

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lymphadenitis tuberculosis (LTB) merupakan bentuk tuberkulosis ekstrapulmoner yang menginfeksi kelenjar getah bening dan dilaporkan sebagai kasus tertinggi mencapai 35–40%. Infeksi ditandai oleh pembentukan granuloma yang berkembang biak dan menyebar ke kelenjar getah bening. Akibatnya, cairan dari fokus infeksi primer dapat bermigrasi ke sistem limfatik leher (Sakhuja dkk., 2022). Pada tahun 2023, tercatat sebanyak 8,16 juta kasus TB di seluruh dunia yang diprediksikan meningkat pada tahun 2035 menyentuh 13,06 juta, di antaranya 1,24 juta kasus merupakan LTB (Gopalaswamy dkk., 2021; WHO, 2024).

Saat ini, terapi lini pertama LTB masih mengikuti regimen TB paru, yaitu menggunakan obat anti-tuberkulosis (OAT) salah satunya rifampisin (RIF). Mekanisme kerja RIF adalah menghambat enzim RNA polimerase yang berperan penting dalam proses replikasi serta sintesis protein *Mycobacterium tuberculosis* (Bobbá dan Khader, 2024). Namun, RIF memiliki kelarutan yang rendah dengan nilai koefisien partisi 1,09 sehingga bioavailabilitas menurun dan efektivitas terapi menurun (Naz dkk., 2022). Dampaknya meningkatkan kegagalan pengobatan TB dalam satu dekade terakhir yakni pada kisaran 50-55% (Laili dkk., 2024).

Peningkatan efektivitas terapi dapat melalui sistem penghantaran inovatif yang meningkatkan bioavailabilitas dan akumulasi obat pada target kerja. Salah satunya adalah *dissolving microneedle* (DMN) intradermal berupa jarum mikron yang larut setelah penetrasi, efektif melewati stratum korneum, dan penyembuhan pasca pengaplikasian lebih cepat dibandingkan injeksi konvensional (Maulida dkk., 2022). Riset sebelumnya mengembangkan *microneedle* berbasis liposom dengan ukuran partikel 200–400 nm yang tidak dapat melewati kelenjar getah bening (Anjani dkk., 2023). Untuk mengatasi keterbatasan ini, digunakan *nanostructured lipid carrier* (NLC) yang mampu menghasilkan partikel <200 nm sehingga memungkinkan migrasi ke pembuluh limfatik, mencapai drainase limfatik, serta melepaskan obat secara terkontrol (Ma dkk., 2022; Cai dkk., 2024).

Penambahan asam hialuronat (HA) berfungsi memaksimalkan akumulasi rifampisin di kelenjar getah bening. HA memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor CD44 pada permukaan makrofag, sehingga mengurangi distribusi obat ke jaringan non-target, menekan efek samping sistemik serta meningkatkan keamanan terapi (Cirillo, 2023). Ikatan ini mampu meningkatkan aktivitas antimikroba dengan memperkuat pembunuhan *M. tuberculosis* di dalam makrofag disertai peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , dan IL-12 (Singh dkk., 2022).

Riset ini menjadi yang pertama mengembangkan strategi terapi LTB melalui RIF-NLC/HA-DMN yang bertujuan meningkatkan bioavailabilitas dan efektivitas obat di area yang terinfeksi. Mengangkat **tema kedua Program Kreativitas Mahasiswa yaitu kesehatan dan gizi masyarakat**, riset diharapkan dapat memperbaiki efektivitas terapi LTB, dan meningkatkan kualitas hidup masyarakat, khususnya di Indonesia.

1.2 Tujuan Riset

1. Memperoleh formulasi RIF-NLC/HA-DMN yang stabil secara fisika-kimia.
2. Memperoleh profil pelepasan, permeasi dan profil farmakokinetika RIF-NLC/HA-DMN.
3. Memperoleh hubungan profil pelepasan, permeasi dan profil farmakokinetika dari RIF-NLC/HA-DMN dalam potensinya meningkatkan efektivitas terapi pada LTB.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Limfadenitis Tuberkulosis (LTB)

Limfadenitis tuberkulosis adalah salah satu bentuk tuberkulosis ekstraparu yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada jaringan limfatik. Kondisi ini umumnya ditandai dengan pembesaran kelenjar getah bening yang dapat berkembang dalam 1–2 bulan. Pada pemeriksaan fisik, pembengkakan terasa keras, tidak nyeri saat ditekan, dan dapat tampak kemerahan (Hamzah dkk., 2024).

2.2 Rifampisin (RIF)

Rifampisin merupakan antibiotik lini pertama yang digunakan dalam terapi kombinasi *multidrug* sebagai standar pengobatan tuberkulosis. Mekanisme kerjanya adalah dengan berikatan pada inti enzim DNA-dependent RNA polymerase multi-subunit, sehingga menghambat proses perpanjangan transkrip RNA. Secara spesifik, RIF berinteraksi dengan kantung pengikatan pada subunit rpoB RNA polimerase. Resistensi terhadap rifampisin biasanya terjadi akibat mutasi pada bagian rpoB tersebut (Bobba dan Khader, 2024).

2.3 Nanostructured Lipid Carrier-Hyaluronic Acid (NLC/HA)

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) merupakan sistem penghantaran obat berbasis lipid yang dirancang untuk mengatasi kelemahan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN), seperti pembentukan inti kristalin dan pelepasan obat yang kurang stabil. Kombinasi NLC dengan asam hialuronat bertujuan meningkatkan akumulasi obat serta memastikan distribusi yang lebih terarah ke lokasi target (Ma dkk., 2022).

2.4 Dissolving Microneedle (DMN)

Dissolving Microneedle adalah teknologi penghantaran obat menggunakan jarum mikroskopis yang terbuat dari polimer larut kulit sehingga sepenuhnya terurai tanpa meninggalkan sisa jarum. Metode ini memiliki sifat *biodegradable*, biokompatibel, tidak menimbulkan rasa nyeri, serta mampu menembus lapisan stratum korneum. Obat yang diberikan melalui DMN dapat menggunakan dosis rendah, memiliki stabilitas penyimpanan lebih dari 30 hari pada suhu ruang, serta lebih efektif dibandingkan jarum konvensional (Maulida dkk., 2022).

BAB 3. METODE RISET

Riset dilakukan secara eksperimental dari bulan Juli-Oktobre 2025 di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Biofarmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Adapun analisis karakterisasi menggunakan X-Ray