

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetic kidney disease (DKD) merupakan komplikasi berbahaya dari penyakit diabetes melitus (DM). Secara klinis, DKD merupakan manifestasi spesifik dari penyakit ginjal kronis (CKD) yang disebabkan oleh gangguan metabolik akibat kadar glukosa darah tinggi (≥ 200 mg/dL) dalam jangka panjang. Kerusakan ginjal dapat disebabkan oleh kondisi stres oksidatif akibat penumpukan *reactive oxygen species* (ROS) di ginjal (KDIGO Diabetes Work Group, 2022). Hal ini ditandai dengan laju filtrasi glomerulus (eGFR) yang rendah (< 60 mL/menit/1,73 m²) dan ekskresi albumin pada urin (rasio albumin-kreatinin ≥ 30 mg/g) (Hoogeveen, 2022). Secara global, DM menyerang sekitar 588 juta orang (International Diabetes Federation, 2025), dan 30–40% diantaranya berkembang menjadi DKD (Bonnet dkk., 2024). Selain itu, setiap tahunnya DKD berkontribusi terhadap 35% kasus gagal ginjal stadium akhir dan lebih dari 570.000 kematian di seluruh dunia (Fenta dkk., 2023; Bonnet dkk., 2024). Oleh karena itu, DKD berkontribusi dalam tingkat morbiditas, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan biaya perawatan kesehatan yang menjadi beban ekonomi pasien (Fenta dkk., 2023).

Saat ini, strategi utama terapi DKD adalah dengan mengontrol kadar gula dan tekanan darah. Obat antidiabetes golongan *sodium glucose cotransporter 2 inhibitor* (SGLT2i), yaitu Canagliflozin (CFZ) menjadi lini terapi utama yang menjanjikan untuk DKD (KDIGO Diabetes Work Group, 2022). Obat ini tersedia dalam bentuk tablet oral yang bekerja dengan menghambat penyerapan kembali natrium dan glukosa melalui SGLT2 pada tubulus ginjal sehingga meningkatkan ekskresi keduanya melalui urin (Singh, D. dkk., 2021). Namun, CFZ memiliki kelarutan (46,4 μ g/mL) dan permeabilitas (logP 3,44) yang rendah, serta ikatan protein plasma (98,3%-99,2%) yang tinggi menyebabkan penyerapan yang rendah di saluran cerna dan hanya 1,7-0,8% yang terdistribusi bebas ke ginjal (Lotfy dkk., 2022; Yadav dan Maiti, 2024). Kedua hal ini berpotensi dalam menurunkan ketersediaan dan efektivitas terapi dari CFZ. Selain itu, terapi CFZ tunggal belum efektif untuk mengatasi akumulasi ROS dalam DKD (Wang dan Zhang, 2024).

Pengembangan sistem penghantaran obat telah dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi CFZ. Pada tahun 2021, Singh, D. dkk. berhasil mengembangkan mikroemulsi CFZ oral yang mampu meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat hingga 70,63% (Singh, D. dkk., 2021). Namun, sistem ini tetap perlu menghadapi metabolisme lintas pertama di hati dan efluks aktif P-glikoprotein (rasio efluks > 2) yang berdampak pada rendahnya ketersediaan CFZ (Singh, D. dkk., 2021). Upaya lain pada tahun 2022 dilakukan oleh Lotfy dkk. dengan mengembangkan gel *transdermal* yang meningkatkan permeabilitas CFZ (54,85%) dan menghasilkan penurunan kadar glukosa darah 44% melebihi rute oral (Lotfy dkk., 2022). Akan tetapi, sistem gel ini juga memiliki kekurangan berupa durasi permeasi yang lambat (1,7 jam) berpotensi mengurangi kenyamanan dan kepatuhan pasien, serta risiko rentan terbilas, sehingga berpotensi menurunkan

efektivitas penghantaran (Lotfy dkk., 2022). Lebih lanjut, kedua sistem tersebut belum mampu mengatasi akumulasi ROS pada DKD (Wang dan Zhang, 2024).

Akumulasi ROS pada kerusakan ginjal berpotensi diatasi oleh agen antioksidan (*free radical scavenger*) berupa *zinc oxide nanoparticles* (ZnONP) (Shoaib dkk., 2024). Penghantaran CFZ melalui sistem NP tersebut menjadi solusi yang menjanjikan terhadap akumulasi ROS. Pelapisan ZnONP dengan polietilen glikol (PEG) berpotensi dalam meningkatkan stabilitas dan biokompatibilitas sekaligus mengatasi masalah ikatan protein plasma CFZ (Shoukani dkk., 2024; Yadav dan Maiti, 2024). Oleh karena itu, berdasarkan **tema program kreativitas mahasiswa (PKM) kesehatan dan gizi masyarakat**, riset ini mengembangkan sistem penghantaran CFZ berbasis ZnONP-PEG dalam *separable effervescent microprojection arrays* (SFERA) secara *transdermal* dan menghindari kendala penghantaran oral sehingga berpotensi meningkatkan ketersediaan obat (Luo dkk., 2025). Sistem ini terdiri dari jarum mikro yang mampu menembus lapisan kulit secara non-invasif tanpa rasa sakit (Luo dkk., 2025). SFERA memiliki lapisan *effervescent* yang menghasilkan gas karbon dioksida melalui reaksi asam-basa saat kontak dengan cairan interstisial kulit, memungkinkan penetrasi obat yang cepat dan mengurangi waktu kontak di kulit ($61 \pm 3,79$ detik) (Aziz dkk., 2025). Sehingga berpotensi dalam meningkatkan efektivitas terapi CFZ pada DKD.

1.2 Tujuan Riset

1. Untuk mengetahui komposisi formula CoSFERA yang memiliki karakteristik fisika-kimia yang baik.
2. Untuk mengetahui profil pelepasan, permeasi, dan farmakokinetika CFZ dari sistem penghantaran CoSFERA.
3. Untuk mengetahui hubungan profil pelepasan, permeasi, dan farmakokinetika CoSFERA secara *in vitro*, *ex vivo*, dan *preliminary in vivo* serta potensinya dalam efektivitas terapi DKD.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Diabetic Kidney Disease* (DKD)

DKD didefinisikan sebagai kondisi CKD pada pasien dengan DM akibat dari hiperglikemia kronis yang memicu terjadinya stres oksidatif melibatkan pembentukan *advanced glycation end products*, hipertrofi glomerulus, dan fibrosis atau kerusakan progresif struktur ginjal (KDIGO Diabetes Work Group, 2022). Faktor prognosis DKD umumnya didasarkan pada penurunan laju filtrasi glomerulus dan albuminuria. Upaya pencegahan DKD meliputi pola hidup sehat disertai kontrol tekanan dan gula darah serta kolesterol (Bonnet dkk., 2024).

2.2 Canagliflozin (CFZ)

CFZ merupakan obat antidiabetik oral yang telah disetujui oleh United State Food and Drug Administration untuk mencegah risiko penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal tahap akhir pada pasien DM dengan mengurangi reabsorpsi glukosa dan natrium oleh SGLT2 di tubulus ginjal dan meningkatkan ekskresinya melalui urin (Lotfy dkk., 2022).

2.3 *Zinc Oxide Nanoparticle (ZnONP)*

ZnONP merupakan oksida logam dengan kemampuan antioksidan dan aktivitas antidiabetik, bekerja secara sinergis dalam terapi DKD. ZnONP berperan melalui transfer elektron, bertindak sebagai kofaktor metallothionein, meningkatkan antioksidan alami tubuh, serta menghambat NADPH oksidase untuk mengurangi pembentukan ROS (Singh, T. A. dkk., 2021).

2.4 *Separable Effervescent Microprojection Arrays (SFERA)*

Sistem penghantaran *transdermal* ini terdiri atas lapisan jarum mikro dan lapisan *effervescent* yang dapat memisah. Mekanisme pemisahan tersebut diawali dengan reaksi asam-basa antara lapisan *effervescent* dan cairan interstisial kulit yang membentuk gelembung karbon dioksida. Selanjutnya SFERA akan melepaskan lapisan jarum dan meningkatkan permeasi obat (Aziz dkk., 2025).