

Tinjauan Pustaka

Review: Potensi Biopolimer Kitosan Dalam Sistem Penghantaran Obat

Ni Luh Dian Saptari Amelia Putri^{1*}, Ni Kadek Diana Novita Alisia Putri²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
diansaptari5@gmail.com

²Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana,
putri.2302511065@student.unud.ac.id

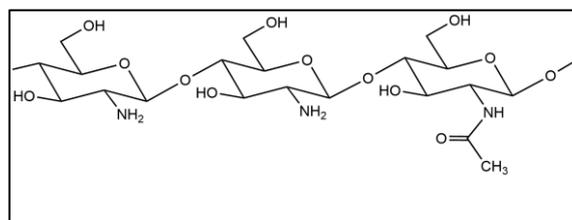
*Penulis Korespondensi

Abstrak– Kitosan merupakan polisakarida alami yang bersifat kationik sehingga dapat melekat pada jaringan keras dan lunak. Kitosan diperoleh dari kitin melalui proses deasetilasi dan berasal dari sumber alam seperti cangkang *crustacea*, jamur, dan insekta sehingga cenderung tidak toksik pada dosis terapi. Kitosan dikembangkan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat karena sifat fisikokimianya yaitu *mucoadhesive*, *biocompatible*, *biodegradable*, antigenitas rendah, kemampuan mengantarkan obat pada target spesifik. Tujuan dari ulasan ini untuk mengetahui perkembangan penggunaan biopolimer kitosan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat sehingga memberikan beberapa wawasan tentang potensi masa depan. Pencarian data diperoleh dari literatur internasional dan nasional yang *open access* melalui *website* dan *database* berbasis ilmiah seperti Google Scholar, Science Direct, PubMed dari tahun 2019 hingga 2024 yang membahas perkembangan penggunaan kitosan dalam sistem penghantaran obat. Berdasarkan *review* pustaka yang dikumpulkan, kitosan memiliki sifat fisikokimia larut dalam larutan asam, mengendap dan membentuk gel pada pH rendah, memiliki gugus amino reaktif, membentuk kelat dengan beberapa ion logam. Gugus amina kitosan diperoleh dari deasetilasi dengan mengkonversi kitin menjadi kitosan sehingga rantai polimer kitosan akan semakin reaktif. Dalam mendukung sistem penghantaran obat, kitosan yang memiliki kelarutan buruk pada pH fisiologis harus dimodifikasi dan dikembangkan dengan beberapa pendekatan seperti kitosan pembawa nanopartikel, hidrogel, mikropartikel, film dan enkapsulasi agar meningkatkan stabilitas dan kontrol pelepasan obat. Potensi kitosan menjadi zat tambahan dalam penghantar obat terus berkembang seperti berpotensi pada penghantaran obat oral, parenteral, vaksin, hingga penghantaran obat anti kanker. Kitosan juga memiliki aktivitas antimikroba dan antibakteri.

Kata Kunci– Sistem Penghantaran Obat, Biopolimer, Kitosan.

1. PENDAHULUAN

Kitosan adalah polisakarida alami yang menempati posisi kedua setelah selulosa dari segi penggunaan dan distribusinya sebagai biomaterial. Kitosan merupakan polimer yang diperoleh dari kitin melalui proses deasetilasi (Elgadir *et al.*, 2015; Samudra dkk., 2021). Kitosan dapat berasal dari cangkang krustasea, jamur dan insekta. Contoh krustasea penghasil kitosan seperti cangkang kepiting, udang, lobster, tiram mutiara yang diawali dengan proses penghilangan mineral, penghilangan protein, penghilangan warna dan proses deasetilasi (Akinwole *et al.*, 2018; Nurmaulida dkk., 2023; Salmahaminati dkk., 2022). Kitosan juga dihasilkan dari jamur seperti *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus niger*, *Jamur rouxiidan*, *Penicillium notatum* (Tanzina dkk., 2022) serta diperoleh juga dari insekta seperti jangkrik, pupa ulat sutera Tasar, *Antheraea mylitta*, *Bradyporus sp.* (Baisakhi *et al.*, 2023; Glab *et al.*, 2021; Umran *et al.*, 2023).



Gambar 1. Struktur kimia kitosan poli(N-amino-2-deoksi- β -D-glukopiranososa)

Menurut Ananda & Ervina, 2022, kitosan adalah basa lemah, larut dalam larutan asam, mengendap dan membentuk gel pada pH rendah, dapat membentuk kelat dengan beberapa ion logam dan memiliki gugus amino reaktif. Di sisi lain, menurut Tousian & Khosravi, 2023, kitosan yang merupakan senyawa kationik bersifat biokompatibilitas dan *biodegradable*, memiliki daya hancur tinggi, non toksik, antigenisitas rendah yang membedakannya dari polimer lain serta bersifat amfifilik yakni kitosan mungkin memiliki bagian hidrofilik dan hidrofobik. Kitosan dapat disesuaikan sebagai zat tambahan di bidang medis dan terapeutik karena memiliki gugus fungsi amina dan hidroksil. Kemudian, menurut Elgadir *et al.*, 2015, kitosan rentan terhadap hidrolisis enzimatis dan memiliki aktivitas biologis alami. Kitosan yang bermuatan positif, memungkinkan interaksi dengan membran sel target yang bermuatan negatif serta memiliki mekanisme peningkatan permeasi, kitosan dengan massa molekul tinggi dan derajat deasetilasi tinggi menunjukkan peningkatan permeabilitas epitel yang lebih tinggi. Menurut Samudra dkk., 2021, kitosan memiliki sifat mukoadhesif karena bersifat kationik, dapat membentuk ikatan hidrogen dan interaksi ionik. Dengan demikian, kitosan memiliki sifat fisikokimia yaitu mukoadhesif, biokompatibel, *biodegradable*, antigenisitas rendah, tidak toksik, kemampuan mengantarkan obat pada target spesifik sehingga kitosan dimanfaatkan sebagai pembawa dalam *drug delivery system*.

Bidang penghantaran obat telah mengalami kemajuan signifikan untuk meningkatkan hasil terapi sekaligus meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan (Krishnaswami *et al.*, 2024). *Drug delivery system* (DDS) diartikan sebagai formulasi atau perangkat yang memungkinkan zat terapeutik dimasukkan ke dalam tubuh dengan mengendalikan laju, waktu, dan tempat pelepasan obat untuk meningkatkan kemanjuran dan keamanannya baik dalam pengobatan klinis maupun pra-klinis untuk menangani suatu penyakit. Sistem penghantaran obat dapat dilakukan melalui beberapa rute penghantaran seperti oral, injeksi ke pembuluh darah (Ananda, 2020). Kitosan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat karena mampu membungkus dan melepaskan obat terkontrol atau berkelanjutan. Kelemahan kitosan yaitu kelarutannya rendah pada pH fisiologis karena protonasi parsial gugus amino, sehingga obat dapat terdegradasi oleh enzim dalam lambung dan usus. Untuk mengatasi kelemahan inherent ini, berbagai turunan kitosan seperti karboksilat, konjugat berbeda, tiolasi, dan kitosan terasilasi telah digunakan dalam sistem penghantaran obat. Selain itu, dilakukan modifikasi kitosan sebagai pembawa termasuk film, gel, nanopartikel, nano dispersi, nano misel, *patch* transdermal (Elgadir *et al.*, 2015; Venkateshwaran dkk., 2024). Para peneliti melaporkan tujuan penggunaan dan potensi kitosan sebagai eksipien untuk sistem penghantaran obat. Oleh karena itu, tujuan utama dari tinjauan ini adalah untuk mengetahui perkembangan penggunaan biopolimer kitosan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat sehingga memberikan beberapa wawasan tentang potensi masa depan.

2. METODE

Metode pembuatan artikel ini adalah *literature review* yakni mengkompilasi dan merangkum data-data primer dari hasil pencarian berbagai literatur yang relevan dengan judul *review* artikel. Pencarian data diperoleh dari literatur internasional dan nasional yang *open access* melalui *website* dan *database* berbasis ilmiah yaitu Google Scholar, Science Direct, PubMed serta literatur ilmiah lain yang diterbitkan dari tahun 2019 hingga 2024 dengan berbagai kata kunci, antara lain: kitosan, sistem penghantaran obat, biopilimer, kitosan pembawa. Kriteria inklusi melibatkan artikel yang hasil penelitiannya membahas perkembangan potensi penggunaan kitosan dalam sistem penghantaran obat (DDS). Artikel yang memenuhi kriteria inklusi dikumpulkan dan ditinjau. Pemilihan pustaka dilakukan secara manual dengan meninjau topik, metode dan hasil studi. Terdapat 20 literatur yang ditinjau pada ulasan ini. Perangkat lunak Mendeley digunakan untuk manajemen pustaka yang dipilih. Jurnal pendukung digunakan untuk melengkapi informasi yang relevan dengan topik utama yang ditemukan sebagai jurnal referensi dalam ulasan artikel ini.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Potensi Kitosan sebagai Pembawa DDS

Kitosan Pembawa	Zat Aktif/Potensi/Rute	Formula	Temuan Utama	Sitasi
Hidrogel	-	Kitosan : <i>Crosslinker</i> (Ca ²⁺ , Zn ²⁺ , CH ₂ O) 2% : 5%	Memberikan sifat antibakteri dan antijamur	Afriani & Budikania, 2019
Hidrogel	-	<i>Male oil</i> kitosan : Dialdehid alginat 10 : 10 (mL)	Kitosan memiliki aktivitas antibakteri	Pasaribu dkk., 2019
<i>Patch transdermal</i> (koyo)	Ekstrak <i>Curcuma longa</i> L., <i>Tridax procumbens</i> L., <i>Aloe vera</i> untuk penyembuhan luka secara transdermal	Kitosan (derajat deasetilasi 97%) : Polivinil alkohol (PVA)	Menghasilkan pelepasan obat terkontrol dan berkelanjutan; kitosan antibakteri terhadap <i>P. aeruginosa</i> (penyembuhan luka). Kitosan dalam film kitosan-PVA menentukan karakteristik termal film	Sutar, 2019

Kitosan Pembawa	Zat Aktif/Potensi/Rute	Formula	Temuan Utama	Sitasi
			seperti suhu transisi kaca dan puncak <i>endotermik</i>	
Nanopartikel	Ekstrak daun sawo (<i>Manilkara zapota</i> L.) sebagai antioksidan dengan rute oral	Ekstrak : Kitosan : NaTPP 8: 0,2%: 0,1%	Stabilitas nanopartikel baik; meningkatkan bioavailabilitas flavonoid	Zulfa dan Puspitasari, 2019
Nanopartikel	Ekstrak daun suji (<i>Pleomele Angustifolia</i>) antioksidan serta antihiperkolesterolimia secara oral	Ekstrak: Kitosan: NaTPP 8: 0,2%: 0,1%	Stabilitas nanopartikel baik; meningkatkan bioavailabilitas flavonoid	Zulfa dan Puspitasari, 2019
Mikroenkapsulasi	Asam mefenamat sebagai antipiretik secara oral	Natrium Alginat : Kitosan 1%: 0,05%	Kitosan dengan alginat memperkuat jejaring polimer mikrokapsul sehingga pelepasan asam mefenamat dalam asam menjadi terkendali; waktu paruh lebih panjang; dapat menurunkan frekuensi pemberian obat terhadap penderita (memperpanjang pelepasan obat)	Mardikasari dkk., 2020
Nanopartikel	Rosiglitazone maleate untuk DM tipe 2 dengan penargetan rute intravena	Kitosan: NaTPP: Obat: Tween 80	Polidispersitas rendah dan seragam; efisiensi enkapsulasi	Singh & Chaudhary, 2020

Kitosan Pembawa	Zat Aktif/Potensi/Rute	Formula	Temuan Utama	Sitasi
			90,61% pada rasio obat:polimer (1:3); pelepasan awal cepat lalu berkelanjutan selama 32 jam (penghantaran terkontrol); stabilitas baik dengan zeta potensial 28 mV	
Hidrogel film PVA	-	Kitosan : Polyvinyl Alcohol (PVA) 2% : 10%	Penambahan kitosan meningkatkan rasio <i>swelling</i> hidrogel dan dapat digunakan sebagai pembalut luka	Fadiana & Haryanto, 2021
Nanopartikel	Ekstrak metanol alga laut coklat (<i>Sargassum hystrix</i>)	Ekstrak : Kitosan 0,1% : NaTPP 0,2% : Tween 80 0,5% 0,75 gr: 18 mL: 9 mL: 3 mL	Meningkatkan stabilitas nanopartikel dilihat dari nilai zeta potensial dan meningkatkan absorpsi obat	Samudra dkk., 2021
Nano Vaksin	Plasmid IL-12 sebagai adjuvan untuk merespon imun yang kuat terhadap virus hepatitis B (HBV) secara parenteral (imunisasi)	Kitosan: γ - asam poliglutamat (γ -PGA) 1 mL selanjutnya disebut nanopartikel kitosan Ng(-)pIL-12	Analisis retardasi gel menunjukkan secara efisien nano vaksin membungkus zat aktif; tidak ada efek sitotoksik; nano vaksin berbasis kitosan kombinasi HBsAg respon	Zhao <i>et al.</i> , 2021

Kitosan Pembawa	Zat Aktif/Potensi/Rute	Formula	Temuan Utama	Sitasi
			imun paling tinggi dan mempromosikan respon sel T CD8 ⁺ spesifik terhadap HBV, nano vaksin kitosan berpotensi sebagai adjuvan pembawa untuk vaksin HBV profilaksis	
Nanokapsul	Ekstrak Mengkudu (<i>Morinda citrifolia L.</i>) sebagai senyawa antikanker	Ekstrak mengkudu: Kitosan: Tween 80 0,1% 50 gr/500 mL: 1,5 gr/100 mL: 50 mikroliter	Ukuran partikel skala nano sehingga dapat meningkatkan daya absorpsi bahan aktif oleh sel kanker	Aisyah dkk., 2022
Mikropartikel	Porcine Interleukin-1 β (pIL-1 β) atau bovine serum albumin (BSA) sebagai adjuvan vaksin	Alginat 1%: Kitosan 1%: BSA	Kitosan berinteraksi efektif dengan permukaan alginat (negatif) (zeta potensial 28,8 mV); stabil secara koloid; tidak bersifat sitotoksik terhadap fibroblas babi secara <i>in vitro</i> ; lapisan kitosan mencegah pelepasan secara tiba-tiba dan memfasilitasi pelepasan berkelanjutan; berpotensi sebagai adjuvan	Ho <i>et al.</i> , 2022

Kitosan Pembawa	Zat Aktif/Potensi/Rute	Formula	Temuan Utama	Sitasi
			formulasi vaksin babi dengan rute intramuskular	
Enkapsulasi dengan <i>Bead</i> Hidrogel	Enzim protease untuk meningkatkan penyerapan protein oleh organ pencernaan	Enzim protease 2% : Alginat 2%: Kitosan 0,2% 2 : 4 : 10 (mL)	Penambahan kitosan meningkatkan nilai aktivitas enzim protease yang dienkapsulasi dan nilai efisiensi enkapsulasi	Tanuwidjaja & Prasetyanto, 2022
Submikro partikel	Captopril sebagai antihipertensi secara oral	Captopril: Kitosan: Alginat: CaCl ₂ 1 gr: 0,3%: 0,08%: 0,018 M	Meningkatkan jumlah Captopril yang terjerap dalam submikro partikel	Wahyuni dkk., 2022
Mikrogel	Losartan sebagai antihipertensi dan diantarkan secara terkontrol	Kitosan (derajat deasetilasi 85%: Pullulan	Distribusi ukuran cukup sempit; dispersi partikel yang baik sehingga potensi stabilitas yang tinggi dari kitosan; kitosan menunjukkan zona hambat pada <i>S. aureus</i> dan <i>E. coli</i> ; bola-bola mikrogel terdistribusi seragam (losartan homogen) dalam mikrogel yang terbentuk, stabilitas partikel baik	Zidan dkk., 2022

Kitosan Pembawa	Zat Aktif/Potensi/Rute	Formula	Temuan Utama	Sitasi
Nanopartikel	α -mangostin sebagai antikanker	Kitosan : Alginat : NaTPP: α - mangostin 1: 5: 0,75: 0,0125 (ppm)	Membantu meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas dari α -mangostin sehingga tidak mudah terdegradasi	Auliasari dkk., 2023
Nanopartikel (<i>adjuvant</i>)	Protein IgG dengan potensi <i>adjuvant</i> diuji in vitro	Kitosan: NaTPP(1) Kitosan: NaTPP: IgG (2) Kitosan: N- Trimetil Kitosan Klorida (3)	Nanopartikel dan <i>nanocarrier</i> yang diproduksi menunjukkan distribusi ukuran yang lebih sempit; CS-NP ukuran solid dan seragam; protein IgG terenkapsulasi dalam nanopartikel; kitosan N-trimetil kitosan klorida tidak ada efek toksik pada sel keratinosit manusia	Barajas dkk., 2023
Nanopartikel	Ovalbumin (OVA) diberikan bersama dengan <i>adjuvant cyclic di-adenosine monophosphate</i> (c-di-AMP) rute paru-paru (<i>in vivo</i>)	Kitosan : Ovalbumin 0,1%: 1 ppm	Kitosan membungkus antigen dan setelah didispersikan, serbuk melepaskan nanopartikel dengan ukuran sama sebelum pengeringan semprot (sifat aerosol baik), tidak ada toksisitas akut	Ebensen <i>et al.</i> , 2023

Kitosan Pembawa	Zat Aktif/Potensi/Rute	Formula	Temuan Utama	Sitasi
			untuk nanopartikel kitosan-OVA	
Nanopartikel	Agen kemoterapi etoposide untuk terapi antikanker	Kitosan (cangkang kepiting, tingkat deasetilasi 80%): (Na ₂ ADL ₄) pH 6,3	Nanopartikel stabil; deposisi agen kemoterapi etoposide terbukti dan dikonfirmasi oleh spektrum IR	Fatkullina <i>et al.</i> , 2023
<i>Microneedle patch</i>	Didrogesteron untuk menangani kekurangan hormon progesteron, secara transdermal	Kitosan tiolasi 1% (derajat deasetilasi 75-85%) : Polivinil asetat 1% : Didrogesteron 8 mL: 2 mL: 5 mg	Pembentukan ikatan disulfida sehingga meningkatkan kelembaban <i>patch</i> (fleksibilitas); meningkatkan kekuatan tarik, mekanik dan persentase perpanjangan, meningkatkan penetrasi jarum ke kulit	Khalid <i>et al.</i> , 2023
Nanopartikel	Ekstrak daun mimba (<i>Azadirachta indica</i>) sebagai antioksidan secara oral	Kitosan: Ekstrak etanol daun mimba 2 mg: -	Nanopartikel homogen, meningkatkan bioavailabilitas zat aktif, kitosan agen imunomodulator	Putri dkk., 2023

Kitosan diperoleh melalui hidrolisis gugus amino asetil dari kitin, homopolimer rantai lurus. Kitosan memiliki satu gugus amino primer dan dua gugus hidroksil bebas untuk setiap unit glukosa (Sutar, 2019). Kitosan merupakan polisakarida alami yang digunakan di bidang farmasi dalam sistem penghantaran obat sebagai zat pembawa termasuk kitosan pembawa hidrogel, film, *patch transdermal*, nanopartikel, enkapsulasi, mikropartikel, submikro partikel, mikro gel dan *microneedle patch*. Menurut penelitian Zulfa & Puspitasari, 2019; Singh & Chaudhary, 2020; Zidan *et al.*, 2022, kitosan sebagai zat pembawa dapat meningkatkan

stabilitas dan meningkatkan bioavailabilitas zat aktif. Dalam penelitian Zulfa dan Puspitasari, 2019, kitosan dengan NaTPP membentuk nanopartikel yang stabil melalui metode gelasi ionik karena pencampuran kitosan (kationik) dengan larutan polianionik NaTPP (anionik) akan menghasilkan penembusan membran yang lebih baik. Kitosan juga menyebabkan flavonoid (zat aktif) lebih stabil karena sifat tahan panas kitosan dan meningkatkan ikatan silang serta biokompatibilitas antar partikel. Selain itu, kitosan juga berperan sebagai antioksidan sesuai dengan penelitian Zulfa & Puspitasari, 2019, mekanismenya yakni ion hidrogen dari gugus ion amonium bereaksi dengan gugus radikal OH dari proses oksidasi lipid pada kitosan sehingga senyawa antioksidan menjadi lebih stabil dan meningkatkan bioavailabilitas flavonoid sebagai zat aktif yang terkandung dalam daun suji dan daun sawo (Dewayanti dkk., 2023). Hasil penelitian Auliasari dkk., 2023; Samudra dkk., 2021, menghasilkan nanopartikel ekstrak metanol alga laut coklat (*Sargassum hystrix*) dan nanopartikel α -mangostin sebagai antikanker. Keduanya dibuat menggunakan metode gelasi ionik dengan penambahan kitosan, NaTPP, dan *Tween* 80 yang mana memiliki stabilitas yang baik, dilihat dari nilai zeta potensial yang mendekati ± 30 mV, sehingga meningkatkan kestabilannya.

Kitosan sebagai kontrol laju pelepasan obat sesuai penelitian Sutar, 2019, kitosan pembawa *patch transdermal* untuk penyembuhan luka secara transdermal menghasilkan pelepasan obat terkontrol dan berkelanjutan dengan melakukan modifikasi kimia menggunakan gugus hidroksil dan aminonya. Pelepasan obat secara in vitro diamati menggunakan alat sel difusi dimodifikasi yang mana pelepasan obat pada 30 menit pertama berlangsung cepat kemudian melambat dan berkelanjutan sepanjang malam. Interaksi yang kuat antara molekul kitosan dan PVA menghasilkan lebih banyak daerah ikatan silang dalam film yang menunjukkan hambatan yang tidak dapat ditembus terhadap pergerakan molekul obat. Kemudian, pelepasan obat berlanjut melalui erosi polimer bertahap atau polimer terurai secara bertahap, sehingga obat yang terenkapsulasi di dalamnya dilepaskan sedikit demi sedikit (Sutar, 2019). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa modifikasi kitosan dapat meningkatkan pelepasan obat yang cepat di awal lalu melambat dan berkelanjutan seperti hasil penelitian Singh & Chaudhary, 2020, dengan formulasi kitosan: NaTPP: *Tween* 80 membentuk nanopartikel sebagai pembawa zat aktif Rosiglitazone maleate yang diuji menggunakan membran dialisis secara in vitro. *Tween* 80 dalam formulasi ditambahkan untuk mendapatkan suspensi nanopartikel kitosan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan terjadi pelepasan obat diawal yang sangat cepat, diikuti oleh pelepasan yang sangat lambat.

Hal ini disebabkan oleh dua mekanisme yang berbeda yaitu pelepasan cepat terjadi karena molekul obat yang terdispersi dekat dengan permukaan mikrosfer, sehingga mudah berdifusi pada fase awal inkubasi. Pada tahap ini, nanopartikel rosiglitazone maleate karena berukuran kecil dapat berdifusi dengan mudah melalui permukaan atau pori-pori nanopartikel dalam waktu singkat. Pelepasan awal juga mungkin terjadi akibat bagian rosiglitazone maleate yang terlepas dari permukaan nanopartikel. Kedua, pelepasan obat yang berkelanjutan dan konstan terjadi karena difusi melalui dinding polimer dan erosi bertahap dari polimer tersebut. Obat yang terikat kovalen dengan nanopartikel terus melepaskan secara berkelanjutan (Singh & Chaudhary 2020). Selanjutnya, modifikasi kitosan pada rute oral seperti penelitian Mardikasari dkk., 2020, kitosan pembawa mikroenkapsulasi dibuat melalui metode gelasi ionik yang berfungsi membentuk lapisan agar pelepasan asam mefenamat menjadi terkendali dan waktu paruh lebih panjang karena memperkuat jejaring polimer mikroenkapsulasi dan hasil

penelitian mendapatkan bahwa pelepasan obat pada medium asam pH 1,2 terjadi begitu kecil sehingga berhasil melindungi obat dari degradasi akibat asam lambung (Mardikasari dkk., 2020). Formulasi kitosan dan alginat juga digunakan sebagai pengantar adjuvant vaksin dalam bentuk mikropartikel, yang mana lapisan kitosan pada posisi terluar berfungsi mencegah pelepasan secara tiba-tiba dan memfasilitasi pelepasan berkelanjutan (Ho *et al.*, 2022).

Kitosan memiliki aktivitas antimikroba sesuai dengan penelitian Afriani dan Budikania, 2019, penelitian tersebut mensintesis hidrogel Kitosan/PVP/Alginat menggunakan metode *interpenetrating polymer network* (IPN) dengan Ca^{2+} , Zn^{2+} , dan formaldehida sebagai *crosslinker*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hidrogel ini memiliki aktivitas antimikroba terhadap bakteri *Bacillus subtilis* dan jamur *Aspergillus flavus*. Hidrogel kitosan dengan pengikat silang Ca^{2+} juga memberikan aktivitas antimikroba terhadap *Escherichia coli*, sedangkan hidrogel kitosan dengan pengikat silang formaldehid hanya memberikan aktivitas antijamur terhadap *Aspergillus flavus*. Selanjutnya, hidrogel film PVA-kitosan dapat meningkatkan rasio *swelling* hidrogel, sehingga dapat digunakan sebagai pembalut luka. Penambahan kitosan meningkatkan kemampuan hidrogel dalam menyerap cairan dan mempertahankan kelembaban, sehingga mempercepat proses penyembuhan luka. Hal ini sesuai dengan penelitian Fadiana dan Haryanto, 2021 yang menunjukkan bahwa rasio *swelling* semakin meningkat dengan bertambahnya kitosan, sedangkan fraksi gel dan sifat mekanik (*tensile strength*, *elongation*) semakin turun dengan bertambahnya kitosan. Hidrogel film PVA/Kitosan yang diperoleh dari penelitian ini telah memenuhi persyaratan untuk aplikasi pembalut luka sehingga dapat diaplikasikan untuk masyarakat secara luas.

Kitosan memiliki sifat antibakteri sesuai dengan penelitian Pasaribu dkk., 2019, penelitian tersebut mensintesis hidrogel MKS (*maleoil* kitosan)-DAA (dialdehid alginat) melalui reaksi basa Schiff antara gugus amina dari MKS dengan gugus aldehyd dari DAA dalam larutan buffer fosfat pH 7,4. Hidrogel ini menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Aktivitas antibakteri meningkat seiring peningkatan jumlah DAA, tetapi menurun kembali seiring penurunan MKS. Hal ini disebabkan oleh banyaknya ikatan basa Schiff yang terbentuk, yang menyebabkan atom N bersifat kationik dan dapat mengikat muatan negatif pada permukaan sel bakteri sehingga sangat potensial digunakan sebagai hidrogel yang bersifat antibakteri untuk aplikasi biomedis. Dengan demikian, potensi antimikroba dan antibakteri dari kitosan tersebut terhadap bakteri gram positif dan gram negatif berasal dari gugus amino terprotonasi dalam kitosan. Telah diketahui bahwa muatan kationik dari amonium kuarterner berinteraksi dengan komponen fosfolipid dalam membran sitoplasma bakteri. Hal ini pada gilirannya menyebabkan lisis dinding sel dan kebocoran komponen sel yang menyebabkan kematian sel (Zidan *et al.*, 2022).

Turunan kitosan seperti tiolasi kitosan (TCS) digunakan dalam sistem penghantaran obat. Dalam penelitian Khalid *et al.*, 2023, TCS diperoleh melalui modifikasi kitosan dengan gugus tiol melalui reaksi penggantian EDAC dengan pembentukan ikatan amida antara gugus amino kitosan dan gugus karboksil TGA. Setelah liofilisasi, TCS muncul sebagai bahan berserat putih. Dari proses tersebut muncul ikatan disulfida yang mungkin terbentuk akibat oksidasi gugus tiol selama penanganan polimer tiol. Ikatan disulfida tersebut memberikan pengaruh positif terhadap *microneedle patch* yang digunakan untuk membawa obat Didrogesteron (DYD) secara transdermal. Peningkatan jumlah gugus tiol pada TCS dapat mengembangkan ikatan disulfida yang mengakibatkan ikatan silang matriks sehingga

memberikan peningkatan kelembaban. Evaluasi *microneedle patch*, menunjukkan kelembaban tersebut mempengaruhi berbagai sifat fisik *patch* yaitu menjadi lebih fleksibilitas dan mengurangi kerapuhan *microneedle patch*; kekuatan tarik menarik yang mana kekuatan putus lebih besar dari 0,24 N yang dianggap sesuai untuk dimasukkan ke dalam kulit; berhasil menembus empat parafilm karena 225 lubang diamati secara mikroskopis; *patch* tidak menunjukkan deformasi dan sebagian besar jarum tetap utuh hingga ke pangkal dan mempertahankan titik ujungnya pada formulasi dengan konsentrasi tiol lebih tinggi; serta studi pelepasan dengan difusi Franz menunjukkan pelepasan obat DYD berkelanjutan selama 48 jam karena pelepasan obat melalui pembawa polimer biodegradable TCS dapat merancang matriks ikatan silang disulfida yang menghambat pelepasan DYD melalui difusi pasif yang lambat, kontrol *swelling*, dan biodegradabilitas karena pertukaran disulfida dengan glutathione seluler (Khalid *et al.*, 2023).

Kitosan disamping merupakan biopolimer yang stabil, juga memiliki potensi menjadi agen imunomodulator. Hasil penelitian Putri dkk., 2023, menunjukkan bahwa nanopartikel kitosan bersifat tidak toksik dan dapat bekerja dengan baik dalam mempertahankan kinerja sistem imun yang dilihat dari data rata-rata jumlah leukosit dan diferensial leukosit setelah perlakuan. Hasil penelitian juga mengindikasikan bahwa sediaan dalam bentuk nano kitosan yang mengandung flavonoid bisa menjadi imunomodulator, yaitu mengatur sistem kekebalan tubuh agar setiap komponen lebih responsif terhadap serangan mikroorganisme patogen, serta *immunoenhancers*, yang berfungsi menjaga kinerja sistem imun agar mekanisme fisiologis tubuh tetap stabil (Putri dkk., 2023). Kemampuan kitosan dalam mengantarkan obat pada target spesifik ditunjukkan pada penelitian Zhao *et al.*, 2021, yang mana nano vaksin kitosan yang membungkus plasmid IL-12 sebagai adjuvan dapat memicu respon imun dan mempromosikan respon sel T CD8⁺ dan CD4⁺ Respons sel T spesifik terhadap virus hepatitis B bahkan adjuvan yang dibawa dapat mengaktifkan sel memori efektor yang berdiferensiasi terminal sehingga mampu memberikan perlindungan yang kuat terhadap infeksi HBV. Kitosan mampu melindungi pIL-12 dari degradasi enzimatik dan mencapai penghantaran yang efisien (Zhao *et al.*, 2021).

4. KESIMPULAN

Kitosan sebagai biopolimer alami memiliki potensi besar dalam *drug delivery system*. Kitosan dengan sifat fisikokimia yang dimiliki serta kemampuannya yang dapat membentuk ikatan silang dengan senyawa lain, menjadikannya matriks ideal di berbagai aplikasi terapeutik. Kitosan dapat dimodifikasi menjadi beberapa macam, seperti kitosan pembawa hidrogel, film, *patch transdermal*, nanopartikel, enkapsulasi, mikropartikel, submikro partikel, mikrogel dan *microneedle patch* serta penggunaan turunan kitosan menjadikannya polimer yang lebih stabil sebagai pembawa zat aktif. Sejauh ini, kitosan berpotensi untuk meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas obat, memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol dan berkelanjutan serta memiliki aktivitas antibakteri dan antimikroba. Modifikasi kitosan dan perannya sebagai agen imunomodulator membuka potensi lebih besar dalam penghantaran obat yang efektif, termasuk untuk vaksin, terapi antikanker.

SARAN

Berdasarkan tinjauan literatur, kitosan sangat berpotensi sebagai sistem penghantaran obat (*drug delivery system*). Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut terkait modifikasi kimia kitosan dan kombinasi dengan bahan polimer lain untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi sistem penghantaran obat berbasis kitosan. Penting juga meneliti stabilitas kitosan seperti variasi pH dan sifat fisikokimia. Selain itu, memastikan keamanan dan kelayakan sistem ini pada manusia sehingga bisa diterapkan lebih luas di industri farmasi sebagai sistem penghantaran obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan moral dan intelektual selama proses penulisan artikel. Kami juga menghargai bantuan, motivasi, dan masukan berharga dari rekan-rekan dan keluarga dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Afriani, K., & Budikania, T. S. (2019). Studi Aktivitas Antimikrob Hidrogel Kitosan-Pvp-Alginat Semi-Ipn (*Interpenetrating Polymer Network*). *Warta Akab*, 43(1), 1–6.
- Aisyah, N., Ningtias, L. K., Marchianti, A. C. N., Piluharto, B., Cahyaningrum, D. T., Retnowati, N., Diniyah, N., Iswahyono, & Fauziah, R. R. (2022). Aktivitas Antikanker Nanokapsul Ekstrak Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan Pengujian *in Vivo* pada Fibrosarkoma Mencit Jantan Balb/c. *Jurnal Agroteknologi*, 16(02), 112–112.
- Akinwale, I., Oyatogun, G., Adenigba, A., Ayodele, T., Oluwasegun, K., Alebiowu, G., Abere, D., Oyatogun, A., Abioye, A., & Abioye, O. (2018). Synthesis and Characterization of Cowry and Crab Shells Based Chitosan for Drug Delivery. *Bioceramics Development and Applications*, 08(01).
- Ananda, M. B. (2020). Mesoporous Silica Nanoparticles Sebagai *Drug Carrier* pada Aplikasi *Controlled Drug Delivery System*. *Jurnal Permadi: Perancangan, Manufaktur, Material Dan Energi*, 2(3), 102–109.
- Ananda, R. T. R., & Ervina, I. (2022). The Role of Chitosan In Periodontal Therapy. *Cakradonya Dental Journal*, 14(1), 26–34.
- Auliasari, N., Hanifa, H. L., & Permatasari, A. (2023). *Formulasi dan Karakterisasi Sistem Penghantaran Nanopartikel α -mangostin Dengan Kitosan-Alginat Sebagai Polimer*. Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian, 222–228.
- Baisakhi, B., Mohanty, D., Das, B. K., Ananta, S., Jena, K., & Pradhan, J. (2023). Synthesis of chitosan nanoparticles from *Tasar silkworm, Antheraea mylitta pupae* and its antioxidant efficacy and antibacterial activity against fish pathogens. *Journal of Environmental Biology*, 44(3(SI)), 491–497.
- Dewayanti, A.A, Disa, A., dan Nastiti, U. (2023). Preparasi Nanopartikel Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) dengan Variasi Konsentrasi Kitosan dan Tripolifosfat Sebagai Kandidat Antioksidan. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 6(1), 39-44.

- Ebensen, T., Arntz, A., Schulze, K., Hanefeld, A., Guzmán, C. A., & Scherließ, R. (2023). Pulmonary Application of Novel Antigen-Loaded Chitosan Nano-Particles Co-Administered with the Mucosal Adjuvant C-Di-AMP Resulted in Enhanced Immune Stimulation and Dose Sparing Capacity. *Pharmaceutics*, 15(4), 1238.
- Elgadir, M. A., Uddin, S., Ferdosh, S., Adam, A., Jalal, A., Chowdhury, K., & Islam, Z. (2015). Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems : A review. *ScienceDirect*, 3, 619-629.
- Fadiana, U. L., & Haryanto. (2021). Pengaruh Kitosan Terhadap Karakterisasi Hidrogel Film PVA Untuk Aplikasi Pembalut Luka. *Techno (Jurnal Fakultas Teknik, Universitas Muhammadiyah Purwokerto)*, 22(2), 177-184.
- Fatkullina, L., Shmelev, M., Silantev, V., & Kumeiko, V. (2023). Development Of Chitosan Nanoparticles for Anticancer Drug Delivery Systems. *MATEC Web of Conferences*, 376, 01001.
- Głąb, M., Kudłacik-Kramarczyk, S., Drabczyk, A., Guigou, M. D., Sobczak-Kupiec, A., Mierzwiński, D., Gajda, P., Walter, J., & Tyliczszak, B. (2021). Multistep Chemical Processing of Crickets Leading to the Extraction of Chitosan Used for Synthesis of Polymer Drug Carriers. *Materials*, 14(17), 5070–5070.
- Ho, W.-X., Chen, W.-T., Lien, C.-H., Yang, H.-Y., Chen, K.-H., Wei, Y.-F., Wang, M.-H., Ko, I-Ting., Tseng, F.-G., & Yin, H.-S. (2022). Physical, Chemical, and Biological Properties of Chitosan-Coated Alginate Microparticles Loaded with Porcine Interleukin-1 β : A Potential Protein Adjuvant Delivery System. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9959–9959.
- Khalid, A., Shoab, H., Sarfraz, M., Farhan, M., Jalil, A., Bin, Y. A., Arshad, R., Tahir, I., & Ahmad, Z. (2023). Formulation and Characterization Of Thiolated Chitosan / Polyvinyl Acetate Based Microneedle Patch for Transdermal Delivery Of Dydrogesterone. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(5), 669–677.
- Krishnaswami, V., Rajan, E., Dutta, G., Muruganantham, S., Sugumaran, A., & Raja, J. (2024). Chitosan Mediated Smart Photodynamic Therapy Based Novel Drug Delivery Systems- A Futuristic View. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 7, 100510.
- Nur Maulida, S. E., Alawiyah, G., Rahayu, S., S, A. T., Hidayatullah, K., Kurniawidi, D. W., & Ali, M. (2023). Fabrication of Chitosan Biopolymer From Pearl Oyster Shells (*Pinctada Maxima*) for Medical Applications. *Indonesian Physical Review*, 6(2), 240–249.
- Pasaribu, S. P., Kaban, J., Ginting, M., & Sinaga, K. R. (2019). Evaluasi Aktivitas Antibakteri Hidrogel Hibrid Maleoil Kitosan – Dialdehid Alginat. *TALENTA Conference Series: Science and Technology*. 2(1). 9-14.
- Putri, F. M., Sitaswi, A. J., Isdadiyanto, S., & Mardati, S. M. (2023). Profil Leukosit Tikus Jantan (*Rattus norvegicus* L.) Galur Sprague Dawley Setelah Paparan Nanopartikel Kitosan Ekstrak Etanol Daun Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss.). *Jurnal Sain Veteriner*, 41(1), 31.
- Samudra, A. G., Ramadhani, N., Lestari, G., & Nugroho, B. H. (2021). Formulasi Nanopartikel Kitosan Ekstrak Metanol Alga Laut Coklat (*Sargassum hystrix*) dengan Metode Gelas Ionik. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 7(1), 92–99.

- Singh, V., & Chaudhary, D. A. K. (2020). The Potential of TPP Chitosan Nanoparticles as Carrier for Poorly Soluble Rosiglitazone Maleate. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 64(2), 127–132.
- Sutar, P. B. (2019). Chitosan - Polyvinyl alcohol Blend Transdermal Patches Consist of *Curcuma longa* L., *Tridax procumbens* L., *Aloe vera* (L.) Ethanol-water Extract for Healing of Wounds. *Current Pharma Research*, 9(3), 2894–2903.
- Tanuwidjaja, C. J., & Prasetyanto, E. A. (2022). Efektivitas Enkapsulasi Enzim Protease Dengan Bead Hidrogel Berbahan Alginat-Kitosan Encapsulation Effectivity Of Protease Enzyme With Alginate-Chitosan Hydrogel Beads. *Damianus Journal of Medicine*, 21(1), 15–25.
- Tousian, B., & Khosravi, A. R. (2023). Results in Chemistry Chitosan-Based Pulmonary Particulate Systems for Anticancer And Antiviral Drug Carriers : A Promising Delivery for COVID-19 Vaccines. *Results in Chemistry*, 6, 101146.
- Umran, R., Mol, A., Mosa, A. U., & Kaya, M. (2023). Characterization of Intact Chitosan Obtained from *Bradyporus* sp . (Orthoptera , Insecta) and Its Cytotoxicity on Human Cell Line (HEK293). *Aksaray University Journal of Science and Engineering*, 8(1), 16–23.
- Wahyuni, Y. S., Melinda, R., & Rasyad, A. A. (2022). Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan dan Natrium Alginat Sebagai Pembawa Captopril Dengan Variasi Kitosan. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 5(2), 409–146.
- Zhao, H., Wang, H., Hu, Y., Xu, D., Yin, C., Han, Q., & Zhang, J. (2021). Chitosan Nanovaccines as Efficient Carrier Adjuvant System for IL-12 with Enhanced Protection Against HBV. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 4913–4928.
- Zidan, M. M., Reicha, F. M., Mansour-Gabr, M. M., & Elmezayyen, A. S. (2022). Electro-Microgellation Of CS/PL Spheres In Situ Self-Embedded with Agnps as A Losartan Delivery System. *Research Square*, 99(4).
- Zulfa, E., & Puspitasari, A. D. (2019). Karakterisasi Nanopartikel Ekstrak Daun Sawo (*Manilkara zapota* L.) Dan Daun Suji (*Pleomole angustifolia*) dengan Berbagai Variasi Komposisi Kitosan-Natrium Tripolifosfat. *CENDEKIA EKSAKTA*, 4(1).