

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Cystic echinococcosis (CE) atau kista hidatid merupakan penyakit *zoonosis* yang disebabkan oleh larva cacing pita *Echinococcus granulosus*, yang ditularkan dari hewan ke manusia melalui jalur fekal-oral. Kista hidatid biasanya ditemukan di hati (75%) dan paru-paru (15%), sedikit ditemukan di organ ginjal, jantung, tulang, limpa, dan sistem saraf pusat (Alshoabi *et al.*, 2023). Di daerah endemik, penyakit ini mencapai lebih dari 50 per 100.000 orang setiap tahunnya dengan tingkat prevalensi yakni, 5-10%. (Santucci *et al.*, 2020). Albendazol (ABZ) merupakan obat benzimidazol karbamat yang diindikasikan untuk pengobatan infeksi helmintik sistemik seperti *echinococcosis* (penyakit hidatid) dengan kista hati dan paru-paru (Ochoa *et al.*, 2021). Pada pengobatan CE, ABZ harus dikonsumsi dalam dosis tinggi untuk waktu yang lama (Walker *et al.*, 2004). ABZ memiliki nilai bioavailabilitas oral yang rendah (5%), sukar larut dalam air sehingga penyerapannya pada saluran gastrointestinal cukup buruk (Ghanbarzadeh *et al.*, 2016), dan cepat mengalami *first-pass metabolism* di hati setelah pemberian oral (Ochoa *et al.*, 2021). Untuk meningkatkan kelarutan ABZ, Dong *et al.* (2014) mengembangkan dispersi padat ABZ berbasis polietilen glikol (PEG) untuk meningkatkan laju disolusi.

Untuk mengatasi nilai bioavailabilitas yang rendah dan *first-pass metabolism* setelah pemberian oral, Aziz *et al.* (2022) mengembangkan rute penghantaran secara transdermal dengan menggunakan teknologi *microneedle*. *Microneedle* merupakan salah satu sistem penghantaran obat secara transdermal yang terdiri atas jarum berukuran mikron. Sistem penghantaran ini akan menembus stratum korneum, menghantarkan obat ke lapisan kulit yang lebih dalam, tempat obat tersebut diserap langsung ke dalam sirkulasi sistemik (Larraneta *et al.*, 2015). Di antara jenis *microneedle* yang ada, *hydrogel-forming microneedles* (HFMs) merupakan sistem penghantaran obat yang aman karena tidak meninggalkan residu matriks, memiliki kapasitas muat yang paling tinggi dan dapat digunakan untuk penggunaan jangka panjang. Obat dapat dimuat langsung melalui reservoir terpisah yang terhubung dengan *hydrogel* (Hou *et al.*, 2023). HFMs merupakan tipe *microneedle* yang terbuat dari polimer yang dapat menyerap cairan interstitial kulit dan menghasilkan pembengkakan, membentuk massa *hydrogel* untuk mengatur pelepasan obat yang didasarkan pada kekuatan *crosslink* jaringan *hydrogel* (Japairai *et al.*, 2020).

HFMs dibuat melalui proses ikatan silang dari campuran polimer yang membentuk matriks hidrogel (Anjani *et al.*, 2021). Polivinilpirolidon (PVP) merupakan polimer sintesis, yang memiliki afinitas tinggi terhadap air dan sering digunakan dalam formulasi *hydrogel* untuk meningkatkan kemampuan *swelling* (Afriani & Budikania, 2020). Polivinil alkohol (PVA) merupakan polimer semi-kristalin hidrofilik, yang memiliki sifat biokompatibilitas yang baik sehingga dapat membentuk jaringan tiga dimensi yang stabil dengan kekuatan mekanik yang baik (Liang *et al.*, 2024). Kitosan merupakan

polimer alami yang bersifat biokompatibel dan *biodegradable* yang berperan dalam pembentukan jaringan *hydrogel* yang stabil serta profil pelepasan obat yang terkendali (Ye *et al.*, 2023). Glutaraldehid merupakan *crosslinker* dalam pembentukan *hydrogel* karena dapat berikatan secara kovalen dengan PVA dan kitosan, menghasilkan jaringan *hydrogel* yang lebih rapat sehingga meningkatkan kekuatan mekanik dan stabilitas *hydrogel*. Interaksi antarmolekul PVA, kitosan, dan glutaraldehid menghasilkan sifat mekanik yang baik (Pugar *et al.*, 2024).

Di antara polimer yang digunakan, PVP berperan penting dalam kemampuan *swelling hydrogel*. Beberapa penelitian sebelumnya telah menggunakan PVP dalam berbagai kombinasi polimer. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zhang *et al.* (2011) melaporkan bahwa kombinasi PVA 15% dan PVP 10% menghasilkan *hydrogel* dengan kemampuan *swelling* dan kekuatan mekanik yang optimal, sedangkan Rasool *et al.* (2019) serta Erizal *et al.* (2013) melaporkan bahwa peningkatan konsentrasi PVP dalam campuran kitosan-PVP dan karaginan-PVP pada konsentrasi 5-15% menyebabkan penurunan kemampuan *swelling hydrogel*. Namun, secara umum penelitian tersebut masih terbatas pada sistem polimer dua komponen dan belum mengombinasikan PVP, PVA, kitosan, dan glutaraldehid dalam satu matriks *hydrogel* yang sama. Oleh karena itu, telah dilakukan penelitian terkait formulasi HFMs dengan variasi konsentrasi PVP K-30 terhadap karakteristik fisik dan permeasi HFMs dari reservoir PEG.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka masalah yang dapat dirumuskan adalah:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP K-30 terhadap karakteristik HFMs?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP K-30 pada HFMs terhadap profil permeasi albendazol dari reservoir PEG?
3. Berapa konsentrasi PVP K-30 optimal dalam menghasilkan formula HFMs terbaik dari reservoir PEG albendazol?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVP K-30 terhadap karakteristik HFMs.
2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PVP K-30 pada HFMs terhadap profil permeasi albendazol dari reservoir PEG.
3. Mengetahui konsentrasi PVP K-30 optimal dalam menghasilkan formula HFMs terbaik dari reservoir PEG albendazol.

BAB II

METODE KERJA

II.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu alat-alat gelas (Pyrex[®]), deksikator, *magnetic stirrer*, *microneedles mould*, mikroskop (Olympus[®]), oven (Memmert[®]), pipet mikro (Dragonlab[®]), sel difusi Franz, sentrifugator (Oregon LC40S[®]), spektrofotometer UV-Vis (LabMed[®]), dan timbangan analitik (Sartorius[®]).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu albendazol, alkohol 96%, asam asetat, glutaraldehid, kitosan, metanol p.a, polisorbate 80, polivinil alkohol (PVA), polivinilpirolidon (PVP) K-30, Tablet Albendazol-PEG (koleksi A. D. Permana), tablet *phosphate buffer saline* (PBS), dan aquades.

II.2 Metode Kerja

II.2.1 Analisis dengan Spektrofotometer UV-Vis

II.2.1.1 Pembuatan Larutan Stok Albendazol

Larutan stok albendazol 1000 bpj dibuat dengan cara menimbang 10 mg albendazol, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 ml dan dicukupkan dengan metanol p.a hingga tanda batas, lalu dihomogenkan. Selanjutnya, dicuplik sebanyak 1 ml dari larutan stok albendazol 1000 bpj, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 ml dan dicukupkan dengan metanol p.a hingga diperoleh konsentrasi 100 bpj.

II.2.1.2 Pembuatan Larutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) pH 7,4

Larutan PBS pH 7,4 dibuat dengan melarutkan 1 tablet PBS ke dalam 100 ml aquadest.

II.2.1.3 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Panjang gelombang serapan maksimum ditentukan dengan cara diambil larutan stok albendazol 100 bpj sebanyak 1600 µl, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 ml dan dicukupkan dengan larutan PBS pH 7,4 dan polisorbate 80 2% hingga tanda batas, lalu dihomogenkan hingga diperoleh konsentrasi 32 bpj dan diukur serapannya pada rentang panjang gelombang 200-400 nm.

II.2.1.4 Pembuatan Kurva Baku Albendazol

Kurva baku albendazol dibuat dengan cara mencuplik sebanyak 50, 100, 200, 400, 800, dan 1600 µl larutan stok albendazol 100 bpj kemudian masing-masing dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 ml. Larutan tersebut kemudian dicukupkan dengan campuran PBS pH 7,4 dan polisorbate 80 sebanyak 2% hingga tanda batas

sehingga diperoleh konsentrasi 1 bpj, 2 bpj, 4 bpj, 8 bpj, 16 bpj, dan 32 bpj.

II.2.2 Formulasi dan Pengujian *Hydrogel-Forming Film*

II.2.2.1 Formulasi *Hydrogel-Forming Film*

Tabel 1. Rancangan formula *hydrogel-forming film*

Bahan	Fungsi	Formula (%b/b)		
		F1	F2	F3
PVP K-30	Polimer hidrofilik pembentuk <i>hydrogel</i>	11	12	13
PVA	Polimer pembentuk film & penguat mekanik	12	12	12
Kitosan	Polimer alami bioadhesif & <i>enhancer</i> permeasi	1	1	1
Glutaraldehid	<i>Crosslinker</i> kimia	0,1	0,1	0,1
Asam asetat 10%	Pelarut kitosan	19	19	19
Aquades	Pelarut PVP K-30 & PVA	56,9	55,9	54,9

Hydrogel-Forming Film dibuat berdasarkan komposisi yang tertera pada Tabel 1. Campuran polimer dibuat dengan cara mencampurkan PVA, PVP K-30, dan aquades lalu dipanaskan pada oven dengan suhu 80°C sambil diaduk hingga diperoleh larutan yang jernih. Campuran tersebut ditambahkan ke dalam kitosan yang telah dilarutkan dalam asam asetat 10%. Kemudian, ditambahkan glutaraldehid ke dalam campuran dan diaduk hingga homogen. Campuran tersebut kemudian disentrifugasi pada 3500 rpm selama 15 menit untuk menghilangkan gelembung udara. Selanjutnya, campuran dituangkan ke dalam cawan petri dan dikeringkan pada suhu ruang selama 48 jam (Donnelly, 2014).

II.2.2.2 Uji *Swelling Hydrogel-Forming Film*

Uji *swelling* dilakukan dengan menimbang *film hydrogel* kering dari masing-masing formula, kemudian direndam dalam larutan PBS pH 7,4 menggunakan cawan porselen. Setelah direndam dengan interval waktu menit ke 15 dan 30, serta jam ke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, dan 8, film hidrogel diambil dan dikeringkan untuk menghilangkan kelebihan PBS di permukaannya, lalu ditimbang, dan dihitung persentase *swelling*nya dengan menggunakan persamaan berikut (Anjani *et al.*, 2021) :

$$\% \text{ swelling} = \frac{m_t - m_0}{m_0} \times 100\%$$

m_t : bobot film setelah direndam pada waktu tertentu

m_0 : bobot film sebelum direndam

II.2.3 Pembuatan dan Uji Karakteristik *Hydrogel-Forming Microneedles* (HFMs)

II.2.3.1 Pembuatan *Hydrogel-Forming Microneedles* (HFMs)

Pembuatan HFMs dilakukan dengan menggunakan formula yang tertera pada Tabel 1. Sebanyak 0,5 g campuran dari masing-masing formula dituangkan ke dalam *microneedle mould*, lalu diendapkan dengan *centrifuge* pada kecepatan 4000 rpm selama 15 menit dan dikeringkan pada suhu ruang selama 48 jam (Anjani *et al.*, 2021).

II.2.3.2 Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi HFMs

Uji kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi dilakukan dengan cara mengukur persentase pengurangan tinggi pada HFMs sebelum dan sesudah pengukuran. Delapan lembar Parafilm® disusun dan HFMs diaplikasikan, kemudian diberikan tekanan sebanyak 32N selama 30 detik. Jumlah lubang yang dihasilkan pada Parafilm® dan pengurangan tinggi pada HFMs diamati dengan menggunakan mikroskop. Persentase pengurangan tinggi jarum dan jumlah lubang yang terbentuk dapat dihitung dengan menggunakan rumus berikut (Anjani *et al.*, 2021) :

$$\text{Pengurangan tinggi} = \frac{\text{tinggi sebelum kompresi} - \text{tinggi setelah kompresi}}{\text{tinggi sebelum kompresi}} \times 100\%$$

$$\text{Lubang di Parafilm}^{\circledR} = \frac{\text{jumlah lubang yang teramati}}{\text{jumlah lubang keseluruhan}} \times 100\%$$

II.2.3.3 Pembuatan Tablet Reservoir Albendazol-PEG

Tablet reservoir albendazol-PEG diperoleh dari koleksi Andi Dian Permana dengan formulasi yang tertera pada Tabel 2.

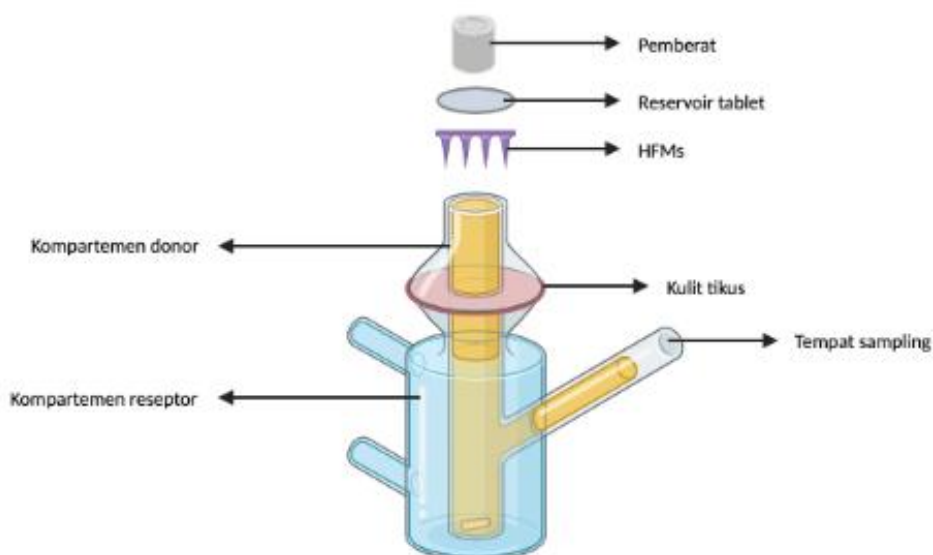
Tabel 2. Formula tablet reservoir albendazol-PEG

Bahan	Formula (%b/b)
Albendazol	50
PEG 400	25
PEG 6000	25

Formula reservoir dibuat dengan melarutkan albendazol dalam PEG 400, kemudian divortex selama 1 menit. PEG 6000 ditimbang dan didispersikan ke dalam campuran tersebut, kemudian dipanaskan dalam oven pada suhu 70°C selama 30 menit. Setelah melebur dan tercampur homogen, lalu dituangkan sebanyak 250 mg ke dalam cetakan silikon dan didinginkan pada suhu 20°C selama 15 menit.

II.2.3.4 Uji Permeasi *ex vivo*

Uji permeasi *ex vivo* dilakukan menggunakan sel difusi Franz dengan kulit tikus yang diletakkan pada kompartemen donor. HFMs diaplikasikan di atas kulit tikus dan diberikan beban 5 g. Media yang digunakan pada kompartemen reseptor adalah larutan PBS pH 7,4 + polisorbate 80 2%. Pengujian dilakukan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm pada suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Media pada kompartemen reseptor diisi sebanyak 13 ml dan dicuplik sebanyak 1 ml pada menit ke 15 dan 30, serta jam ke 1, 2, 3, 4, 6, 7, dan ke-8. Setiap media yang dicuplik, segera ditambahkan larutan media yang sama untuk mengganti volume yang dicuplik. Absorbansi yang diperoleh kemudian diencerkan sebanyak 3 kali, dikarenakan absorbansi yang diperoleh terlalu tinggi dan melewati batas linear. Hasil cuplikan yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dan kadarnya dihitung dengan menggunakan kurva baku.



Gambar 1. Skema sel difusi Franz untuk uji permeasi *ex vivo* HFMs

II.2.4 Pengumpulan dan Analisis Data

Data hasil penelitian dikumpulkan, kemudian diolah dan dianalisis menggunakan software GraphPad®, MS Excel®, dan IBM SPSS®.