

## BAB III

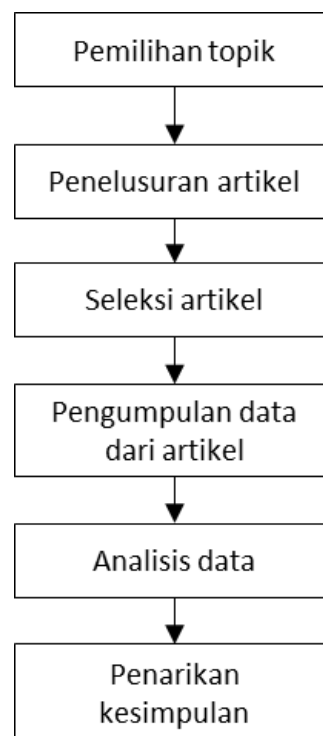
### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Jenis Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah *Narrative Literature Review*, yaitu tinjauan pustaka yang dirancang untuk mengidentifikasi, menganalisis dan menginterpretasikan temuan-temuan tertentu yang relevan dengan tujuan penelitian. Analisis yang dilakukan melibatkan aspek kualitatif dan kuantitatif namun tidak melibatkan uji statistik.

#### 3.2. Tahapan Metode Penelitian

Secara umum, tahapan metode penelitian yang digunakan pada penelitian ini ditunjukkan pada **Gambar 3.1**.



**Gambar 3.1.** Alur tahapan metode penelitian

##### 3.2.1. Penelusuran Artikel

Penelusuran artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang sesuai dengan tujuan penelitian. Dalam hal ini, kata kunci yang digunakan pada laman penelusuran antara lain *resveratrol*, *loaded*, *drug delivery*, *solid lipid nanoparticles*

serta *brain targeting*. Penelusuran artikel terkait dilakukan menggunakan beberapa database seperti ScienceDirect, PubMed, Springer serta Semantic Scholar. Adapun data hasil penelusuran yang didapatkan pada masing-masing laman database disajikan pada Tabel 3.1.

**Tabel 3.1.** Data Hasil Penelusuran

Database	Jumlah Artikel (Hit)
ScienceDirect	81
Springer	217
PubMed	5
Semantic Scholar	197
<b>Total</b>	<b>500</b>

### 3.2.2. Seleksi Artikel

Pada tahap selanjutnya dilakukan seleksi artikel untuk memilah artikel rujukan yang sesuai dengan tujuan penelitian. Artikel yang telah diperoleh kemudian diseleksi dengan membaca judul beserta abstraknya. Dari 500 artikel, terdapat sebanyak 487 artikel yang dikeluarkan dengan alasan yang disajikan pada **Tabel 3.2.**

**Tabel 3.2.** Data hasil seleksi artikel

Alasan	Jumlah
Tidak relevan	383
Artikel review	19
Bukan resveratrol	50
Bukan solid lipid nanopartikel	21
Bukan penargetan pada otak	14
Total artikel yang dikeluarkan	487

Selanjutnya pada 13 artikel yang telah diseleksi, terdapat 7 artikel duplikat sehingga total terdapat 6 artikel hasil penyeleksian yang akan diseleksi kembali dengan membaca keseluruhan isi artikel kemudian penyeleksian akan didasarkan pada Pedoman Publikasi Ilmiah Kemenristekdikti tahun 2017 dengan memperhatikan reputasi pengindeks, reputasi penerbit, kualitas artikel, kesesuaian isi artikel dengan tujuan penelitian serta kelengkapan data artikel. Pedoman tersebut

ditunjukkan pada Tabel 3.3. Artikel dinyatakan layak apabila memenuhi kategori baik dan sangat baik pada setiap aspek penilaian tersebut.

**Tabel 3.3.** Kriteria Seleksi Artikel

No.	Kriteria Seleksi/Aspek Penilaian	Hasil Penilaian		
		Sangat Baik (+++)	Baik (++)	Kurang Baik (+)
1.	Reputasi Pengindeks	Jurnal diindeks oleh Lembaga Pengindeks Internasional Bereputasi ( <i>Web of Science, Scopus</i> )	Jurnal diindeks oleh Lembaga Pengindeks Nasional atau setara (DOAJ, EBSCO, ASEAN <i>Citation Index, Proquest, Indonesian Publication Index/Garuda</i> )	Jurnal Tidak diindeks atau Lembaga Pengindeks tidak diakui nasional dan internasional
2.	Reputasi Penerbit	Penerbit Bereputasi Internasional (Terdaftar dalam <i>Scimago Journal Ranking, Master Journal List Clarivate Analythics</i> jr, Taylor Francis, John Willey, RSC, ACS)	Penerbit Berskala Nasional atau setara (terdaftar dalam portal garuda, DOAJ)	Penerbit/jurnal Predator atau setara
3.	Kualitas Jurnal	Memiliki faktor dampak ( <i>impact factor</i> ) dari ISI <i>Web of Science</i> (Thomson Reuters) tinggi ( $\geq 1$ ), atau mempunyai faktor dampak (SJR) dari SCImago Journal and Country Rank Q1 atau Q2	Memiliki faktor dampak ( <i>impact factor</i> ) dari ISI <i>Web of Science</i> (Thomson Reuters), Schimago, atau mempunyai faktor dampak (SJR) dari SCImago Journal and Country Rank Q3, atau Q4	Tidak mempunyai <i>quartile</i> dan <i>impact factor</i>
4.	Kesesuaian Isi	Sangat sesuai	Sesuai	Kurang/Tidak sesuai

No.	Kriteria Seleksi/Aspek Penilaian	Hasil Penilaian		
		Sangat Baik (+++)	Baik (++)	Kurang Baik (+)
5.	Kelengkapan Data	Sangat lengkap	Lengkap	Kurang/Tidak lengkap

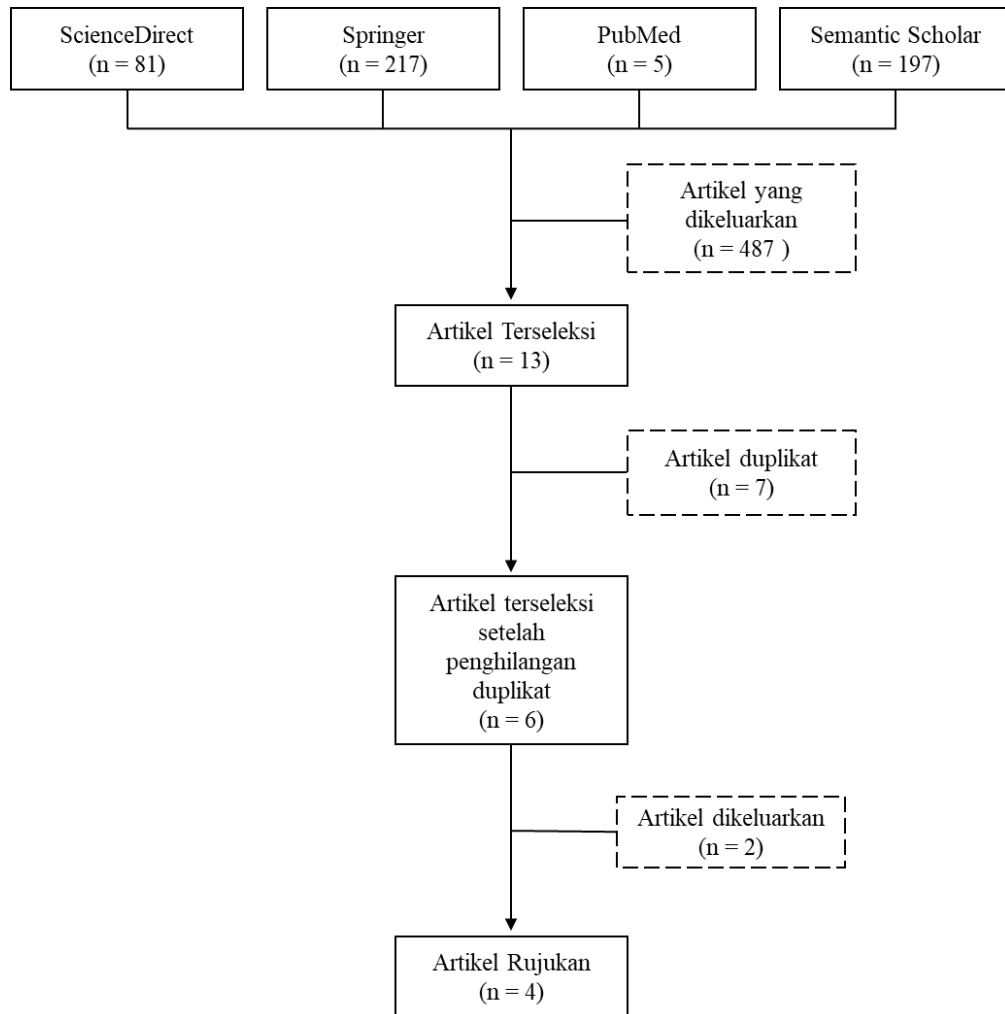
Adapun rincian hasil seleksi artikel setelah penghilangan duplikat disajikan pada Tabel 3.4 berikut.

**Tabel 3.4.** Hasil seleksi artikel setelah penghilangan duplikat

No	Judul Artikel	Aspek Penilaian					Kesimpulan
		Reputasi Pengindeks	Reputasi Penerbit	Kualitas Artikel	Kesesuaian Isi	Kelengkapan data	
1.	In vivo pharmacokinetic and biodistribution of resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for brain delivery	+++	+++	+++	+++	+++	Layak
2.	Brain-targeted delivery of resveratrol using solid lipid nanoparticles functionalized with apolipoprotein E	+++	+++	+++	++	++	Layak
3.	Improved oral delivery of resveratrol from N-trimethyl chitosan-g-palmitic acid surface-modified solid lipid nanoparticles	+++	+++	+++	+	++	Tidak layak
4.	Intravenous administration of trans-resveratrol-loaded PGS-coated solid lipid nanoparticles for prolonged systemic	+++	+++	+++	+++	+++	Layak

No	Judul Artikel	Aspek Penilaian					Kesimpulan
		Reputasi Pengindeks	Reputasi Penerbit	Kualitas Artikel	Kesesuaian Isi	Kelengkapan data	
	circulation, passive brain targeting and improved in vitro cytotoxicity against C6 glioma cell lines						
5.	Resveratrol and Grape Extract-loaded Solid Lipid Nanoparticles for the Treatment of Alzheimer's Disease	+++	+++	+++	++	+	Tidak layak
6.	Resveratrol loaded solid lipid nanoparticles attenuate mitochondrial oxidative stress in vascular dementia by activating Nrf2/HO-1 pathway	+++	+++	++	+++	++	Layak

Dengan demikian, alur tahapan penyeleksian artikel dapat digambarkan dalam diagram alir seperti yang disajikan pada Gambar 3.2.



**Gambar 3.2.** Alur penyeleksian artikel

### 3.2.2.1. Identitas Artikel

Setelah melalui tahap penyaringan, identitas artikel yang telah memenuhi setiap aspek penilaian disajikan pada **Tabel 3.5** berikut.

**Tabel 3.5** Identitas Artikel

No	Tahun	Jenis Publikasi	Judul Artikel	Volume/Nomor	Penulis	Nama Jurnal	Tautan
1.	2014	Jurnal Internasional Terindeks Scopus	In vivo pharmacokinetic and biodistribution of resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for brain delivery	Vol. 474 No. 1-2 Hlm. 6 -13	S. Jose, S.S. Anju, T.A. Cinu, N.A. Aleykutty, S. Thomas, E.B. Souto	International Journal of Pharmaceutics  ISSN : 03785173 <i>SCImago Journal and Country Rank Q1</i>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.003">https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.003</a>
2.	2016	Jurnal Internasional Terindeks Scopus	Brain-targeted delivery of resveratrol using solid lipid nanoparticles functionalized with apolipoprotein E	Vol. 14 No. 27	Ana R. Neves, Joana F. Queiroz, Salette Reis	Journal of Nanobiotechnology  ISSN : 14773155 <i>SCImago Journal and Country Rank Q1</i>	<a href="https://doi.org/10.1186/s12951-016-0177-x">https://doi.org/10.1186/s12951-016-0177-x</a>
3.	2016	Jurnal Internasional Terindeks Scopus	Intravenous administration of trans-resveratrol-loaded PGS-coated solid lipid nanoparticles for prolonged systemic circulation, passive brain targeting and improved in vitro cytotoxicity against C6 glioma cell lines	Vol. 6 No. 55	M. R. Vijayakumar, Lakshmi Kumari, Krishna Kumar Patel, P. R. Vuddanda, K. Y. Vajanthri, S. K. Mahtoc, Sanjay Singh	RSC Advances  ISSN : 20462069 <i>SCImago Journal and Country Rank Q1</i>	<a href="https://doi.org/10.1039/C6RCA10777J">https://doi.org/10.1039/C6RCA10777J</a>

No	Tahun	Jenis Publikasi	Judul Artikel	Volume/Nomor	Penulis	Nama Jurnal	Tautan
4.	2018	Jurnal Internasional Terindeks Scopus	Resveratrol loaded solid lipid nanoparticles attenuate mitochondrial oxidative stress in vascular dementia by activating Nrf2/HO-1 pathway	Vol. 112 Hlm. 239-254	A. Yadava, A. Sunkariaa, N. Singhalb, R. Sandhir	Neurochemistry International  ISSN : 01970186 <i>SCImago Journal and Country Rank Q2</i>	<a href="https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.08.001">https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.08.001</a>



### 3.2.2.2. Ringkasan Artikel

#### 3.2.2.2.1. Jose et al., 2014 : In vivo pharmacokinetic and biodistribution of resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for brain delivery

Senyawa resveratrol (RSV) merupakan senyawa polifenol yang banyak ditemukan pada anggur dan diketahui memiliki sifat neuroprotektif. Namun, senyawa ini juga memiliki keterbatasan dalam mencapai konsentrasi terapetiknya pada sistem saraf karena bioavailabilitasnya yang rendah. Oleh karena itu maka dilakukan enkapsulasi resveratrol menggunakan solid lipid nanopartikel (SLN) dengan metode evaporasi pelarut. Karakterisasi menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM), uji nilai zeta potensial, uji pelepasan senyawa secara in vitro serta uji biodistribusi senyawa secara in vivo dilakukan. Hasil analisis menunjukkan bahwa enkapsulasi RSV menggunakan SLN berhasil dilakukan dengan ukuran partikel RSV-SLN sebesar  $248,30 \pm 3,80$  nm dengan morfologi sferis dan nilai zeta potensial  $-25,49 \pm 0,49$  mV. Analisis pelepasan senyawa secara in vitro menunjukkan pelepasan senyawa setelah 24 jam berkisar  $>60\%$  sedangkan uji biodistribusi secara in vivo menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada konsentrasi RSV-SLN di otak dibandingkan dengan RSV bebas.

#### 3.2.2.2.2. Yadav et al., 2018 : Resveratrol loaded solid lipid nanoparticles attenuate mitochondrial oxidative stress in vascular dementia by activating Nrf2/HO-1 pathway

Stres oksidatif diketahui sebagai salah satu penyebab terjadinya gangguan neurodegeneratif vaskular demensia. Resveratrol merupakan senyawa polifenol yang memiliki aktivitas antioksidan dan dapat berperan dalam pengobatan gangguan neurodegeneratif. Oleh karena itu, penelitian terkait enkapsulasi resveratrol (RSV) menggunakan solid lipid nanopartikel (SLN) pun dilakukan. Selain itu, dilakukan juga uji efisiensi enkapsulasi, karakterisasi hasil enkapsulasi menggunakan *Field Emission Scanning Electron Microscopy* (FESEM), uji zeta potensial, uji pelepasan senyawa secara in vitro serta uji biodistribusi secara in vivo. Hasil analisis menunjukkan bahwa ukuran partikel RSV-SLN sebesar  $286 \pm 1,47$  nm dengan morfologi sferis. Nilai zeta potensial diketahui sebesar  $-17,5 \pm 0,23$  mV dengan efisiensi enkapsulasi sebesar  $91,25\%$ . Uji pelepasan senyawa secara in vitro

menunjukkan bahwa pelepasan senyawa setelah 24 jam adalah sebesar 91.0% sedangkan uji biodistribusi secara *in vivo* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada konsentrasi RSV-SLN di otak dibandingkan dengan RSV bebas.

### **3.2.2.2.3. Neves et al., 2016 : Brain-targeted delivery of resveratrol using solid lipid nanoparticles functionalized with apolipoprotein E**

Resveratrol (RSV) diketahui memiliki aktifitas biologis yang tinggi sebagai neuroprotektif namun memiliki bioavailabilitas yang rendah karena strukturnya yang kurang stabil secara kimia dan kelarutannya yang rendah. Untuk meningkatkan bioavailabilitas RSV maka dilakukan enkapsulasi menggunakan solid lipid nanopartikel (SLN) yang dilapisi oleh apolipoprotein E (ApoE) dengan metode High Shear Homogenation. Proses pelapisan ApoE pada RSV-SLN dilakukan dengan menggunakan dua prekursor yang berbeda yakni DSPE-PEG-Avidin dan Palmitat-Avidin. Karakterisasi dilakukan dengan menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM) dan Zetasizer, selain itu dilakukan juga uji efisiensi enkapsulasi dan uji pelepasan resveratrol secara *in vitro*. Hasil analisis menunjukkan ukuran partikel berkisar antara 160-210 nm dengan morfologi sferis. Zeta potensial senyawa diketahui bernilai -13mV dengan efisiensi enkapsulasi berada pada rentang 98%. Analisis secara *in vitro* menunjukkan bahwa sebesar 15% senyawa dilepaskan setelah 28 jam.

### **3.2.2.2.4. Vijayakumar et al., 2016 : Intravenous administration of trans-resveratrol-loaded TPGS-coated solid lipid nanoparticles for prolonged systemic circulation, passive brain targeting and improved *in vitro* cytotoxicity against C6 glioma cell lines**

Sebagai salah satu senyawa yang diisolasi dari anggur merah, trans-resveratrol (RSV), diketahui memiliki potensi sebagai agen terapeutik bagi beberapa gangguan pada otak. Meskipun begitu, penggunaan RSV dalam pengobatan gangguan otak sangat terbatas karena metabolismenya yang cepat sehingga menyebabkan rendahnya distribusi senyawa di dalam otak. Oleh karena itu, dilakukan enkapsulasi resveratrol menggunakan D- $\alpha$ -tocopheryl polietilen glikol 1000 suksinat (TPGS) dan solid lipid nanopartikel (SLN). Formulasi RES-TPGS-

SLN dilakukan dengan menggunakan metode evaporasi emulsifikasi solvent. Uji efisiensi enkapsulasi, karakterisasi hasil enkapsulasi menggunakan *Transmission Electron Microscopy* (TEM) dan uji zeta potensial, uji pelepasan senyawa secara in vitro serta uji biodistribusi secara in vivo dilakukan. Hasil analisis menunjukkan bahwa ukuran partikel RSV-TPGS-SLN sebesar  $203,1 \pm 14,91$  nm dengan morfologi sferis. Nilai zeta potensial diketahui sebesar  $-10,5 \pm 2,94$  mV dengan efisiensi enkapsulasi sebesar 70,18%. Uji pelepasan senyawa secara in vitro menunjukkan bahwa pelepasan senyawa setelah 48 jam adalah sebesar 69,87% sedangkan uji biodistribusi secara in vivo menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada konsentrasi RSV-TPGS-SLN di otak dibandingkan dengan RSV bebas.

### 3.2.3. Teknik Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data dilakukan dengan cara mengumpulkan dan membandingkan data dari setiap artikel rujukan yang terpilih untuk kemudian disajikan dalam bentuk tabel yang sudah didesain sesuai dengan tujuan penelitian.

#### 3.2.4.1. Kondisi Enkapsulasi Resveratrol Menggunakan Solid Lipid Nanopartikel

Data kondisi enkapsulasi resveratrol menggunakan solid lipid nanopartikel diperoleh dari data terkait jenis nanopartikel resveratrol, prekursor yang digunakan, komposisi prekursor, surfaktan, pelarut, suhu, metode pencampuran, pereaksi tambahan serta artikel referensi yang disajikan dalam bentuk tabel seperti pada **Tabel 3.6.**

**Tabel 3.6.** Kerangka Tabel Kondisi Enkapsulasi Resveratrol Menggunakan Solid Lipid Nanopartikel

Jenis Nanopartikel Resveratrol	Prekursor	Kondisi Enkapsulasi					Pereaksi tambahan	Referensi
		Komposisi	Surfaktan	Pelarut	Suhu	Metode pencampuran		

### 3.2.4.2. Karakteristik Hasil Enkapsulasi Resveratrol Menggunakan Solid Lipid Nanopartikel

Data mengenai karakteristik hasil enkapsulasi resveratrol menggunakan solid lipid nanopartikel diperoleh dari data analisis SEM/TEM/FE-SEM yang berupa morfologi hasil enkapsulasi serta analisis zetasizer yang berupa ukuran partikel dan nilai zeta potensial. Data mengenai ukuran partikel, morfologi serta zeta potensial disajikan dalam bentuk tabel seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 3.7**.

**Tabel 3.7.** Kerangka Tabel Karakteristik Hasil Enkapsulasi Resveratrol Menggunakan Solid Lipid Nanopartikel

Jenis Nanopartikel Resveratrol	Metode Enkapsulasi	Zeta Potensial (mV)	Ukuran Partikel (nm)	Morfologi	Referensi

### 3.2.4.3. Karakteristik Efisiensi Enkapsulasi Resveratrol Menggunakan Solid Lipid Nanopartikel

Data mengenai efisiensi enkapsulasi resveratrol menggunakan solid lipid nanopartikel dihimpun dalam tabel yang memuat jenis nanopartikel resveratrol, perbandingan komposisi resveratrol dan solid lipid nanopartikel, nilai efisiensi enkapsulasi serta referensi seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 3.8**.

**Tabel 3.8.** Kerangka Tabel Karakteristik Efisiensi Enkapsulasi Resveratrol Menggunakan Solid Lipid Nanopartikel

Jenis Nanopartikel Resveratrol	Komposisi (RSV : SLN)	Efisiensi Enkapsulasi	Referensi

### 3.2.4.4. Karakteristik Pelepasan Senyawa Resveratrol Hasil Enkapsulasi menggunakan Solid Lipid Nanopartikel

Data mengenai karakteristik pelepasan senyawa resveratrol hasil enkapsulasi menggunakan solid lipid nanopartikel dihimpun dalam tabel yang memuat data jenis nanopartikel resveratrol, kondisi pelepasan, pelepasan obat

maksimal, waktu pelepasan obat maksimal dan rentang waktu sebelum pelepasan konstan seperti pada **Tabel 3.9**.

**Tabel 3.9.** Kerangka Tabel Karakteristik Pelepasan Senyawa Resveratrol Hasil Enkapsulasi menggunakan Solid Lipid Nanopartikel

Jenis Nanopartikel Resveratrol	Kondisi Pelepasan	Pelepasan Obat Maksimal (%)	Waktu Pelepasan Obat Maksimal (jam)	Rentang Waktu Sebelum Pelepasan Konstan (jam)	Referensi

### 3.2.4.5. Karakteristik Biodistribusi Senyawa Resveratrol Hasil Enkapsulasi menggunakan Solid Lipid Nanopartikel

Data mengenai distribusi senyawa resveratrol hasil enkapsulasi menggunakan solid lipid nanopartikel dihimpun dalam tabel yang memuat data referensi, metode penginjeksian serta perbandingan konsentrasi senyawa resveratrol bebas dengan senyawa resveratrol hasil enkapsulasi seperti yang tersaji pada **Tabel 3.10**.

**Tabel 3.10.** Kerangka Tabel Distribusi Senyawa Resveratrol Hasil Enkapsulasi menggunakan Solid Lipid Nanopartikel

Referensi	Metode Penginjeksian	Senyawa	Konsentrasi dalam Otak
Jose et al., 2014		RSV Bebas	
		RSV-GB	
Yadav et al., 2018		RSV Bebas	
		RSV-AS	
Vijayakumar et al., 2016		RSV Bebas	
		RSV-TPGS-TS	

### 3.2.4. Tahap Analisis Data

Tahap analisis data dilakukan secara deskriptif naratif dan pendekatan kuantitatif untuk menemukan pola tertentu baik persamaan, perbedaan maupun keteraturan hubungan antar data. Data yang telah diperoleh pada tahap pengumpulan data akan dikaji berdasarkan pola data pada setiap tabel sehingga

didapatkan suatu kecenderungan setiap komponen data yang akan mewakili seluruh data dan menjawab pertanyaan pada rumusan permasalahan penelitian.

### **3.2.5. Teknik Pengambilan Kesimpulan**

Tahap pengambilan kesimpulan didasarkan pada hasil analisis data-data yang berasal dari seluruh, sebagian besar maupun beberapa artikel yang menjadi rujukan. Pola yang ditemukan dari setiap hasil analisis tersebut kemudian ditarik sebagai sebuah kesimpulan baru yang berbeda dengan kesimpulan yang telah disimpulkan pada artikel rujukan sehingga sangat diharapkan kesimpulan yang diperoleh dari studi ini dapat berkontribusi pada dihasilkannya pengetahuan baru khususnya yang terkait enkapsulasi resveratrol menggunakan solid lipid nanopartikel beserta peranannya dalam pengobatan gangguan neurodegeneratif.