

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sel CD4+ sehingga melemahkan imunitas tubuh terhadap infeksi oportunistik seperti tuberkulosis, infeksi jamur, infeksi bakteri, dan kanker (WHO, 2022). HIV menyerang sekitar 37,9 juta orang secara global dan terdapat 640.443 orang Indonesia yang terjangkit penyakit tersebut. Sedangkan, kasus kematian akibat HIV AIDS di dunia pada tahun 2020 mencapai 580.000, dan 19% di antaranya disebabkan oleh MK (UNAIDS, 2020). National Library of Medicine (NLM) melaporkan bahwa sekitar 85% penderita MK juga merupakan penderita HIV (Ruschel dan Thapa, 2023). MK adalah peradangan otak yang disebabkan oleh jamur *Cryptococcus neoformans*, biasanya muncul pada pasien dengan sistem imun lemah, termasuk pasien HIV. Diperkirakan MK mempengaruhi hampir 223.100 orang setiap tahunnya dan menyebabkan 181.000 kematian (Chen dan Inbaraj, 2019). Amphotericin B (AmB) merupakan obat lini pertama dalam terapi MK yang diberikan melalui injeksi. Namun, riset yang dilakukan oleh Jarvis et al., (2022) membuktikan kekurangan sediaan injeksi, salah satunya yaitu memberikan efek samping sistemik. Riset ini menunjukkan bahwa pemberian AmB secara intravena pada 844 pasien HIV dengan MK memberikan efek toksik yaitu anemia, gangguan ginjal, dan kelainan elektrolit (Tenforde et al., 2020). Selain itu, juga telah dilakukan riset pengembangan formula nanokristal AmB melalui rute per oral untuk meminimalkan efek toksik dari sediaan intravena AmB. Namun, setelah dilakukan pengujian penetrasi ke otak, AmB tidak terdeteksi di dalam monosit yang menginfiltrasi otak, dan memiliki penetrasi yang buruk dalam menembus BBB (Petraitis et al., 2019). Aturan kelima Lipinski menjelaskan peningkatan sifat obat untuk potensi bioavailabilitas oral melalui difusi pasif melalui membran sel yang diterapkan pada AmB dengan hasil yang dapat diprediksi. AmB tidak memenuhi 3 dari 4 aturan Lipinski. AmB memiliki



nor ikatan hidrogen, lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen, dan lebih dari 500 Da. Oleh karena itu, setelah pemberian oral, AmB diserap secara pasif melalui mukosa gastrointestinal, terbukti adanya bioavailabilitas AmB oral sebesar 0,2 0,9%. Selain iniawi AmB yang disebutkan di atas, terdapat kendala 3 signifikan

yang harus diatasi ketika mengembangkan formulasi AmB oral (Cuddihy et al., 2019). Oleh karena itu, riset ini memberikan alternatif jalur penghantaran *nose-to-brain* yang lebih optimal, aman, dan langsung ke otak. Pada rongga hidung terdapat saraf trigeminal dan olfaktori yang merupakan satu-satunya penghubung antara otak dan lingkungan, sehingga obat dapat langsung masuk ke otak melalui BBB (Alabsi et al., 2022). Riset yang telah dikembangkan sebelumnya menggunakan formula AmB dalam sistem nanoliposom melalui sistem pengiriman *nose-to-brain*. Namun, nanoliposom memiliki kelemahan yaitu tidak stabil karena membran bilayernya yang mudah rapuh (Chen dan Inbaraj, 2019). Oleh karena itu, pada riset ini AmB dikembangkan dalam bentuk NE yang lebih optimal. NE merupakan sekelompok partikel terdispersi yang mempunyai diameter tetesan 50 - 1000 nm dan rata-rata tetesan 100 - 500 nm, di mana inti partikelnya masing-masing adalah air atau minyak. NE mempunyai beberapa keunggulan yaitu mempunyai energi bebas dan luas permukaan yang lebih besar dibandingkan dengan makroemulsi sehingga NE dapat menjadi sistem transportasi yang efektif. NE sangat baik digunakan karena tidak menunjukkan masalah pada flokulasi, creaming, koalesensi, dan sedimentasi. Selain itu, NE tidak menyebabkan iritasi dan tidak beracun, sehingga mudah diaplikasikan pada selaput lendir. NE juga tidak merusak sel sehingga baik untuk tujuan terapeutik (Sharma, 2021). NE memiliki sistem yang stabil dan dapat meningkatkan permeabilitas AmB serta memberikan pelepasan obat secara terus menerus. Namun, NE memiliki sifat cair sehingga tidak dapat menghindari pembersihan hidung. Untuk menghindari sistem pembersihan hidung, riset ini menggabungkan NE dengan TG. TG merupakan sediaan yang berbentuk cair pada suhu kamar dan akan berubah menjadi gel seiring dengan kenaikan suhu. TG dapat meningkatkan waktu tinggal obat sehingga terapi sangat efektif sebagai solusi alternatif mengatasi defisiensi AmB (Verekar et al., 2020). Polimer sebagai bahan pembentuk gel dalam pembuatan TG yang paling umum digunakan adalah poloxamer 407 dan poloxamer 188. Poloxamer yang menggunakan polipropilen oksida dan polietilen oksida, telah dipelajari secara sistem penghantaran obat dan telah menunjukkan hasil yang baik berkaitan sifat biofarmasi, farmakodinamik, dan farmakokinetik obat poloxamer 407 merupakan eksipien yang paling ideal dalam produksi arena sensitif terhadap panas. Sedangkan, poloxamer 188 bahan yang ditambahkan untuk mengontrol suhu gelasi. TG yang



merupakan pembawa zat aktif akan menjamin pelepasan zat aktif secara terus menerus sehingga ketika masuk ke dalam tubuh, obat akan berdifusi keluar dari gel ke ruang sekitarnya (Ruan et al., 2022). Riset ini merupakan riset pertama yang memformulasikan AmB dalam bentuk NE yang diinkorporasi ke dalam TG yang diberikan melalui rute *nose-to-brain* dan diharapkan dapat menjadi inovasi dan bentuk kontribusi untuk mengakhiri fenomena MK.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana mengembangkan formulasi NE-TG-AmB yang mampu meningkatkan permeabilitas AmB?
2. Bagaimana menginkorporasi NE-AmB ke dalam *thermosensitive gel* yang mampu menjaga degradasi AmB dari pembersihan hidung?
3. Bagaimana profil pelepasan dan permeasi NE-AmB dalam *thermosensitive gel* serta bagaimana menghubungkannya dengan potensi AmB sebagai terapi MK pada penderita HIV?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas formulasi nanoemulsi dalam sediaan obat AmB berupa gel termosensitif serta profil *in vivo* dari formulasi NE-TG-AmB

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Untuk mengetahui cara mengembangkan formulasi NE-AmB yang mampu meningkatkan permeabilitas AmB.
- 2) Untuk mengetahui cara menginkorporasi NE-AmB ke dalam *thermosensitive gel* yang mampu menjaga degradasi AmB dari pembersihan hidung.
- 3) Untuk mengetahui profil pelepasan dan permeasi NE-AmB dalam *thermosensitive gel* serta bagaimana menghubungkannya dengan potensi AmB sebagai terapi MK pada penderita HIV.



tian

Klinis

otakan inovasi NE-AmB dalam *thermosensitive gel* melalui sistem antaran *nose-to-brain* sebagai alternatif terapi MK yang lebih l dibandingkan terapi konvensional.

2. Mengembangkan formulasi obat yang dapat meningkatkan bioavailabilitas, aman dan nyaman digunakan.

1.4.2 Manfaat Akademis

Memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi dalam bidang kesehatan, terutama untuk pengobatan terapi MK pada penderita HIV.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Meningitis Kriptokokus

Meningitis kriptokokus (MK) adalah radang selaput otak dan sum-sum tulang belakang (*meninges*) akibat infeksi jamur *Cryptococcus neoformans*. Jamur ini menyerang sistem saraf pusat (SSP) terutama pada penderita HIV (Wijaya, 2021). Penyakit ini merupakan salah satu penyebab kematian pada penderita HIV. MK biasa ditemukan pada pasien HIV ketika sel CD4+ < 100 cells/ul. Gejala yang dapat diamati pada penderita MK adalah sakit kepala hebat dalam beberapa minggu, kekakuan leher, dan gejala neurologis seperti perubahan status mental (Paramitha & Ritarwan, 2022).

2.2 Amphotericin B

Amphotericin B (AmB) merupakan antijamur polyene makrolide yang diproduksi oleh *Streptomyces nodusus* dan dianggap sebagai gold standard yang efektif (Cavassin et al., 2021). Mekanisme kerja AmB adalah mengikat ergosterol ke membran sel jamur, kemudian membentuk saluran ion yang menyebabkan hilangnya proton dan kation monovalent sehingga terjadi depolarisasi. AmB juga mampu membuat kerusakan oksidatif pada sel dengan pembentukan radikal bebas yang kemudian meningkatkan permeabilitas membran. Selain itu, AmB memiliki efek stimulasi pada sel fagositik yang dapat membantu pembersihan infeksi jamur (Noor & Preuss, 2022).

2.3 Nanoemulsi

Nanoemulsi (NE) adalah dispersi minyak dalam air (M/A) atau air dalam minyak (A/M) dari dua cairan yang tidak bercampur dan distabilkan menggunakan surfaktan tertentu. NE memiliki tetesan berukuran kecil serta stabilitas fisik jangka panjang. Sistem ini dapat mengatasi permasalahan kelarutan obat seperti oksidasi, pH, hidrolisis, dan degradasi enzimatik pada mukosa. Hal ini dapat meningkatkan efek terapi obat dan dapat meminimalkan efek samping dan toksisitas (Benfaroni et al., 2019).

2.4 Thermosensitive Gel

Thermosensitive gel merupakan sistem pembentukan gel *in situ* di mana sistem obatnya berbentuk larutan sebelum dilakukan pemberian ke dalam organ yang mengalami gelasi *in situ* setelah di administrasikan karena perubahan temperatur dan membentuk gel akibat adanya stimulus. Sistem ini akan melepaskan obat dalam kondisi berkelanjutan dan efektif (Sudhakar & Khan, 2019 ; Mohanty et al, 2018).



2.5 Intranasal

Intranasal (IN) adalah rute pemberian yang bertujuan untuk mencapai kadar obat yang tinggi di otak melalui saraf penciuman, saraf trigeminal, atau secara tidak langsung melalui sirkulasi sistemik. IN bersifat noninvasif dan lebih efektif daripada rute pemberian intravena dan oral karena mampu menghindari degradasi obat di saluran pencernaan dan *first-past effect* pada hati serta meminimalkan toksisitas (Formica *et al.*, 2022).

