pH dan juga kandungan asam oleat di dalamnya. Pada penelitian ini digunakan *extra virgin olive oil* yang memiliki pH tidak kurang dari 6,5 dan bebas asam (seperti asam oleat) tidak lebih dari 1,0 g dari 100 g. Minyak zaitun harus disimpan pada wadah yang sejuk dan kering serta terlindungi dari paparan langsung sinar matahari (Rowe, 2009).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Chuenbarn (2021) terhadap beberapa minyak yang dapat digunakan untuk sediaan ISM, minyak zaitun memiliki viskositas paling tinggi dibandingkan dengan minyak kamelia, minyak kanola, minyak wijen, dan minyak safflower sehingga

dapat meningkatkan viskositas sediaan dan memperpanjang durasi pelepasan obat. Pada uji ukuran mikropartikel juga didapatkan bahwa ISM dengan minyak zaitun merupakan urutan ke-3 ukuran terkecil, sehingga pembentukan mikropartikel dengan minyak zaitun tergolong cukup baik (Chuenbarn *et al.*, 2021).