

**Studi Efektivitas Sistem Penghantaran Obat Menggunakan Pembawa
Nanopartikel Kitosan**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

**Gilar Candra Julian
11171157**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

Studi Efektivitas Sistem Penghantaran Obat Menggunakan Pembawa Nanopartikel Kitosan

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Gilar Candra Julian
11171157

Bandung, 03 Agustus 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(apt. Dadih Supriadi, M.Si)
NIDN. 0414097802

Pembimbing Serta,



(apt. Drs. Rahmat Santoso. M.Si., MH. Kes)
NIDN. 0403046401

ABSTRAK

Studi Efektivitas Sistem Penghantaran Obat Menggunakan Pembawa Nanopartikel Kitosan

Oleh :

Gilar Candra Julian

11171157

Sistem penghantaran obat merupakan suatu teknologi yang direkayasa untuk pelepasan agen terapeutik yang terkontrol yang membawa obat langsung ke pusat penyakit, melindungi obat dari degradasi biologis maupun kimiawi yang akhirnya akan meningkatkan konsentrasi obat di jaringan target. Penggunaan bahan pembawa seperti nanopartikel kitosan dalam formulasi obat dapat membantu meningkatkan penghantaran obat. Tujuan dari review ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait efektivitas penghantaran dari nanopartikel kitosan sebagai pembawa obat. Metode penulisan dari review ini dilakukan dengan metode literatur review, dimana pengumpulan data pada review ini dilakukan dengan penelusuran jurnal ilmiah bereputasi bertaraf nasional dan internasional melalui elektronik database. Penggunaan nanopartikel kitosan sebagai pembawa dalam meningkatkan penghantaran obat menunjukkan efektivitas yang baik, karena adanya ukuran dari kitosan yang sangat kecil sehingga memungkinkan untuk meningkatkan absorpsi ke tingkat seluler, serta karena adanya sifat mukoadhesif, kationik, meningkatkan permeabilitas membrane dan kemampuan perlindungan dari degradasi biologis atau kimiawi dari kitosan yang menjadi kunci utama keberhasilan nanopartikel kitosan dalam meningkatkan penghantaran obat ke organ target. Dengan demikian sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel kitosan memiliki peluang yang besar untuk lebih dikembangkan di kemudian hari.

Kata Kunci : Sistem penghantaran, nanopartikel, kitosan.

ABSTRACT

Study Effectiveness of Drug Delivery Systems Using Chitosan Nanoparticle Carriers

By :

Gilar Candra Julian

11171157

The drug delivery system is a technology engineered for the controlled release of a therapeutic agent that carries the drug directly to the center of the disease, protecting the drug from biological and chemical degradation which in turn increases the drug concentration in the target tissue. The use of carriers such as chitosan nanoparticles in drug formulations can help improve drug delivery. The purpose of this review is expected to provide information regarding the delivery effectiveness of chitosan nanoparticles as drug carriers. The writing method of this review is carried out by the literature review method, where data collection in this review is carried out by tracing national and international reputable scientific journals through electronic databases. The use of chitosan nanoparticles as carriers in increasing drug delivery shows good effectiveness, because of the very small size of chitosan which makes it possible to increase absorption to the cellular level, as well as because of its mucoadhesive, cationic properties, increasing membrane permeability and the ability to protect from biological or chemical degradation. of chitosan which is the main key to the success of chitosan nanoparticles in increasing drug delivery to target organs. Thus, the chitosan nanoparticle-based drug delivery system has a great opportunity to be further developed in the future.

Keywords: Delivery system, nanoparticles, chitosan.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat, hidayah serta karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan review artikel ini dengan judul : “*Studi Efektivitas Sistem Penghantaran Obat Menggunakan Pembawa Nanopartikel Kitosan*”.

Review artikel ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam menempuh gelar Sarjana pada Program Studi Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana. Penulis menyadari bahwa penyusunan review artikel ini masih banyak terdapat kekurangan dan masih jauh dari kesempurnaan, hal ini dikarenakan keterbatasan kemampuan yang penulis miliki.

Penulis juga menyadari bahwa dalam menyelesaikan penyusunan review artikel ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Dengan rasa tulus, ikhlas serta segala kerendahan hati pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Bapak H. Mulyana, SH., M.PD., MH.Kes. selaku ketua Yayasan Adhiguna Kencana
2. Bapak Dr. Entris Sutrisno, MH.Kes., Apt selaku Rektor Universitas Bhakti kencana
3. Bapak apt. Dadih Supriadi, M.Si selaku dosen pembimbing utama dan Bapak apt. Drs Rahmat Santoso. M.Si., MH. Kes selaku dosen pembimbing serta yang telah menyempatkan waktu, pikiran dan senantiasa memberikan bimbingan serta arahan, sehingga berpengaruh besar terhadap proses penyusunan review artikel ini.
4. Dosen-dosen yang telah memberikan ilmu pengetahuan selama masa perkuliahan yang sangat bermanfaat dalam penyusunan review artikel ini.
5. Orang tua dan keluarga yang selalu memberikan dukungan moril, materil serta motivasi dan doanya.
6. Rekan-rekan satu angkatan 2017 yang telah memberikan semangat serta dukungan selama penyusunan Tugas Akhir ini.

Atas segala kekurangan dan ketidaksempurnaan review artikel ini, penulis sangat mengharapkan masukan, kritik dan saran yang bersifat membangun kearah perbaikan dan penyempurnaan review artikel ini. Akhir kata penulis berharap semoga review artikel ini dapat bermanfaat bagi semua pihak dan semoga amal baik yang telah diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT.

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian.....	4
1.4. Hipotesis Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1.Sistem Penghantaran Obat.....	5
2.1.1. Sistem Penghantaran Obat Menggunakan Pembawa	5
2.2.Kitosan	6
2.2.1. Deasetilasi Kitin Menjadi Kitosan	7
2.2.2. Kitosan Sebagai Pembawa.....	8
2.3.Nanopartikel.....	9
2.3.1. Sintesis Nanopartikel	10
2.3.2. Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat	10
2.4.Nanopartikel Kitosan Sebagai Sistem Penghantaran Obat	11
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	13
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	15
4.1.Penentuan Tema Review.....	15
4.2.Penelusuran Literatur.....	15
4.3.Evaluasi Literatur	15
4.4.Analisis Data	16
BAB V. HASIL ARTIKEL ILMIAH LITERATUR DAN PEMBAHASAN	17
5.1.Hasil Kajian Literatur Review	17
5.2.Pembahasan	20
5.2.1. Studi Efektivitas Pembawa Nanopartikel Kitosan Pada Rute Intranasal.....	21

5.2.2. Studi Efektivitas Pembawa Nanopartikel Kitosan Pada Rute Peroral	26
5.2.3. Studi Efektivitas Pembawa Nanopartikel Kitosan Pada Rute Sublingual	28
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	30
6.1 Kesimpulan	30
6.2 Saran	30
DAFTAR PUSTAKA.....	31
Lampiran 1: Format Surat Pernyataan Bebas Plagiasi.....	35
Lampiran 2: Format Surat Persetujuan Untuk Dipublikasikan di Media Online.....	36
Lampiran 3: Bukti Telah Melakukan Submission di Publisher	37
Lampiran 4: Hasil Plagiarisme dari LPPM	38
Lampiran 5: Bukti Perizinan dari Dosen Pembimbing	39

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Database temuan literatur	15
Tabel 5.1 Polimer alam yang dapat digunakan sebagai pembawa obat.....	19
Tabel 5.2 Kajian artikel mengenai hasil penelitian dari uji efektivitas nanopartikel kitosan sebagai penghantar senyawa obat	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur kitosan dan kitin	6
Gambar 2.2 Deasetilasi kitin menjadi kitosan	6
Gambar 3.1 Skema tahapan artikel ilmiah	14
Gambar 5.1 Ilustrasi kemungkinan mekanisme pelepasan obat dari polimer nanopartikel kitosan melalui difusi, pembengkakan dan erosi atau degradasi	22
Gambar 5.2 Ilustrasi kemungkinan mekanisme transport transeluler dan paraseluler dari nanopartikel kitosan saat melintasi epitel	26

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	35
Lampiran 2 Surat Persetujuan Untuk Dipublikasikan di Media Online	36
Lampiran 3 Bukti Telah Melakukan Submission di Publisher	37

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
AChE	Inhibitor Enzim Asetilkolinesterase
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BAL	<i>Bronchoalveolar Lavage</i>
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
BuChE	Butyrylcholinesterase
C _{maks}	Concentration Maximum (Konsentrasi obat maksimum)
CDP	Clopidogrel
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DSB	Doksorubisin
DTE	<i>Drug targeting efficiency</i>
DTP	<i>Direct transport percentage</i>
GCB	Gemcitabine
HIV	Human Immunodeficiency Virus
i.n	Intranasal
i.v	Intravena
KC	Ketorolac
MDZ	Midazolam
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
MRT	<i>Mean Residence Time</i> (Waktu tinggal rata-rata)
MTC	<i>Minimum toxic concentration</i> (Konsentrasi toksik Minimum)
NK	Nanopartikel Kitosan
NKDA	Nanopartikel Kitosan Diasetat
NKTA	Nanopartikel Kitosan Triasetat
NKTM-CSK	Nanopartikel Trimetil Kitosan konjugat peptida CSKSSDYQC
NKTO	Nanopartikel Kitosan Tiolat
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
OVA	Ovalbumin
OZ	Olanzapine
P-gp	P-glycoprotein
pH	Power of Hydrogen
t _{1/2}	Waktu paruh
TAP	Tapentadol Hydrochloride
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
RHT	Rivastigmin
t _{maks}	Time Maximum (Waktu terjadi konsentrasi maksimum)
TPL	Teofilin

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sejak jaman dahulu hingga saat ini penggunaan obat-obatan di kalangan masyarakat sudah sangat familiar dan selalu digunakan dengan tujuan untuk menyembuhkan penyakit, mengurangi gejala penyakit bahkan untuk meningkatkan daya tahan tubuh (Liu et al., 2019). Sehingga penggunaan obat-obatan di sarana kesehatan baik di apotek, puskesmas, klinik ataupun rumah sakit akan terus meningkat mengingat penggunaan dari obat-obatan sangat dibutuhkan untuk membantu meningkatkan kualitas kesehatan bagi masyarakat yang mengkonsumsinya. Oleh karena itu kebutuhan akan pembuatan obat-obatan dengan kualitas tinggi dan efektivitas yang baik memiliki potensi yang sangat besar (Mannuela et al., 2016).

Kebutuhan untuk melakukan produksi obat-obatan yang memiliki kualitas tinggi tentunya diperlukan zat aktif yang memiliki karakteristik yang baik serta memenuhi persyaratan, salah satunya seperti sifat fisiko-kimia yang baik, bioavailabilitas tinggi, toksisitas rendah, khasiat yang baik dan lain sebagainya (Bhatia, 2016b). Namun permasalahan yang sering terjadi adalah beberapa dari zat aktif yang digunakan untuk pembuatan berbagai golongan obat memiliki kekurangannya masing-masing salah satunya seperti bioavailabilitas yang rendah, kelarutan dalam air rendah, tidak tahan asam, menimbulkan efek samping yang berlebih dan lain sebagainya (Mannuela et al., 2016).

Beberapa contoh zat aktif yang memiliki permasalahan seperti pada penggunaan teofilin dengan dosis yang diperlukan untuk mencapai bronkodilatasi dapat memicu efek samping seperti mual, sakit kepala dan aritmia jantung sehingga dapat membatasi penggunaannya (Lee et al., 2016). Selanjutnya olanzapine dan doksorubisin yang mana jika dikonsumsi melalui rute oral akan mudah di metabolisme yang menyebabkan ketersediaan hayati obat tersebut menjadi lebih rendah sehingga pencapaian efek terapeutiknya pun akan rendah ((Baltzley et al., 2014); (Khdair et al., 2016)). Kemudian ketorolac yang memiliki sifat mudah tereliminasi sehingga perlu penggunaan dosis yang berulang dan juga sering memicu terjadinya efek samping yang berlebih seperti terjadinya gangguan pada gastrointestinal, tukak lambung bahkan perdarahan gastrointestinal (Baltzley et al., 2018). Sehingga diperlukan strategi tertentu untuk meminimalisir masalah yang terjadi pada beberapa zat aktif tersebut, salah satu

strateginya adalah dengan menggunakan pembawa untuk meningkatkan penghantaran zat aktif tersebut ke sel target (Verma et al., 2018).

Salah satu pembawa obat yang banyak digunakan karena sifat dan keunggulannya sangat baik adalah senyawa kitosan (Verma et al., 2018). Kitosan banyak digunakan dan banyak dipilih sebagai pembawa obat karena kitosan memiliki keunikan tersendiri dari beberapa polisakarida lainnya (Ibrahim et al., 2015). Kitosan bersifat polikationik dalam suasana asam karena adanya gugus amino pada struktur kitosan, dapat memperlama waktu tinggal obat di dalam tubuh dan bersifat mukoadhesif (Mohammed et al., 2017), non toksik (non imunogenik & non karsinogenik), penghantaran obat terkontrol, peningkatan permeabilitas, biodegradable dan biokompatibel (Ali & Ahmed, 2018). Keuntungan lain dari pembawa obat kitosan yakni dapat membentuk gel yang berfungsi sebagai matriks yang disebabkan karena reaksi kitosan yang terjadi secara ionic, hal tersebut membuat pemanfaatan kitosan sebagai penghantaran obat menjadi lebih baik (Mohammed et al., 2017).

Keberhasilan terapi sangat bergantung pada sistem pembawa yang cocok yang secara efisien dapat menghantarkan senyawa obat spesifik menuju sel yang diinginkan dengan sitotoksisitas minimum pada sel target (Winarti et al., n.d.). Oleh karena ini pada sistem penghantaran obat perlu dimaksimalkan agar keberhasilan terapi yang diharapkan dapat tercapai. Efektivitas penghantaran obat menggunakan pembawa kitosan dapat ditingkatkan dengan dibuat dalam bentuk nanopartikel (Bhatia, 2016b). Alasan pembawa kitosan dibuat dalam bentuk nanopartikel adalah untuk meningkatkan penghantaran obat yang baik bagi senyawa-senyawa yang memiliki sifat labil, absorpsi yang rendah dan sukar larut (Mannuela et al., 2016), penghantaran obat yang spesifik pada target obat, dapat mengurangi penggunaan dosis sediaan dan juga dapat digunakan pada beberapa rute pemberian (Utara et al., 2018).

Alasan lain yang mendasari pembawa kitosan dibuat nanopartikel adalah karena dengan menggunakan sistem penghantaran obat dalam bentuk nanopartikel lebih menguntungkan bila dibandingkan dengan serbuk yang berukuran mikro partikel (Assa et al., 2017). Partikel berbentuk nano menawarkan sifat fisikokimia yang unik, seperti ukuran *ultra small*, luas permukaan atau rasio massa yang besar dan peningkatan reaktivitas kimia (Zhang et al., 2014). Partikel berbentuk nano mampu meningkatkan jumlah atom yang ada di dekat permukaan sel dibandingkan dengan struktur mikro/makro. Partikel berbentuk nano dapat digunakan untuk merancang bahan yang sangat spesifik untuk berinteraksi pada tingkat subseluler dan molekul tubuh manusia

untuk meningkatkan efek terapi secara maksimal dengan efek samping yang minimal (A. Shrestha & Kishen, 2016). Pembawa nanoteknologi berpotensi untuk merancang sistem penghantaran baru yang lebih efektif dan dengan dosis rendah untuk meningkatkan efektivitas senyawa (Verma et al., 2018). Sehingga diharapkan sistem penghantaran obat senyawa kitosan dalam bentuk nanopartikel ini dapat meningkatkan efektivitas dari senyawa kitosan sebagai pembawa obat (Fernando et al., 2018).

Penggunaan nanopartikel kitosan sebagai sistem penghantaran obat telah menarik perhatian banyak peneliti, sehingga sudah banyak peneliti yang mengemukakan hipotesisnya terkait efektivitas dari penggunaan nanopartikel kitosan sebagai sistem penghantaran obat (Ibrahim et al., 2015), seperti hipotesis yang dikemukakan oleh Baltzley *et al* dimana menurut penelitian yang dilakukannya membuktikan bahwa nanopartikel kitosan dapat meningkatkan penghantaran obat olanzapine pada membran mukosa dengan meningkatkan absorpsi pada hidung karena sifat mukoadhesifnya yang tinggi dan kemampuannya untuk meningkatkan permeabilitas membran (Baltzley et al., 2014). Selanjutnya menurut Khdair *et al* mengemukakan penggunaan sistem penghantaran obat nanopartikel dengan pembawa polimer kitosan yang dimodifikasi menjadi polimer kitosan diasetat (CDA) dan kitosan triasetat (CTA) dapat meningkatkan efisiensi penghantaran obat antikanker, mempertahankan pelepasan dan meningkatkan serapan seluler tumor dari senyawa obat, serta meningkatkan ketersediaan hayati dan meningkatkan efek antikankernya sehingga menciptakan penghantaran obat kanker yang efisien (Khdair et al., 2016).

Berdasarkan informasi yang telah dipaparkan di atas terkait nanopartikel kitosan sebagai pembawa obat, maka diperlukannya kajian yang ditujukan untuk membahas lebih detail terkait efektivitas nanopartikel kitosan sebagai pembawa obat, sehingga hasil kajian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan bagi peneliti untuk lebih mengembangkan penggunaan nanopartikel kitosan sebagai penghantar obat yang baik dan efisien.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah penggunaan pembawa nanopartikel kitosan pada beberapa senyawa obat dapat meningkatkan penghantaran senyawa obat?

1.3. Tujuan dan Manfaat Penelitian

Tujuan dari review artikel ini adalah untuk mengetahui efektivitas sistem penghantaran obat menggunakan pembawa nanopartikel kitosan.

1.4. Hipotesis Penelitian

Penggunaan nanopartikel kitosan sebagai penghantar obat memiliki efektivitas yang baik dalam meningkatkan penghantaran senyawa obat ke sel target sehingga dapat meningkatkan efek terapeutik yang diharapkan. Dengan demikian dengan adanya hasil kajian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan bagi peneliti untuk lebih mengembangkan penggunaan nanopartikel kitosan sebagai penghantar obat yang baik dan efisien.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sistem Penghantaran Obat

Sistem penghantaran obat merupakan suatu teknologi yang direkayasa untuk pelepasan agen terapeutik yang terkontrol atau penghantaran yang ditargetkan. Selama beberapa tahun salah satu masalah dalam pengobatan banyak penyakit terletak pada penghantaran senyawa obat ke sel target yang kurang efektif (Ali & Ahmed, 2018). Hal ini dikarenakan banyak senyawa obat yang memiliki permasalahan pada saat penghantaran ke sel target obat dikarenakan biodistribusi yang buruk, kurangnya selektivitas terhadap sel target dan efek samping yang tidak diinginkan. Karena banyaknya senyawa obat yang memiliki permasalahan terkait sifatnya yang buruk sehingga mempersulit terciptanya sistem penghantaran obat yang baik (Assa et al., 2017). Sedangkan keberhasilan terapi sangat bergantung pada sistem penghantaran obat yang cocok yang secara efisien dapat menghantarkan senyawa obat spesifik menuju sel target yang diinginkan dengan sitotoksitas minimum pada sel target (Winarti et al., n.d.).

Sistem penghantaran senyawa obat yang baik dapat membawa obat langsung ke pusat penyakit dalam berbagai kondisi, juga dapat melindungi obat dari degradasi serta dapat meningkatkan konsentrasi obat di jaringan target sehingga dapat mengefektifkan pengobatan dan meminimalisir efek samping pada tubuh (Utara et al., 2018). Sehingga jika penghantaran obat dapat diperbaiki dapat mencapai tujuan dari pemberian obat. Karena dalam penghantaran obat yang baik memiliki tujuan utama yakni tepat menargetkan senyawa obat ke organ yang diinginkan sehingga mengefektifkan efek terapeutik dengan mengurangi efek samping obat dengan dan tercapainya pelepasan terkontrol dari obat untuk menghindari siklus overdosis atau underdosis (Assa et al., 2017).

2.1.1. Sistem Penghantaran Obat Menggunakan Pembawa

Sistem penghantaran obat yang terkontrol dapat tercipta dengan melakukan beberapa perlakuan khusus pada senyawa obat yang akan dihantarkan pada sel target. Salah satu perlakuan khusus yang dimaksud adalah dengan penambahan bahan pembawa pada senyawa obat tersebut (Verma et al., 2018). Bahan pembawa ditujukan untuk memperbaiki sifat dari senyawa obat yang labil, selain itu senyawa pembawa obat juga ditujukan untuk mencegah dekomposisi obat dan dalam beberapa kasus dapat meningkatkan kelarutan obat (Naghibi Beidokhti et al., 2017). Bahan pembawa yang

dapat memberikan daya pelapisan pada senyawa obat dapat berasal dari liposom, karbohidrat, lipid, protein ataupun polimer sintetik (Assa et al., 2017).

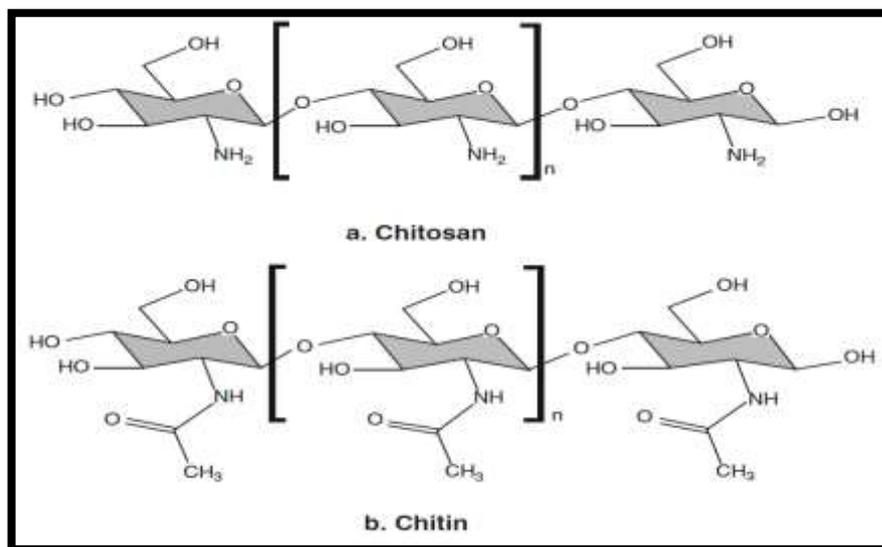
Pengembangan pembawa yang sesuai untuk penghantaran obat ke sel, jaringan ataupun gen semakin banyak diminati, karena dengan pengantar yang sesuai dapat meningkatkan efek terapeutik dan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan (Assa et al., 2017). Pada sistem penghantaran obat menggunakan senyawa pengantar yang dirancang melekat pada senyawa obat untuk menargetkan sel atau jaringan spesifik adalah langkah yang dapat diandalkan untuk terciptanya sistem penghantaran obat terkontrol (Bhatia, 2016a). Selain diperuntukan agar mampu meningkatkan di jaringan target sistem penghantaran obat terkontrol juga ditujukan untuk melindungi obat dari degradasi yang cepat, meminimalisir penggunaan dosis obat dan meminimalisir efek samping yang tidak diinginkan (Reddy et al., 2016).

Senyawa pembawa yang berasal dari polimer telah banyak digunakan sebagai penghantaran obat yang ditargetkan karena potensinya yang baik sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat dan dapat meningkatkan efektivitas pengobatan serta sangat mengurangi efek samping yang tidak diinginkan (Reddy et al., 2016). Senyawa pembawa yang berasal dari polimer yang banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat adalah senyawa kitosan, karena senyawa kitosan memiliki sifat yang unik seperti bio-adhesi (Ali & Ahmed, 2018), biokompatibilitas, bersifat kationik dan bahan yang relatif aman karena memiliki sifat biokompatibel dan dapat terurai secara hayati (Mohammed et al., 2017). Dengan keuntungan yang dimiliki senyawa kitosan tersebut sehingga senyawa kitosan memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan sebagai pembawa senyawa obat yang terkontrol (Ibrahim et al., 2015).

2.2. Kitosan

Kitosan adalah polisakarida linier polikationik alami yang berasal dari deasetilasi kitin (Reddy et al., 2016). Pada awal 1990-an kitosan baru memasuki bidang farmasi, dimana awalnya kitosan digunakan sebagai pembalut luka, selain itu kitosan juga digunakan sebagai bahan pelangsing dan untuk aplikasi rekayasa jaringan, namun dengan seiring berjalannya waktu dan kemajuan teknologi kitosan mulai dikembangkan sebagai kandidat utama untuk sistem penghantaran obat (Ali & Ahmed, 2018), karena senyawa kitosan memiliki sifat yang unik seperti biokompatibel, biodegradabel, non-toksisitas,

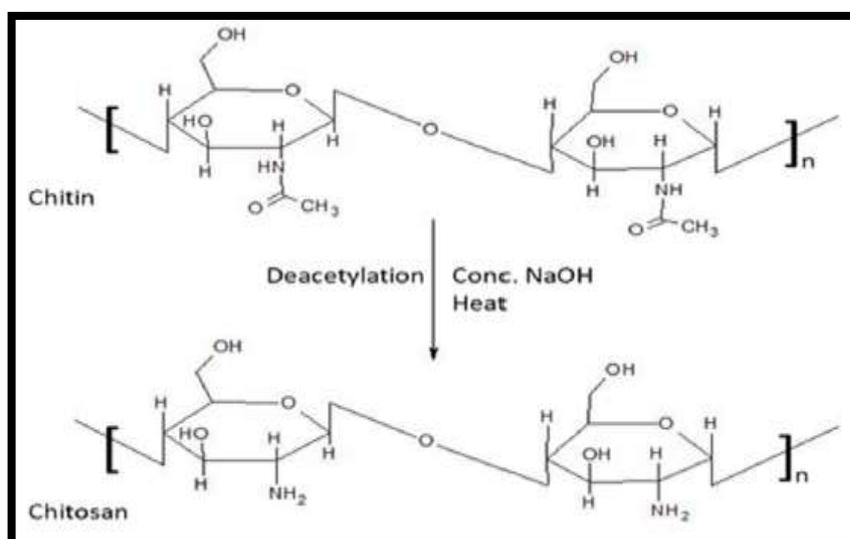
bio-adhesi, bersifat kationik dan bahan yang relatif aman karena memiliki sifat biokompatibel dan dapat terurai secara hayati (Ibrahim et al., 2015).



Gambar 2.1. Struktur Kitosan dan Kitin (Sumber : (Bhatia, 2016b))

2.2.1. Deasetilasi Kitin Menjadi Kitosan

Ketersediaan kitosan di alam sangat melimpah bahkan yang paling melimpah kedua setelah selulosa. Kitosan pertama kali ditemukan oleh Rouget pada tahun 1859 sebagai bentuk deasetilasi dari polimer kitin alami. Sumber utama kitosan adalah berasal dari Kitin, dimana kitin adalah elemen struktural dalam exoskeleton serangga, krustasea (terutama udang dan kepiting) dan dinding sel jamur, dan polisakarida alami kedua yang paling melimpah setelah selulosa (Cheung et al., 2015).



Gambar 2.2. Deasetilasi kitin menjadi kitosan (Sumber: (Mohammed et al., 2017))

2.2.2. Kitosan Sebagai Pembawa

Dikembangkannya kitosan sebagai sistem penghantaran obat karena kitosan dikenal sebagai biomaterial serbaguna, dikarenakan karakteristik kitosan yang menarik seperti non-toksitas, alergenitas rendah, biokompatibilitas dan biodegradabilitasnya yang luar biasa (Naghibi Beidokhti et al., 2017). Sifat biologis lain yang ditawarkan pada penggunaan senyawa kitosan adalah sifat kationiknya yang menjadikannya istimewa karena sebagian besar polisakarida biasanya netral atau bermuatan negatif di lingkungan asam (Cheung et al., 2015), bukan hanya itu kitosan juga menawarkan sifat biologis lain seperti sifat mukoadhesif, peningkatan permease (Ibrahim et al., 2015), transfeksi, penghantaran obat terkontrol, gelasi in situ, penargetan usus besar dan kemampuan penghambatan pompa efflux, sehingga dengan adanya sifat-sifat yang menguntungkan tersebut memberikan peluang yang besar bagi senyawa kitosan untuk digunakan dalam berbagai aplikasi seperti sistem penghantaran obat terkontrol (Ali & Ahmed, 2018).

Kitosan telah banyak di kembangkan karena senyawa ini banyak menarik perhatian karena aplikasinya yang luas, salah satunya dalam penghantaran obat karena senyawa kitosan mampu memuat obat gen (Winarti et al., n.d.), obat protein dan obat kimia seperti halnya obat antikanker ataupun antitumor melalui berbagai rute pemberian termasuk rute oral, nasal, mata dan intravena (Assa et al., 2017). Keuntungan lain yang ditawarkan dari penggunaan kitosan sebagai sistem penghantar obat selain dari sifat-sifatnya yang menguntungkan yakni karena ketersediaan dari sumber kitosan yang sangat melimpah sehingga membuat senyawa kitosan menjadi salah satu senyawa yang ekonomis dan memberikan keuntungan bagi penggunaannya (Reddy et al., 2016).

Kemudian hal menarik lain yang ditawarkan oleh senyawa kitosan adalah kelarutan kitosan dalam air yang bergantung pada pH, kelarutan kitosan akan meningkat pada pH yang sedikit asam yang membuka pintu untuk penerapan senyawa kitosan pada banyak aplikasi terutama di bidang farmasi dan kosmetik (Niu et al., 2019). Terlebih lagi senyawa kitosan memiliki gugus fungsi reaktif yang menciptakan peluang besar untuk modifikasi kimia, dimana modifikasi kimia tersebut memungkinkan peningkatan efektivitas kitosan (Naghibi Beidokhti et al., 2017). Karena Senyawa kitosan memiliki sifat kationik menjadikan kitosan dapat berinteraksi dengan DNA (Cheung et al., 2015), hal ini dapat terjadi karena sifat kationik dari senyawa kitosan yang berlawanan dengan muatan DNA sehingga memungkinkan perlindungan dari degradasi nuklease, dimana

dengan adanya keuntungan ini menjadikannya kandidat yang baik untuk penghantaran obat gen non-virus (Assa et al., 2017).

Selain itu karena kemampuannya yang dapat berinteraksi dengan DNA menjadikan kitosan memiliki daya antibakteri, dimana dinding sel bakteri dapat ditembus oleh kitosan dengan berat molekul rendah sehingga kitosan dapat berikatan dengan DNA bakteri dan menghambat transkripsi DNA dan sintesis mRNA (Bhatia, 2016a). Sedangkan kitosan dengan berat molekul besar dapat mengikat komponen bermuatan negatif pada dinding sel bakteri, sehingga dapat mengubah permeabilitas sel bakteri dan memblokir transportasi ke dalam sel (Assa et al., 2017). Aktivitas ini merupakan hasil interaksi antara sifat hidrofilitas dan sifat kationik kitosan dengan molekul dinding sel bakteri, sehingga memungkinkan kitosan memiliki potensi besar untuk dikembangkan sebagai pembawa terutama untuk senyawa obat yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri (Cheung et al., 2015). Penggunaan senyawa kitosan sebagai sistem penghantaran senyawa obat terus menarik perhatian sehingga penggunaannya terus dikembangkan. Inovasi terbaru terkait pengembangan sistem penghantaran menggunakan senyawa polimer kitosan adalah sistem penghantaran menggunakan senyawa polimer kitosan yang dibuat dalam bentuk nanopartikel (Bhatia, 2016a).

2.3. Nanopartikel

Pengembangan teknologi di berbagai bidang terus berkembang, sehingga banyak membawa keuntungan dan juga banyak memberikan kemudahan dalam berbagai hal (Bhatia, 2016b). Pengembangan teknologi di dunia kesehatan pun terus mengalami perkembangan seperti saat ini yang tengah populer yakni mengembangkan teknologi berbasis nano (Jeevanandam et al., 2018). Perkembangan partikel nano menghasilkan perubahan signifikan dalam penghantaran obat ke jaringan yang ditargetkan (Naghbi Beidokhti et al., 2017). Penurunan ukuran partikel dari suatu senyawa obat dapat meningkatkan luas permukaan sehingga memungkinkan untuk memperoleh laju disolusi yang sesuai, mempercepat efek dan respons yang diinginkan, mengurangi kemungkinan efek samping juga dapat meningkatkan ketersediaan hayati serta dapat memungkinkan terjadinya tren pelepasan yang berkelanjutan (Liu et al., 2019).

Nanopartikel dideskripsikan sebagai partikel yang memiliki ukuran hanya 1-100 nm, cara yang lebih mudah untuk menggambarkan ukuran skala nano ini adalah dengan analogi umum yang menunjukkan bahwa partikel nano seratus ribu kali lebih kecil

daripada diameter rambut manusia atau ketebalan kertas (Turan et al., 2019). Nanopartikel menjadi lebih baik dibandingkan dengan partikel sejenis dalam ukuran besar karena jika dibandingkan dengan serbuk yang berukuran mikro partikel (Utara et al., 2018), partikel berbentuk nano menawarkan sifat fisikokimia yang unik seperti ukuran *ultra small*, luas permukaan atau rasio massa yang besar dan peningkatan reaktivitas kimia (Bhatia, 2016b). Keuntungan ini dapat dimanfaatkan untuk penghantaran senyawa obat yang sangat spesifik sehingga dapat berinteraksi pada tingkat subseluler pada jaringan tubuh untuk meningkatkan efek terapi secara maksimal dengan efek samping yang minimal (A. Shrestha & Kishen, 2016).

Penggunaan nanopartikel di bidang kesehatan terus dikembangkan dan dievaluasi terutama pada penggunaan basis nanopartikel sebagai penghantar senyawa obat (Jeevanandam et al., 2018). Tujuan utama penggunaan basis nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat yang spesifik adalah untuk meningkatkan luas permukaan partikel, meningkatkan kelarutan (Verma et al., 2018), meningkatkan stabilitas obat dan formulasi, meningkatkan kecepatan disolusi, meningkatkan ketersediaan hayati senyawa obat dalam tubuh, meningkatkan kemampuan penargetan obat dan mengurangi toksisitas (Bhatia, 2016a).

2.3.1. Sintesis Nanopartikel

Nanopartikel dapat terbentuk melalui proses sintesis ataupun secara alamiah. Dimana pada pembentukan secara sintesis dengan mengubah ukuran dari suatu partikel menjadi ukuran yang kurang dari 100 nm (Mohammed et al., 2017). Secara umum dalam mensintesis nanopartikel dapat dilakukan dengan dua cara yakni cara top-down dan bottom-up. Cara top-down yakni memecahkan partikel yang berukuran besar menjadi partikel yang berukuran nano dan untuk cara bottom-up yakni menggunakan molekul-molekul atau atom-atom yang disassembly sehingga membentuk partikel berukuran nano (Jeevanandam et al., 2018).

2.3.2. Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat

Penghantaran obat berbasis nanoteknologi telah membuka jendela baru untuk merancang sistem penghantaran obat baru yang lebih efektif dan dengan penggunaan dosis serta efek samping yang rendah (Verma et al., 2018). Sehingga nanopartikel dapat bertindak sebagai media atau pembawa untuk meningkatkan penghantaran obat, selain itu nanopartikel dapat memberikan peluang besar untuk pencegahan, diagnosis dan

pengobatan (Fernando et al., 2018). Keuntungan-keuntungan yang ditawarkan dari penggunaan nanopartikel pada aplikasi penghantaran obat merupakan hasil dari sifat utama yang dimiliki oleh partikel yang berbasis nano (Liu et al., 2019). Dimana sifat pertama dari partikel yang bersifat nano adalah ukurannya yang sangat kecil ini memungkinkan partikel dapat menembus melalui kapiler yang lebih kecil, sehingga dapat meningkatkan efisiensi akumulasi obat di organ target (A. Shrestha & Kishen, 2016). Kemudian sifat kedua dari partikel yang bersifat nano adalah permukaan nanopartikel dapat dimodifikasi sehingga memungkinkan untuk dikonjugasi dengan ligan atau diubah biodistribusi obatnya untuk mencapai target obat yang spesifik (Winarti, 2011).

2.4. Nanopartikel Kitosan Sebagai Sistem Penghantaran Obat

Penggunaan nanopartikel kitosan sebagai sistem penghantaran obat menawarkan banyak keuntungan bagi terciptanya penghantaran yang baik (Xiao et al., 2012). Diantara keuntungan yang ditawarkan dari penggunaan nanopartikel kitosan yakni, pertama mampu memberikan efek pemacu absorpsi dan mampu memperpanjang waktu kontak antara substrat dengan membrane sel dalam tubuh (Ali & Ahmed, 2018). Kemudian karena bentuk kitosan berukuran nano sehingga memfasilitasi penyerapan senyawa obat melalui membran sel, sehingga antara kitosan dengan partikel nano keduanya memiliki efek penyerapan yang baik terhadap membrane sel (Khdair et al., 2016), sehingga bila senyawa kitosan dibuat nanopartikel dapat saling meningkatkan efek penyerapan yang dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat dalam tubuh (Ibrahim et al., 2015).

Keuntungan penggunaan nanopartikel kitosan yang kedua yakni senyawa kitosan adalah bahan yang minim toksisitas karena senyawa kitosan sendiri memiliki sifat biokompatibel dan dapat terurai secara hayati (Sawaengsak et al., 2014). Keuntungan ketiga, kitosan mudah dimodifikasi secara kimiawi dengan menggunakan ligan sehingga memberikan kitosan fleksibilitas dalam hal pengembangan formulasi dan senyawa kitosan juga tersedia dalam beberapa bobot molekul yang juga mempermudah pengembangan formulasinya ((Khdair et al., 2016); (Lee et al., 2016)). Keuntungan keempat, kitosan adalah senyawa polimer yang mudah larut dalam air dan metode penyiapan kitosan yang ringan sehingga kitosan adalah senyawa yang baik digunakan sebagai pembawa senyawa obat (Ibrahim et al., 2015). Keuntungan kelima, nanopartikel kitosan dapat digunakan dalam beberapa rute pemberian sehingga penggunaannya yang serbaguna, terutama non-invasif, yaitu per mukosa mulut, hidung, dan mata (Mohammed et al., 2017). Selain itu

nanopartikel kitosan dapat digunakan sebagai bahan pembantu yang baik untuk pemberian vaksin (Sawaengsak et al., 2014). Beberapa alasan tersebut menjadikan nanopartikel kitosan memiliki peluang yang besar dalam penggunaannya sebagai pembawa obat (Ibrahim et al., 2015).

Hipotesis mengenai kemampuan nanopartikel kitosan sebagai pembawa senyawa obat telah banyak dikemukakan oleh para peneliti, seperti hipotesis yang dikemukakan oleh Baltzley *et al* dimana menurut penelitian yang dilakukannya saat menguji potensi nanopartikel kitosan sebagai sistem penghantaran senyawa obat olanzapine untuk meningkatkan absorpsi sistemik dengan rute pemberian secara intranasal, diperoleh hasil pengujian yang membuktikan bahwa nanopartikel kitosan dapat meningkatkan absorpsi pada hidung karena sifat mukoadhesifnya yang tinggi dan kemampuannya untuk meningkatkan permeabilitas membrane (Baltzley et al., 2014). Selanjutnya hipotesis yang dikemukakan oleh Lee *et al* yang melibatkan modifikasi kimiawi pada struktur kitosan, dengan penambahan perlekatan kovalen gugus tiol. Sehingga dengan adanya modifikasi kitosan menjadi kitosan tiolat dapat meningkatkan sifat mukoadhesif dan permeabilitasnya yang lebih besar dibandingkan nanopartikel kitosan pada umumnya. Seperti pada penelitiannya yang menguji efektivitas nanopartikel kitosan tiolat dalam meningkatkan absorpsi dan efek terapeutik dari teofilin. Hasil dari pengujian tersebut diperoleh hasil bahwa absorpsi teofilin oleh epitel bronkial dan efek terapeutiknya dapat ditingkatkan dengan memuat teofilin dalam TCNs (Lee et al., 2016).

Hipotesis lain dikemukakan oleh Khdair *et all* dimana menurutnya penggunaan sistem penghantaran obat nanopartikel dengan pembawa polimer kitosan yang dimodifikasi menjadi polimer kitosan diasetat (CDA) dan kitosan triasetat (CTA) dapat meningkatkan efisiensi penghantaran obat antikanker, meningkatkan ketersediaan hayati, mempertahankan pelepasan dan meningkatkan serapan seluler tumor dari senyawa obat. Seperti pada penelitiannya yang menguji efektivitas nanopartikel kitosan diasetat (CDA) dan kitosan triasetat (CTA) sebagai sistem penghantaran obat antikanker. Hasil dari pengujian tersebut diperoleh hasil bahwa dengan menggunakan pembawa nanopartikel kitosan yang dimodifikasi menjadi kitosan diasetat (CDA) dan kitosan triasetat (CTA) dapat meningkatkan penghantaran obat ke sel kanker dan dapat menembus pertahanan yang dimiliki dari sel kanker. Karena clopidogrel yang dikemas dalam nanopartikel CDA dan CTA dapat lebih menekan pengeluaran P-gp sehingga akumulasi obat anti kanker dalam sel kanker dapat lebih ditingkatkan (Khdair et al., 2016).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

- A. Waktu Penelitian : Oktober 2020 – Juni 2021
- B. Subjek Penelitian: Efektivitas sistem penghantaran obat menggunakan pembawa nanopartikel kitosan.
- C. Metode Pengumpulan Data :

- 1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review

Penelitian ini menggunakan pendekatan literatur review yang berfokus pada hipotesis atau evaluasi dari beberapa hasil penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan efektivitas sistem penghantaran obat menggunakan pembawa nanopartikel kitosan.

Metode artikel ilmiah merupakan bentuk penelitian yang dilakukan melalui penelusuran dengan membaca berbagai sumber baik buku, jurnal, dan terbitan-terbitan lain yang berkaitan dengan topik penelitian, untuk menjawab isu atau permasalahan yang ada (Neuman, 2011).

Dalam penyusunan review artikel ini, dilakukan penelusuran jurnal ilmiah terpublikasi yang bertaraf internasional melalui search engine berupa Springerlink, Elsevier, Google Scholar, Pubmed dan NCBI dengan menggunakan kata kunci berupa *Nanoparticles, Chitosan, Drug Delivery*

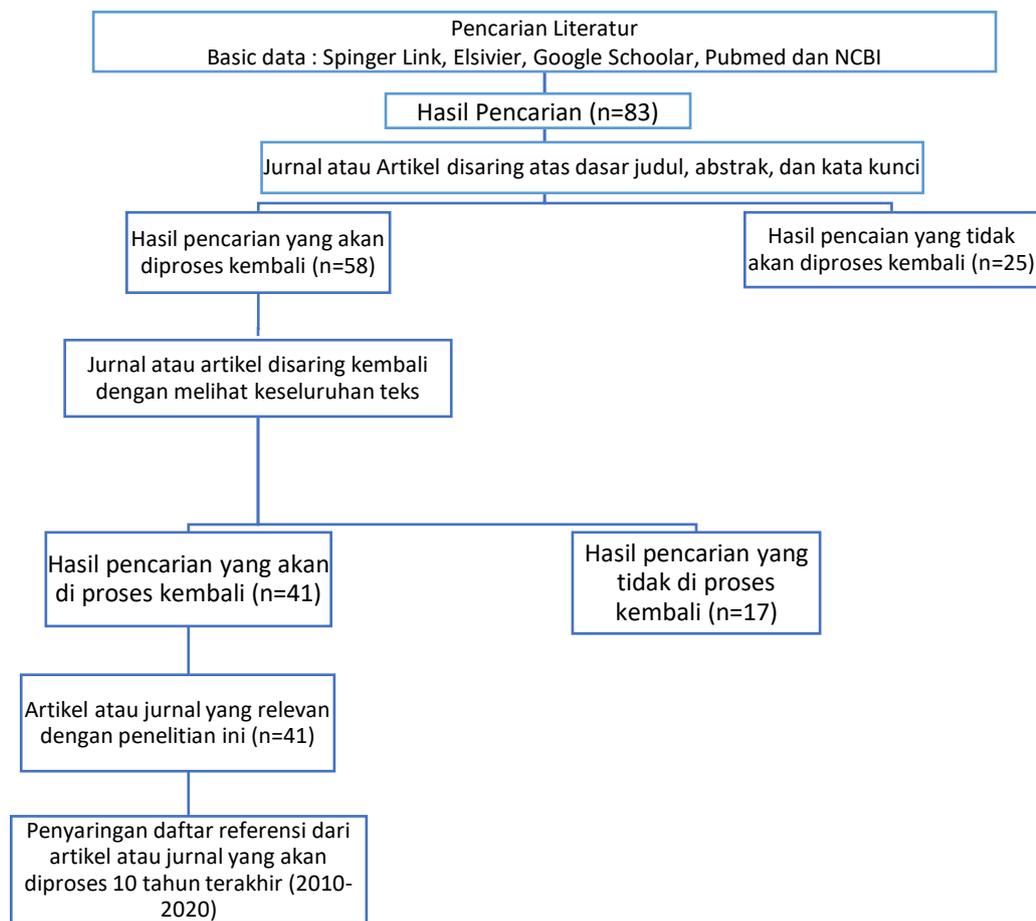
- 2. Kriteria Literatur Review

Pemilihan literatur yang diambil, yaitu berdasarkan kriteria jurnal yang mampu menjawab pertanyaan yang berkaitan dengan tujuan penelitian yaitu mengenai efektivitas sistem penghantaran obat menggunakan pembawa nanopartikel kitosan sebagai bahan kajian untuk pengembangan di penelitian selanjutnya. Kriteria jurnal atau artikel yang disaring berdasarkan judul literatur, abstrak dan kata kunci atau keyword. Jurnal atau artikel kemudian disaring kembali dengan melihat keseluruhan teks. Tahun yang digunakan dalam penyaringan daftar referensi dari jurnal atau artikel yang diambil yaitu maksimal 10 tahun terakhir. Jumlah artikel yang digunakan untuk literature review sebanyak 41 artikel (4 Nasional dan 38 Internasional) dengan artikel merupakan terbitan minimal tahun 2010. Hasil temuan dapat disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut:

Tabel 3.1 Database temuan literatur

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
Springer Link	29	17
Elsevier	12	4
Google Scholar	14	4
NCBI	9	5
Pubmed	19	10
JUMLAH	83	41

3. Tahapan Artikel Ilmiah



Gambar 3.1. Skema tahapan artikel ilmiah

- D. Bahan: Dapat berupa non material seperti data *base* sumber pustaka, database dan lain-lain sumber data primer.
- E. Analisis Data: Artikel yang sudah ditetapkan menjadi referensi kemudian dikaji secara keseluruhan data dan informasi yang ada pada jurnal tersebut. Lalu dicatat poin-poin yang berkaitan dengan tema review artikel yakni mengenai efektivitas sistem penghantaran obat menggunakan pembawa nanopartikel kitosan secara naratif, sistematis dan meta analisis.