

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Human immunodeficiency virus (HIV) masih menjadi tantangan besar dalam bidang kesehatan global. Berdasarkan data World Health Organization (WHO, 2023), terdapat sekitar 39 juta orang yang hidup dengan HIV, dan 20,5 juta di antaranya adalah wanita. Di Indonesia, data UNAIDS (2024) melaporkan sebanyak 570.000 kasus HIV baru, dengan 31,57% di antaranya terjadi pada wanita hamil atau wanita yang berisiko hamil dengan HIV. Salah satu jalur utama penularannya adalah *mother to child transmission* (MTCT), yaitu penularan HIV dari ibu ke bayi selama masa kehamilan, proses persalinan, atau menyusui. Pada tahun 2022, sekitar 90% kasus baru HIV pada bayi disebabkan oleh MTCT. Meski demikian, risiko penularan ini dapat ditekan hingga <2% melalui pemberian terapi antiretroviral (ARV) yang tepat dan berkelanjutan (Danarko dkk., 2024).

Salah satu terapi ARV lini pertama yang digunakan dalam pencegahan MTCT adalah Dolutegravir (DTG), obat golongan *integrase strand transfer inhibitor* (INSTI) yang bekerja dengan menghambat integrasi DNA virus ke dalam DNA sel inang (Loosli dkk., 2025). Namun, penggunaan DTG dalam bentuk tablet konvensional masih memiliki risiko toksisitas pada janin, seperti cacat tabung saraf, keguguran, atau kematian janin. Hal ini disebabkan karena DTG yang seharusnya terdistribusi pada plasenta untuk memberikan efek protektif, justru mampu menembus janin dan terakumulasi dalam jaringan janin, sehingga meningkatkan potensi efek toksik bila digunakan jangka panjang (Cervený dkk., 2021). Maka dari itu, dibutuhkan sistem penghantaran obat yang mampu menghantarkan DTG ke plasenta tanpa menembus ke janin, sehingga lebih efektif dalam pencegahan MTCT yang aman bagi janin.

Beberapa pengembangan penghantaran obat menuju plasenta telah dikembangkan, misalnya penggunaan nanopartikel yang dikombinasikan dengan protein plasma albumin untuk meningkatkan akumulasi obat pada plasenta (Ali dkk., 2021). Namun, sistem tersebut memiliki keterbatasan karena ikatan non-kovalen antara obat dan albumin bersifat lemah, menyebabkan nanopartikel mudah terdisintegrasi dan obat kembali dalam bentuk bebas, sehingga meningkatkan risiko transfer obat ke janin. Oleh karena itu, diperlukan sistem penghantaran yang lebih stabil dan mampu

mengontrol pelepasan obat untuk meminimalkan paparan pada janin, salah satunya melalui sistem *micelle polymeric* (MP).

Micelle polymeric merupakan sistem penghantaran obat berukuran nanometer dengan struktur inti hidrofobik dan lapisan luar hidrofilik yang berfungsi mengontrol pelepasan obat secara bertahap. Sistem ini memiliki *critical micelle concentration* (CMC) yang rendah, sehingga tetap stabil bahkan pada kadar obat yang rendah di plasma serta mencegah disintegrasi yang berpotensi menyebabkan transfer obat ke janin (Thirugnanasambandham dkk., 2023). Untuk mendukung efektivitas penghantaran, rute pemberian intravaginal dipilih karena memiliki permeabilitas tinggi dan memanfaatkan mekanisme *uterine first-pass effect*, yang memungkinkan penghantaran obat yang lebih optimal menuju plasenta (Ward dkk., 2022).

Pada riset ini, sistem MP-DTG dikembangkan dalam bentuk *thermosensitive in situ vaginal gel* (TIVG). Berbeda dengan gel konvensional berbasis air yang mudah terbilas oleh cairan vagina, TIVG memiliki sifat termoresponsif yang memungkinkan peningkatan viskositas dan pembentukan gel pada suhu tubuh. Hal ini memperpanjang waktu retensi obat dan meningkatkan efisiensi penghantaran DTG ke plasenta (Permana dkk., 2021). Oleh karena itu, riset ini menjadi pengembangan pertama yang mengombinasikan sistem MP dengan TIVG sebagai strategi penghantaran DTG yang lebih aman untuk pencegahan MTCT yang aman bagi janin. Diharapkan inovasi ini dapat berkontribusi dalam menurunkan angka penularan HIV dari ibu ke anak serta mendukung peningkatan kesehatan masyarakat sesuai **tema Program Kreativitas Mahasiswa bidang kesehatan dan gizi masyarakat**.

1.2 Tujuan Riset

1. Memperoleh formula MP-DTG-TIVG yang memiliki karakteristik fisikokimia yang baik.
2. Memperoleh profil permeasi dan pelepasan dari sediaan MP-DTG-TIVG.
3. Memperoleh hubungan antara profil permeasi dan farmakokinetika MP-DTG-TIVG dengan efektivitas serta keamanan dalam mencegah MTCT.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Human immunodeficiency virus (HIV)*

HIV adalah penyakit menular yang disebabkan oleh retrovirus golongan RNA yang menyerang sistem imun manusia. Tubuh yang terserang HIV akan lebih rentan terhadap berbagai infeksi karena sistem imun tubuh yang melemah (Danarko dkk., 2024).

2.2 *Dolutegravir (DTG)*

Dolutegravir adalah terapi ARV lini pertama kelas INSTI yang digunakan dalam pengobatan HIV. DTG bekerja dengan cara menghambat aktivitas integrase virus HIV dan DTG memiliki efektivitas yang tinggi dengan toleransi yang baik (Furtado dkk., 2022; Loosli dkk., 2025)

2.3 *Micelle polymeric (MP)*

MP adalah molekul polimer yang mempunyai struktur inti bersifat hidrofobik untuk menjerap dan mengatur pelepasan obat sedangkan pada struktur permukaannya bersifat hidrofilik yang berperan dalam meningkatkan stabilitas dan melindungi obat dari degradasi sistemik (Perumal dkk., 2022; Jin dkk., 2024).

2.4 *Thermosensitive in situ vaginal gel (TIVG)*

TIVG merupakan gel in situ yang sensitif pada permukaan suhu. Sistem gel ini berwujud larutan pada kondisi suhu ruang (25°C) dan berubah wujud menjadi gel saat diaplikasikan pada vagina dengan suhu tubuh (37°C) serta dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Enggi dkk., 2021).

BAB 3. METODE RISET

Riset bersifat eksperimental yang dilaksanakan secara eksperimental dari bulan Juli-Oktober di Laboratorium Farmasetika, Laboratorium Biofarmasi, dan Laboratorium Mikrobiologi Universitas Hasanuddin. Riset ini telah memperoleh izin etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (**Lampiran 2.2**). Uji karakterisasi sampel menggunakan *particle size analyzer* (PSA), *x-ray diffraction* (XRD), *fourier transform infra-red* (FTIR), dan *scanning electron microscope* (SEM) dilakukan oleh pihak ketiga yaitu, di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam dan Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Hasanuddin serta Fakultas Teknik Universitas Muslim Indonesia.

3.1 *Pengembangan dan Validasi Metode Analisis*

Metode analisis dengan spektrofotometer *Ultraviolet-Visible* (UV-Vis) (HALO XB-10, Dynamica, Australia) divalidasi untuk melakukan

kuantifikasi DTG pada berbagai matriks, yaitu metanol, media *Simulated Vaginal Fluid* (SVF) + *polyethylene glycol* (PEG) 6000 10%, jaringan janin, jaringan plasenta, dan plasma. Proses validasi dilakukan berdasarkan pedoman dari International Council for Harmonization (ICH, 2022).

3.2 Formulasi MP-DTG

Formula MP-DTG disiapkan menggunakan metode *thin-film hydration*. Seluruh bahan dilarutkan sesuai konsentrasi yang ditetapkan, kemudian dibentuk menjadi lapisan tipis dan dikeringkan untuk menguapkan sisa pelarut. Variasi konsentrasi poloxamer 407 dilakukan untuk memperoleh formula MP-DTG yang paling optimal (Jannah dkk., 2025).

Tabel 1. Formula MP-DTG

Komposisi	Komposisi (%b/v)				
	MP-1	MP-2	MP-3	MP-4	MP-5
Poloxamer 407	1	3	5	7	9
Dolutegravir	15				
Aseton	Dicukupkan hingga 100				

3.3 Karakterisasi MP-DTG

Karakterisasi MP-DTG dilakukan melalui beberapa analisis, yaitu struktur kristalin menggunakan XRD, ukuran partikel dengan PSA, serta morfologi nanopartikel dengan SEM. Nilai efisiensi penyerapan (EE) dan pemuatan obat (DL) dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis, sedangkan interaksi antar komponen kimia dievaluasi dengan FTIR pada rentang bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} (Sriveni dkk., 2021).

3.4 Uji Pelepasan Secara *In Vitro*

Uji pelepasan DTG dari MP-DTG dilakukan menggunakan *membrane dialysis* dalam media SVF + PEG 6000 10%. Formula MP-DTG terbaik dibandingkan dengan DTG murni sebagai kontrol dengan memasukkan sampel dalam 100 ml media SVF + PEG 6000 10% pada suhu 37°C dan diaduk dengan *orbital shaker* (*Orbital Shaker* OS-752, Optima, China) kecepatan 100 rpm. Media diambil pada waktu tertentu dan dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 268 nm (Enggi dkk., 2021).

3.5 Formulasi MP-DTG-TIVG

Formulasi MP-DTG-TIVG dibuat dengan metode pencampuran dingin dengan poloxamer 407 sebagai polimer utama dan HPMC sebagai basis gel dan agen mukoadhesif yang dilarutkan dalam air dingin (Permana

dkk., 2021).

Tabel 2. Formula MP-DTG-TIVG

Komposisi	Komposisi (%b/b)				
	TIVG-1	TIVG-2	TIVG-3	TIVG-4	TIVG-5
HPMC	-	0,25	0,5	0,75	1
Poloxamer 407	15				
MP-DTG	1				
<i>Aquadest</i>	Dicukupkan hingga 100				

3.6 Karakterisasi MP-DTG-TIVG

Karakterisasi MP-DTG-TIVG bertujuan untuk mengevaluasi sifat fisikokimia sediaan gel, meliputi viskositas, suhu gelasi, pH yang sesuai dengan lingkungan fisiologis vagina, daya sebar, serta uji kekuatan mukoadhesif (Permana dkk., 2021).

3.7 Uji Penghambatan *Lactobacillus* sp.

Uji penghambatan *Lactobacillus* sp. dilakukan menggunakan metode sumuran pada gel *blank* dan formula terbaik MP-DTG-TIVG. Sediaan dimasukkan ke dalam sumur pada media yang telah diinokulasi *Lactobacillus acidophilus*, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Aktivitas antimikroba ditandai dengan terbentuknya zona bening di sekitar sumur (Enggi dkk., 2021).

3.8 Uji Permeasi Secara *Ex Vivo*

Uji permeasi *ex vivo* dilakukan menggunakan sel difusi Franz dengan mukosa vagina babi. Kompartemen reseptor berisi media SVF + PEG 6000 10% yang diaduk dengan *magnetic bar* kecepatan 100 rpm pada suhu 37 ± 1°C. Kompartemen donor diisi dengan MP-DTG-TIVG dan DTG-TIVG sebagai kontrol. Sampel dicuplik 1 ml dari kompartemen reseptor pada waktu tertentu dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Enggi dkk., 2021).

3.9 Uji Farmakokinetika Secara *In Vivo*

Uji farmakokinetika dilakukan untuk membandingkan pemberian DTG secara oral dan intravaginal. Sediaan oral dibuat dengan melarutkan DTG dalam *sodium carboxy methylcellulose* (NaCMC), sedangkan MP-DTG-TIVG dan DTG-TIVG diberikan melalui rute intravaginal sebagai kontrol. Jaringan janin, jaringan plasenta, dan plasma dikumpulkan pada waktu tertentu dengan memperhatikan kode etik hewan coba. Sampel

kemudian diekstraksi dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 512 nm (Ikumi dkk., 2022).

3.10 Uji Hemolisis

Uji hemolisis dilakukan dengan mencampurkan formula terbaik MP-DTG-TIVG dengan suspensi eritrosit tikus Wistar betina, kemudian diinkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C, kemudian disentrifugasi dan supernatannya dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Samma dkk., 2024).

3.11 Uji Potensi Iritasi *Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane* (HET-CAM) Secara *Ex Vivo*

Uji potensi iritasi *ex vivo* dilakukan menggunakan metode HET-CAM pada telur fertil, dengan *sodium chloride* (NaCl) 0,9% sebagai kontrol negatif dan *sodium hydroxide* (NaOH) 0,1 M sebagai kontrol positif. Tanda-tanda iritasi seperti lisis, perdarahan, dan koagulasi diamati selama 5 menit setelah pemberian 0,3 ml formula uji (Smail, 2024).

3.12 Pengolahan Data

Data penelitian diolah menggunakan Microsoft Excel® 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) dan dianalisis dengan IBM SPSS® Statistics 26.0 (IBM Corp., New York, USA). Jenis uji statistik disesuaikan dengan jumlah kelompok serta distribusi data, dengan tingkat signifikansi ditetapkan pada $p \leq 0,05$. Seluruh hasil kemudian divisualisasikan dalam bentuk grafik menggunakan GraphPad® Prism 10 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).