

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) merupakan gangguan hormon endokrin yang memengaruhi jutaan wanita usia reproduktif di seluruh dunia. *Global Burden of Disease* tahun 2021, mencatat sekitar 69,47 juta kasus PCOS pada wanita di seluruh dunia (Lin dkk., 2025). PCOS ditandai oleh gangguan ovulasi yang dapat menurunkan kemampuan untuk hamil, sehingga berujung terhadap infertilitas, dan terbukti menjadi penyebab utama infertilitas pada wanita dengan persentase sekitar 90% (Li dkk., 2022). Di Indonesia, sebanyak 4-6 juta pasangan memerlukan pengobatan infertilitas untuk mendapatkan keturunan (Kemenkes RI, 2022). Kondisi ini diperburuk karena Indonesia menganut budaya *pronatalist* yang menempatkan kehadiran anak sebagai bagian penting dari suatu pernikahan sehingga infertilitas sering kali menimbulkan tekanan psikologis yang berdampak bagi individu maupun keluarga (Oktafriani dan Abidin, 2021).

Dalam pengobatan infertilitas pada penderita PCOS, *clomiphene citrate* (CC) menjadi lini pertama yang dikonsumsi dalam bentuk tablet melalui rute oral. CC bekerja dengan menghambat reseptor estrogen di hipotalamus sehingga memicu terjadinya ovulasi (Li dkk., 2022). Namun, rute oral menyebabkan CC mengalami metabolisme lintas pertama yang dapat menurunkan bioavailabilitasnya hingga sekitar 11%. Selain itu, rute ini juga tidak mampu menghantarkan obat secara selektif ke hipotalamus karena distribusinya yang luas di sirkulasi sistemik, sehingga konsentrasi obat yang mencapai otak menjadi lebih rendah (Kovar dkk., 2022; Annaji dkk., 2023). Kondisi ini juga dapat menimbulkan efek samping berupa penipisan endometrium yang dapat berdampak buruk terhadap kehamilan. Oleh karena itu, Ajdary dan tim pada tahun 2020 mengenkapsulasi CC dalam *phosal based formulation* berukuran nanopartikel dengan sistem *sustained release* melalui rute oral. Sistem ini mampu mengontrol laju pelepasan dan mencegah lonjakan konsentrasi CC, sehingga dapat mengurangi paparan langsung obat terhadap endometrium. Namun, pengembangan ini belum mampu mengatasi efek samping penipisan endometrium secara optimal karena masih terdistribusi secara sistemik (Ajdary dkk., 2020). Maka dari itu, diperlukan sistem penghantaran yang mampu meningkatkan efikasi pengobatan infertilitas pada penderita PCOS.

Rute intranasal merupakan salah satu penghantaran yang menjanjikan untuk menghantarkan obat secara selektif menuju hipotalamus tanpa melalui sirkulasi sistemik yang dikenal dengan mekanisme *nose to brain* (Gandhi dkk., 2024). Rute ini menghantarkan obat secara langsung menuju otak melalui saraf olfaktorius pada hidung tanpa melalui sawar darah otak sehingga mampu meningkatkan bioavailabilitas obat. Namun, efektivitas penghantaran obat melalui rute ini masih menghadapi beberapa kendala, di antaranya keterbatasan melewati mukosa hidung untuk mencapai saraf olfaktorius dan fenomena *mucociliary clearance* yang dapat mempersingkat waktu kontak obat di mukosa hidung, sehingga dapat menurunkan tingkat penyerapan obat (Teaima dkk., 2022).

Untuk mengatasi permasalahan tersebut, riset ini mengembangkan formulasi CC berukuran nanopartikel yang dirancang untuk meningkatkan kemampuan obat melewati mukosa hidung. Nanopartikel kemudian diinkorporasikan ke dalam sistem *ion-triggered in-situ gel* (CC-NP-ITIG), yaitu sediaan cair yang akan mengalami gelasi ketika berkontak dengan kation divalen pada mukosa hidung (Teaima dkk., 2022). Sistem CC-NP-ITIG memiliki sifat mukoadhesif tinggi, yang dapat meningkatkan waktu kontak obat di rongga hidung serta menghindari fenomena *mucociliary clearance* (Nagaraja dkk., 2021). Dengan demikian, pengembangan ini berpotensi menghantarkan CC secara selektif menuju hipotalamus tanpa melalui sirkulasi sistemik, sehingga mampu meningkatkan bioavailabilitas CC di hipotalamus serta mengatasi efek samping penipisan endometrium. Riset ini mengusung **tema Program Kreativitas Mahasiswa di bidang kesehatan dan gizi masyarakat** yang diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam peningkatan efektivitas pengobatan infertilitas pada wanita penderita PCOS.

1.2 Tujuan Riset

1. Memperoleh formula CC-NP-ITIG yang memiliki karakteristik fisikokimia yang baik.
2. Memperoleh profil pelepasan secara *in vitro*, permeasi secara *ex vivo*, dan profil farmakokinetika secara *in vivo* dari sistem penghantaran CC-NP-ITIG.
3. Memperoleh hubungan profil pelepasan secara *in vitro*, permeasi secara *ex vivo*, dan profil farmakokinetika secara *in vivo* dari formula CC-NP-ITIG dengan potensinya sebagai terapi infertilitas pada penderita PCOS.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

PCOS merupakan gangguan hormon endokrin yang sering terjadi pada wanita usia reproduktif, ditandai oleh anovulasi kronis, hiperandrogenisme, serta adanya ovarium polikistik. PCOS menjadi penyebab utama infertilitas akibat gangguan ovulasi (Li dkk., 2022).

2.2 Infertilitas

Infertilitas merupakan ketidakmampuan suatu pasangan untuk hamil meskipun telah menjalani hubungan seksual tanpa menggunakan kontrasepsi selama 12 bulan atau lebih. Infertilitas dapat dialami oleh pihak wanita, pria, ataupun keduanya. Akan tetapi, wanita menjadi penyumbang tertinggi sebesar 65% (Oktafriani dan Abidin, 2021; Yuliarfani dan Nina, 2022).

2.3 Clomiphene Citrate (CC)

CC merupakan terapi lini pertama dalam induksi ovulasi pada pasien PCOS. CC bekerja sebagai antiestrogen yang menstimulasi sekresi gonadotropin, sehingga mampu merangsang ovulasi dan meningkatkan peluang terjadinya kehamilan (Li dkk., 2022).

2.4 Nanopartikel

Nanopartikel merupakan sistem penghantaran obat yang memiliki rentang ukuran 1-1000 nm. Nanopartikel pada sistem penghantaran intranasal mampu meningkatkan permeasi obat di mukosa hidung dan internalisasi seluler sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat di otak (Wu dkk., 2025).

2.5 *Ion-triggered In-situ Gel (ITIG)*

Ion-triggered in-situ gel merupakan sistem penghantaran obat yang dapat membentuk gel secara langsung di tempat aplikasi akibat adanya ion-ion fisiologis seperti kation divalen pada cairan hidung. Mekanisme ini terjadi karena polimer sensitif ion mengalami perubahan struktur dari bentuk cair menjadi gel ketika berinteraksi dengan ion tersebut (Teaima dkk., 2022).

BAB 3. METODE RISET

Riset ini dilakukan secara eksperimental pada bulan Juli–Oktober tahun 2025 di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Biofarmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Pengujian karakterisasi menggunakan *fourier-transform infrared* (FTIR) (IRSpirit-T, Shimadzu, Jepang), *x-ray diffraction* (XRD) (Maxima 7000 X-RAY Diffractometer, Shimadzu, Jepang), *particle size analyzer* (PSA) (NKT-N9, Static Laser, Jinan NKT, Shandong, Cina), dan *scanning electron microscope* (SEM) (Benchtop JCM6000plus, JEOL, Jepang) dikirimkan ke pihak ketiga yaitu Laboratorium Bioteknologi Pangan, Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Ilmu Sains, Laboratorium Kimia Terpadu Universitas Hasanuddin, dan Laboratorium Mikrostruktur Universitas Muslim Indonesia.

3.1 Pengembangan dan Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis CC dilakukan menggunakan spektrofotometer *ultraviolet-visible* (UV-Vis) (HALO XB-10, Dynamica, Australia) pada media metanol, plasma, jaringan otak, jaringan endometrium, dan *phosphate-buffered saline* (PBS) + *sodium lauryl sulfate* (SLS) 1% dengan parameter validasi yang mengacu pada International Council for Harmonization (ICH, 2022).

3.2 Sintesis Kopolimer PEG-PCL

Sebanyak 4 gram *polyethyleneglycol* (PEG) 4000 dilarutkan dengan 24 ml diklorometana (DCM) dan ditambahkan 1 gram *poly(ϵ -caprolactone)* (PCL). Campuran dietil eter : asam hidroklorida (HCl) 1,0 M (5:1) ditambahkan ke larutan sebelumnya. Proses berlangsung pada suhu 30°C selama 24 jam. Setelah itu, ditambahkan 0,5 ml natrium hidroksida (NaOH) 1,0 M dan dipisahkan menggunakan kertas saring. Hasil yang terbentuk diendapkan menggunakan campuran dietil eter : n-heksan (1:1) (Febrianti dkk., 2024).

3.3 Orientasi dan Formulasi CC-NP

Rancangan formula CC-NP dapat dilihat pada **Tabel 1**. PEG-PCL dilarutkan dalam 5 ml DCM dan CC dalam 5 ml dimetil sulfoksida (DMSO). Kedua larutan dicampurkan dan diteteskan perlahan ke dalam polivinil alkohol (PVA) 2% sambil dihomogenisasi menggunakan *homogenizer* (T50 Basic, IKA, German) dengan kecepatan 2500 rpm selama 15 menit. Pelarut diuapkan selama 4 jam,