

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: PENGARUH JENIS BAHAN DALAM
FORMULASI NANOPARTIKEL SISTEM PENGHANTARAN INSULIN RUTE**

ORAL

TUGAS AKHIR

**Untuk memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh

Hendri Wahyu Ningrum

185070501111017

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2021

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: PENGARUH JENIS BAHAN DALAM
FORMULASI NANOPARTIKEL SISTEM PENGHANTARAN INSULIN RUTE**

ORAL

TUGAS AKHIR

**Untuk memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh

Hendri Wahyu Ningrum

185070501111017

**PPROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

MALANG

2021

HALAMAN PERSETUJUAN

TUGAS AKHIR

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: PENGARUH JENIS BAHAN DALAM
FORMULASI NANOPARTIKEL SISTEM PENGHANTARAN INSULIN RUTE
ORAL**

Untuk memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi

Oleh

Hendri Wahyu Ningrum
NIM 185070501111017

Menyetujui untuk diuji;
Pembimbing,



apt. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc.
NIK. 2011068510252001

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: PENGARUH JENIS BAHAN DALAM
FORMULASI NANOPARTIKEL SISTEM PENGHANTARAN INSULIN RUTE
ORAL**

Oleh:

Hendri Wahyu Ningrum

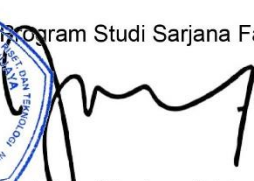

NIM 185070501111017

Telah dinyatakan lulus berdasarkan persyaratan bebas Tugas Akhir

Pembimbing,


apt. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc.
NIK. 2011068510252001

Mengetahui,

Program Studi Sarjana Farmasi,


apt. Arian Febrian Shalas, S.Farm, M.Farm.
NIP. 198502182019031007

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Hendri Wahyu Ningrum
NIM : 185070501111017
Program Studi : Program Studi Sarjana Farmasi
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 28 Desember 2021

Yang membuat pernyataan,



Hendri Wahyu Ningrum

NIM. 185070501111017



KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERISTAS BRAWIJAYA
NOMOR 402 TAHUN 2021

TENTANG

PEMBERIAN PENGHARGAAN KEPADA MAHASISWA BERPRESTASI
PESERTA PIMNAS XXXIV DAN KOMPETISI INTERNASIONAL
SEMESTER GANJIL TAHUN AKADEMIK 2021/2022

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA,

- Menimbang :
- a. bahwa untuk meningkatkan atmosfer akademik di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya perlu di tingkatkan kegiatan-kegiatan kemahasiswaan yang bernuansa akademis;
 - b. bahwa dalam meningkatkan motivasi dan mendorong partisipasi para mahasiswa dalam kegiatan yang bernuansa tersebut perlu adanya penghargaan;
 - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan b, perlu diterbitkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya tentang Pemberian Penghargaan Kepada Mahasiswa Berprestasi Peserta PIMNAS XXXIV dan Kompetisi Internasional Semester Ganjil Tahun Akademik 2021/2022;
- Mengingat :
1. Undang-undang Nomor 20 Tahun 2003 Tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4301);
 2. Undang-undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5336);
 3. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 16, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5500);
 4. Peraturan Menteri Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Nomor 58 Tahun 2018 tentang Statuta Universitas Brawijaya (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 1578);
 5. Keputusan Menteri Pendidikan Nasional Nomor 080/O/2002 tentang Statuta Universitas Brawijaya;
 6. Peraturan Rektor Universitas Brawijaya Nomor 25 Tahun 2020 tentang Susunan Organisasi dan Tata Kerja (Lembaran Universitas Brawijaya Tahun 2020 Nomor 32) sebagaimana diubah dengan Peraturan Rektor Universitas Brawijaya Nomor 73 Tahun 2020 tentang Perubahan Atas Peraturan Rektor Universitas Brawijaya Nomor 25 Tahun 2020 tentang Susunan Organisasi dan Tata Kerja (Lembaran Universitas Brawijaya Tahun 2020 Nomor 90);

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA TENTANG PEMBERIAN PENGHARGAAN KEPADA MAHASISWA BERPRESTASI PESERTA PIMNAS XXXIV DAN KOMPETISI INTERNASIONAL SEMESTER GANJIL TAHUN AKADEMIK 2021/2022.
- KESATU : Memberikan penghargaan kepada mahasiswa Peserta PIMNAS XXXIV dan Kompetisi Internasional Semester Ganjil Tahun Akademik 2021/2022.
- KEDUA : Bentuk penghargaan berupa pembebasan para anggota Tim Mahasiswa dari kewajiban akademis pembuatan Karya Ilmiah Tugas Akhir regular, dengan tetap berkewajiban menyerahkan naskah karya ilmiah yang diikuti oleh masing-masing mahasiswa.
- KETIGA : Memberikan nilai prestasi Akademis A pada Karya Ilmiah Tugas Akhir bagi setiap mahasiswa Peserta PIMNAS XXXIV dan Kompetisi Internasional Semester Ganjil Tahun Akademik 2021/2022.
- KEEMPAT : Keputusan Dekan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Malang
pada tanggal 21 Desember 2021



WISNU BARLIANTO
NIP. 197307262005011008

LAMPIRAN : KEPUTUSAN DEKAN
 FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
 NOMOR 402 TAHUN 2021
 TANGGAL 21 DESEMBER 2021

No	NAMA	NIM	KEGIATAN	TINGKAT	CAPAIAN PRESTASI
1	M. Naufal Rizqi	185070100111068	Indonesia Inventors Day 2021 WINTEX	Internasional	Juara 2
2	Adrian Pearl Gunawan	185070100111057	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
3	Anisa Nadya Nafiz	185070200111028	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
4	Audrey Patricia Tandayu	185070101111019	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
5	Dahlia Fitriyani	195070607111033	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
6	Dhiky Dwi Kurniawan	185070507111008	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
7	Edo Apriliano Pratama	185070200111016	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
8	Fitria Rizki Nur Azizah	195070301111018	Indonesia Inventors Day 2021 WINTEX	Internasional	Juara 2
9	Gadis Arivia	185070501111007	PIMNAS XXXIV	Nasional	Juara 2
10	Hendri Wahyu Ningrum	185070501111017	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
11	Hero Barazani	195070107111043	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
12	Indy Zahrotul Firdaus	195070107111023	PIMNAS XXXIV	Nasional	Juara 2
13	Muhammad Fakhri Al Faruq	185070500111031	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
14	Muhammad Farrell Rikhad	185070100111096	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
15	Panca Aghiaa Tuuhu Al Faien	195070100111052	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
16	Seila Arumiyanti Anwar	205070100111031	PIMNAS XXXIV	Nasional	Juara 2
17	Silma Amalia Putri	205070101111024	Indonesia Inventors Day 2021 WINTEX	Internasional	Juara 2
18	Sylvia Indah Setyowati	185070501111032	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis
19	Tamara Laily Fimannuha	195070501111034	PIMNAS XXXIV	Nasional	Finalis



WISNU BARLIANTO
 NIP. 197307262005011008

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena berkat limpahan rahmat, taufiq, hidayah, serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul “**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: PENGARUH**

JENIS BAHAN DALAM FORMULASI NANOPARTIKEL SISTEM PENGHANTARAN INSULIN RUTE ORAL”. Tugas Akhir ini disusun dengan tujuan sebagai salah satu syarat yang harus dipenuhi untuk menyelesaikan program sarjana (S1) Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Brawijaya.

Dalam penyusunan Tugas Akhir ini juga tidak terlepas dari bantuan dan kerjasama dari berbagai pihak. Selalu ada orang-orang hebat yang membantu dan memberikan dukungan kepada penulis. Untuk itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. Wisnu Barlianto, Msi. Med, SpA(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Prof. Dr. apt. Dra. Sri Winarsih, M.Si, selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan izin dan kemudahan dalam penyusunan Tugas Akhir.
3. apt. Alvan Febrian Shalas, M.Farm, selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah membimbing penulis dalam menuntut ilmu di Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
4. apt. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc, selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktunya dan memberikan arahan serta dukungan selama penulis mengikuti Pekan Ilmiah Mahasiswa Nasional hingga penyusunan naskah Tugas Akhir.
5. Seluruh jajaran Dosen dan Staf Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah membantu saya dalam memperoleh ilmu dan berproses di perkuliahan.
6. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, yang telah membantu

melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.

7. Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia yang telah memberikan saya kesempatan dan membiayai pendidikan saya dari awal kuliah hingga saya lulus menjadi sarjana melalui program Beasiswa Unggulan Masyarakat Berprestasi.
8. Keluarga saya di rumah yang selalu memberikan doa, semangat, dan kehangatan disaat orang lain memberikan tekanan dan tuntutan.
9. Tim PKM saya (Adiva dan Tamara), terimakasih sudah memberikan yang terbaik dan bekerja semaksimal mungkin dari awal seleksi proposal hingga dinyatakan lolos PIMNAS, walaupun semuanya tidak mudah dan ada banyak mengeluhny tapi kalian tetap bertahan dan tidak berhenti berusaha.
10. Rekan-rekan organisasi saya di BEM FK UB, LSIM FK UB, RKIM UB, dan BU Malang yang memberikan pelangi di masa perkuliahan, menemani saya berproses semasa kuliah, dan melukis cerita di hidup saya.
11. Teman-teman kelas Farmasi A dan angkatan 2018 (Arnawarma Atharwa) yang setiap hari meramalkan grup line dengan kejutan tugas, info perkuliahan, ujian, lawakan yang sering membuat saya tertawa.
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dan memberikan dukungan.

Dalam penyusunan Tugas Akhir ini, penulis berusaha sebaik mungkin. Namun, penulis menyadari akan keterbatasan penulis sehingga sangat mungkin apabila terdapat kekurangan dalam penyusunan dan penulisan. Penulis memohon maaf apabila terdapat kesalahan baik yang dilakukan secara sengaja ataupun tidak disengaja. Kritik dan saran yang membangun penulis harapkan untuk perbaikan di masa mendatang. Semoga Tugas Akhir ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca dan mendorong penelitian selanjutnya.

Malang, 18 Desember 2021

Penulis

ABSTRAK

Ningrum, Hendri Wahyu. 2021. **Systematic Literature Review: Pengaruh Jenis Bahan dalam Formulasi Nanopartikel Sistem Penghantaran Insulin Rute Oral**. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: apt. Oktavia Eka Puspita, S. Farm., M.Sc.

Diabetes merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Semua pasien diabetes tipe 1 dan banyak pasien diabetes tipe 2 membutuhkan terapi insulin untuk mencapai kontrol glikemik yang baik. Selama ini insulin diberikan melalui rute injeksi subkutan karena dapat hancur oleh asam lambung ketika diberikan secara oral. Hingga saat ini banyak peneliti berusaha mengembangkan terapi insulin rute oral menggunakan berbagai strategi sistem penghantaran. *Systematic literature review* ini bertujuan untuk menjawab beberapa pertanyaan terkait pengaruh bahan yang digunakan terhadap peningkatan bioavailabilitas insulin oral serta jenis bahan terbaik apa yang dapat menghasilkan bioavailabilitas insulin oral terbaik. Penulis mencari artikel yang dipublikasikan mengenai pengembangan insulin rute oral. Parameter bioavailabilitas dinilai berdasarkan kadar insulin dalam plasma untuk nilai bioavailabilitas relatif, dan/atau kadar glukosa dalam plasma untuk nilai bioavailabilitas farmakologi. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa jenis bahan berpengaruh terhadap bioavailabilitas insulin melalui sifatnya dalam membuka jalan bagi insulin melintasi berbagai hambatan dalam saluran pencernaan. Hingga saat ini, hasil terbaik dalam pengembangan insulin oral memperoleh bioavailabilitas insulin oral sebesar 73,10% yang dicapai dengan teknologi *mesoporous silica nanoparticle* yang dilapisi PMV [*poly (methacrylic acid-co-vinyl triethoxysilane)*]. Rekomendasi dari penelitian ini yaitu perlu dilakukan uji lanjutan yakni uji *in vivo* untuk menilai formulasi insulin oral yang dapat menghasilkan bioavailabilitas terbaik.

Kata kunci: bioavailabilitas, diabetes, insulin, nanopartikel, sistem penghantaran oral.

ABSTRACT

Ningrum, Hendri Wahyu. 2021. **“Systematic Review on the Effectiveness of Strategies for Increasing Insulin Bioavailability in Oral Route Delivery Systems Based on Materials Used”**. Final Assignment, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisor: apt. Oktavia Eka Puspita, S. Farm., M. Sc.

Diabetes is a metabolic disease characterized by hyperglycemia due to impaired insulin secretion, insulin action, or both. All patients with type 1 diabetes and many type 2 diabetes require insulin therapy to achieve reasonable glycemic control. During this time, insulin is given through the subcutaneous injection route because it can be destroyed by gastric acid when given orally. Until now, many studies have developed oral insulin therapy using various delivery system strategies. This systematic literature review aims to answer several questions about the effect of material on increasing oral insulin bioavailability and the best type of material that can produce the best oral insulin bioavailability. We searched for published articles regarding the development of oral route insulin. Bioavailability parameters were assessed based on plasma insulin levels for relative bioavailability values and/or plasma glucose levels for pharmacological bioavailability values. The conclusion is the type of substance affects insulin bioavailability through its properties in paving the way for insulin across various barriers in the digestive tract. To date, the best results in the development of oral insulin have obtained oral insulin bioavailability of 73.10% achieved by mesoporous silica nanoparticles (MSN) delivery system with layer-by-layer technique coated with [poly (methacrylic acid-co-vinyl triethoxysilane)] (PMV). The suggestion based on this research was that in vivo studies are needed to ensure the best bioavailability values.

Keywords: *bioavailability, diabetes, insulin, nanoparticles, oral delivery system.*

DAFTAR ISI

Halaman

JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iv
KATA PENGANTAR	viii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Insulin	5
2.2 Tren Produk Insulin di Pasaran	6
2.3 Bioavailabilitas Insulin	7
2.4 Mekanisme Sistem Penghantaran Obat Rute Oral	8
2.5 Tantangan Administrasi Insulin Rute Oral	8
2.6 Faktor yang Mempengaruhi Penghantaran Obat Rute Oral	9

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian.....	11
3.2 Sumber Data.....	11
3.3 Populasi dan Sampel.....	12
3.4 Prosedur Pengumpulan Literatur.....	13
3.5 Analisis Kualitas Data.....	14
3.6 Sintesis Data.....	15
3.7 Jadwal Penelitian.....	15

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Sintesis Data.....	16
------------------------------	----

BAB V PEMBAHASAN

5.1 Jenis Sistem Penghantaran Insulin Rute Oral.....	20
5.2 Pengaruh Jenis Bahan.....	29

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan.....	73
6.2 Saran.....	73

DAFTAR PUSTAKA.....	74
----------------------------	-----------

LAMPIRAN.....	84
----------------------	-----------

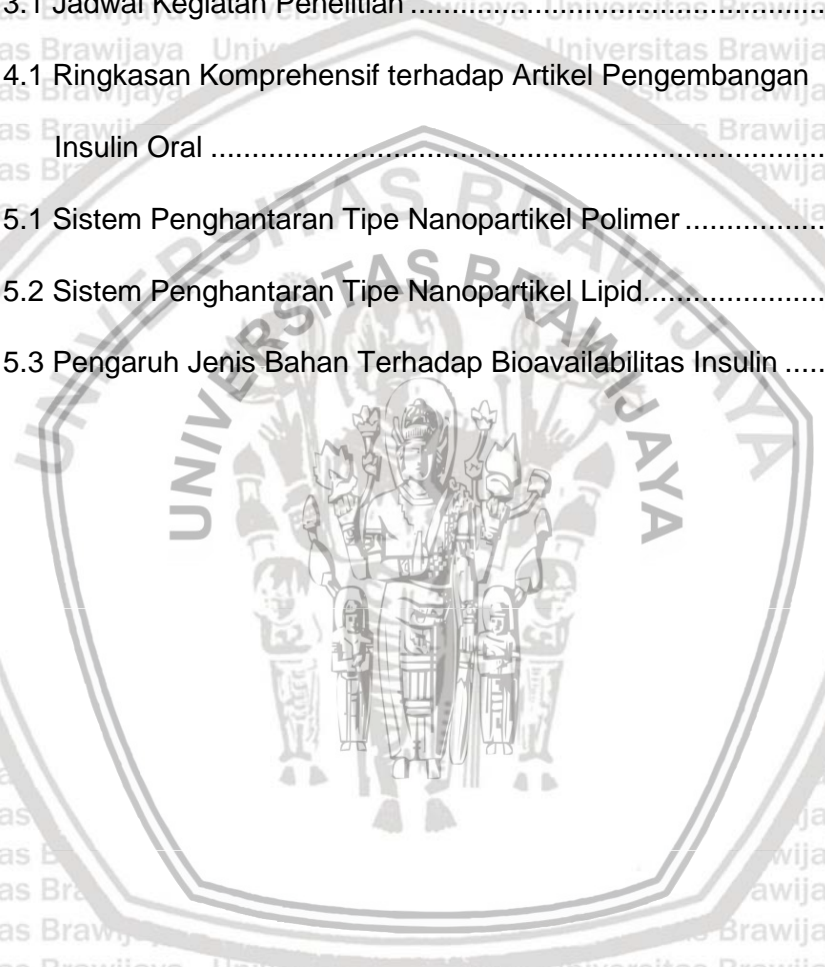
DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Insulin	5
Gambar 3.1 Strategi Pencarian Literatur Berdasarkan Pedoman PRISMA 14	14



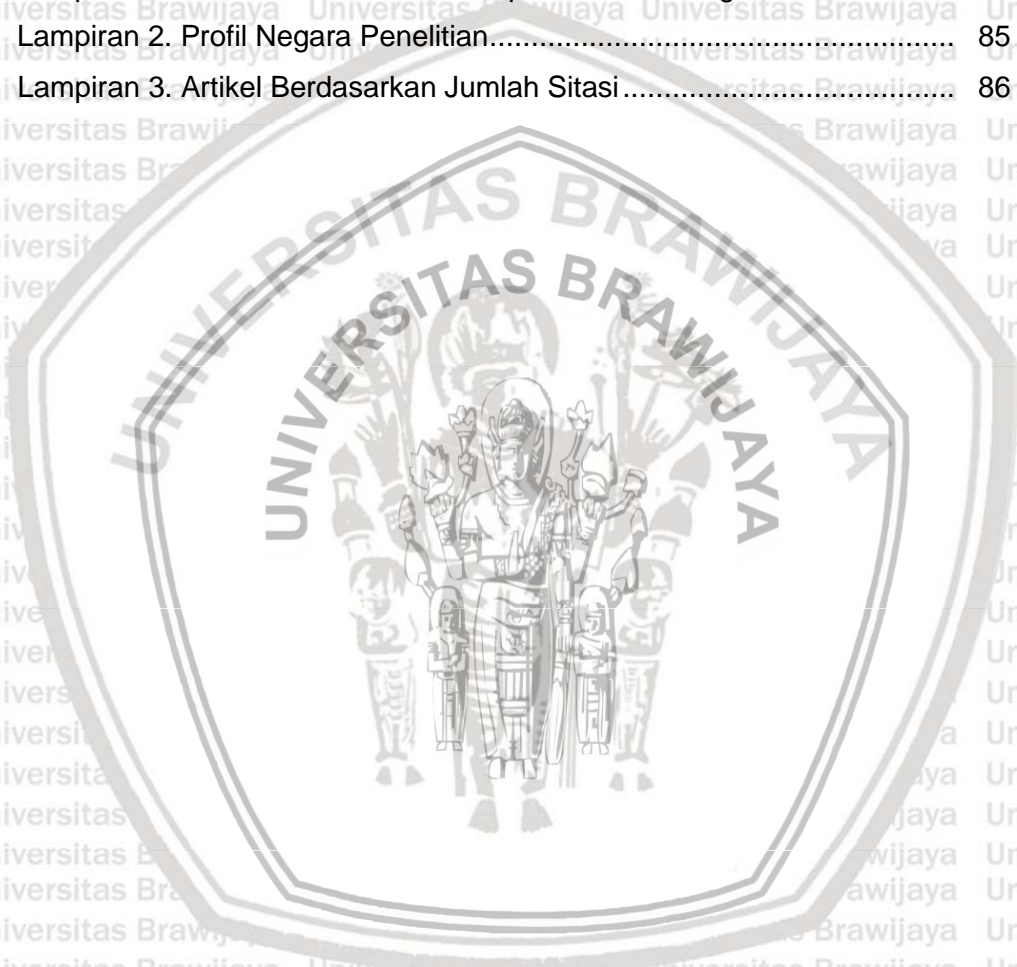
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Jadwal Kegiatan Penelitian	15
Tabel 4.1 Ringkasan Komprehensif terhadap Artikel Pengembangan Insulin Oral	16
Tabel 5.1 Sistem Penghantaran Tipe Nanopartikel Polimer	21
Tabel 5.2 Sistem Penghantaran Tipe Nanopartikel Lipid.....	24
Tabel 5.3 Pengaruh Jenis Bahan Terhadap Bioavailabilitas Insulin	31



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Tren Jumlah Artikel Setiap Tahun Rentang 2015-2021	84
Lampiran 2. Profil Negara Penelitian.....	85
Lampiran 3. Artikel Berdasarkan Jumlah Sitasi.....	86




DAFTAR SINGKATAN

- 5 β -CHA/GC-NPs : *glycol chitosan modified by 5 β -cholanic acid nanoparticles*
- a-CS : *amphipathic chitosan derivative, N, N, N-trimethyl-N-dodecyl chitosan*
- Alb : *albumin*
- ASBT : *apical sodium-dependent bile acid transporter*
- AUC : *area under curve*
- BLN : *bi-polymer lipid nanocarriers*
- BSA : *bovine serum albumin*
- CIJ : *confined impinging jet mixer*
- CLIN : *Cp1-11 peptide/Insulin loaded nanoparticle*
- CLs : *cationic liposomes*
- CMCS/CS-NPs : *carboxymethyl chitosan/chitosan-nanoparticles*
- CPP : *cell-penetrating peptides*
- CQ : *chloroquine*
- CS : *chitosan*
- CS/CMCI : *insulin-entrapped chitosan complexed carboxymethylated iota carrageenan*
- CS-LIP : *chitosan-liposome*
- CS-PGLA : *chitosan-polygalacturonic acid*
- CSA : *short-chain amylose*
- CST : *chondroitin sulfate-g-taurocholic acid*
- CSUn NPs : *chitosan-conjugated undecylenic acid modified thermally hydrocarbonized porous silicon nanoparticles*



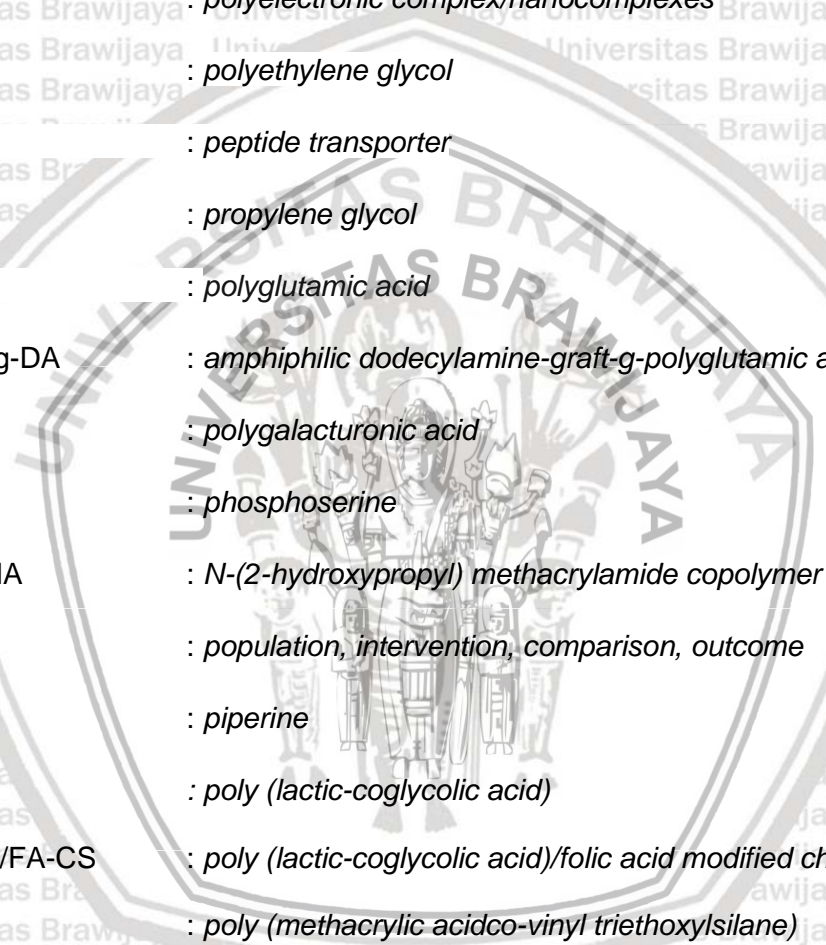
CTAB	: <i>cetyltrimethylammonium bromide</i>
CYS	: <i>L-cystein</i>
DC-LIPs	: <i>deoxycholic acid and chitosan conjugate modified liposomes</i>
DEX	: <i>dextran</i>
DDAB	: <i>dimethyl-dioctadecylammonium bromide</i>
DL	: <i>drug loading</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DMSO	: <i>dimethyl sufoxide</i>
DNP	: <i>deoxycholic acid-modified nanoparticles</i>
DOTAP	: <i>1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane</i>
DPP-4	: <i>dipeptidyl peptidase-4</i>
DPPG	: <i>1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphorylglycerol</i>
DSPE	: <i>1,2 distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine</i>
DSPE-PCB	: <i>1,2 distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine polycarboxybetaine</i>
dWPI	: <i>denatured whey protein isolate</i>
EDC	: <i>1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide</i>
EDAC	: <i>N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide hydrochloride</i>
EE	: <i>encapsulation efficiency, entrapment efficiency</i>
EO	: <i>ethyl Oleate</i>
EPC	: <i>egg yolk lechitin</i>
ES	: <i>Eudragit S100®</i>
FA-Ch-NPs	: <i>folic acid functionalized chitosan nanoparticles</i>



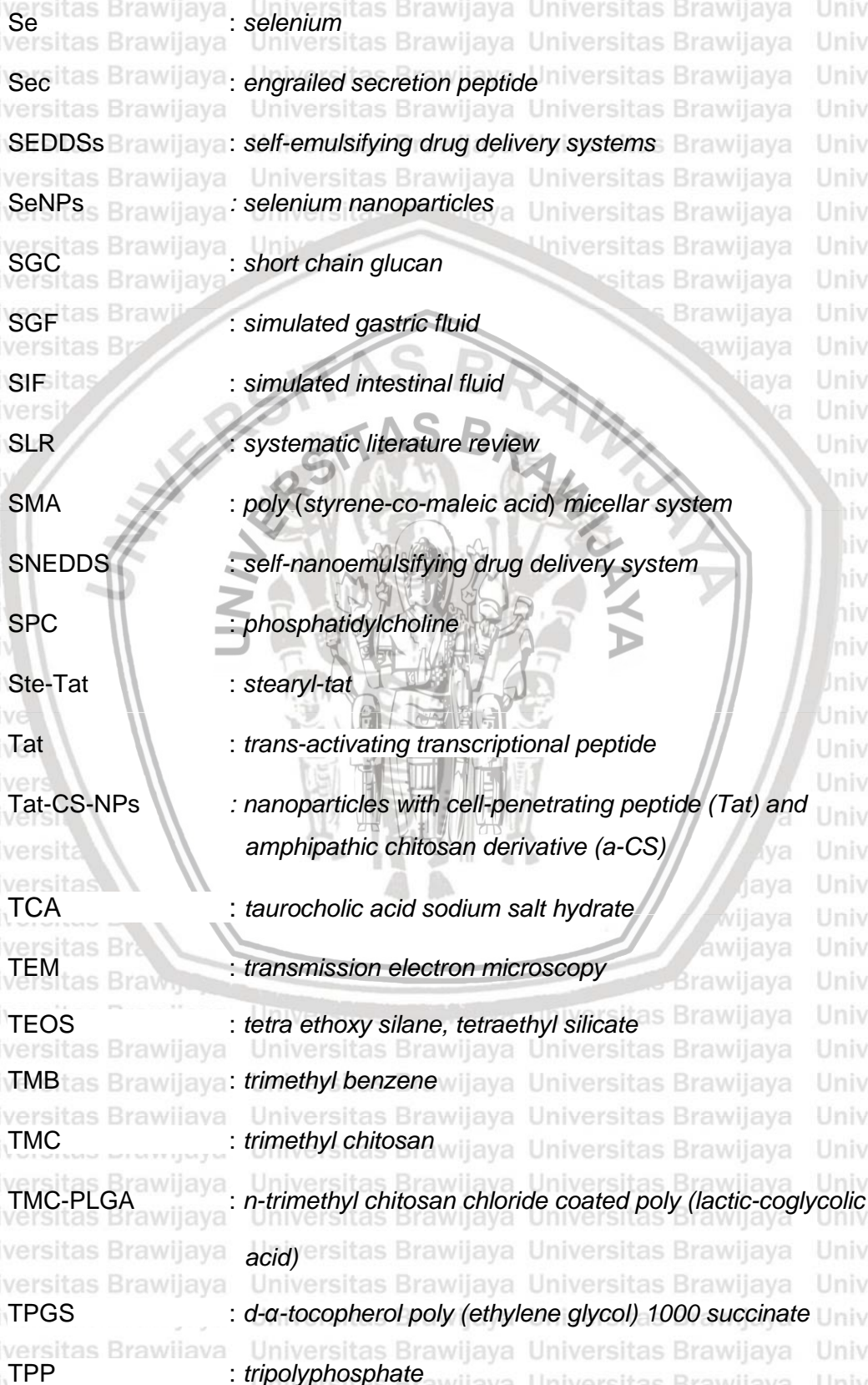
FA-CS	: folic acid-modified chitosan
FaSSIF-V2	: fasted state simulated intestinal fluid
FNC	: flash nanocomplexation
FQS	: FQSIYPpIK peptide
GALT	: gut-associated lymphoid tissue
GB	: glyceryl behenate
GCSLN	: gel-core-solid lipid nanoparticles
GI	: Gastrointestinal
GLP-1	: glucagon-like peptide-1
GMO	: glyceryl monooleate
GMS	: glyceryl monostearate
GR-NP	: glucose-responsive nanoparticles
GSH	: reduced L-glutathione
HA-SH	: thiolated hyaluronic acid
HEMA	: hydroxyethyl methacrylate
HIP	: hydrophobic ion pairing
HPMCP	: hydroxypropyl methylcellulose phthalate
HSPC	: hydrogenated soya/soybean phosphatidylcholine
HTCC	: N-(2-hydroxy)-propyl-3-trimethylammonium chloride
IFR	: intrinsic factor receptor
IN-Z-CSA	: insulin-loaded zein-carboxymethylated short-chain amylose
INS	: Insulin
Ins-SPC	: insulin-phosphatidylcholine complex
INSSLNs	: incorporated insulin-loaded solid lipid nanoparticles

- IPC : *insulin-phospholipid complex*
- IPC-NE : *insulin-phospholipid complex-based nanoemulsion*
- IPM : *isopropyl myristate*
- Kemendes RI : *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*
- KE : *Kriteria Eksklusi*
- KI : *Kriteria Inklusi*
- L/C NPs : *lecithin/chitosan nanoparticle*
- LAB : *labrasol*
- LbL : *layer by layer*
- LBL4 : *4 layer by layer nanoparticle layers*
- LCNPs : *liquid crystalline nanoparticles*
- LMWP : *mucoadhesif nanoparticles loaded with low molecular weight protamine*
- LP-INS-SLNs : *L-penetratin-insulin-solid lipid nanoparticles*
- MAA : *methacrylic acid*
- MAPC : *monoacyl phosphatidylcholine*
- MC : *medium-chain*
- MCT : *monocarboxylate transporter, medium-chain triglyceride*
- ME : *microemulsion*
- ME (INS)-PiP-Alb : *microemulsion containing piperine as a permeation enhancer and albumin serving as a stabilizer for oral delivery of insulin*
- MIVM : *multi-inlet vortex mixer*
- MPC : *modified phosphatidylcholine*
- mPEG : *methoxypolyethylene glycol*

- mPEG-b-PLGA : *monomethoxy polyethylene glycol-poly (lactic-co-glycolic acid)*
- MSN : *mesoporous silica nanoparticle*
- NCs : *nanocapsules*
- NHS : *hydroxysuccinimide*
- NI-CYS-ALG : *amphipathic 2-nitroimidazole-l-cysteine-alginate*
- NP-Bu-PEG : *nanoparticle functionalized by butyrate-conjugated PEG*
- NP-DLPC : *dilauroyl phosphatidylcholine-nanoparticles*
- NPHA-SH : *nanoparticles with thiolated hyaluronic acid (HA-SH) coating*
- NP-PEG : *nanoparticle- polyethylene glycol*
- O/W : *oil-in-water*
- OA : *oleic acid*
- ORLN : *“Oil-soluble” reversed lipid nanoparticles*
- P(MAA-g-EG) : *complexation hydrogels based in poly (methacrylic acid-g-ethylene glycol)*
- P-R8-Pho-INS : *mucus penetrating virus-inspired biomimetic nanoparticles-insulin*
- P-R8-Pho NP : *mucus penetrating virus-inspired biomimetic nanoparticles*
- PA : *pharmacological activity*
- PAC : *proanthocyanidins*
- PARG : *polyarginine*
- PBA : *phenylboronic acid*
- PBS : *phosphate buffered saline*
- PC : *phospholipid, phosphatidylcholine*

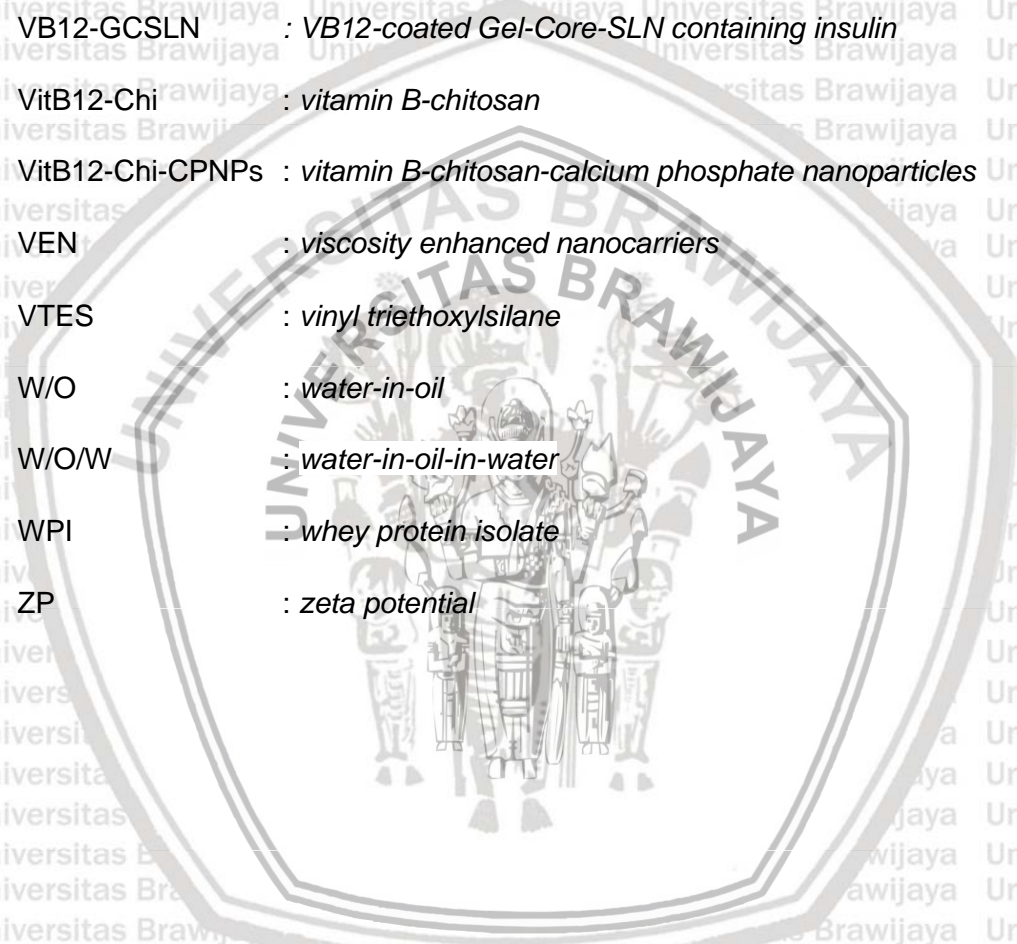


PCB	: polycarboxybetaine
PcCLs	: protein corona liposomes
PDI	: polydispersity Index
PEC	: polyelectronic complex/nanocomplexes
PEG	: polyethylene glycol
PEPT	: peptide transporter
PG	: propylene glycol
PGA	: polyglutamic acid
PGA-g-DA	: amphiphilic dodecylamine-graft-g-polyglutamic acid
PGLA	: polygalacturonic acid
Pho	: phosphoserine
PHPMA	: N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymer
PICO	: population, intervention, comparison, outcome
PIP	: piperine
PLGA	: poly (lactic-coglycolic acid)
PLGA/FA-CS	: poly (lactic-coglycolic acid)/folic acid modified chitosan
PMV	: poly (methacrylic acid-co-vinyl triethoxysilane)
PP2A	: protein phosphatase 2A
PRISMA	: preferred reporting items for systematic review and meta-analyses
PSS	: poly (sodium 4-styrenesulfonate)
PVA	: poly (vinyl alcohol)
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
SEDDSs	: self-emulsifying drug delivery systems



Se	: selenium
Sec	: engrailed secretion peptide
SEDDSs	: self-emulsifying drug delivery systems
SeNPs	: selenium nanoparticles
SGC	: short chain glucan
SGF	: simulated gastric fluid
SIF	: simulated intestinal fluid
SLR	: systematic literature review
SMA	: poly (styrene-co-maleic acid) micellar system
SNEDDS	: self-nanoemulsifying drug delivery system
SPC	: phosphatidylcholine
Ste-Tat	: stearyl-tat
Tat	: trans-activating transcriptional peptide
Tat-CS-NPs	: nanoparticles with cell-penetrating peptide (Tat) and amphipathic chitosan derivative (a-CS)
TCA	: taurocholic acid sodium salt hydrate
TEM	: transmission electron microscopy
TEOS	: tetra ethoxy silane, tetraethyl silicate
TMB	: trimethyl benzene
TMC	: trimethyl chitosan
TMC-PLGA	: n-trimethyl chitosan chloride coated poly (lactic-coglycolic acid)
TPGS	: d- α -tocopherol poly (ethylene glycol) 1000 succinate
TPP	: tripolyphosphate

- TPPLG NPs : *d- α -tokoferol d- α -tocopherol poly (ethylene glycol) 1000 succinate -emulsified poly (ethylene glycol) (PEG)-capped capped poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles*
- VA : *hydrophilic viscosity-enhancing agent*
- VB12-GCSLN : *VB12-coated Gel-Core-SLN containing insulin*
- VitB12-Chi : *vitamin B-chitosan*
- VitB12-Chi-CPNPs : *vitamin B-chitosan-calcium phosphate nanoparticles*
- VEN : *viscosity enhanced nanocarriers*
- VTES : *vinyl triethoxysilane*
- W/O : *water-in-oil*
- W/O/W : *water-in-oil-in-water*
- WPI : *whey protein isolate*
- ZP : *zeta potential*



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Protein terapeutik saat ini menjadi terapi berbasis protein yang sangat berhasil di bidang klinik. Rekombinan merupakan terapi protein yang banyak beredar di pasaran dan ratusan di antaranya berada dalam uji klinis untuk terapi kanker, gangguan imun, infeksi, dan penyakit lainnya. Seperti produk insulin untuk diabetes, epoetin untuk anemia, dan rituximab untuk limfoma non-Hodgkin, maupun trastuzumab untuk terapi kanker payudara (Dimitrov, 2012). Produk ini digunakan untuk mengurangi morbiditas, memperlambat perkembangan penyakit, dan/atau menggantikan protein esensial yang tidak diproduksi secara endogen oleh pasien (Berrill *et al.*, 2011). Dengan bertambahnya pengetahuan tentang mekanisme molekuler penyakit, akan terus ada peluang untuk mengembangkan terapi berbasis protein (Awwad *et al.*, 2018).

Diabetes menjadi salah satu penyakit tidak menular (*noncommunicable disease*) yang paling umum di seluruh dunia. Diabetes merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes dapat menyebabkan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (American Diabetes Association, 2010). Penderita diabetes tahun 2019 secara global diperkirakan sebesar 9,3% (463 juta orang), meningkat menjadi 10,2% (578 juta) pada tahun 2030 dan 10,9% (700 juta) pada tahun 2045 (Saeedi *et al.*, 2019). Sedangkan di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), penderita diabetes meningkat dari 6,9% pada tahun 2013

menjadi 8,5% di tahun 2018, sehingga estimasi jumlah penderita di Indonesia mencapai lebih dari 16 juta orang (Kemenkes, 2018). Semua pasien diabetes tipe 1 dan banyak pasien diabetes tipe 2 membutuhkan terapi insulin untuk mencapai kontrol glikemik yang baik (Shah *et al.*, 2016).

Insulin adalah cara paling efektif untuk menurunkan glukosa darah, memungkinkan tubuh mempertahankan glukosa dalam kisaran normal (Freeland & Farber, 2016). Insulin merupakan suatu hormon peptida yang dapat hancur oleh asam lambung jika diberikan secara oral. Oleh karena itu, insulin diberikan melalui injeksi subkutan seperti vial dan jarum suntik, *insulin pump*, dan *insulin pen* yang mudah diberikan sendiri dalam perawatan di rumah setiap hari (Shah *et al.*, 2016). Namun demikian, suntikan insulin setiap hari dirasa tidak efektif karena menimbulkan rasa sakit pada tempat injeksi, merepotkan, tidak nyaman, dan dapat menyebabkan rendahnya kepatuhan pasien (Wong *et al.*, 2016). Maka dari itu, banyak peneliti mengembangkan pemberian insulin melalui rute *noninvasive* yang nyaman. Dari berbagai macam rute penghantaran obat, rute oral telah diakui sebagai metode pemberian obat yang paling nyaman dan umum digunakan karena mudah diberikan, tingginya kepatuhan pasien, efektivitas biaya, kendala sterilitas minimum, dan desain bentuk sediaan yang fleksibel. Namun, bioavailabilitas yang rendah menjadi tantangan utama dalam desain bentuk sediaan oral.

Bioavailabilitas obat adalah bagian dari dosis yang diberikan yang mencapai sirkulasi sistemik (Bhosle *et al.*, 2017). Bioavailabilitas oral ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kelarutannya di dalam air, permeabilitas obat, laju disolusi, metabolisme lintas pertama, metabolisme presistemik, dan kerentanan terhadap mekanisme *efflux* (Krishnaiah, 2010). Untuk mendapatkan respon farmakologis

yang dibutuhkan, suatu obat harus mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik (Savjani *et al.*, 2012). Insulin memiliki bioavailabilitas oral yang rendah akibat adanya degradasi enzim proteolitik dan kurangnya permeabilitas intrinsik melalui epitel usus (Fonte *et al.*, 2013). Beberapa strategi telah dilakukan untuk mengembangkan sistem penghantaran insulin melalui rute oral menggunakan nanopartikel. Maka dari itu, riset ini melakukan *Systematic Literature Review* untuk mengetahui apakah jenis bahan yang digunakan dalam pengembangan terapi insulin rute oral dapat mempengaruhi bioavailabilitas insulin. Hasil review dari berbagai artikel riset diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh dan jenis bahan terbaik dalam meningkatkan bioavailabilitas insulin rute oral.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah jenis bahan yang digunakan dalam sistem penghantaran dapat mempengaruhi bioavailabilitas insulin secara oral?
2. Jenis bahan apakah yang terbaik dalam meningkatkan bioavailabilitas insulin secara oral?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh jenis bahan yang digunakan dalam sistem penghantaran terhadap peningkatan bioavailabilitas insulin secara oral.
2. Untuk mengetahui jenis bahan terbaik dalam peningkatan bioavailabilitas insulin secara oral.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat bagi para akademisi yang bergerak di bidang yang sesuai yaitu dapat mengetahui informasi mengenai pengaruh teknik pembuatan dan jenis bahan yang digunakan dalam pengembangan terapi insulin rute oral terhadap bioavailabilitas insulin serta teknik dan jenis bahan terbaik dalam meningkatkan bioavailabilitas insulin rute oral, sehingga dapat dijadikan bahan acuan untuk pengembangan sistem penghantaran obat lebih lanjut dan tercipta insulin melalui rute oral.

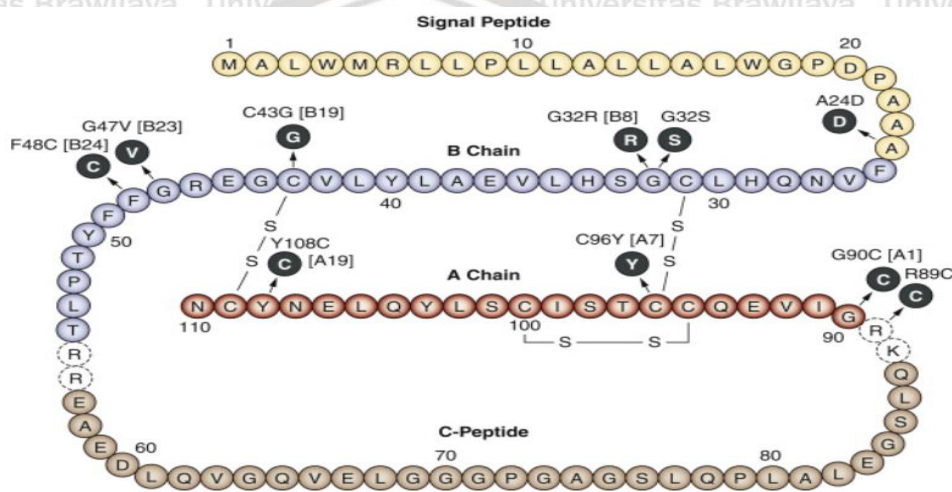
1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat yang didapatkan bagi masyarakat yakni dapat memberikan kenyamanan dalam pengobatan diabetes melitus menggunakan insulin melalui rute oral sehingga meningkatkan kepatuhan pasien. Selain itu, manfaat yang didapatkan bagi pemerintah yakni dapat menjadi solusi untuk mengatasi kelemahan terapi diabetes melitus menggunakan insulin rute injeksi sehingga membantu meningkatkan kepatuhan pasien dan prevalensi diabetes melitus dapat ditekan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Insulin



Gambar 2.1 Struktur Insulin (Norman & Henry, 2015).

Insulin adalah peptida heterodimerik yang dihubungkan oleh tiga ikatan disulfida dan pertama kali ditemukan pada tahun 1921. Insulin diproduksi oleh sel beta pankreas yang berfungsi mengatur penyimpanan dan penyimpanan gula (glukosa) di dalam tubuh. Selain berperan dalam metabolisme karbohidrat, insulin berperan untuk regulasi anabolik protein dan lipid, pertumbuhan tubuh (somatik), dan proliferasi sel (Andoh, 2016). Terjadinya penurunan sekresi insulin atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) menyebabkan penyakit metabolik yakni Diabetes Mellitus (DM) dimana terdapat dua tipe yakni DM tipe 1 merupakan keadaan ketika pankreas tidak dapat menghasilkan insulin yang cukup sesuai dengan kebutuhan dan DM tipe 2 merupakan keadaan gangguan terkait fungsi insulin yang tidak dapat digunakan secara efektif oleh tubuh (resistensi insulin). Kejadian seperti ini dapat menyebabkan komplikasi serius seperti gagal ginjal,

kebutaan, stroke, penyakit jantung, hingga amputasi. Sehingga, penting adanya terapi insulin untuk penderita DM untuk mencegah adanya komplikasi (Johnson, 2018).

2.2 Tren Produk Insulin di Pasaran

Insulin telah digunakan sejak 1925. Insulin awalnya diekstrak dari pankreas sapi dan babi. Pada awal 1980-an, perkembangan teknologi memungkinkan untuk mensintesis insulin manusia. Insulin sintetik manusia menggantikan insulin dari sumber hewani. Saat ini, analog insulin mulai menggantikan insulin manusia. Analog insulin manusia adalah analog yang dirancang untuk meniru pola alami pelepasan insulin manusia. Analog insulin telah mengalami modifikasi struktural atau sejumlah kecil asam amino, sehingga memiliki karakteristik khusus yang diperlukan saat disuntikkan secara subkutan sehingga penyerapannya dari jaringan adiposa lebih dapat diprediksi. Analog insulin bekerja pada sel manusia seperti insulin manusia (Lukito, 2020).

Pemberian insulin hingga saat ini masih melalui rute injeksi subkutan. Jaringan yang terbaik yakni jaringan dibawah perut karena penyerapan insulin lebih konsisten dibandingkan dengan jaringan lainnya (Rismayanthi, 2015). Sistem pengiriman insulin yang tersedia saat ini yakni melalui injeksi, pompa infus insulin, injektor jet, dan pena (Panchal *et al.*, 2011). Namun, sistem penghantaran insulin melalui rute injeksi memiliki beberapa kelemahan diantaranya pasien mengalami nyeri ketika disuntik, pengaplikasiannya yang tidak praktis, dan rentang terjadi iritasi sehingga perlu dipertimbangkan rute lain dapat memudahkan pasien dalam penggunaannya seperti contohnya rute oral.

Riset saat ini banyak melakukan pengembangan sistem penghantaran insulin lain, diantaranya adalah melalui rute nasal, paru-paru, bukal, transdermal,

dan oral itu sendiri (Easa *et al.*, 2019). Pengembangan sistem penghantaran melalui rute oral diantaranya telah dilakukan, antara lain oleh Hu dan Luo (2018) yang mengembangkan insulin oral melalui pembuatan nanopartikel yang berasal dari polisakarida. Selain itu, Liu *et al.* (2019) juga menerapkan sistem nanopartikel dalam penghantaran insulin rute oral dengan melakukan modifikasi pada permukaan hidrofilik kopolimer kitosan. Sistem polimerik hidrogel juga telah dilakukan oleh Nakamura *et al.* (2004) yang mampu melindungi pelepasan insulin pada media asam. Banyak peneliti yang telah melakukan pengembangan insulin melalui rute oral melalui berbagai teknik maupun bahan yang digunakan. Bentuk sediaan untuk rute oral diantaranya adalah serbuk, kapsul, tablet, pil, larutan, sirup, suspensi, maupun emulsi (FDA, 2018).

2.3 Bioavailabilitas Insulin

Bioavailabilitas merupakan parameter penting dalam penilaian efektifitas rute pemakaian insulin (Arpaia *et al.*, 2020). Rute pemakaian konvensional insulin secara parenteral berhasil memberikan bioavailabilitas yang mampu diserap oleh tubuh hingga 90 % (Brimhall, 2018). Namun, insulin parenteral memiliki kelemahan utama terhadap kenyamanan pasien yang umumnya merasakan kesakitan, infeksi karena kesulitan cara penggunaan, hipertrofi di tempat suntikan akibat pengendapan insulin, efektivitas biaya, risiko dan kontrol yang tidak memadai dari kadar glukosa darah terkait dengan pengobatan subkutan akibat suntikan intensif serta menyebabkan diabetes mikro dan makroangiopati (Yeo *et al.*, 2013). Oleh karena itu, pasien menjadi tidak patuh dalam menggunakan obat dan dapat berujung pada kematian. Pengembangan insulin oral sebagai alternatif masih menjadi tantangan utama saat ini. Akan tetapi, insulin memiliki bioavailabilitas oral yang rendah, hanya sekitar 20% saja yang dapat mencapai sirkulasi sistemik,

sedangkan 80% lainnya diserap tubuh dan dibersihkan di hepar (Aguirre, 2016).

Insulin merupakan protein dengan berat molekul tinggi yang sangat hidrofilik sehingga tidak mampu melintasi saluran pencernaan dengan baik karena banyaknya hambatan sehingga memiliki bioavailabilitas yang sangat rendah yakni kurang dari 0,1% (Guha *et al.*, 2016).

2.4 Mekanisme Sistem Penghantaran Obat Rute Oral

Pemberian obat melalui rute oral atau peroral diartikan ketika suatu bentuk sediaan diberikan melalui mulut untuk mencapai efek lokal maupun absorpsi sistemik di lokasi tertentu di sepanjang saluran pencernaan. Saluran pencernaan manusia terdiri dari rongga mulut, faring, kerongkongan, lambung, dan usus halus dan usus besar (Mastropietro *et al.*, 2017). Obat yang diberikan melalui rute ekstrasvaskuler harus diabsorpsi untuk mencapai sirkulasi sistemik. Molekul obat harus melewati beberapa penghalang fisiologis sebelum mencapai sistem pembuluh darah. Misalnya, ketika obat diberikan secara oral, maka harus larut terlebih dahulu untuk melepaskan molekul obat untuk kemudian melewati berbagai lapisan di saluran pencernaan tempat obat itu memasuki kapiler. Saat molekul obat di pembuluh darah berpindah ke berbagai jaringan dan organ seperti otot atau jantung, proses ini dinamakan distribusi. Proses selanjutnya yaitu metabolisme melalui reaksi enzimatik untuk mengubah molekul obat menjadi metabolit sehingga memiliki efek farmakologi. Obat yang tidak dapat diubah dari tubuh akan dikeluarkan melalui ginjal atau saluran empedu pada proses ekskresi (Bauer, 2014).

2.5 Tantangan Administrasi Insulin Rute Oral

Strategi menggunakan insulin oral menjadi pusat perhatian para peneliti dalam memaksimalkan keberhasilan terapi pengobatan pada pasien. Namun, sifat-sifat hormon insulin yang terdiri dari rantai A (21 asam amino) dan rantai B (30 asam amino) yang dihubungkan oleh dua ikatan disulfida menjadikan insulin memiliki permeabilitas yang rendah, stabilitas enzimatis yang buruk, molekul yang besar di saluran pencernaan. Rute oral tidak terlepas saluran pencernaan menjadi kurang tepat bila dikirim langsung dalam bentuk bebas (Aguirre, 2016). Insulin merupakan protein/peptida besar dan hidrofilik yang menghalangi permeasinya melalui penghalang penyerapan sehingga sangat sesuai dengan bentuk sediaan komersial saat ini yaitu injeksi subkutan (Wang *et al.*, 2020). Agar dapat bekerja secara oral, insulin harus melewati tiga hambatan fisiologis utama diantaranya yaitu 1) insulin harus mampu bertahan pada pH lambung yang sangat asam (pH= 1-3) dan enzim proteolitik yang dapat mendegradasi/mendenaturasi insulin; 2) insulin harus bisa menembus lapisan mukus yang melindungi permukaan epitel usus; dan 3) insulin harus bisa melewati lapisan sel epitel usus untuk masuk ke sirkulasi sistemik (Han *et al.*, 2020). Tantangan utama saat ini yaitu mengembangkan formulasi insulin oral dalam struktur hormon. Formulasi oral yang sukses akan melindungi insulin agar tidak rusak di saluran cerna dan dapat melepaskan hormon secara utuh untuk diserap di saluran usus. Oleh karena itu, diharapkan perkembangan selanjutnya memberikan rute administrasi nyaman sesuai dengan rute penghantaran oral dan potensial yang maksimal pada penghantaran insulin tranperenteral (Sonia & Shama, 2014).

2.6 Faktor yang Mempengaruhi Penghantaran Obat Rute Oral

Sistem penghantaran obat rute oral dapat dikatakan berhasil apabila obat dapat masuk ke dalam sirkulasi sitemik dan mencapai reseptor target yang sesuai.

Sebelum obat memberikan efek terapeutik, obat terlebih dahulu mengalami absorpsi di saluran gastrointestinal. Absorpsi obat yang diberikan rute oral dipengaruhi oleh kondisi fisiologis saluran gastrointestinal dan sifat fisikokimia obat. Faktor primer yang mempengaruhi absorpsi obat rute oral yakni kelarutan, permeabilitas, laju disolusi. Faktor sekunder yang mempengaruhi absorpsi obat rute oral yakni waktu pengosongan lambung, motilitas usus, waktu transit gastrointestinal, komponen, volume, sifat cairan di saluran gastrointestinal, makanan, usia, dan karakteristik formula obat. Telah diketahui, dengan meningkatkan kelarutan dan permeabilitas obat, maka terjadi peningkatan laju dan derajat absorpsi oral sehingga berdampak pada bioavailabilitas obat. Sehingga, bioavailabilitas oral dari bahan aktif farmasi dapat dioptimalkan karena dipengaruhi oleh banyak faktor tambahan, baik fisiologis maupun teknologi pembuatan yang dapat dimodifikasi untuk mendapatkan bioavailabilitas yang terbaik (Ruiz & Montoto, 2018).

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan merupakan penelitian deskriptif.

Penelitian dilakukan berdasarkan metode *Systematic Literature Review* (SLR) yang digunakan oleh Rowley & Slack (2004) serta berlandaskan protokol *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page *et al*, 2021). Penelitian ini dilakukan dalam 5 tahap yaitu (a) *scanning* dokumen, (b) membuat dokumentasi, (c) penataan *Literature Review*, (d) menulis *Literature Review*, dan (e) menyusun bibliografi. *Scanning* dokumen dilakukan dengan mengidentifikasi kata kunci dan artikel yang harus disertakan dalam *Systematic Literature Review*. Dokumentasi dibuat dengan menuliskan referensi dari mana artikel-artikel diunduh. Penataan *Literature Review* dilakukan dengan mengidentifikasi tema-tema utama yang muncul kemudian disortir untuk memilih artikel. Penulisan literatur sesuai dengan tema yang diidentifikasi pada langkah sebelumnya. Bibliografi disusun dengan memasukkan semua sumber yang telah dirujuk dalam *Systematic Literature Review*.

3.2 Sumber Data

Data yang digunakan adalah data sekunder. Data sekunder merupakan data yang bukan bersumber langsung dari penulis melainkan data yang dikumpulkan oleh orang lain. Data sekunder mencakup data yang telah dikumpulkan sebelumnya dan dan bukan berasal dari pengamatan secara

langsung (Martin *et al*, 2018). Pada penelitian ini digunakan data sekunder berupa artikel publikasi ilmiah atau jurnal yang diperoleh secara online.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini yakni jurnal nasional dan internasional yang berkaitan dengan judul penelitian. Rumusan PICO yang digunakan dalam penelitian ini sebagai berikut.

1. *Population* : Insulin rute oral
2. *Intervention* : Jenis bahan yang digunakan
3. *Comparison* : Insulin bebas dibandingkan insulin yang dimodifikasi
4. *Outcome* : Peningkatan bioavailabilitas insulin

3.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini yakni artikel yang memenuhi kriteria yang telah ditetapkan yang berkaitan dengan judul penelitian.

3.3.3 Kriteria Pemilihan (Inklusi dan Eksklusi)

Untuk mencapai tujuan riset, maka hasil *Systematic Literature Review* ini harus mampu menjawab pertanyaan riset. Untuk menjawab rumusan pertanyaan tersebut memerlukan hasil riset yang relevan. Oleh karenanya pada *Systematic Literature Review* ini diberikan batasan terhadap kriteria-kriteria artikel, yaitu:

Kriteria Inklusi Artikel:

1. Kriteria Inklusi (KI 1): Artikel yang dipublikasikan pada tahun 2015-2021.
2. Kriteria Inklusi (KI 2): Artikel hasil penelitian insulin menggunakan rute oral, merupakan original artikel.

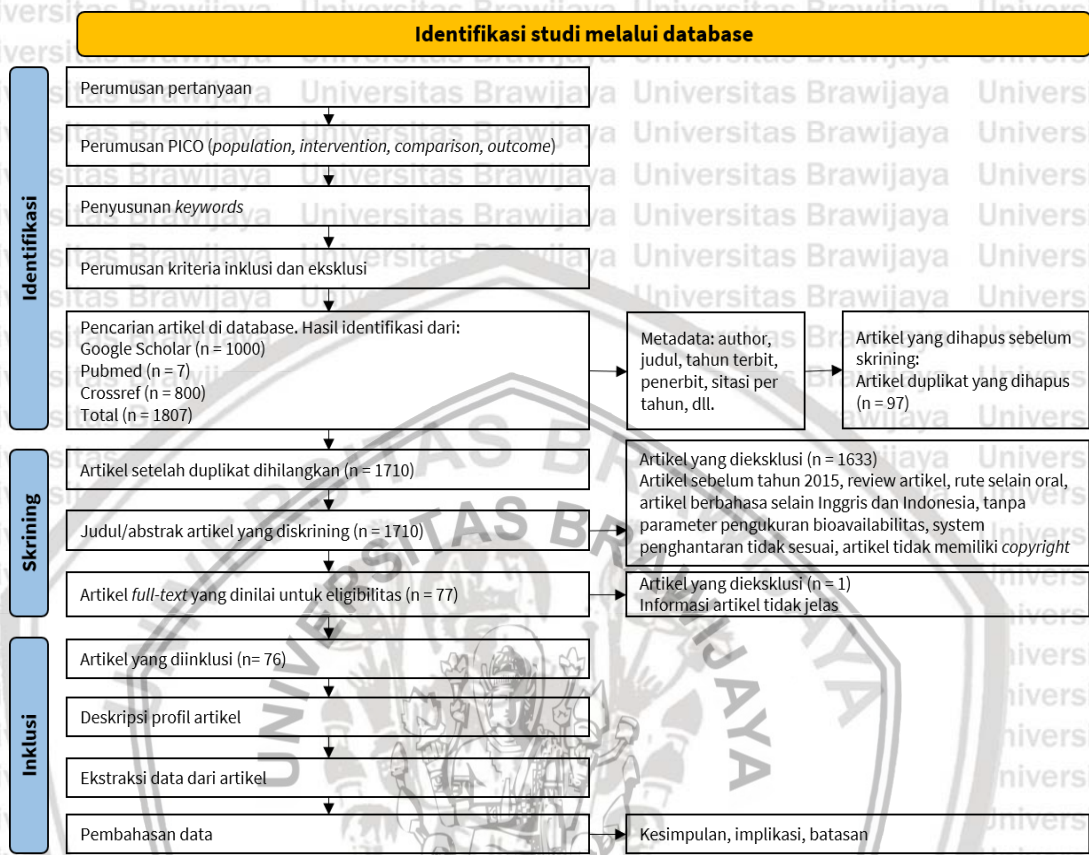
3. Kriteria Inklusi (KI 3): Artikel yang ditulis menggunakan Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia.
4. Kriteria Inklusi (KI 4): Artikel hasil penelitian insulin oral dengan parameter pengukuran bioavailabilitas (kadar insulin dalam plasma atau kadar glukosa dalam plasma) menggunakan metode penelitian *in vivo*.
5. Kriteria Inklusi (KI 5): Insulin diformulasikan dalam bentuk sistem penghantaran nanomedicine (*liposome, solid lipid nanoparticle, polymeric nanoparticle, inorganic nanoparticle, insulin emulsion, nanogels*).

Kriteria Eksklusi Artikel:

1. Kriteria Eksklusi (KE 1): Artikel tidak memiliki *copyright*.

3.4 Prosedur Pengumpulan Literatur

Pencarian artikel diawali dengan menentukan kombinasi kata kunci yang sesuai dengan rumusan pertanyaan riset. Kata kunci tersebut digunakan untuk melakukan *scanning* dokumen pada digital database. Kombinasi kata kunci yang digunakan adalah “insulin” AND “oral delivery system” OR “oral release system” OR “bioavailability” OR “technique” OR “material”. Digital database yang digunakan dalam riset ini adalah Google Scholar, Pubmed, dan Scopus. Langkah berikutnya adalah menyortir artikel yang diperoleh dari ketiga digital database tersebut berdasarkan kesesuaiannya dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penyortiran ini merupakan tahap awal yang dilakukan secara individu oleh peneliti pada abstrak setiap artikel. Pada langkah ini juga dilakukan eliminasi terhadap artikel yang duplikasi. Metode penyusunan artikel ilmiah pada penelitian ini dilakukan secara sistematis dengan strategi pencarian literatur berdasarkan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) pada **Gambar 3.1**.



Gambar 3.1 Strategi Pencarian Literatur Berdasarkan Pedoman PRISMA.

3.5 Analisis Kualitas Data

Identitas artikel dari ketiga database digabungkan dalam format .xlsx kemudian disortir berdasarkan kesesuaiannya dengan kriteria inklusi dan eksklusi melalui judul dan abstrak setiap artikel. Selain itu dilakukan eliminasi terhadap artikel yang duplikasi. Proses *critical appraisal* dilakukan untuk menilai kualitas metodologi penelitian dan untuk menentukan sejauh mana sebuah penelitian mampu mengatasi kemungkinan bias dalam desain, pelaksanaan, dan analisisnya. Hasil penilaian ini kemudian dapat digunakan untuk menginformasikan sintesis dan interpretasi hasil penelitian. Penilaian dilakukan menggunakan *Critical Appraisal Tools* dari *Joanna Briggs Institute* yaitu *Checklist for Quasi-Experimental Studies (Non-Randomized Experimental Studies)* dengan

metode PICO (*Population, Intervention, Compare/Intervention, Outcome*).

Selanjutnya dilakukan deskripsi profil artikel serta ekstraksi data pada artikel terpilih sesuai rumusan pertanyaan penelitian.

3.6 Sintesis Data

Informasi artikel disatukan ke dalam format .xlsx dan melalui proses skrining serta penilaian. Selanjutnya dilakukan pengambilan data dari artikel terpilih meliputi judul artikel, nama penulis, tahun diterbitkan, penerbit, sitasi per tahun, jenis sistem penghantaran, isi formula, metode uji, parameter uji bioavailabilitas, serta bioavailabilitas. Kesimpulan diambil berdasarkan data dari artikel terpilih untuk menjawab pertanyaan penelitian yang ditetapkan.

3.7 Jadwal Penelitian

Tabel 3.1 Jadwal Kegiatan Penelitian

No	Kegiatan	Juni	Juli	Agustus	September-Desember
1.	Pencarian Artikel Riset	■	■	■	■
2.	Ekstraksi Data	■	■	■	■
3.	Sintesis Data	■	■	■	■
4.	Analisis Data	■	■	■	■
5.	Penyusunan Proposal Kemajuan	■	■	■	■
6.	Penyusunan Naskah Artikel <i>Systematic Review</i>	■	■	■	■
7.	Publikasi Artikel	■	■	■	■
8.	Penyusunan Naskah Tugas Akhir	■	■	■	■

BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Sintesis Data

Tabel 4.1 Ringkasan Komprehensif terhadap Artikel Pengembangan Insulin Oral

No.	Author	Tahun	Publisher	Jurnal dan Impact Factor	Teknik Pembuatan	Jenis Sistem Penghantaran	Isi Formula	Metode Uji	Parameter BA
1	Ji et al	2019	Elsevier	Journal of Controlled Release (7,633)	Antisolvent coprecipitation	Nanokomposit	Carboxymethylated short-chain amylose, zeln, chitosan	In vivo	Kadar insulin dalam plasma
2	Kim et al	2018	ACS Publications	Molecular Pharmaceutics (4,44)	N/A	Liposom	Chondroitin sulfate-g-taurocholic acid (CST)	In vivo	Kadar insulin dalam plasma
3	Yazdi et al	2020	Elsevier	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces (5,268)	Thin film hydration	Liposom	PEG, folic acid, soya phosphatidylcholine (HSPC)	In vivo	Kadar insulin dalam plasma
4	Wang et al	2018	Taylor Francis &	Pharmaceutical Development and Technology (2,347)	Emulsion polymerization	Nanogel	Hydroxyethyl methacrylate (HEMA)	In vivo	Kadar insulin dalam plasma, kadar glukosa dalam plasma
5	Agrawal et al	2017	ACS Publications	Molecular Pharmaceutics (4,44)	Hydrotope	Nanopartikel	Lecithin, pluronic f-127	In vivo	Kadar glukosa plasma
6	Wang et al	2019	Wiley Online Library	Advanced Healthcare Materials (7,367)	Thin film hydration	Liposom	EPC, cholesterol, DOTAP	In vivo	Kadar insulin dalam plasma
7	Singh et al	2018	Future Medicine	Nanomedicine (London) (4,727)	N/A	Nanopartikel	Pluronic F-127, quercetin, GMO, propylene glycol	In vivo	Kadar insulin plasma, kadar glukosa plasma
8	Jaafar & Hamid	2019	Ingenta Connect	Current Drug Delivery (1,582)	Polyelectrolyte complexation and ionotropic gelation	Nanopartikel	Alginate, calcium chloride (CaCl2), Pluronic-68, dextran sulfate, chitosan	In vivo	Kadar insulin plasma
9	Zhang et al	2020	Royal Society of Chemistry	Nanoscale (6,895)	Thin film rehydration	Nanoliposom	Hydrogenated soybean phosphatidylcholine (HSPC), 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol, sodium salt (DPPG)	In vivo	Kadar insulin plasma
10	Deng et al	2017	Elsevier	Nanomedicine Nanotechnology Biology Medicine (6,458)	Ionic cross-situ linking/in reduction	Nanopartikel	Chitosan, Reduced L-glutathione (GSH), sodium selenite (Na2SeO3)	In vivo	Kadar insulin plasma, kadar glukosa plasma
11	Wu et al	2019	Elsevier	Journal of Pharmaceutical Sciences (3,534)	Reversed-phase evaporation	Liposom	Chitosan, deoxycholic Acid	In vivo	Kadar insulin plasma
12	Liu et al	2016	Dove Medical Press Limited	International Journal of Nanomedicine (6,400)	Modified solvent-injection	Nanopartikel	Lechitin, chitosan	In vivo	Kadar glukosa plasma
13	Alibolandi et al	2016	Elsevier	Journal of Controlled Release (7,633)	Modified direct hydration	Polymersome	Dextran-PLGA	In vivo	Kadar insulin dalam plasma
14	Ji et al	2017	ACS Publications	Journal of Agricultural and Food Chemistry (4,192)	N/A	Nanokomposit	Short chain glucan (SGC), proanthocyanidins (PAC)	In vivo	Kadar glukosa plasma
15	Han et al	2020	Nature	Nature Nanotechnology (33,407)	N/A	Misel	Zwitterionic betaine polymer (polycarboxybetaine, PCB) conjugated to 1,2 distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine (DSPE)	In vivo	Kadar insulin plasma
16	Chen et al	2017	Springer	AAPS PharmSciTech (3,246)	Ionotropic gelation	Nanopartikel	Chitosan, eudragit S100, transcriptional peptide (Tat)	In vivo	Kadar insulin plasma
17	Urimi et al	2019	Springer	AAPS PharmSciTech (3,246)	Ionotropic gelation	Nanopartikel	Chitosan solution, poly (sodium styrenesulfonate) (PSS), γ-polyglutamic acid (PGA)	In vivo	Kadar glukosa plasma
18	Chen et al	2019	Taylor Francis &	Journal of Microencapsulation (5,82)	Double-emulsion (water-in-oil-in-water) solvent evaporation	Nanopartikel	Chitosan, sodium alginate, mPEG-b-PLGA	In vivo	Kadar insulin plasma

No.	Author	Tahun	Publisher	Jurnal dan Impact Factor	Teknik Pembuatan	Jenis Sistem Penghantaran	Isi Formula	Metode Uji	Parameter BA
19	Alsulays et al	2019	Dove Medical Press Limited	International Journal of Nanomedicine (6.400)	Double emulsification	Solid Lipid Nanopartikel	L-penetratin, D-penetratin	In vivo	Kadar insulin plasma
20	Xie et al	2018	Future Medicine	Nanomedicine (London) (4,727)	N/A	Polymersome	Folic acid, pluronic p85, PLGA	In vivo	Kadar insulin plasma
21	Sheng et al	2015	ACS Publications	ACS Applied Materials & Interfaces (8.758)	Double emulsion solvent evaporation	Nanopartikel	N-trymethyl chitosan, PLGA	In vivo	Kadar glukosa plasma
22	El-Leithy et al	2019	Elsevier	International Journal of Pharmaceutics (5.875)	Ionic gelation	Nanopartikel	Chitosan, tripolyphosphate (TPP)	In vivo	Kadar insulin plasma
23	Zeng et al	2018	Wiley Online Library	Advanced Healthcare Materials (7,367)	N/A	Nanopartikel	Dimethyl-diocetadecylammonium bromide (DDAB)	In vivo	Kadar insulin plasma
24	Verma et al	2015	Elsevier	Acta Biomaterialia (8.947)	Microemulsion	Nanopartikel	Vitamin B12, chitosan	In vivo	Kadar insulin plasma
25	Tian et al	2018	Wiley Online Library	Advanced Healthcare Materials (7,367)	Two-step flash nanocomplexation	Nanopartikel	Hyaluronic acid, thiolated hyaluronic acid, HTTC	In vivo	Kadar insulin plasma
26	Malathi et al	2015	Dove Medical Press Limited	International Journal of Nanomedicine (6.400)	Emulsion-solvent evaporation	Nanopartikel	d- α -tocopherol poly (ethylene glycol) 1000 succinate (TPGS), PLGA, PEG	In vivo	Kadar insulin plasma
27	Wang et al	2017	Elsevier	Carbohydrate Polymers (9.381)	N/A	Nanopartikel	Deacetylated chitosan, Carboxymethyl chitosan	In vivo	Kadar insulin plasma
28	Sun et al	2016	MDPI	International Journal of Molecular Sciences (5.923)	Emulsion solvent diffusion	Nanopartikel	Sodium deoxycholate, PLGA, Hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HP55)	In vivo	Kadar glukosa plasma
29	Liu et al	2016	Elsevier	Journal of Controlled Release (9.776)	Iontropic gelation and polyelectrolyte complex	Nanopartikel	TMC, sodium tripolyphosphate (TPP), Chitosan	In vivo	Kadar insulin plasma
30	Fang et al	2018	Elsevier	Journal of Pharmaceutical Sciences (3.534)	Spontaneous emulsion solvent diffusion	Nanopartikel	Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), PVA	In vivo	Kadar glukosa plasma
31	Chen et al	2019	Elsevier	International Journal of Pharmaceutics (5.875)	N/A	Nanopartikel	Chitosan/alginate, Cp1-11 peptide	In vivo	Kadar insulin plasma
32	Zheng et al	2018	ACS Publications	ACS Applied Materials & Interfaces (8.758)	One step nanoprecipitation	Nanopartikel	EGP peptide with N terminal cysteine group (KRKKKGKLGKRRDPCLRKYKC), PLGA	In vivo	Kadar insulin plasma
33	He et al	2017	Elsevier	Biomaterials (12.479)	Flash nanocomplexation	Nanopartikel	Chitosan, tripolyphosphate (TPP)	In vivo	Kadar insulin plasma
34	Li et al	2017	Elsevier	Materials Science and Engineering: C (7.328)	N/A	Nanopartikel	Carboxymethyl chitosan (CMCS), L-Valine	In vivo	Kadar insulin plasma
35	Bahman et al	2020	MDPI	Pharmaceutics (6.321)	N/A	Misel	Poly-(styrene-co-maleic anhydride), N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDAC)	In vivo	Kadar glukosa plasma
36	Hu et al	2019	NCBI	International Journal of Nanomedicine (6.400)	Anhydrous co-solvent lyophilization	Nanoemulsi	Phospholipid (oleic acid (OA)), ethyl oleate (EO), Isopropyl Myristate (IPM))	In vivo	Kadar insulin plasma
37	Fan et al	2018	Elsevier	Biomaterials (12.479)	N/A	Nanopartikel	Chitosan, deoxycholic acid, chloroquine (CQ), PGA	In vivo	Kadar insulin plasma
38	Sun et al	2018	ACS Publications	Biomacromolecules (6.988)	N/A	Nanopartikel	Chitosan, eudragit S100, transcriptional peptide (Tat)	In vivo	Kadar insulin plasma, kadar glukosa plasma
39	Shrestha et al	2016	Wiley Online Library	Advanced Functional Materials (18.808)	N/A	Nanopartikel	Chitosan	In vivo	Kadar serum insulin
40	Fukuoka et al	2018	The Pharmaceutical Society of Japan	Biological and Pharmaceutical Bulletin (2.233)	N/A	Nanopartikel	Oligoarginine, cell-penetrating peptides hexa-arginine (R6) (CPP R6)	In vivo	Kadar insulin plasma, kadar glukosa plasma
41	Zhang et al	2017	ACS Publications	Biomacromolecules (6.988)	W/O/W solvent evaporation	Nanopartikel	PLGA, Chitosan	In vivo	Kadar glukosa plasma
42	Wu et al	2018	ACS Publications	ACS Applied Materials & Interfaces (8.758)	Self-assembly nanoprecipitation	Nanopartikel	PLGA, cell-penetrating peptides octa-arginine (R8) (CPP R8)	In vivo	Kadar insulin plasma
43	Wu et al	2017	Elsevier	Journal of Controlled Release (9.776)	Self-assembly nanoprecipitation	Nanopartikel	Butyrate	In vivo	Kadar insulin plasma

No.	Author	Tahun	Publisher	Jurnal dan Impact Factor	Teknik Pembuatan	Jenis Sistem Penghantaran	Isi Formula	Metode Uji	Parameter BA
44	He et al	2015	Elsevier	<i>International Journal of Pharmaceutics</i> (5,875)	Combination of double emulsion and solvent evaporation and a thermal-sensitive hydrogel	Solid Lipid Nanopartikel	Vitamin B12	<i>In vivo</i>	Kadar glukosa plasma
45	Sahoo et al	2019	Elsevier	<i>Materials Today Communications</i> (3,383)	N/A	Nanopartikel	Chitosan	<i>In vivo</i>	Kadar insulin plasma
46	Shan et al	2016	ACS Publications	<i>ACS Applied Materials & Interfaces</i> (8,758)	Self-assembly nanoprecipitation	Nanopartikel	PVA	<i>In vivo</i>	Kadar insulin plasma
47	Sheng et al	2016	Elsevier	<i>Journal of Controlled Release</i> (9,776)	N/A	Nanopartikel	PLGA, Chitosan	<i>In vivo</i>	Kadar glukosa plasma
48	Elsayed et al	2018	MDPI	<i>Marine Drugs</i> (5,118)	N/A	Nanopartikel	Chitosan, oleic acid, labrasol, pluron oleaque	<i>In vivo</i>	Kadar insulin plasma
49	Mumuni et al	2020	Elsevier	<i>Carbohydrate Polymers</i> (9,381)	Self-gelation	Nanopartikel	Mucin, chitosan	<i>In vivo</i>	Kadar insulin plasma
50	Yan et al	2019	Springer	<i>AAPS PharmSciTech</i> (3,246)	N/A	Nanopartikel	Chitosan	<i>In vivo</i>	Kadar insulin plasma
51	Boushra et al	2016	Elsevier	<i>International Journal of Pharmaceutics</i> (5,875)	Emulsification solvent evaporation technique to form double emulsion (w/o/w)	Solid Lipid Nanopartikel	Propilen glikol (PG), PEG 400, PEG 600	<i>In vivo</i>	Kadar glukosa plasma
52	Niu et al	2017	Elsevier	<i>Journal of Controlled Release</i> (9,776)	Modified solvent displacement	Nanokapsul	Polyarginine	<i>In vivo</i>	Kadar glukosa plasma
53	Omid et al	2017	Elsevier	<i>International Journal of Pharmaceutics</i> (5,875)	N/A	Nanopartikel	Chitosan, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC)	<i>In vivo</i>	Kadar insulin plasma
54	Zhang et al	2021	ACS Publications	<i>ACS Applied Materials & Interfaces</i> (8,758)	N/A	Nanopartikel	Cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), Tetraethyl silicate (TEOS), 1,3,5-trimethylbenzene (TMB), N-hydroxysuccinimide (NHS)	<i>In vivo</i>	Kadar insulin plasma
55	Zhou et al	2020	Springer	<i>Journal of Nanobiotechnology</i> (10,435)	N/A	Nanopartikel	Sodium alginate	<i>In vivo</i>	Kadar glukosa plasma
56	Winarti et al	2018	Indonesian Journal of Pharmacy	<i>Indonesian Journal of Pharmacy</i> (0,56)	N/A	Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS)	Miglyol 812N, tween 80, propylene glycol	<i>In vivo</i>	Kadar insulin plasma
57	Liu et al	2019	Elsevier	<i>International Journal of Pharmaceutics</i> (5,875)	N/A	Nanocomplex	Chitosan	<i>In vivo</i>	Kadar glukosa plasma
58	Zhang et al	2018	Royal Society of Chemistry	<i>Journal of Materials Chemistry B</i> (6,331)	N/A	Nanopartikel	PGLA, alginate, chitosan	<i>In vivo</i>	Kadar glukosa plasma
59	Guo et al	2016	Taylor & Francis	<i>Drug Delivery</i> (3,095)	Emulsion-solvent evaporation	Nanopartikel	PLGA, Stearyl-Tat (Ste-Tat), N, N, N-trimethyl-N-dodecyl chitosan (a-CS)	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
60	Liu et al	2019	Elsevier	<i>International Journal of Pharmaceutics</i> (5,875)	N/A	Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)	Monoacyl phosphatidylcholine (MAPC), labrasol (LAB)	<i>In vivo</i>	Kadar glukosa Plasma
61	Ansari et al	2016	Taylor & Francis	<i>Drug Delivery</i> (3,095)	Double emulsion solvent evaporation (w/o/w) technique	Solid Lipid Nanopartikel	Dynasan 14, soya lecithin, polyvinyl alcohol (PVA), PLGA, eudragit	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
62	Sun et al	2015	Dove Medical Press Limited	<i>International Journal of Nanomedicine</i> (6,400)	Emulsion solvent diffusion	Nanopartikel	Polyvinyl alcohol (PVA), PLGA, Eudragit® FS 30D	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
63	Alfaro et al	2020	Elsevier	<i>Journal of Drug Delivery Science and Technology</i> (3,981)	N/A	Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS)	Lauroglycol FCC, surfactant (Cremophor EL), co-surfactant (Labrafil M1944CS), phosphatidylcholine (PC), modified phosphatidylcholine (MPC)	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
64	Koland et al	2021	IJPER	<i>Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research</i> (0,425)	Modified solvent emulsification-evaporation	Solid Lipid Nanopartikel	Glyceryl behenate (GB), glyceryl monostearate (GMS), sodium alginate	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
65	Heade et al	2021	MDPI	<i>Pharmaceutics</i> (6,321)	N/A	Nanopartikel	Whey protein isolate (WPI 97%)	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma

No.	Author	Tahun	Publisher	Jurnal dan Impact Factor	Teknik Pembuatan	Jenis Sistem Penghantaran	Isi Formula	Metode Uji	Parameter BA
66	Agrawal et al	2015	Royal Society of Chemistry	<i>RSC Advances</i> (3.361)	N/A	Nanopartikel	Chitosan, poly (sodium 4-styrenesulfonate) (PSS)	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
67	Xu et al	2017	Elsevier	<i>Materials Science and Engineering C</i> (7.328)	N/A	Nanopartikel	PLGA, folic acid, chitosan, PVA	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
68	Zhu et al	2016	Taylor & Francis	<i>Drug Delivery</i> (3.095)	N/A	Nanopartikel	PLGA, cell-penetrating peptides (R8, Tat, penetratin), PVA, engrailed secretion peptide (Sec)	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
69	Liu et al	2016	Taylor & Francis	<i>Drug Delivery</i> (3.095)	N/A	Nanopartikel	PLGA-mPEG copolymers, chitosan	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
70	Kaur et al	2021	Elsevier	<i>International Journal of Biological Macromolecules</i> (6.953)	N/A	Mikroemulsi	Piperine, albumin	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
71	Zhang et al	2015	Elsevier	<i>Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research</i> (0.425)	N/A	Nanopartikel	PGA-g-DA, Trimethyl chitosan (TMC), CSK	<i>In vivo</i>	Kadar glukosa plasma
72	Wang et al	2020	Springer	<i>Journal of Nanobiotechnology</i> (10.435)	N/A	Lipid Nanopartikel	Soya phosphatidyl choline (LIPOID E80), medium-chain triglyceride (MCT)	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
73	Guha et al	2016	Taylor & Francis	<i>Drug Delivery</i> (3.095)	Layer-by-layer	Nanopartikel	Tetra ethoxy silane (TEOS), 1, 3, 5 trimethyl benzene (TMB), Pluronic P123, [poly (methacrylic acid-co-vinyl triethoxysilane)] (PMV)	<i>In vivo</i>	Kadar insulin Plasma
74	Ukai et al	2020	MDPI	<i>Pharmaceutics</i> (6.321)	N/A	Nanopartikel	Labrasol, capryol 90, capryol PGMC, lauroglycol 90, lauroglycol FCC, labrafil M 2125 CS, maisine 35-1	<i>In vivo</i>	Kadar glukosa plasma
75	Boushra et al	2019	Elsevier	<i>Journal of Drug Delivery Science and Technology</i> (3.981)	Emulsification solvent-evaporation	Nanopartikel	PLGA, PEG	<i>In vivo</i>	Kadar insulin plasma
76	Elkhatib et al	2021	Pharmaceutical Society of Japan	<i>Biological and Pharmaceutical Bulletin</i> (2.233)	Ionotropic pregelation	Nanopartikel	Sodium alginate, chitosan	<i>In vivo</i>	Kadar insulin plasma

BAB V

PEMBAHASAN

5.1 Jenis Sistem Penghantaran Insulin Oral

Pada penelitian ini didapatkan total artikel yang memenuhi kriteria terdiri dari 76 artikel. Ringkasan *review* dari 76 artikel terpilih dapat dilihat pada **Tabel**

4.1. Dari 76 artikel tersebut dapat diidentifikasi terkait jenis sistem penghantaran insulin oral yang termasuk ke dalam nanopartikel polimer (*polymeric nanoparticles*)

dan nanopartikel lipid (*lipid nanoparticles*). Nanopartikel polimer dianggap sebagai salah satu sistem penghantaran insulin oral yang menjanjikan karena memiliki beberapa keuntungan diantaranya keamanan yang lebih baik, biokompatibilitas, stabilitas penyimpanan, dan stabilitas fisiologis yang lebih baik dibandingkan nanopartikel lain (Ji *et al*, 2019). Nanopartikel polimer yang telah dikembangkan untuk pengembangan insulin oral diantaranya; nanokomposit, nanogel, polimersom, misel, nanokapsul, dan *nanocomplex* yang dapat dilihat pada **Tabel**

5.1. Sedangkan nanopartikel lipid yang telah dikembangkan untuk pengembangan insulin oral diantaranya; liposom, solid lipid nanopartikel, *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS), dan nanoemulsi yang dapat dilihat pada **Tabel 5.2.**

Tabel 5.1 Sistem Penghantaran Tipe Nanopartikel Polimer

Klasifikasi	Formulasi	Karakteristik
Nanokomposit	<p><i>Chitosan and insulin-loaded, zein-carboxymethylated short-chain amylose nanocomposites</i> (Ji et al, 2019).</p> <p>Insulin-SCG (short-chains glucan) -PAC (proanthocyanidins) nanocomposites (Ji et al, 2017).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nanokomposit lebih kompak - Distribusi ukuran partikel merata - Diperantarai interaksi elektrostatik - Nanokomposit berukuran lebih besar dan homogen - Adanya ikatan hidrogen yang terbentuk pada nanokomposit - Pelepasan berkepanjangan dan terkontrol <p>(Ji et al, 2019).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morfologi bulat dan struktur yang agregat - Diameter partikel 60-200 nm - Pembentukan kompleks biner insulin-SCG disebabkan oleh oleh interaksi ikatan hidrogen - Penambahan PAC dapat meningkatkan stabilitas insulin dalam nanokomposit - Nilai <i>encapsulation efficiency</i> dan <i>loading capacity</i> yang tinggi - Pelepasan insulin cepat pada pH 6,8 dan lambat pada pH 1,2 - Toksisitas rendah <p>(Ji et al, 2017).</p>
Nanogel	<p><i>Insulin-loaded HEMA (hydroxyethyl methacrylate) nanogel</i> (Wang et al, 2017).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nilai <i>encapsulation efficiency</i> tinggi - Biokompatibel sehingga toksisitas rendah - <i>Crosslinking</i> polimer rendah sehingga mudah meregang di cairan tubuh, dapat dienkapsulasi dan dilepaskan secara bertahap - Stabilitas baik, mampu mempertahankan ukuran partikel selama 24 jam <p>(Wang et al, 2017).</p>
Polimersom	<p>DEX (Dextran) –PLGA (poly (D,L-lactide-co-glycolide) -based polymersomes (Alibolandi et al, 2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nilai <i>encapsulation efficiency</i> tinggi - Membran polimersom lebih tebal (5 nm) menunjukkan stabilitas struktural yang baik - Kapasitas pemuatan insulin yang tinggi

		<ul style="list-style-type: none"> - Partikel bulat dan terdistribusi secara homogen - Pelepasan insulin yang berkelanjutan dan berkepanjangan - Ukuran partikel kecil dan luas partikel besar <p>(Alibolandi <i>et al</i>, 2016).</p>
	<p><i>Folic acid (FA)-Pluronic 85-poly(lactide-co-glycolide) (FA-P85-PLGA) polymersome</i> (Xie <i>et al</i>, 2018).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Partikel terdistribusi dengan baik - Polimersom terdiri dari inti hidrofilik dan bilayer hidrofobik - Efisiensi pemuatan dan kapasitas pemuatan polimer baik - Aktivitas dan stabilitas insulin dalam polimersom dapat dipertahankan dengan baik <p>(Xie <i>et al</i>, 2018).</p>
Misel	<p><i>poly-(styrene-co-maleic acid) (SMA) -Insulin Micelles</i> (Bahman <i>et al</i>, 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diameter misel 179 ± 38.9 nm, ukuran misel insulin SMA dapat diabsorpsi oleh sel usus - Misel memiliki <i>recovery</i> 78%. - Bagian <i>styrene</i> dari SMA diatur ulang untuk membentuk interaksi hidrofobik dalam insulin dengan penyesuaian pH yang stabil, menghasilkan pembentukan nano yang stabil dengan pemuatan obat yang tinggi hingga 18% dari pemuatan insulin - Misel larut dalam air dengan fitur amfifilik - Misel memungkinkan enkapsulasi berbagai obat hidrofobik - Enkapsulasi insulin ke dalam misel bergantung pH, dapat difasilitasi oleh perubahan konformasi pada pH rendah - Potensi zeta rata-rata yang diamati untuk SMA-insulin sedikit negatif yaitu -0,979 mV, dan dalam kisaran yang dapat diterima untuk stabilitas elektrostatik <p>(Bahman <i>et al</i>, 2020).</p>
	<p><i>Insulin with a zwitterionic betaine polymer micelle (DSPE-PCB: zwitterionic betaine polymer)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Misel berukuran 100 nm - Penetrasi usus yang baik - Tidak ditemukan sitotoksitas <p>(Han <i>et al</i>, 2020).</p>

	(<i>polycarboxybetaine</i> , PCB) (Han <i>et al</i> , 2020).	
Nanokapsul	<i>Nanocapsules (NCs) composed of an oily core and a polyarginine (PARG)</i> (Niu <i>et al</i> , 2017).	<ul style="list-style-type: none"> - Penambahan <i>polyarginine</i> (PARG) ke proses fabrikasi NCs menyebabkan perubahan signifikan dalam ukuran dan potensial zeta. - Jenis surfaktan dan konsentrasi PARG memainkan peran penting dalam pembentukan struktur nanokapsul - Nanokapsul tidak stabil setelah penyimpanan beberapa hari, untuk meningkatkan stabilitas koloid selama penyimpanan maka ditambahkan poloxamer 188 sebagai cangkang pelindung - Penggabungan insulin ke dalam NCs ini bergantung pada interaksi elektrostatis dan hidrofobik antara molekul insulin dan berbagai komponen NCs - Dominasi interaksi hidrofobik antara domain hidrofobik peptida dengan komponen inti NCs - PARG tidak berkontribusi signifikan terhadap toksisitas NCs <p style="text-align: right;">(Niu <i>et al</i>, 2017).</p>
<i>Nanocomplex</i>	<i>Chitosan copolymer based self-assembly polyelectrolyte nanocomplex</i> (Liu <i>et al</i> , 2019).	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran partikel lebih kecil - Stabilitas nanopartikel sangat baik - Perlindungan insulin yang signifikan dari degradasi - mPEGilasi kitosan meningkatkan hidrofilitas permukaan PEC bergantung pada rasio mPEG. - Lapisan mPEG ekstra juga mempengaruhi perilaku pelepasan nanopartikel yang dihasilkan <p style="text-align: right;">(Liu <i>et al</i>, 2019).</p>
Mesoporous silika nanopartikel	<i>PMV-coated MSN (PMV-MSN-INS)</i> (Guha <i>et al</i> , 2016)	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak terdapat sitotoksitas - Peningkatan besar pada luas permukaan sampel MSN yang diberi perlakuan panas - Distribusi lebar pori dengan rata-rata 6,16 nm disebabkan oleh adanya pori meso dan mikro dalam sampel

	<ul style="list-style-type: none"> - Bahan pengembang hingga rasio tertentu dapat memperluas ukuran pori produk akhir - Perubahan luas permukaan dan lebar pori disebabkan oleh efek pelapisan PMV, yang menutupi permukaan dan pori-pori sampel MSN - Sampel silika yang disintesis mengandung partikel berbentuk silinder dengan rasio aspek tipikal ($p \llcorner L/d$), partikel juga menunjukkan kecenderungan untuk membentuk rantai tipe linier dengan tumpang tindih <i>head-to-tail</i> <p>(Guha <i>et al</i>, 2016).</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabel 5.2 Sistem Penghantaran Tipe Nanopartikel Lipid

Klasifikasi	Formulasi	Karakteristik
Liposom	<i>Chondroitin sulfate-g-taurocholic acid (CST) Coated Insulin Loaded Partially Uncapped Liposome</i> (Kim <i>et al</i> , 2018).	<ul style="list-style-type: none"> - Efisiensi pemuatan 1,7 kali lipat lebih tinggi (58%) - Ukuran rata-rata 192 nm, ukuran yang sesuai untuk penghantaran rute oral - Liposom stabil dan tidak kehilangan insulin dalam jumlah yang signifikan ketika terkena lingkungan pH rendah <p>(Kim <i>et al</i>, 2018).</p>
	<i>Folate targeted PEGylated liposomes</i> (Yazdi <i>et al</i> , 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran partikel liposom berada pada kisaran 160-270 nm - Efisiensi enkapsulasi liposom berkisar antara 60% sampai 75%. - Distribusi ukuran partikel liposom homogen - Potensi zeta dari semua formulasi negatif <p>(Yazdi <i>et al</i>, 2020).</p>
	<i>Protein corona liposomes (PcCLs)</i> (Wang <i>et al</i> , 2019).	<ul style="list-style-type: none"> - Potensi zeta permukaan 41,3 mV. - Setelah dicampur dengan <i>bovine serum albumin</i> (BSA), diameter PcCLs meningkat menjadi 194,9 nm dengan potensi zeta 10,93 mV. - Liposom menunjukkan bentuk bola, <i>cationic liposomes</i> (CLs)

		menyajikan bilayer fosfolipid khas liposom
		- Stabilitas liposom baik (Wang <i>et al</i> , 2019).
	<i>Deoxycholic acid and chitosan (CS) conjugate modified liposomes (DC-LIPs) loaded with insulin</i> (Wu <i>et al</i> , 2019).	<ul style="list-style-type: none"> - Liposom berukuran sekitar 145,0 nm - Indeks polidispersitas dari DC-LIP adalah 0,273 - Potensial zeta yang terdeteksi dari DC-LIP adalah 21,6 mV - DC-LIP memiliki diameter sekitar 150 nm dan berbentuk bola - Efisiensi enkapsulasi menjadi 65% (Wu <i>et al</i>, 2019).
	<i>Insulin loaded layer by layer liposome</i> (Zhang <i>et al</i> , 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - Layer by layer (LbL) bertujuan untuk meningkatkan pemuatan insulin didalam liposom - Pemuatan insulin mengalami peningkatan sebesar tiga belas kali - Stabilitas liposom yang dilapisi LbL sangat baik dalam <i>phosphate buffered saline</i> (PBS) 7.4 dengan peningkatan ukuran hanya 50-60 nm selama periode 4 minggu pada suhu 37 °C - Nanoliposom yang dilapisi LbL memiliki lapisan terluar kationik yang memfasilitasi asosiasi dan absorpsi sel epitel usus (Zhang <i>et al</i>, 2020).
Solid Lipid Nanopartikel	<i>L- and D-penetratin—cellpenetrating peptides (CPPs)—incorporated insulin-loaded solid lipid nanoparticles (INSSLNs)</i> (Alsulays <i>et al</i> , 2019).	<ul style="list-style-type: none"> - SLN dibuat dengan emulsi ganda (<i>water-in-oil-in-water</i>) W/O/W memuat makromolekul hidrofobik dan hidrofilik - kompleks INS-<i>penetratin</i> dibentuk melalui interaksi nonkovalen, untuk mencegah hilangnya aktivitas farmakologis INS - Ukuran SLN meningkat dengan penambahan <i>L-penetratin</i> dan <i>D-penetratin</i> - Nilai <i>zeta potential</i> (ZP) negatif karena matriks lipid bermuatan negatif dan soybean fosfolipid pada permukaan partikel pada pH netral - Nilai <i>encapsulation efficiency</i> (EE) dan <i>drug loading</i> (DL) berkisar

		<p>antara 59,03±4,21 hingga 67,42±3,12% dan 1,62 ±0,09 hingga 1,82±0,12%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inklusi <i>L-penetratin</i> mengakibatkan peningkatan jebakan INS, kemungkinan karena interaksi elektrostatik antara asam amino penetratin bermuatan positif (arginin dan lisin) dan INS bermuatan negatif, yang mengakibatkan penetrasi INS ke dalam matriks lipid. - Nanopartikel menunjukkan ukuran partikel yang halus, nilai absolut di atas negatif ZP, dan INS EE dan DL yang sangat baik (Alsulays <i>et al</i>, 2019).
	<p><i>VB12-coated Gel-Core-SLN containing insulin (VB12-GCSLN)</i> (He <i>et al</i>, 2015).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran partikel dan ZP <i>insulin-loaded VB12-GCSLN</i> masing-masing adalah 367,8 ± 12,6 nm dan -11,93 ± 1,27 mV. - VB12-GCSLN dibekukan untuk melindungi struktur SLN serta insulin - Nilai EE baik, dapat menutupi semua bagian insulin (He <i>et al</i>, 2015).
	<p><i>Viscosity enhanced nanocarriers (VEN)</i> (Boushra <i>et al</i>, 2016).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran partikel rata-rata VEN berkisar dari 172 nm hingga 281 nm - peningkatan konsentrasi <i>hydrophilic viscosity-enhancing agent (VA)</i> (VA menurunkan dapat ukuran nanopartikel - Semua nanopartikel yang disiapkan mempunyai nilai potensial zeta yang bermuatan negatif dengan nilai rata-rata -40 mV - morfologi nanopartikel berbentuk bola dengan struktur padat - Insulin dapat mempertahankan stabilitas kimia dan integritas setelah enkapsulasi oleh VEN. - penggabungan insulin ke dalam VEN mengurangi degradasi enzimatis saluran cerna - sitotoksitas nanopartikel terhadap sel epitel di saluran gastrointestinal (GI) rendah

		(Boushra <i>et al</i> , 2016).
	<i>Glyceryltrimyristate</i> (Dynasan 114), <i>soy lecithin and polyvinyl alcohol, insulin-loaded SLN</i> (Ansari <i>et al</i> , 2016).	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran partikel berkisar dari 91±5,12 hingga 250±6,12 nm - Peningkatan konsentrasi surfaktan dalam formulasi SLN dapat menurunkan tegangan antar muka antara matriks lipid dan fase air, sehingga mendukung pembentukan SLN dengan ukuran partikel yang lebih kecil - Peningkatan konsentrasi lipid juga meningkatkan muatan obat - Insulin yang dienkapsulasi di dalam bahan inti lipid ada dalam keadaan amorf (Ansari <i>et al</i> , 2016).
	<i>Alginate Coated Solid Lipid Nanoparticles</i> (Koland <i>et al</i> , 2021).	<ul style="list-style-type: none"> - Penggunaan dua surfaktan poloxamer 407 dan tween 80 tidak membuat banyak perbedaan pada ukuran partikel untuk setiap lipid - Peningkatan ukuran partikel dapat disebabkan oleh fakta bahwa peningkatan panjang rantai hidrofobik lipid - <i>Polydispersity Index</i> (PDI) dari semua formulasi ditemukan kurang dari 0,3 menunjukkan distribusi ukuran yang sempit - SLN berbentuk bulat dan ukurannya seragam (Koland <i>et al</i> , 2021)
	<i>"Oil-soluble" reversed lipid nanoparticles</i> (ORLN) (Wang <i>et al</i> , 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - Partikel berukuran kecil dan terdistribusi secara homogen - Peningkatan konten <i>phospholipid</i> (PC) menghasilkan sedikit peningkatan ukuran partikel - Nanopartikel berbentuk bola atau elips, dan sebagian besar berukuran sekitar 100 nm. - Efek protektif pada enzim saluran cerna bergantung pada konsentrasi PC (Wang <i>et al</i> , 2020).
<i>Self-nanoemulsifying drug delivery system</i> (SNEDDS)	<i>Insulin-modified phosphatidylcholine complex in a selfnanoemulsifying drug delivery system</i>	<ul style="list-style-type: none"> - SNEDDS memiliki ukuran partikel lebih kecil dari 200 nm - PDI kurang dari 0,2 dan distribusi monomodal

	<p>(SNEDDS) (Alfaro <i>et al</i>, 2020).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Formulasi dengan jumlah ko-surfaktan yang rendah (50 mg) tidak dapat membentuk SNEDDS - Konsentrasi surfaktan yang lebih rendah dan konsentrasi ko-surfaktan yang lebih tinggi menghasilkan penurunan PDI - Ukuran partikel rata-rata SNEDDS dipengaruhi oleh konsentrasi minyak - Peningkatan rasio surfaktan terhadap minyak meningkatkan stabilitas sistem dan membantu mengurangi ukuran partikel nanoemulsi yang dihasilkan (Alfaro <i>et al</i>, 2020).
	<p><i>Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) containing monoacyl phosphatidylcholine (MAPC), Labrasol (LAB) and medium-chain monoglycerides</i> (Liu <i>et al</i>, 2019).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - SEDDS yang mengandung MAPC menghasilkan emulsi dengan polidispersitas yang lebih tinggi ($PDI \geq 0,5$) - Pemuatan <i>insulin-phosphatidylcholine complex</i> (ins-SPC) ke dalam SEDDS mempengaruhi ukuran tetesan dan PDI dari emulsi yang dihasilkan - Peningkatan ukuran droplet dan PDI untuk emulsi dengan jumlah <i>phosphatidylcholine complex</i> (SPC) yang tinggi disebabkan oleh pembentukan vesikel multilamellar - Potensi zeta dari SEDDS bervariasi dari 5 hingga 25 mV ketika didispersikan 200 kali lipat dalam <i>fasted state simulated intestinal fluid</i> (FaSSIF-V2) (Liu <i>et al</i>, 2019).
	<p><i>SNEDDS template with D-optimal</i> (Winarti <i>et al</i>, 2018).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran droplet <i>insulin nanoemulsion</i> adalah $12,0 \pm 1,7$ nm dengan ukuran distribusi yang sempit (indeks polidispersitas = 0,243) dan potensial zeta sebesar +0,16 mV - Waktu emulsifikasi insulin SNEDDS terjadi cepat (<60 detik) - memiliki penampakan transparan atau bening kebiruan - % transmansi insulin SNEDDS (>90%) menunjukkan formula

		<p>transparansi atau kemampuan membentuk nanoemulsi pada media yang digunakan</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peningkatan jumlah komposisi minyak dapat menurunkan % transmitansi karena peningkatan jumlah komposisi minyak yang mengarah pada peningkatan ukuran tetesan (Winarti <i>et al</i>, 2018).
Nanoemulsi	<p><i>Phospholipid complex based nanoemulsion (Insulin-phospholipid complex (IPC))</i> (Hu <i>et al</i>, 2019).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ukuran partikel O/W <i>Insulin-phospholipid complex -based nanoemulsion</i> (IPC-NE) dan W/O IPC-NE masing-masing adalah $18,6 \pm 0,79$ dan $27,3 \pm 1,25$ nm - Nilai PDI O/W IPC-NE dan W/O IPC-NE kurang dari 0,5 yang menunjukkan homogenitas formulasi <i>nanoemulsion</i> - O/W IPC-NE dan W/O IPC-NE keduanya muncul morfologi sferis dengan ukuran partikel lebih kecil dari 50 nm - O/W IPC-NE dan W/O IPC-NE stabil pada suhu sekitar dan 4°C hingga 3 bulan (Hu <i>et al</i>, 2019).
	<p><i>W/O/W microemulsion (ME) containing piperine (PiP) as a permeation enhancer and albumin (Alb) serving as a stabilizer for oral delivery of insulin (INS) ME (INS)-PiP-Alb</i> (Kaur <i>et al</i>, 2021).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ME(INS)-PiP-Alb menunjukkan diameter rata-rata $3,35 \pm 0,25$ m dan PDI $0,302 \pm 0,10$ - Kandungan insulin yang dimuat yaitu ~98% - Berat molekul INS dalam formulasi hampir mirip dengan INS standar - Stabilitas konformasi INS tetap terjaga dan dapat menjamin aktivitas biologisnya - Alb berguna dalam memberikan stabilitas tambahan pada sistem ME yang dikembangkan di SGF, SIF dan PBS (Kaur <i>et al</i>, 2021).

5.2 Pengaruh Jenis Bahan

Beberapa bahan telah dilaporkan berpengaruh terhadap peningkatan bioavailabilitas insulin oral yang dapat dilihat pada **Tabel 5.3**. Dari keseluruhan 76

artikel terpilih, didapatkan bahan terbanyak yang digunakan adalah kitosan.

Kitosan adalah bahan yang paling banyak digunakan dalam pembuatan sistem penghantaran insulin oral karena memiliki sifat nontoksik dan biokompatibel, dapat memediasi pembukaan *tight junction* antara sel epitel secara reversibel dan dapat meningkatkan permeabilitas melalui jalur paraseluler. Pembukaan *tight junction* oleh kitosan diakibatkan oleh adanya interaksi antara kitosan dan reseptor integrin pada membran sel yang menyebabkan konformasi reseptor integrin yang kemudian dapat merusak daerah *tight junction*. Penggunaan kitosan juga dapat menghindari nanopartikel dari transportasi intraseluler yang rumit, dan dapat mencegah degradasi enzimatik insulin dalam lisosom (Liu *et al*, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Jafar & Hamid (2019) dihasilkan bahwa penggunaan polimer kitosan dapat meningkatkan bioavailabilitas insulin oral hingga 40,23%.

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis, rekomendasi teknik dan bahan terbaik berdasarkan parameter bioavailabilitas dalam pengembangan insulin rute oral yaitu pada penelitian Guha *et al* (2016) menggunakan sistem penghantaran *mesoporous silica nanoparticles* (MSN) dengan teknik *layer by layer* yang dilapisi dengan polimer [*poly (methacrylic acid-co-vinyl triethoxysilane)*] (PMV). PMV didapatkan dari hasil sintesis *methacrylic acid* (MAA) dan *vinyl triethoxysilane* (VTES). Polimer PMV bersifat sensitif terhadap nilai pH sehingga pelepasannya dapat tertarget di usus dengan pelepasan berkepanjangan selama 6 jam. PMV dapat melindungi insulin dari degradasi enzim proteolitik dan lingkungan asam lambung. Enkapsulasi insulin dengan PMV dapat membantu insulin melintasi mukosa usus melalui transpor paraseluler dan transeluler, kemudian dengan cepat diserap oleh sel epitel usus dan secara langsung mencapai sirkulasi sistemik hingga didapatkan bioavailabilitas yang meningkat secara signifikan yaitu 73,10%.

Tabel 5.3 Pengaruh Jenis Bahan Terhadap Bioavailabilitas Insulin

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
1	Ji <i>et al.</i> , 2019	15,19%	Peneliti melakukan pelapisan nanokomposit <i>insulin-loaded zein-carboxymethylated short-chain amylose</i> (IN-Z-CSA) menggunakan kitosan untuk meningkatkan bioavailabilitas insulin secara oral. Hasilnya menunjukkan bahwa konsentrasi kitosan yang digunakan mempengaruhi ukuran nanokomposit. Peningkatan konsentrasi kitosan menyebabkan peningkatan ukuran partikel nanokomposit. Kitosan berperan dengan jelas dalam peningkatan bioavailabilitas insulin oral melalui interaksi elektrostatik antara <i>nanocarrier</i> dengan mukosa bermuatan negatif yang diperkuat oleh adanya muatan positif kuat dari konjugasi kitosan. Hal tersebut memberikan pengaruh pada nilai potensial zeta yang lebih positif di mana menunjukkan bahwa nanokomposit yang dihasilkan lebih stabil, nanopartikel memiliki waktu tinggal yang lebih lama di usus kecil sehingga memberikan hasil lebih baik pada profil penurunan kadar glukosa darah dan mampu dipertahankan hingga 8 jam. Selain karena penghalang yang baik terhadap pelepasan insulin yang diberikan oleh penambahan zein dan <i>short-chain amylose</i> (CSA), adanya lapisan kitosan pada permukaan nanokomposit kemungkinan memberikan penghalang terhadap difusi insulin dan memperlambat laju pelepasan, sehingga didapatkan nanokomposit dengan profil pelepasan berkepanjangan yang menunjukkan bahwa insulin dapat dilepas secara terkontrol dan berkepanjangan.
2	Kim <i>et al.</i> , 2018	34%	Peneliti menggunakan asam empedu yang terkonjugasi pada liposom yang tidak tertutup sebagian (<i>partially uncapped liposome</i>) untuk penyerapan insulin pada usus dan transpor limfatik. <i>Chondroitin sulfate-g-taurocholic acid</i> (CST) disintesis dari gugus hidroksil <i>taurocholic acid sodium salt hydrate</i> (TCA) dengan gugus karboksilat <i>chondroitin sulfate</i> melalui reaksi penggabungan karbodiimida konvensional. CST digunakan sebagai pelindung liposom dan sebagai bahan yang mampu meningkatkan penyerapan usus. Metode <i>partially uncapped</i> liposom memungkinkan insulin terenkapsulasi

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>di bagian luar dan dalam liposom akibat adanya tegangan geser magnetis sehingga menekan dan merobek permukaan liposom untuk membentuk lubang bilayer lipid terbuka. Liposom berlapis CST menunjukkan hasil yang stabil dan mampu melindungi insulin dari lingkungan pH rendah seperti lambung sehingga memberikan kesempatan bagi insulin mencapai usus halus untuk melalui proses absorpsi di mana hal ini berperan penting dalam peningkatan bioavailabilitas oral insulin. Liposom berlapis CST menghasilkan peningkatan kadar insulin plasma yang berkelanjutan selama 9 jam dan perlahan menurun 24 jam setelah pemberian dengan bioavailabilitas oral yang cukup tinggi yakni 34%. Penyerapan liposom di ileum distal ditransmisikan melalui jalur limfatik ke sirkulasi sistemik di mana jalur limfatik diduga dapat meningkatkan bioavailabilitas oral karena menghindari efek metabolisme lintas pertama di hati. Hasil studi <i>in vivo</i> juga menunjukkan hasil terbaik pada profil penurunan kadar glukosa darah secara bertahap setelah 16 jam pemberian oral pada tikus DM tipe 1.</p>
3	Yazdi <i>et al.</i> , 2020	19,08%	<p>Peneliti mengembangkan penghantaran insulin oral menggunakan liposom terPEGilasi dan menargetkan pengiriman obat melalui endositosis yang dimediasi oleh reseptor. Cara ini mampu meningkatkan bioavailabilitas oral suatu obat karena dapat meningkatkan penetrasi mukosa dan absorpsi seluler sehingga mampu mencapai absorpsi yang lebih tinggi. Digunakan ligan asam folat yang merupakan bentuk sintesis dari vitamin B9 di mana reseptornya terletak pada sel saluran usus sehingga dapat dengan mudah diendositosis secara efektif oleh reseptor asam folat. Peneliti juga menggunakan <i>hydrogenated soya phosphatidylcholine</i> (HSPC) ke dalam struktur liposom sebagai fosfolipid dengan suhu tinggi sekitar 54,5 °C untuk memberikan stabilitas lipid bilayer dan mengurangi kebocoran liposom. Hasil menunjukkan bahwa adanya molekul <i>polyethylene glycol</i> (PEG) pada liposom memberikan muatan negatif pada formulasi sehingga membuat formulasi lebih stabil serta mampu menghambat aktivitas</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>litik enzim pencernaan dan menurunkan efek lipase di saluran cerna. PEGilasi dapat mempengaruhi profil pelepasan insulin akibat hidrasi molekul PEG dalam larutan air sehingga mencegah interaksi langsung antara lapisan lipid dengan sekresi saluran cerna. Asam folat pada permukaan liposom dapat membuat liposom melintasi monolayer sel epitel usus sehingga mampu memasuki kapiler sistem vena portal atau lakteal melalui mekanisme transitosi. Formulasi liposom dengan PEG dan target asam folat menunjukkan efek penurunan kadar glukosa darah relatif baik yang dimulai pada waktu 4 jam dan diamati hingga 24 jam sebagai akibat adanya HSPC dengan suhu tinggi. Formulasi tersebut juga memberikan hasil bioavailabilitas oral relatif cukup baik yaitu 19,08%.</p>
4	Wang <i>et al.</i> , 2018	8,60%	<p>Peneliti mengembangkan sistem penghantaran insulin oral menggunakan nanogel dengan mensintesis <i>hydroxyethyl methacrylate</i> (HEMA) melalui metode polimerisasi emulsi. HEMA digunakan untuk membuat nanogel karena sifat superiornya dalam menahan adhesi protein. Dengan mengatur densitas <i>crosslink</i> polimer maka dapat menyesuaikan kekakuan dari nanogel. Densitas <i>crosslink</i> yang rendah membuat jaringan polimer meregang dalam cairan tubuh sehingga insulin didalamnya dapat dilepaskan secara bertahap. Hasil menunjukkan bahwa nanogel lunak memiliki waktu paruh lebih lama dibandingkan yang kaku (19,7 jam vs. 13,1 jam). Lamanya insulin berada dalam sirkulasi berperan penting untuk mempertahankan efek terapeutiknya. Nanogel lunak bertahan lebih lama di dalam tubuh karena nanogel HEMA mampu menghindari pengenalan sel makrofag untuk menghindari serangan sistem imun sehingga dapat mempertahankan sirkulasi darah dalam jangka panjang. Hasil tersebut sesuai dengan uji <i>in vivo</i> pada tikus diabetes di mana nanogel menghasilkan efek hipoglikemik hingga 12 jam. Efek ini mendukung bukti bahwa nanogel HEMA sampai batas tertentu mampu menstabilkan dan melindungi insulin dari degradasi di saluran cerna. Selain itu kadar insulin plasma setelah 12 jam jauh lebih tinggi</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>dibandingkan kelompok insulin bebas. Penyerapan terus menerus di usus dan pelepasan insulin secara bertahap dari nanogel menghasilkan kadar insulin serum yang relatif stabil dengan hasil bioavailabilitas oral insulin nanogel lunak lebih tinggi dibandingkan insulin bebas yaitu sebesar 8,6 ng/mL jam.</p>
5	Agrawal <i>et al.</i> , 2017	20,90%	<p>Peneliti mengembangkan pemberian insulin oral menggunakan <i>liquid crystalline nanoparticles</i> (LCNPs) untuk meningkatkan absorpsi seluler dan efikasi terapeutik dari insulin. Hasil optimasi menunjukkan bahwa pelarut dan surfaktan yang digunakan tidak mempengaruhi stabilitas insulin. Optimasi selanjutnya berdasarkan perbedaan konsentrasi formula didapatkan bahwa <i>lecithin</i> 0-10% mampu menggeser muatan ke sisi yang lebih negatif serta meningkatkan efisiensi penyerapan insulin hingga 97% akibat adanya interaksi muatan antara LCNPs bermuatan negatif dengan molekul insulin bermuatan positif. Selain itu, surfaktan dalam formulasi mampu meningkatkan absorpsi insulin ke dalam sel karena dapat mencegah agregasi nanopartikel dengan stabilisasi sterik dan membantu mempertahankan ukuran nano. Pluronic F-127 0,5% b/v dipilih sebagai surfaktan optimal karena tidak ada pengaruh besar terhadap parameter lain setelah pengamatan berdasarkan konsentrasi surfaktan. Peneliti membuat nanopartikel ke dalam bentuk kering beku untuk menghindari ketidakstabilan fisik nanopartikel selama penyimpanan dalam bentuk suspensi seperti agregasi atau peleburan partikel. Untuk itu diperlukan suatu krioprotektan untuk memberikan perlindungan terhadap tekanan akibat pembekuan mandiri yang mengakibatkan destabilisasi suspensi koloid dari nanopartikel. Manitol 5% b/v dipilih sebagai krioprotektan yang efektif karena membentuk matriks menyerupai kaca yang cukup baik sehingga mencegah agregasi nanopartikel dan melindungi dari tekanan mekanis. LCNPs menghasilkan pelepasan insulin berkelanjutan dengan penurunan kadar glukosa darah konstan hingga 12 jam dan mencapai normal dalam 24 jam. Selain itu, LCNPs menunjukkan</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			akumulasi efek hipoglikemia hampir dari dua kali lipat lebih besar dibandingkan standar insulin subkutan.
6	Wang et al., 2019	11,90%	Peneliti mengatasi penghalang mukus dan epitel untuk meningkatkan bioavailabilitas insulin oral dengan menggunakan sistem penghantaran <i>protein corona liposome</i> (PcCLs) yang dibentuk dari <i>bovine serum albumin</i> (BSA) yang diadsorpsi ke <i>cationic liposome</i> (CLs). Kemampuan penetrasi mukus dari PcCLs semakin meningkat seiring dengan bertambahnya lapisan BSA. Hasil menunjukkan bahwa protein corona BSA secara bertahap terdegradasi oleh adanya tripsin dalam lumen usus dan lapisan mukus, namun <i>nanocore</i> CLs tetap stabil di dalam mukus kemudian berinteraksi dengan epitel di bawahnya sehingga mampu meningkatkan transportasi transepitel. Dengan terdegradasinya protein corona BSA, PcCLs terdistribusi lebih luas di lapisan mukus dan memiliki kemampuan penetrasi mukus lebih dalam serta efisiensi transport transepitel yang lebih kuat oleh vili usus di mana insulin dalam PcCLs dilepaskan lebih lambat dibandingkan CLs. Meskipun dapat membuat PcCLs menembus lapisan mukus lebih cepat, protein corona BSA tidak mampu meningkatkan absorpsi selulernya. Selain itu, hasil studi <i>in vivo</i> pada tikus diabetes tipe 1 menunjukkan bahwa PcCLs mempertahankan efek hipoglikemik hingga 12 jam dengan bioavailabilitas oral relatif sebesar 11,9% yang mampu menurunkan kadar glukosa darah hingga 40%.
7	Singh et al., 2018	16,68%	Peneliti menggunakan sistem <i>liquid crystalline nanoparticles</i> (LCNPs) dengan metode <i>bottom-up</i> untuk menghantarkan insulin melalui rute oral bersama <i>quercetin</i> sebagai antioksidan yang membantu menangkal tingginya radikal bebas pada kondisi komplikasi DM. <i>Liquid crystalline</i> mampu terbentuk dengan energi yang sangat rendah, dengan demikian dinilai aman untuk menjaga stabilitas kimia dan konformasi obat didalamnya seperti insulin agar tetap aktif secara farmakologi. Pluronic F-127 0,6% b/v dipilih menjadi surfaktan optimal karena menghasilkan ukuran partikel optimal

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>dengan distribusi ukuran partikel yang sempit serta menghasilkan efisiensi penyerapan yang tinggi. Stabilitas sterik dari surfaktan membuat LCNPs mampu bertahan dalam cairan simulasi lambung, sehingga insulin terlindungi dari degradasi enzimatik di lingkungan saluran cerna. Insulin dilepaskan secara terkontrol baik melalui uji <i>in vitro</i> maupun <i>in vivo</i> dengan bioavailabilitas oral relatif sebesar 16,68% dibandingkan insulin subkutan. Penurunan kadar glukosa darah dapat dipertahankan dalam jangka waktu yang lebih lama bahkan setelah 18 jam pemberian. Sifat antioksidan <i>quercetin</i> dalam meningkatkan perlindungan dan regenerasi sel dari stress oksidatif mungkin berperan dalam memberikan efek hipoglikemik yang sedikit lebih baik dibandingkan dengan insulin dalam LCNPs tanpa <i>quercetin</i>.</p>
8	Jaafar & Hamid, 2019	40,23%	<p>Peneliti melakukan optimasi formula sebagai pembawa insulin rute oral melalui rasio konsentrasi alginat, Pluronic F68, dan kalsium klorida menggunakan metode kompleksasi polielektrolit dan gelasi ionotropik untuk melindungi insulin terhadap degradasi enzimatik. Rata-rata ukuran partikel meningkat seiring bertambahnya konsentrasi alginat, kalsium klorida, dan kitosan. Dengan adanya kitosan yang bermuatan positif di lapisan terluar nanopartikel, alginat akan lebih mudah tertarik ke mukosa usus sehingga membantu memperpanjang waktu tinggal dan meningkatkan penyerapan insulin dalam usus daripada polimer tunggal. Kompleksasi elektrolit seperti alginat dan kitosan akan menyeimbangkan interaksi elektrostatis nanopartikel dengan adanya protein, dimana interaksi antara gugus karbonil alginat dengan gugus amino kitosan akan menghasilkan kompleks ionik. Konsentrasi alginat yang tinggi dapat meningkatkan kapasitas muat obat dalam nanopartikel, ukuran partikel, potensial zeta, keseragaman nanopartikel, serta efisiensi penyerapan karena alginat anionik menarik lebih banyak molekul insulin selama tahap pra-gelasi ionotropik. Alginat membentuk struktur asam-gel kompak yang mengurangi permeabilitas insulin melalui nanopartikel dan menstabilkan insulin dari degradasi asam</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>hingga 120 menit dalam simulai cairan lambung, kemudian dengan cepat dilepaskan ketika pH berubah menyerupai kondisi usus karena nanopartikel alginat mampu membengkak dan larut dengan adanya <i>buffer</i> ionik. Formulasi ketiga memberikan hasil yang optimal dengan konsentrasi alginat 0,10% b/v yang melepaskan insulin dalam jangka waktu lebih lama serta terkontrol dari 60 menit hingga 180 menit dengan bioavailabilitas tertinggi yaitu 40,23% serta efek hipoglikemik sebesar 30,83% hingga 240 menit.</p>
9	Zhang et al., 2021	-	<p>Peneliti menggunakan sistem <i>layer by layer</i> (LbL) untuk memodifikasi permukaan nanoliposom dengan multilayer dari lapisan insulin dan kitosan yang bermuatan berlawanan, menggunakan inti liposom anionik (HSPC/DPPG) untuk meningkatkan kapasitas muat dan transport insulin melintasi sel epitel usus. Kitosan berperan sebagai pembatas dalam mengendalikan difusi insulin dari inti likuid dari liposom dan multilayer. Gaya tolak menolak yang dihasilkan oleh muatan permukaan vesikel dan teknik pelapisan yang efektif berperan dalam menstabilkan liposom. Liposom dengan lapisan LbL efektif dalam melindungi insulin selama transport intraseluler oleh sel Caco-2 dan bioaktivitas insulin mampu dipertahankan saat melintasi sel epitel usus monolayer Caco-2. Pelepasan insulin dari lapisan dalam sistem LbL ditentukan oleh kecepatan defoliasi atau pembengkakan lapisan luar di mana defoliasi terjadi lebih lambat pada pH yang lebih tinggi (kitosan kurang terionisasi). Teknologi LbL dengan 11 lapisan (5 lapisan insulin dan 6 lapisan kitosan 310-190 kDa berselang-seling) pada permukaan liposom menghasilkan kapasitas muat insulin sebesar 10,7% berat di mana nilai ini relatif tinggi untuk <i>nanocarrier</i>. Muatan akan semakin meningkat ketika ukuran partikel bertambah sehingga akan memberikan area permukaan lebih besar untuk menampung lebih banyak insulin seiring dengan meningkatnya jumlah lapisan pelapis. Selain itu, kadar insulin plasma dapat meningkat hanya dengan mengulangi jumlah lapisan insulin dan kitosan bergantian pada permukaan</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>liposom. Kitosan dipilih sebagai pelapis karena kemampuannya membentuk kompleks ionik dengan obat bermuatan negatif dengan biodegradabilitas dan biokompatibilitas yang baik.</p>
10	Deng <i>et al.</i> , 2017	5,54%	<p>Peneliti memanfaatkan <i>selenium nanoparticles</i> (SeNPs) untuk mengantarkan insulin oral dalam mengatasi penghalang absorpsi dan menggandakan efek antidiabetes. Meningkatnya konsentrasi kitosan memberikan keuntungan dalam kapasitas muat insulin dengan kompleksasi elektrostatis dan mengurangi ukuran partikel oleh kondensasi rantai peptida. Selain itu, peningkatan ukuran partikel SeNPs dipengaruhi oleh konsentrasi Na₂SeO₃ yang kemungkinan berkaitan dengan perlekatan selenium (Se) ke permukaan nanopartikel. Maka dari itu, mereka lebih menyarankan formula 10 mg insulin, 30 mg kitosan, 1,75 mg Na₂SeO₃, dan 12,44 mg <i>Reduced L-glutathione</i> (GSH) yang memberikan hasil optimal. Konformasi insulin dapat dipertahankan dalam SeNPs sehingga dapat tetap aktif secara farmakologi. SeNPs ini dapat meningkatkan absorpsi insulin dengan melindungi insulin dari degradasi enzim pencernaan atau asam lambung. Insulin juga dilepaskan secara terkontrol dari SeNPs dalam 12 jam dan memberikan bioavailabilitas farmakologis relatif mencapai 9,15% serta bioavailabilitas relatif 5,54%. Peningkatan absorpsi insulin dan sinergi SeNPs bersama-sama memberikan kontribusi pada peningkatan efek antidiabetes dari insulin-SeNPs. Peningkatan efek antidiabetes juga disebabkan oleh peran insulin-SeNPs yang dapat mengurangi stress oksidatif pada subyek diabetes dengan mengurangi peroksida dan meningkatkan antioksidan.</p>
11	Wu <i>et al.</i> , 2019	16,10%	<p>Peneliti mengembangkan <i>deoxycholic acid and chitosan conjugate modified liposomes</i> (DC-LIP) untuk meningkatkan penyerapan insulin dan melindungi dari kerusakan di saluran pencernaan dan lisosom. Kitosan dapat membuka <i>tight junction</i> sementara untuk melindungi protein dari pencernaan enzim dan meningkatkan permeabilitas epitel obat. Asam deoksikolat dapat meningkatkan absorpsi di GI</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>dengan menargetkan ke transporter <i>apical sodium-dependent bile acid transporter</i> (ASBT). Hasil menunjukkan bahwa dengan teknik preparasi <i>reversed-phase evaporation</i> dapat memberikan efisiensi penyerapan yang optimal untuk obat larut air terutama insulin yang aktivitasnya bergantung pada suhu. Baik DC-LIP maupun liposom dengan kitosan saja (CS-LIP) sama-sama memberikan profil pelepasan insulin berkelanjutan, sehingga dikatakan bahwa asam deoksikolat tidak mempengaruhi profil pelepasan insulin. Efek penurunan kadar glukosa darah yang dihasilkan juga sangat memuaskan karena memberi efek berkepanjangan meskipun tidak secepat dan seefektif rute subkutan. DC-LIP mampu melindungi insulin dari saluran pencernaan karena menunjukkan stabilitas insulin lebih tinggi. Dibandingkan CS-LIP, DC-LIP mampu terserap lebih baik di saluran pencernaan karena bantuan transporter ASBT. Transporter tersebut penting untuk sirkulasi enterohepatik untuk transformasi asam empedu. ASBT pada permukaan sel dapat memompa asam empedu ke dalam sel dengan mengubah strukturnya melalui pengikatan ion natrium dan asam empedu.</p>
12	Liu <i>et al.</i> , 2016	6,01%	<p>Peneliti membuat nanopartikel lesitin/kitosan (L/C NP) dengan teknik <i>self-assembly</i> untuk memuat insulin dengan cara menggabungkan kompleks insulin-fosfolipid dengan L/C NP. Kitosan dapat membantu penyerapan insulin di saluran usus karena mampu membuka <i>tight junction</i> antara sel epitel untuk sementara. Insulin yang sangat hidrofil digabungkan dengan fosfolipid untuk meningkatkan lipofilisitasnya sehingga dapat meningkatkan permeabilitas mukosa dan menjaga stabilitas terhadap degradasi enzimatik. Hasil didapatkan bahwa rasio lesitin/kitosan mempengaruhi ukuran partikel, potensial zeta, sedangkan pH larutan kitosan mempengaruhi efisiensi enkapsulasi insulin. Konsentrasi lesitin yang lebih banyak akan memperkuat interaksi elektrostatis dalam nanopartikel sehingga memastikan insulin terlepas perlahan dari nanopartikel berlapis-lapis. Hasil menunjukkan bahwa insulin dapat lepas secara bertahap ke</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			dalam darah, sehingga memperpanjang efek hipoglikemiknya. Hasil akhir didapatkan nilai <i>pharmacological activity</i> (PA) sebesar 6,01%.
13	Alibolandi <i>et al.</i> , 2016	9,77%	Peneliti membuat polimersom berbasis dextran-PLGA untuk menghantarkan insulin rute oral. Karena PLGA bersifat hidrofobik, maka dapat membatasi efisiensi enkapsulasi insulin. Maka dari itu, dilakukan blok kopolimerisasi PLGA menggunakan dextran yang hidrofilik, ramah protein, dan memiliki banyak gugus hidroksil yang memfasilitasi berbagai modifikasi kimia. Metode hidrasi langsung dalam pembuatan polimersom memungkinkan efisiensi enkapsulasi yang tinggi karena fase spons dari amtriks polimer terhidrasi selama proses pembuatan. Dextran dapat mencegah pelepasan insulin dengan memberikan kapasitas retensi insulin yang lebih tinggi pada pH lambung, sehingga insulin terlindungi dari degradasi enzim proteolitik dan semakin banyak kesempatan menuju penyerapan di usus. Insulin terlepas dari polimersom secara berkelanjutan dan berkepanjangan di usus karena cangkang dextran pada polimersom DEX-PLGA menghasilkan penyerapan air yang lebih tinggi sehingga membantu penetrasi air menuju inti polimer yang mengandung insulin, sehingga insulin dapat dilepaskan. Selain itu, polimersom ini menunjukkan bioavailabilitas yang lebih baik, menurunkan kadar glukosa darah menjadi 98 mg/dL pada 9 jam setelah pemberian, dan efeknya bertahan hingga 12 jam.
14	Ji <i>et al.</i> , 2017	6,98%	Peneliti mengembangkan <i>nanocarrier</i> untuk pengantaran insulin rute oral menggunakan <i>short chain glucan</i> (SGC) dan <i>proanthocyanidins</i> (PAC). Interaksi antara rantai hidroksil, karboksil, dan gugus amida pada insulin dengan gugus hidroksil pada SGC dan PAC membentuk ikatan hidrogen yang kuat dan dianggap sebagai salah satu kekuatan utama yang memfasilitasi pembentukan nanokomposit biner dan tersier. PAC berfungsi sebagai <i>stabilizer</i> dan <i>crosslinker</i> , sehingga dengan penambahan PAC, efisiensi enkapsulasi insulin semakin meningkat dikarenakan adanya ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatis antara polimer. Hasil

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			menunjukkan bahwa nanokomposit dapat menghambat pelepasan insulin di lambung dan mampu menurunkan kadar glukosa darah hingga 8 jam.
15	Han <i>et al.</i> , 2020	42,60%	Peneliti memanfaatkan sistem pembawa <i>zwitterionic</i> yang dapat secara bersamaan mengatasi hambatan pada mukus dan epitel, dan meningkatkan penghantaran insulin tanpa membuka <i>tight junction</i> atau menyebabkan usus bocor. Digunakan polimer <i>betaine zwitterionic</i> (<i>polycarboxybetaine</i> , PCB) terkonjugasi menjadi <i>1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine</i> (DSPE) (DSPE-PCB). Karena konsentrasi misel kritis yang sangat rendah dari DSPE-PCB, maka kecil kemungkinannya untuk memisah dan memberikan efek detergen pada protein <i>tight junction</i> dan membran sel, sehingga tidak akan membuka <i>tight junction</i> yang efeknya bisa menyebabkan risiko autoimun, infeksi bakteri, dan penyakit radang usus. Hasilnya menunjukkan bahwa partikel <i>zwitterionic</i> dapat berdifusi jauh lebih cepat. Insulin yang dimuat dalam <i>zwitterionic</i> DSPE-PCB memberikan penurunan kadar glukosa darah yang lebih efisien dengan aktivitas farmakologi mencapai 43,4% dan bioavailabilitas mencapai 42,6%. Dengan menambah konsentrasi Zn^{2+} selama presipitasi insulin dan proses enkapsulasi, diharapkan terbentuk agregasi insulin yang lebih kental di inti hidrofobik misel, sehingga menghasilkan laju pelepasan insulin yang lebih lambat. Selain itu, pembawa DSPE-PCB ini tidak menginduksi peningkatan endotoksin dan sitokin pro-inflamasi, sehingga aman digunakan dalam jangka panjang tanpa membuka <i>tight junction</i> dan menyebabkan usus bocor.
16	Chen <i>et al.</i> , 2017	14,30%	Peneliti menggunakan nanopartikel kitosan berlapis Eudragit S100® (ES) yang memuat insulin dan <i>transactivating transcriptional peptide</i> (Tat) sebagai pembawa insulin. Tat dapat meningkatkan absorpsi insulin di usus besar sehingga mengatasi penghalang penetrasi. ES bertindak sebagai bahan pelapis enterik untuk melindungi nanopartikel kitosan agar tidak terdegradasi di lingkungan pH lambung dan usus bagian atas, yang dapat

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			membuka pintu untuk pelepasan dan penyerapan obat di usus besar. Hasil menunjukkan bahwa insulin terlindungi pada lingkungan lambung karena efek dari ES yang membentuk film padat pada permukaan nanopartikel sehingga mencegah matriks kitosan larut dalam media asam dan memastikan integritas struktur nanopartikel. Insulin yang dimuat memberikan efek hipoglikemik yang bertahan hingga 12 jam dengan aktivitas farmakologi 14,30%.
17	Urimi <i>et al.</i> , 2019	17,28%	Peneliti mengembangkan nanopartikel kitosan menggunakan <i>poly (sodium 4-styrenesulfonate)</i> (PSS) dan difungsikan menggunakan <i>polyglutamic acid</i> (PGA). Kitosan efektif digunakan dalam penghantaran insulin oral, namun memiliki masalah stabilitas yang buruk di lambung, maka dari itu digunakan PSS sebagai <i>crosslinker</i> dan <i>stabilizer</i> , kitosan berfungsi untuk menghasilkan nanopartikel dengan stabilitas yang lebih baik. Formulasi nanopartikel yang dihasilkan tidak mempengaruhi konformasi insulin sehingga tetap memberikan efek terapeutiknya. Selain itu, insulin dapat stabil dalam kondisi asam lambung karena pengaruh PSS, dan memberikan efek pelepasan insulin berkelanjutan. Adanya PGA sebagai ligan penargetan membuat nanopartikel menyerap dengan mudah melintasi epitel usus melalui reseptor penginderaan kalsium dan transporter asam amino. Bioavailabilitas secara farmakologi juga lebih besar yaitu 17,28%.
18	Chen <i>et al.</i> , 2019	7,51%	Peneliti memanfaatkan <i>polyelectrolyte complex</i> (PEC) yang dibuat sendiri dengan menggabungkan dua nanopartikel bermuatan berlawanan melalui interaksi elektrostatis antara gugus karboksilat alginat bermuatan negatif dan gugus amina kitosan bermuatan positif sehingga membentuk kompleks polielektrolit rakitan mandiri dengan struktur ikatan silang. Untuk memuat insulin, digunakan mPEG-b-PLGA sebagai bahan matriks nanopartikel karena sifat enkapsulasinya baik dan stabilitasnya dalam penghantaran obat terkontrol. Struktur ikatan silang PEC dapat melindungi insulin dalam kondisi asam dari pelepasan obat di lambung dan mengurangi

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			kerusakan struktur insulin yang disebabkan oleh asam lambung dan pepsin. Hasil menunjukkan bahwa PEC dapat mengurangi pelepasan insulin di lambung dan hamper sepenuhnya dilepaskan di usus. Efek hipoglikemik yang dihasilkan juga bertahap dan berkepanjangan dengan buoavailabilitas relatif 7,51%.
19	Alsulays <i>et al.</i> , 2019	15,7%	Peneliti mengevaluasi efek stereoisomer L- dan D- <i>penetratin cell penetrating peptides</i> (CPP) dalam insulin yang dimuat <i>solid lipid nanoparticles</i> (INS-SLN) pada bioavailabilitas insulin oral. SLN dibuat dengan metode <i>double emulsification</i> W/O/W yang biasanya digunakan untuk memuat makromolekul hidrofobik dan hidrofilik. Ukuran SLN semakin bertambah dengan adanya L- dan D- <i>penetratin</i> . Adanya L- <i>penetratin</i> meningkatkan efisiensi enkapsulasi insulin karena interaksi elektrostatis antara asam amino bermuatan positif (arginin dan lisin) dan insulin bermuatan negatif, sehingga insulin penetrasi ke dalam matriks lipid. Formulasi ini memberikan hasil peningkatan stabilitas insulin, dimana insulin terlindungi dari degradasi enzimatik. D- <i>penetratin</i> melindungi insulin dari degradasi dengan membentuk kompleks fisik stabil dengan insulin sehingga meningkatkan resistensi terhadap enzim proteolitik. LP-INS-SLN memiliki efek hipoglikemik terbesar dari semua formulasi karena menghasilkan absopsi insulin yang paling besar. Bioavailabilitas yang dihasilkan juga tertinggi dari formulasi lain yaitu 13,1%. LP-INS-SLN secara signifikan meningkatkan Cmax, AUC, dan bioavailabilitas insulin oral.
20	Xie <i>et al.</i> , 2018	7.29%	Peneliti mengembangkan sistem penghantaran insulin oral menggunakan polimersom <i>pluronic p85/poly(lactide-co-glycolide)</i> dengan menargetkan asam folat karena asam folat memiliki ikatan spesifik kuat dengan reseptor folat di saluran cerna. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa polimersom tersebut dapat melindungi insulin dari degradasi enzimatik di saluran pencernaan, mampu mempertahankan aktivitas dan stabilitas insulin. Di lingkungan usus, insulin dilepaskan secara perlahan karena struktur polimersom

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>yang memiliki vesikel lapis ganda lebih kaku dan tebal sehingga dapat menghambat pelepasan insulin. Polimersom masuk ke dalam sel melalui transport aktif dengan beberapa mekanisme penyerapan seperti endositosis yang dimediasi <i>clathrin</i> dan <i>caveolae</i>, makropinositosis, serta endositosis yang dimediasi reseptor folat. Efek hipoglikemik insulin yang dihasilkan lebih kuat dan baik, namun laju pelepasan insulin secara <i>in vivo</i> meningkat akibat biodegradasi polimersom yang lebih cepat.</p>
21	Sheng et al., 2015	11,82%	<p>Peneliti menggunakan <i>n-trimethyl chitosan chloride-coated</i> PLGA sebagai sistem penghantaran insulin oral. PLGA dapat melepaskan obat secara terkontrol dan melindungi protein dari degradasi enzimatik, namun tidak mampu mengatasi penghalang mukus dan epitel di usus akibat muatan negatif PLGA membatasi interaksi nanopartikel dengan lapisan mukus bermuatan negatif. Maka dari itu, ditambahkan pelapis <i>n-trimethyl chitosan chloride</i> (TMC) yang merupakan polimer kationik. Dengan efek gabungan PLGA dan TMC dapat digunakan untuk mengenkapsulasi insulin sehingga dapat memberikan pelepasan terkontrol dan meningkatkan mukoadhesif dan permease epitel. Ukuran maupun muatan permukaan adalah sifat penting nanopartikel yang dapat mempengaruhi kemampuan penetrasi mukus dan absorpsi seluler dari nanopartikel. Ukuran partikel semakin meningkat ketika dilapisi TMC, namun penetrasi mukus dan penyerapan seluler semakin meningkat setelah dilapisi TMC akibat muatan positif yang diberikan. Insulin yang dienkapsulasi memberikan efek hipoglikemik berkepanjangan dengan bioavailabilitas farmakologi 11,82%. Setelah diberikan secara oral, nanopartikel TMC-PLGA segera menempel pada lapisan mukus bagian bawah usus kecil dan tetap tinggal dalam waktu yang lama. TMC memfasilitasi penetrasi mukus, internalisasi seluler, dan membawa insulin melalui jalur paraseluler melalui pembukaan <i>tight junction</i>.</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
22	El-Leithy <i>et al.</i> , 2019	17,04%	Peneliti memanfaatkan nanopartikel <i>folate-chitosan</i> dalam menghantarkan insulin rute oral. Pada pH asam, gugus karboksilat asam folat residu terprotonasi dan cenderung membentuk ikatan-H. Oleh karena itu, NP menahan pengambilan air, pembengkakan kemudian menghambat pelepasan insulin. kitosan memiliki sifat kationik dan mukoadhesif karena interaksinya dengan terminal anionik fosfolipid membran mukosa. Nanopartikel <i>folate-chitosan</i> memiliki afinitas pengikatan kalsium yang tinggi sehingga dapat membuka <i>tight junction</i> dengan mengganggu protein permukaan seluler dan memicu aktivitas protein kinase. Nanopartikel ini mampu menjaga insulin dari lingkungan pH asam di lambung >85%. Selain itu, akibat interaksi elektrostatis nanopartikel bermuatan positif dengan membrane sel bermuatan negatif membuat nanopartikel dipertahankan pada mukosa. Insulin yang dimuat mampu memberikan efek hipoglikemik berkepanjangan dan perlahan hingga 24 jam, konsentrasi insulin dalam darah tetap ada hingga 24 jam dengan bioavailabilitas relatif 17,04%.
23	Zeng <i>et al.</i> , 2018	13,20%	Peneliti mengembangkan produksi insulin oral menggunakan teknologi <i>flash nanoprecipitation</i> (FNP), yaitu proses agregasi yang dikendalikan secara kinetik yang mampu menyiapkan nanopartikel pada skala gram per jam selama periode yang diperpanjang. Karena FNP terbatas pada molekul hidrofobik seperti insulin, mereka menggunakan prinsip <i>hydrophobic ion pairing</i> (HIP) yaitu dengan mencampurkan protein dengan surfaktan bermuatan berlawanan untuk membentuk larutan organik biologis, sehingga sesuai untuk proses FNP. Kompleksasi insulin dengan surfaktan ionik, <i>dimethyldioctadecylammonium bromide</i> (DDAB), tidak mengubah konformasi insulin sehingga tetap mempertahankan aktivitas biologisnya. Ukuran nanopartikel akan dipengaruhi oleh laju aliran, diameter ruang, densitas campuran, dan kekentalan cairan. Karena nanopartikel ini tidak stabil selama penyimpanan jangka panjang, digunakan asam hialuronat untuk melapisi nanopartikel karena memiliki sifat mukoadhesif, mampu

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			meningkatkan penetrasi, memperpanjang waktu tinggal obat karena membentuk ikatan hidrogen dengan mukosa. nanopartikel ini dimuat ke dalam kapsul enterik dan menghasilkan efek hipoglikemik secara bertahap dan berkelanjutan dengan bioavailabilitas relatif 13,2%.
24	Verma et al., 2016	26,91%	Peneliti mengembangkan nanopartikel lapis demi lapis menggunakan kitosan sebagai polielektrolit bermuatan positif dan mengkonjugasikan dengan vitamin B12 untuk meningkatkan bioavailabilitas insulin melalui sistem transport vitB12 alami tubuh yaitu VitB12-IF-IFR (<i>intrinsic factor receptor</i>) yang ada di <i>ileocytes</i> usus. Digunakan inti nanopartikel kalsium fosfat karena sangat kompatibel dengan insulin. hasil menunjukkan bahwa sistem ini (VitB12-Chi-CPNPs) mampu memuat insulin lebih besar karena afinitas VitB12-Chi yang lebih tinggi terhadap insulin. Sistem ini dapat menurunkan pelepasan insulin pada lambung karena adanya muatan yang lebih positif pada VitB12-Chi dibandingkan kitosan saja, strukturnya lebih kompak berkembang antara lapisan bermuatan berlawanan sehingga meningkatkan retensi insulin dan menahan pelepasannya. VitB12-Chi diketahui lebih efektif dalam membuka <i>tight junction</i> sel epitel dibandingkan kitosan saja pada pH netral. Insulin yang dimuat dalam sistem ini tetap bertahan dalam plasma hingga 12 jam dan memberikan bioavailabilitas oral relatif cukup tinggi yaitu 26,91%. Selain itu, insulin disini dapat menurunkan kadar glukosa darah secara berkelanjutan hingga 12 jam.
25	Tian et al., 2018	11,30%	Peneliti membuat <i>core-shell nanoparticle</i> dengan lapisan <i>thiolated hyaluronic acid</i> (HA-SH) (NPHA-SH) dengan metode <i>flash nanocomplexation</i> dua tahap untuk meningkatkan efisiensi pengiriman insulin secara oral. Inti nanopartikel menjadi bermuatan positif karena kompleksasi elektrostatik insulin dan kitosan modifikasi <i>N-(2-hydroxy)-propyl-3-trimethylammonium chloride</i> (HTCC) dan dilapisi HA-SH. Asam hialuronat dapat memfasilitasi sebagian penetrasi partikel melalui lapisan mukus. Hasilnya, NPHA-SH dapat melepaskan insulin

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>lebih lambat karena asam hialuronat polianionik dapat membentuk kompleks dengan HTCC dan insulin sehingga memperlambat pelepasan insulin. NPHA-SH dengan permukaan tiolasi dapat memperpanjang retensi usus melalui pembentukan ikatan disulfida dengan musin. Karena sifatnya yang hidrofilik dan bermuatan negatif, NPHA-SH menunjukkan mobilitas yang lebih tinggi dalam mukus, kemudian inti NC bermuatan positif diendapkan ke permukaan apikal sel epitel melalui disosiasi lapisan HA atau HA-SH untuk meningkatkan transportasi transepitel. Insulin yang dimuat dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih baik dengan bioavailabilitas oral relatif 11,3%.</p>
26	Malathi <i>et al.</i> , 2015		<p>Peneliti mengembangkan sistem pembawa insulin oral menggunakan penggunaan <i>d-α-tokoferol d-α-tocopherol poly (ethylene glycol) 1000 succinate (TPGS)- emulsified poly (ethylene glycol) (PEG)-capped capped poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles (NP) (TPPLG NPs)</i>. Hasil menunjukkan bahwa ketika konsentrasi <i>glycolic acid</i> meningkat, maka efisiensi enkapsulasi insulin juga meningkat. Lapisan PEG melindungi insulin dari enzim lambung karena sifat mukoadhesif dan kelarutan PEG, dan kemampuannya untuk mencegah agregasi protein, sehingga bertahan di usus kecil lebih lama, menghasilkan absorpsi yang lebih lambat dan ketersediaan yang lebih lama dalam aliran darah. PEG berfungsi sebagai penstabil nanosfer untuk meningkatkan waktu paruh insulin dan meningkatkan waktu tinggal di sepanjang usus. Insulin yang dimuat dengan sistem pembawa ini memberikan efek penurunan glukosa darah berkepanjangan karena insulin dilindungi oleh <i>nanocarrier</i> ini dari degradasi enzimatik di saluran cerna, serta ukurannya yang nano sekitar 120 nm sangat menguntungkan untuk terserap di usus.</p>
27	Wang <i>et al.</i> , 2017	Peningkatan BA 1,8 kali	<p><i>carboxymethyl chitosan/chitosan-nanoparticles (CMCS/CS-NPs)</i> muatan negatif dapat meningkatkan permeasi epitel, meningkatkan bioavailabilitas dan memperpanjang durasi insulin darah daripada yang bermuatan positif. Efek sinergis dari pelepasan Ca^{2+} dan</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>inaktivasi claudin-4 dari CMCS/CS-NPs (-) memicu disintegrasi TJ (<i>tight junction</i>) yang lebih luas dan permeabilitas paraseluler yang lebih kuat daripada yang positif. Ca^{2+} sangat penting untuk cadherin di <i>adherens junction</i> yang sangat penting untuk induksi dan pemeliharaan pembentukan TJ.</p>
28	Sun <i>et al.</i> , 2017	16,1%	<p>Pada penelitian ini insulin dikomplekskan dengan natrium deoksikolat untuk membentuk kompleks insulin-natrium deoksikolat menggunakan metode <i>hydrophobic ion pairing</i> kemudian dienkapsulasi dengan PLGA. Digunakan metode <i>spray-drying</i> untuk mengenkapsulasi insulin. Metode ini diketahui dapat mencegah degradasi insulin. Natrium deoksikolat dapat meningkatkan absorpsi melalui jalur transpor paraseluler dan transeluler. Natrium deoksikolat yang dikomplekskan dengan insulin dapat meningkatkan liposolubilitas, sehingga meningkatkan efisiensi enkapsulasi insulin dalam nanopartikel. Insulin ditargetkan untuk pelepasan di usus agar absorpsinya meningkat. Selain itu, digunakan HP55 untuk membentuk mikrokapsul yang berfungsi sebagai pembawa untuk melindungi insulin yang dilepaskan dalam lingkungan lambung yang asam, sedangkan natrium deoksikolat memiliki kemampuan untuk membuka <i>tight junction</i> dan meningkatkan permeasi nanopartikel insulin yang dilepaskan. Hasil akhir yang diperoleh yakni terdapat peningkatan efektivitas dan perpanjangan waktu kerja insulin, serta bioavailabilitas relatif yakni 16,1 %.</p>
29	Liu <i>et al.</i> , 2016	8,56%	<p>Peneliti membuat nanopartikel yang memiliki inti terdiri dari insulin, trimetil kitosan, dan lapisan hidrofilik "mukus-inert" yang didapatkan dari turunan <i>N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymer</i> (pHPMA). Kitosan memiliki sifat nontoksik dan biokompatibel, dapat memediasi pembukaan antara <i>tight junction</i> sel epitel secara reversibel dan dapat meningkatkan permeabilitas melalui jalur paraseluler. Pembukaan <i>tight junction</i> oleh kitosan diakibatkan oleh adanya interaksi antara kitosan dan reseptor integrin pada membran sel yang menyebabkan konformasi</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>reseptor integrin yang kemudian dapat merusak daerah <i>tight junction</i>. Penggunaan kitosan juga dapat menghindari nanopartikel dari transportasi intraseluler yang rumit, dan dapat mencegah degradasi enzimatis insulin dalam lisosom. Molekul pHMPMA mulai terdisosiasi ketika nanopartikel menembus melalui mukus, dan inti nanopartikel kemudian memfasilitasi transportasi transepitel melalui jalur paraseluler. Lapisan pHMPMA secara signifikan meningkatkan transportasi transepitel nanopartikel membuka <i>tight junction</i> antara sel epitel. Hasil akhir yakni didapatkan peningkatan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 8,56%.</p>
30	Fang et al., 2019	8,6%	<p>Peneliti membuat nanopartikel dengan menggunakan polimer <i>hydroxypropyl methylcellulose phthalate</i> (HPMCP) menggunakan metode emulsifikasi spontan atau difusi pelarut. HPMCP adalah polimer sensitif-pH yang secara bertahap terdegradasi seiring dengan meningkatnya pH saluran cerna. Metode emulsifikasi spontan berpengaruh terhadap nanopartikel diantaranya nilai <i>encapsulation efficiency</i> yang meningkat sebesar 91,8%, ukuran partikel yang lebih kecil sebesar 183,9 nm, juga dengan <i>loading capacity</i> yang baik sebesar 8,53%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembawa HPMCP dapat meningkatkan bioavailabilitas insulin dengan memperlambat degradasi insulin oleh enzim tripsin di lambung dan meningkatkan absopsinya di permukaan usus kecil. Nilai peningkatan bioavailabilitas relatif didapatkan sebesar 8,6%. Peningkatan efek hipoglikemik diakibatkan oleh nanopartikel memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dan luas permukaan spesifik yang lebih besar, yang memungkinkan untuk menempel pada saluran pencernaan, dengan demikian meningkatkan absopsi insulin melalui mukosa gastrointestinal.</p>
31	Chen et al., 2019	15,62%	<p>Peneliti mengembangkan nanopartikel dengan kitosan/alginat sebagai pembawa untuk pengiriman oral kompleks peptida dan insulin, Cp1-11 peptida/<i>Insulin loaded nanoparticle</i> (CILN). Hasil penelitian didapatkan pelepasan insulin yang berkelanjutan dan studi stabilitas</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>menunjukkan bahwa CILN juga dapat melindungi insulin terhadap degradasi oleh enzim protease di saluran pencernaan. Kitosan dapat menempel pada permukaan mukosa, dengan ikatan yang erat antara sel epitel, sehingga memperpanjang waktu tinggal di usus yang meningkatkan potensi permeabilitas seluler. Interaksi elektrostatis yang kuat antara gugus karboksil alginat, dan gugus amino kitosan menyebabkan penyusutan dan pembentukan gel pada pH rendah, dan pembengkakan di temperatur yang lebih tinggi, menjadi struktur cangkang inti nanopartikel kitosan/alginat. Hal ini membuat nanopartikel kitosan/alginat sensitif terhadap pH yang melindungi insulin dari agar tidak terdegradasi di lambung. Selain itu, terjadi interaksi supramolekul antara insulin dan peptida Cp-11 menghambat agregasi insulin, memfasilitasi bioavailabilitas insulin yang lebih besar dalam bentuk monomer. Setelah pemberian oral, CILN menunjukkan efek hipoglikemik yang sangat baik, dapat mempertahankan level glukosa darah sekitar 60% dari tingkat awal selama 8 jam. Hasil akhir didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 15,62%.</p>
32	Zheng et al., 2018	5,62%	<p>Peneliti mengembangkan nanopartikel yang dimodifikasi dengan peptida EGP (KRKKKGKGLGKKRDPCLRKYK) (NP INS-EGP) dengan menggunakan metode <i>one-step nanoprecipitation</i>. Hasil penelitian didapatkan nanopartikel di <i>caveolae</i> dapat secara efektif melewati lisosom dan melindungi insulin dari degradasi lisosom. Selain itu, transportasi yang dimediasi <i>caveolae</i> dapat meningkatkan eksositosis apikal ke basolateral dari NP EGP dan membantu melintasi sel. NP EGP menunjukkan kolokalisasi substansial dengan cavolin-1. Caveolin-1 diketahui secara spesifik menghambat aktivitas protein fosfatase 2A (PP2A), protein yang mengatur fusi endosom dengan lisosom. Oleh karena itu, NP EGP di <i>caveolae</i> secara dominan dapat melewati lisosom tanpa mengganggu endosom, yang selanjutnya melindungi bioaktivitas bioterapi. Dengan demikian, transportasi apikal-ke-basolateral dapat meningkat. Hasil akhir</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 5,62%.
33	He <i>et al.</i> , 2017	10%	Peneliti membuat nanopartikel insulin dengan pembawa kitosan (CS) dan tripolifosfat (TPP) menggunakan metode baru yakni <i>flash nanocomplexation</i> (FNC). Metode ini diadaptasi dari <i>flash nanoprecipitation</i> . Seperti <i>flash nanoprecipitation, confined impinging jet mixer</i> (CIJ) atau <i>multi-inlet vortex mixer</i> (MIVM) digunakan untuk memfasilitasi pencampuran yang cepat dan efisien dari dua atau lebih larutan polielektrolit melalui aliran terpisah, sehingga terbentuk nanopartikel dengan pemisahan fase yang seragam. Dibandingkan dengan metode pencampuran massal, proses FNC yang dioptimalkan menghasilkan nanopartikel CS/TPP/insulin dengan ukuran yang lebih kecil (hingga 45 nm) dan distribusi ukuran yang lebih sempit, efisiensi enkapsulasi yang lebih tinggi (hingga 90%), dan nanopartikel yang bergantung pada pH disolusi dan pelepasan insulin. Sifat kitosan mukoadhesif dan kemampuan untuk membuka secara reversibel epitel <i>tight junction</i> (TJ) berpotensi meningkatkan transpor paraseluler insulin atau nanopartikel yang mengandung insulin. Bioavailabilitas insulin relatif dari nanopartikel 45 nm dalam bentuk kapsul enterik ini sekitar 10%.
34	Li <i>et al.</i> , 2017	-	Peneliti mengembangkan <i>nanocarriers</i> multifungsi berbasis kitosan dimodifikasi oleh L-valin. L-valin digunakan sebagai ligan target untuk memfasilitasi absopsi di usus kecil. Selain itu digunakan kitosan sebagai mukoadhesif dan asam fenilboronat (PBA, digunakan sebagai unit yang responsif terhadap glukosa) semakin tinggi konsentrasi glukosa, semakin cepat laju pelepasan. Dengan meningkatnya konsentrasi glukosa, tingkat pelepasan insulin juga meningkat. Hasil akhir didapatkan bahwa <i>nanocarrier</i> ini sensitif terhadap glukosa dan mampu menahan kontak berkepanjangan dengan media asam lambung dan enzim pencernaan di saluran GI serta peningkatan waktu efek hipoglikemik.
35	Bahman <i>et al.</i> , 2020	22,04%	Peneliti mengembangkan sistem penghantaran insulin rute oral menggunakan misel <i>poly (styrene-co-maleic acid)</i> (SMA) dengan target

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>pelepasan di usus. Hasil penelitian yakni SMA-insulin dengan 3,3 mg/kg memiliki efek signifikan menurunkan level glukosa darah dari 128±2 menjadi 75±9,8mg/dL hingga 3,5 jam kemudian mulai meningkat setelah 4 jam pemberian. Efek SMA-insulin bergantung pada dosis, karena penggandaan dosis memperpanjang efek hipoglikemik. Absorpsi SMA-insulin mungkin melibatkan enterosit dan sel-M, sebagai bagian dari usus yang bertanggung jawab atas efisiensi transportasi tertinggi untuk proporsi sel-M yang paling substansial. Hasil akhir bioavailabilitas insulin relatif yakni didapatkan bagian ileum memiliki efikasi transpor insulin yang secara signifikan lebih tinggi sebesar 22,04%, sedangkan bagian duodenum dan jejunum menunjukkan kapasitas transpor insulin yang lebih rendah masing-masing sebesar 11,78 dan 6,15%.</p>
36	Hu <i>et al.</i> , 2019	4,7%	<p>Peneliti mengembangkan nanopartikel <i>Insulin-phospholipid complex</i> (IPC) dengan metode <i>liofilisasi kosolvent anhidrat</i> kemudian dienkapsulasi ke dalam fase minyak nanoemulsi IPC (IPC-NE). Dibuat nanopartikel dengan jenis emulsi O/W dan W/O. Tujuan dibuat sistem nanoemulsi adalah untuk meningkatkan permeasi insulin sehingga absorpsinya meningkat. Hasil penelitian yakni pemberian oral W/O IPC-NE menunjukkan efek hipoglikemik yang signifikan, dengan bioavailabilitas oral 12,4 kali lipat dan 1,5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan larutan insulin dan O/W IPC-NE. Konsentrasi insulin serum maksimal yang ditetapkan secara signifikan meningkat pada kelompok IPC-NE dan O/W IPC-NE, yaitu 2,7 dan 1,9 kali lipat dibandingkan kelompok IPC. Hal ini menunjukkan bahwa jenis nanoemulsi memiliki pengaruh yang signifikan pada absorpsi oral insulin. W/O IPC-NE menunjukkan bioavailabilitas oral tertinggi (F%) sebesar 4,7%, yang masing-masing ~12,4 kali lipat lebih tinggi daripada larutan oral insulin (0,38%), ~1,7 kali lipat lebih tinggi dari IPC (2,8%), dan ~1,5 kali lipat lebih tinggi dari O/W IPC-NE (3,2%).</p>
37	Fan <i>et al.</i> , 2018	15,9%	<p>Peneliti mengembangkan <i>deoxycholic acid-modified nanoparticles</i> (DNP). DNP yang</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>dirancang dalam penelitian ini ditunjukkan untuk mengatasi berbagai hambatan epitel usus dengan memanfaatkan jalur asam empedu. Asam deoksikolat adalah asam empedu yang secara signifikan mempengaruhi pencernaan dan penyerapan lemak. Asam deoksikolat telah terbukti mengganggu struktur membran dengan mengubah mikrodoman membran karena sifat deterjenya. Degradasi insulin di epitel secara signifikan dicegah karena pelepasan DNP secara endolisosom. Selain itu, DNP dapat berinteraksi dengan protein pengikat asam empedu ileum sitosolik yang memfasilitasi jalur intraseluler dan pelepasan insulin basolateral. Permeabilitas insulin dari DNP paling kuat yakni terdapat di ileum. Hasil akhir didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 15,9%.</p>
38	Sun <i>et al.</i> , 2019	13,3%	<p>Peneliti membuat insulin-loaded <i>N</i>-(2-hydroxy)-propyl-3-trimethylammonium chloride modified chitosan (HTCC)/sodium tripolyphosphate (TPP) nanocomplex (NC) dan dienkapsulasi dengan eudragit (NE). Kitosan termodifikasi HTCC disintesis untuk meningkatkan kelarutan dalam air dan permeabilitas seluler pada kondisi netral. Insulin sebagai obat protein model dimasukkan ke dalam nanokompleks (NC) HTCC/natrium tripolifosfat (TPP) bermuatan positif untuk meningkatkan permeabilitas insulin melintasi epitel usus. Nanopartikel dibuat dengan metode <i>flash nanocomplexation</i> (FNC). Nanokompleks (NC) yang dihasilkan oleh proses FNC menunjukkan diameter partikel yang lebih kecil dan distribusi ukuran yang lebih sempit dibandingkan dengan yang dihasilkan oleh pencampuran massal atau penambahan tetes demi tetes, yang juga diverifikasi oleh pengamatan TEM. Hasil ini seperti yang disebutkan di atas menunjukkan bahwa teknik FNC dapat menghasilkan partikel komposit enterik dengan lapisan pelapis yang homogen, memodulasi ukuran partikel dan sifat permukaan dengan cara yang andal dan terukur. Selain itu didapatkan nanopartikel dengan pelepasan lebih lama. Hal ini menunjukkan bahwa eudragit enkapsulasi NC dapat secara efektif meningkatkan stabilitas struktural partikel komposit (NE) karena</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			pembentukan kompleks melalui interaksi muatan-muatan antara NC bermuatan positif dan bahan eudragit bermuatan negatif. Hasil akhir didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 13,3%.
39	Shrestha <i>et al.</i> , 2016	5,1%	Peneliti mengembangkan <i>chitosan-conjugated undecylenic acidmodified thermally hydrocarbonized porous silicon nanoparticles</i> (CSUn NPs) yang bertujuan meningkatkan permeabilitas usus insulin melalui mukoadhesi dan interaksi seluler. permukaan NP dimodifikasi lebih lanjut dengan <i>L-cystein</i> (CYS-CSUn NPs) atau peptida penembus sel (CPP-CSUn NPs). Kitosan meningkatkan permeabilitas usus dari biomakromolekul dengan meningkatkan mukoadhesi dan pembukaan <i>tight junction</i> sementara, dan juga memberikan profil biokompatibilitas dan keamanan yang baik dalam penghantaran obat. Kitosan tiolasi dibuat dengan mengkonjugasikan <i>L-cystein</i> secara kimia ke struktur polimernya. Kitosan tertiolasi memungkinkan peningkatan mukoadhesif dengan pembentukan ikatan disulfida antara gugus tiol dalam rantai kitosan termodifikasi <i>L-cystein</i> dan subdomain kaya sistein yang ada dalam glikoprotein mukus, dengan demikian dapat meningkatkan waktu tinggal di usus. Selain itu, polimer kitosan juga dimodifikasi menggunakan peptida penembus sel (CPP) melalui kimia ikatan silang karbodiimida. CPP bermuatan positif dan meningkatkan transportasi intraseluler tanpa menyebabkan kerusakan pada sel. Hasil akhir didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 5,1%.
40	Fukuoka <i>et al.</i> , 2018	9,1%	Penelitian ini mengembangkan hidrogel polimerik yang responsif terhadap pH untuk pengiriman insulin oral, hidrogel yang terdiri dari <i>complexation hydrogels based in poly (methacrylic acid-g-ethylene glycol)</i> [P(MAA-g-EG)]. Selanjutnya dilakukan kombinasi penggunaan hidrogel P(MAA-g-EG) dengan CPP berbasis R6 untuk meningkatkan absorpsi insulin di usus. R6 memiliki struktur rantai arginin yang sederhana, sedangkan insulin mungkin memiliki struktur yang lebih besar menunjukkan bahwa hidrogel P(MAA-g-EG) memiliki afinitas khusus yang tinggi untuk obat

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>peptida. Hasil penelitian menunjukkan bahwa absopsi insulin meningkat oleh adanya R6. Kadar glukosa darah menurun menjadi sekitar 82% dari nilai awal yang berbeda apabila hanya diberikan nanopartikel hidrogen insulin tanpa R6. Hasil akhir didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar $9.1 \pm 6.5\%$.</p>
41	Zhang et al., 2017	5,6%	<p>Peneliti membuat nanopartikel menggunakan kitosan dan PGLA dengan sistem emulsi ganda W/O/W yang dimodifikasi untuk memperkecil ukuran nanopartikel. <i>Polygalacturonic acid</i> (PGLA) merupakan konstituen utama pektin yang dapat membantu mengontrol glukosa darah. Kitosan dapat melekat pada mukus pada permukaan usus, sehingga memperpanjang waktu tinggal di usus dan juga mampu membuka <i>tight junction</i> antar sel untuk melintasi epitel bagi sistem pengiriman mikro dan nano untuk memasuki sirkulasi. Kitosan dan PGLA keduanya memiliki sifat mukoadhesif yang baik dan meningkatkan penetrasi epitel Nanopartikel CS-PGLA menyebabkan penyimpanan glikogen paling banyak dalam jaringan. Hasil akhir didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 5,6%.</p>
42	Wu et al., 2018	5,96%	<p>Peneliti mengembangkan <i>mucus penetrating virus-inspired biomimetic nanoparticles</i> (P-R8-Pho NP) dienkapsulasi PLGA dengan peptida okta-arginin (R8) kationik dan fosfoserin anionik (Pho). Okta-arginin (R8) peptida merupakan salah satu peptida penetrasi sel klasik (CPP) yang sifat kationiknya memainkan peran penting dalam memfasilitasi internalisasi seluler digunakan sebagai bagian kationik dari nanopartikel. Untuk mengaktifkan peptida R8 pada permukaan nanopartikel, peptida R8 dikonjugasikan ke terminal polimer amfilik, DSPE-PEG2000-Mal, untuk mendapatkan DSPE-PEG2000-R8. Keberadaan gugus Pho anionik pada permukaan nanopartikel P-R8-Pho bertujuan untuk mencegah pengikatan R8 yang bermuatan positif ke gel lendir yang bermuatan sangat negatif. Pemanfaatan DSPE-PEG2000 yang mengelilingi nanopartikel P-R8-Pho dengan kepadatan kation dan anion juga sebagai PEGilasi hidrofilik. Kedua hal tersebut berguna untuk memastikan memiliki kemampuan superior</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>untuk menembus lapisan mukus. Pemberian oral nanopartikel P-R8-Pho-INS menghasilkan respons hipoglikemik dan menginduksi pengurangan glukosa darah maksimal sebesar 32%. Nanopartikel P-R8-Pho-INS masih menunjukkan bioavailabilitas oral relatif tertinggi (F %) sebesar 5,96%, yang ditemukan ~ 14,9 kali lipat lebih tinggi dibandingkan kelompok insulin bebas oral (0,40 %).</p>
43	Wu <i>et al.</i> , 2017	9,28%	<p>Peneliti membuat <i>nanoparticle functionalized by butyrate-conjugated PEG</i> (NP Bu-PEG). Butirat memiliki keunggulan diantaranya berat molekul rendah, hidrofilitas tinggi dan stabilitas kimia. Selain itu, permeabilitas mukus <i>in vitro</i> dan distribusi mukus <i>in vivo</i> dari NP-PEG tidak terganggu oleh fungsionalisasi butirat. Hal tersebut menunjukkan bahwa NP Bu-PEG lebih mungkin untuk melintasi berbagai hambatan untuk mencapai interaksi spesifik dengan membran sel yang ditargetkan. Peningkatan absorpsi seluler dicapai melalui interaksi spesifik antara butirat dan <i>monocarboxylate transporter</i> (MCT) pada membran sel, yang selanjutnya memperbaiki transpor transepitel dan absorpsi usus di ileum. Hanya dengan berat molekul PEG berada dalam kisaran optimal (2-5 kDa) NP dapat menghindari imobilisasi mukus. Rantai PEG dengan berat molekul yang lebih tinggi akan terjerat dengan mukus yang mengakibatkan transisi NP dari muko-inert menjadi mukoadhesif. NP Bu-PEG memfasilitasi absorpsi seluler dengan cara yang bergantung pada kandungan butirat. Hasil penelitian transportasi transepitel dan absorpsi usus juga meningkat secara signifikan. NP Bu-PEG yang mengandung insulin menginduksi respons hipoglikemik yang lebih kuat pada tikus diabetes dan meningkatkan bioavailabilitas relatif menjadi 9,28%.</p>
44	He <i>et al.</i> , 2015	9,31%	<p>Peneliti mengembangkan <i>novel carrier of Vitamin B12 (VB12) gel core solid lipid nanoparticles (Gel-Core-SLN, GCSLN)</i> yang dirancang dengan inti gel, matriks lipid, dan permukaan berlapis VB12. Vitamin B12 (VB12) digunakan untuk meningkatkan absorpsi protein. VB12 adalah ligan yang dapat dikenali oleh reseptor setelah dikombinasikan dengan</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>makromolekul target, dan dapat meningkatkan efisiensi transpor membran sel target. Absorpsi insulin di VB12-GCSLN lebih diharapkan dengan melalui jalur absorpsi VB12, selain diabsorpsi oleh endositosis sel M di <i>Peyer's Patches</i>. Setelah penambahan 4 mg, 8 mg dan 10 mg VB12-stearat, <i>pharmacological activity</i> (PA) insulin dimuat VB12-GCSLN masing-masing adalah 7,03%, 9,31% dan 9,28%. Kepadatan VB12 yang tinggi pada permukaan SLN diperlukan untuk meningkatkan absorpsi insulin pemberian oral. VB12-GCSLN bermuatan insulin dengan ukuran partikel 362 nm memiliki PA tertinggi dengan nilai 9,31%. Selama pembuatan SLN dengan ukuran partikel 3361 nm, jumlah pengemulsi dikurangi menjadi 1/10 dibandingkan dengan resep normal. Kebocoran emulsifier tidak dapat menutupi permukaan partikel besar dan dapat menyebabkan aglomerasi setelah pemberian oral yang menyulitkan untuk ditelan oleh sel usus sehingga menghasilkan PA yang berkurang secara signifikan. Selain itu, pemberian <i>insulin-loaded</i> VB12-GCSLN secara oral menghasilkan kadar glukosa darah yang lebih tahan lama dan stabil. Desain SLN inti gel mencegah pelepasan insulin dari SLN dalam lingkungan asam, sehingga melawan degradasi enzimatis yang cepat.</p>
45	Sahoo et al., 2019	16,1%	<p>Peneliti membuat <i>insulin-entrapped chitosan complexed carboxymethylated iota carrageenan</i> (CS/CMCI) yang responsif terhadap pH. Penggunaan polimer mukoadhesif seperti kitosan dapat mengatasi hambatan ini dengan memperpanjang waktu tinggal insulin di GIT hingga pelepasan insulin yang terperangkap dari sistem penghantaran di dekat lapisan mukosa usus. Polimer kemudian meningkatkan kontak insulin dengan lapisan mukosa dinding usus dan memfasilitasi absorpsinya. Persentase pengikatan yang lebih besar menunjukkan adhesi partikel yang lebih baik ke lapisan mukosa. Mukoadhesi untuk partikel CS/CMCI adalah $79,1 \pm 4,3\%$. Hasil menunjukkan bahwa interaksi elektrostatis antara kitosan bermuatan positif dan permukaan sel bermuatan negatif menyebabkan pembukaan transien <i>tight</i></p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p><i>junction</i>. CS/CMCI meningkatkan kontak erat pada permukaan mukosa untuk memperpanjang waktu tinggal insulin pada permukaan mukosa saluran pencernaan. Akibatnya, gradien konsentrasi insulin yang lebih besar di seluruh permukaan mukosa membantu permeasi insulin. CS/CMCI menunjukkan efek hipoglikemik yang terkontrol. Hasil akhir didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 16,1%, sedangkan perkiraan bioavailabilitas insulin dari partikel CS/CMCI pada manusia adalah 44,7–46,9 % dan meningkat sekitar tiga kali lipat dibandingkan dengan tikus.</p>
46	Shan <i>et al.</i> , 2016	4,76%	<p>Peneliti mengembangkan nanopartikel <i>Dilauroyl phosphatidylcholine</i> berbasis <i>zwitterions</i> (NP DLPC). Lapisan padat dan hidrofilik dari <i>zwitterions</i> membuat nanopartikel memiliki kemampuan penetrasi mukus yang sangat baik. Selain itu, nanopartikel berbasis <i>zwitterions</i> juga memiliki afinitas yang sangat baik dengan sel epitel. NP DLPC juga menunjukkan stabilitas koloid yang sangat baik. Pada simulasi cairan lambung dan usus. Lendir usus dapat berinteraksi dengan NP melalui berbagai interaksi perekat termasuk interaksi hidrofobik, elektrostatis dan ikatan hidrogen. Selain itu, serat musin yang sangat terikat silang menciptakan struktur seperti jaring yang menjebak partikel asing melalui interaksi sterik. Untuk menembus matriks lendir, nanopartikel harus bersifat hidrofilik, permukaan elektrik netral untuk menghindari adhesi dan untuk menghindari obstruksi sterik. <i>Zwitterion</i> adalah senyawa netral dan superhidrofilik. Kehadiran gugus anionik dan kationik dalam <i>zwitterion</i> pada permukaan nanopartikel mirip dengan struktur di/tri-peptida, yang diketahui memiliki afinitas tinggi terhadap transporter peptida usus PEPT1. NP DLPC memiliki interaksi yang kuat dengan transporter permukaan sel PEPT1 dan menunjukkan afinitas yang lebih tinggi dengan membran sel yang memfasilitasi absorpsi seluler dan transportasi transepitel. DLPC bermuatan insulin memiliki ukuran 107,5 nm dan muatan permukaan hampir netral. Karena sifat hidrofilik insulin dan sifat hidrofobik bahan inti, insulin</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>dimuat ke dalam NP DLPC hanya pada efisiensi ~ 4,6%. Untuk lebih meningkatkan efisiensi pemuatan obat nanopartikel, insulin dapat bercampur dengan fosfolipid untuk membentuk kompleks fosfolipid sebelum menjadi nanopartikel yang dapat meningkatkan interaksi dengan bahan inti hidrofobik. Pemberian oral <i>insulin-loaded</i> DLPC NP menyebabkan efek hipoglikemik terkuat dengan penurunan glukosa darah maksimum 37,0% dengan bioavailabilitas relatif insulin sebesar 4.76±0.34%.</p>
47	Sheng et al., 2016	17,98%	<p>Peneliti membuat <i>mucoadhesif nanoparticles loaded with low molecular weight protamine</i> (LMWP). N-trimetil kitosan klorida (TMC) digunakan sebagai polimer yang bersifat mukoadesif untuk melindungi insulin dari degradasi enzim. Konjugat insulin-LMWP menunjukkan kemampuan penetrasi mukus yang jauh lebih tinggi daripada larutan insulin yang diberikan oral. Setelah pemberian oral, nanopartikel akan mudah diasosiasikan dengan lapisan mukus saluran pencernaan dan membuat pelepasan obat di dekat epitel usus. Onset cepat dari efek hipoglikemia dari nanopartikel bermuatan konjugat Insulin-LMWP yang dikirim secara oral mungkin disebabkan oleh absorpsi konjugat Insulin-LMWP yang dilepaskan di dekat tempat absorpsi. Setelah pemberian oral, insulin-LMWP segera melekat pada lapisan mukus di saluran pencernaan. Karena retensi kuat nanopartikel di lapisan mukus dekat epitel usus, kemungkinan konjugat yang dilepaskan dari nanopartikel untuk dicerna oleh protease sebelum diserap menjadi lebih kecil. Oleh karena itu, konjugat Insulin-LMWP yang dilepaskan dari nanopartikel di lapisan mukus dapat diabsorpsi secara efektif karena permeabilitas yang tinggi, sehingga menyebabkan efek hipoglikemia. Hasil akhir didapatkan nilai <i>pharmacological activity</i> sebesar 17,98%.</p>
48	Elsayed et al., 2018	29,09%	<p>Peneliti mengembangkan sistem berbasis kitosan yang bermuatan positif berinteraksi dengan insulin bermuatan negatif dan membentuk kompleks polielektrolit (PEC) yang kemudian dilarutkan ke dalam fase minyak</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>asam oleat, labrasol, dan <i>plurol oleaque</i> untuk melindungi insulin dari degradasi enzim gastrointestinal. Penggunaan asam lemak anionik dalam fase minyak seperti asam oleat, diperkirakan memungkinkan interaksi dengan kitosan kationik, sehingga mengurangi ukuran partikel. Formulasi ini bertujuan untuk menyiapkan lipo-vesikel yang tidak bermuatan untuk mengirimkan insulin dan melindunginya dari kondisi gastrointestinal yang tidak menguntungkan. Partikel tersebut harus dalam tatanan nano untuk menembus membran biolipid. Interaksi antara kitosan dan asam oleat dalam nanopartikel yakni kitosan ditemukan teradsorpsi sebagai lapisan tunggal pada permukaan partikel lipid. Komposit asam lemak mampu membentuk vesikel dalam rentang tertentu. Oleh karena itu, dapat diduga bahwa kompleks asam oleat-kitosan kemungkinan besar mirip dengan sistem surfaktan. Hasil akhir didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 29,09% untuk rute oral dengan dosis 5IU/kg dan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 6,40% untuk rute oral dengan dosis 50IU/kg.</p>
49	Mumuni <i>et al.</i> , 2020	-	<p>Penelitian ini disiapkan nanopartikel berisi insulin melalui metode <i>self-gelation</i> menggunakan kitosan dan lendir siput. Metode <i>self-gelation</i> memiliki banyak keunggulan dibandingkan metode lainnya diantaranya stabil di lingkungan gastrointestinal (GI) dan dapat melindungi obat yang dienkapsulasi dari lingkungan pH dan degradasi enzim. Nanopartikel diperoleh dengan interaksi elektrostatis kitosan kationik dengan musin bermuatan negatif, menghasilkan entitas polimer baru dengan sifat unggul dibandingkan dengan polimer tunggal. Muatan permukaan positif nanopartikel berasal dari prevalensi muatan kitosan atas mukus siput dan menandakan bahwa kitosan teradsorpsi ke permukaan nanopartikel melalui interaksi ionik dengan mukus dan mengenkapsulasi insulin dalam inti partikel. Keuntungannya yakni muatan permukaan positif dapat membantu mengangkut nanopartikel melintasi membran sel, tidak seperti partikel bermuatan netral atau negatif. Selain itu, interaksi partikel bermuatan positif dengan dinding mukosa yang bermuatan</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			negatif pada saluran pencernaan dapat meningkatkan pengikatan partikel ke dinding, dan memperpanjang pelepasan obat untuk meningkatkan absorpsi insulin. Hasil farmakokinetik dan toksisitas menunjukkan pembersihan insulin plasma yang rendah dan tidak ada tanda-tanda toksisitas pada enzim hati dan viabilitas sel yang menunjukkan biokompatibilitas formulasi nanopartikel yang baik.
50	Yan <i>et al.</i> , 2019	36,1%	Peneliti mengembangkan <i>glycol chitosan modified by 5β-cholanic acid nanoparticles</i> (5β-CHA/GC-NPs). Formulasi ini bertujuan untuk meningkatkan ketahanan yang lebih tinggi terhadap degradasi enzimatik lambung, peningkatan mukoadhesif, dan permeabilitas. <i>5β-cholanic acid-modified glycol chitosan</i> secara spontan membentuk <i>self-agregat</i> berukuran nano yang terdiri dari inti dalam hidrofobik dan kulit luar hidrofilik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 5β-CHA/GC-NPs meningkatkan absorpsi insulin di jejunum, ileum, dan kolon. Rasio absorpsi obat tertinggi yakni berada pada jejunum > ileum > kolon, serta dilaporkan penurunan kadar glukosa darah berlangsung ± 6 jam. Efek hipoglikemik yang berkepanjangan dari 5β-CHA/GC-NP mungkin dikaitkan dengan sifat fisikokimianya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa insulin yang dilepaskan dari 5β-CHA/GC-NPs tidak dapat didegradasi oleh enzim dalam proses absorpsi usus. Hasil akhir didapatkan nilai <i>pharmacological activity</i> (PA) sebesar 36.1 ± 7.8% pada jejunum. 33.5 ± 4.5% pada ileum, dan 32.4 ± 5.3 pada kolon.
51	Boushra <i>et al.</i> , 2016	5,1%	Peneliti membuat <i>solid lipid nanoparticles</i> (SLN) dengan <i>hydrophilic viscosity-enhancing agent</i> (VA) hingga terbentuk <i>viscosity enhanced nanocarriers</i> (VEN). Agen hidrofilik penambah viskositas diantaranya propilen glikol (PG), polietilen glikol (PEG) 400 dan PEG 600. Stabilitas enzimatik dari insulin yang dienkapsulasi dalam VEN diamati terhadap degradasi pepsin dan kimotripsin. Ditemukan bahwa penggabungan insulin ke dalam VEN mengurangi degradasi enzimatisnya dibandingkan dengan insulin bebas. Penggabungan konsentrasi VA tinggi dalam

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			emulsi ganda untuk membentuk VEN dapat meningkatkan distribusi ukuran bila dan partikel meningkatkan EE% dibandingkan dengan SLN konvensional. Insulin-VEN yang diberikan secara oral telah mencapai efek hipoglikemik yang baik pada tikus puasa dengan bioavailabilitas relatif 5,1%.
52	Niu <i>et al.</i> , 2017	2,14%	Peneliti mengembangkan nanokapsul (NCs) rute oral yang terdiri dari inti berminyak dan cangkang poliarginin (PARG). Formula ini terdiri dari asam oleat, natrium deoksikolat (SDC) dan Span 80. Pembuatan NCs menggunakan teknik perpindahan pelarut. Hasil Bioavailabilitas farmakologis adalah 2,14%. PARG NCs dapat memfasilitasi interaksi peptida dan peningkat penetrasi dengan epitel usus, menghasilkan peningkatan signifikan pada absorpsi peptida.
53	Omid <i>et al.</i> , 2018	17,9%	Peneliti membuat nanopartikel konjugat glisil-glisin dan alanil-alanin trimetil kitosan dengan beberapa jenis dipeptida pada kitosan dan trimetil kitosan. Glisil-glisin dan alanil-nanopartikel konjugat alanin dari trimetil kitosan menunjukkan 2,5-3,3 kali lipat permeabilitas insulin yang lebih efektif dalam garis sel Caco-2. Penurunan kadar glukosa diamati setelah nanopartikel diberikan secara oral dapat mengurangi kadar glukosa serum jauh dibandingkan dengan oral insulin. Hasil akhir didapatkan bioavailabilitas relatif 17,19% dan 15,46% untuk nanopartikel konjugat glisil-glisin dan alanil-alanin.
54	Zhang <i>et al.</i> , 2021	2,48%	Peneliti mengembangkan <i>virus-mimicking mesoporous silica nanoparticles with an electrically neutral and hydrophilic surface</i> (MSN-NH ₂ @COOH/ CPP5) yang efektif menembus lapisan mukus dan melewati usus epitel dengan meniru permukaan virus. Nanopartikel dilapisi dengan peptida KLPVM penembus sel kationik dan anhidrida glutarik anionik untuk menghasilkan MSN-NH ₂ @COOH/ CPP5 yang bersifat hidrofilik. Hasil penelitian didapatkan peptida KLPVM meningkatkan penyerapan MSN-NH ₂ @COOH/ CPP5 sel Caco-2 dan sel E12 sebagai model simulasi usus. Selain itu, nanopartikel dapat mempertahankan bioaktivitas insulin mengurangi kadar glukosa

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			darah tikus diabetes hingga hampir 50%. Nilai bioavailabilitas oral relatif tertinggi (F%) sebesar 2,48%, 2,1 kali lipat lebih tinggi yang terdapat di jejunum.
55	Zhou <i>et al.</i> , 2020	-	Peneliti mengembangkan nanopartikel pengiriman oral dengan sifat bioadhesif menggunakan konjugat <i>amphipathic 2-nitroimidazole-l-cysteine-alginate</i> (NI-CYS-ALG). Strategi dengan mode pengiriman oral bioadhesif menunjukkan potensi pengembangan sintesis <i>glucose-responsive nanoparticles</i> (GR-NP). Sistem bioadhesif seperti PEG promotor adhesi, polimer kationik seperti kitosan, modifikasi lektin-kopolimer dan sebagainya biasanya hanya memberikan adhesi yang lemah berdasarkan pembentukan ikatan non-kovalen seperti sebagai gaya <i>van der Waal</i> , ikatan hidrogen dan interaksi ionik. Konsentrasi serum insulin meningkat menjadi 104,5 IU/mL setelah pemberian oral GR-NPs setelah 4 jam dan dapat mempertahankan waktu retensi pada tingkat tinggi selama 4 jam. GR-NPs (75 IU/kg) menunjukkan efek hipoglikemik yang lebih baik (**P<0,01), yang menurunkan glukosa darah dari awal menjadi 30,2 ± 1,9%.
56	Winarti <i>et al.</i> , 2018	8,4%	Peneliti mengembangkan formula SNEDDS yang optimal terdiri dari: 10% (b/b) Miglyol 812N, 65% (b/b) Tween 80, dan 25% (b/b) propilen glikol. SNEDDS sistem tetesan berukuran nano mengalami absorpsi usus melalui folikel limfoid <i>Peyer's patches gut-associated lymphoid tissue</i> (GALT) dan diangkut kelimpa baik secara langsung atau melalui fagositosis makrofag. Minyak yang digunakan dalam sistem SNEDDS adalah Miglyol 812N. Tween 80 merupakan <i>enhancer</i> yang dapat meningkatkan permeabilitas membran sel. Tween 80 juga memiliki efek reversibel dalam membuka <i>tight junction</i> melalui interaksi dengan bagian polar lipid bilayer. Berdasarkan beberapa formulasi, didapatkan formulasi insulin dengan bioavailabilitas terbaik yaitu Insulin SNEDDS 108.47IU/Kg BB sebesar 8,4 %.
57	Liu <i>et al.</i> , 2019	5.9 ± 0.34%	Penelitian ini merancang nanopartikel untuk pengiriman insulin oral yang dapat melintasi lapisan lendir dan membran epitel di usus

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>dengan menggunakan kitosan. Kitosan dipilih sebagai pembawa karena memiliki biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang baik serta dapat membuka <i>tight junction</i> antar sel epitel untuk meningkatkan absorpsi obat. Selain itu, digunakan polielektrolik nanokompleks (PEC) yang disiapkan menggunakan <i>self-assembly method</i>. Hasil penelitian ditemukan nanopartikel menyebabkan efek terapeutik yang berkepanjangan, nanokompleks CS-mPEG/Insulin yang diselidiki menunjukkan peningkatan efek hipoglikemik yang signifikan dalam 4 jam., dan nilai <i>pharmacological activity</i> sebesar $5.9 \pm 0.34\%$</p>
58	Zhang et al., 2017	8%	<p>Peneliti mengembangkan nanopartikel LBL4-Alg dengan asam poligalakturonat bermuatan negatif. Selain itu digunakan kitosan yang dapat menembus epitel dan bermuatan positif dan polimer alginat sensitif pH yang bermuatan negatif. Asam poligalakturonat (PGLA) dapat membantu untuk mengontrol gula darah dan mengurangi penyerapan gula di saluran usus. Kitosan memiliki daya rekat yang baik dan dapat membuka <i>tight junction</i> sel epitel usus. Penggunaan alginat secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas sebesar 3 persen, yang membuat pengiriman LBL4-Alg lebih besar dari level rata-rata dan termasuk yang terbaik sistem pengiriman oral insulin. LBL4-Alg menunjukkan kinerja yang lebih baik. Hasil <i>decrease</i> (D%) insulin LBL4-Alg adalah 41% dan mengalami peningkatan bioavailabilitas yakni sebesar 8%.</p>
59	Guo et al., 2016	-	<p>Peneliti mengembangkan <i>nanoparticles with cell-penetrating peptide (Tat) and amphipathic chitosan derivative (a-CS)</i> (Tat-CS-NPs) untuk pengiriman insulin dengan rute oral dan target pelepasan di usus. Tat digunakan untuk meningkatkan penetrasi insulin melewati sel epitel usus sedangkan a-CS digunakan untuk membuat nanopartikel yang bersifat bioadhesif sehingga dapat melindungi insulin dari degradasi. Tat-CS-NPs sebagai pembawa dapat meningkatkan penyerapan obat protein di usus besar serta mengatasi hambatan terhadap difusi dan penetrasi obat di usus</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
60	Liu et al., 2019	-	<p>besar. Hasil penelitian ditemukan efek hipoglikemik mencapai 80.42%.</p> <p>Peneliti mengembangkan <i>self-emulsifying drug delivery systems</i> (SEDDSs) yang mengandung <i>monoacyl phosphatidylcholine</i> (MAPC), Labrasol (LAB) dan <i>medium-chain</i> (MC) mono-gliserida dengan target pelepasan di usus. Mono-gliserida digunakan sebagai peningkat permeasi (PEs). Labrasol diketahui memiliki kapasitas emulsifikasi yang baik juga digunakan untuk meningkatkan permeasi obat melalui membran. MPAC diketahui dapat meningkatkan absorpsi peptida di lapisan sel Caco-2 dan berfungsi sebagai agen pengemulsi. Insulin dikomplekskan dengan <i>phosphatidylcholine</i> (SPC) untuk membentuk kompleks insulin-SPC dengan peningkatan lipofilitas. Pembentukan kompleks antara peptida dan amfilip lipofilik akan membuat peptida hidrofilik menjadi kompleks yang relatif lipofilik. Ketika insulin dipertahankan dalam SEDDS dalam bentuk kompleks, insulin lebih terlindungi dari hidrolisis enzimatis daripada dalam bentuk bebas. Secara keseluruhan, SEDDS dapat meningkatkan penyerapan insulin usus secara signifikan dibandingkan insulin bebas.</p>
61	Ansari et al., 2016	8,26%	<p>Penelitian ini dibuat <i>solid lipid nanopartikel</i> (SLN) dengan teknik <i>double emulsion solvent evaporation</i> (w/o/w). Digunakan <i>glyceryltrimyristate</i> (Dynasan 114) sebagai fase lipid, <i>soy lecithin</i> sebagai pengemulsi primer, dan polivinil alkohol sebagai pengemulsi sekunder. Hasil penelitian disebutkan sifat bioadhesif lipid dapat menyebabkan difusi gradien insulin dari konsentrasi tinggi di matriks SLN menuju sel usus. SLN yang mengandung insulin menunjukkan perlindungan yang lebih baik dari lingkungan gastrointestinal dan didapatkan peningkatan bioavailabilitas relatif sebesar lima kali dibandingkan dengan larutan insulin. Peningkatan bioavailabilitas relatif yang signifikan dilaporkan sebesar 8,26%.</p>
62	Sun et al., 2015	15,6%	<p>Peneliti mengembangkan mikrokapsul <i>poly (lactic-coglycolic acid)</i> (PLGA) nanopartikel yang sensitif-pH. Dibuat kompleks insulin-natrium oleat dengan metode <i>hydrophobic ion</i></p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p><i>pairing method</i> kemudian dienkapsulasi dengan PLGA menggunakan metode <i>emulsion solvent diffusion method</i>. Hal ini untuk membuat pelepasan insulin secara terkontrol dan dilepaskan di usus. Selanjutnya, dilakukan enkapsulasi ke dalam Eudragit® FS 30D. Eudragit® FS 30D tidak larut dalam media asam tetapi dapat larut dengan pembentukan garam di atas pH 7.0, sehingga pelepasan insulin dari mikrokapsul komposit dapat dikontrol. Hasil penelitian ditemukan Eudragit® FS 30D dapat melindungi insulin dalam mikrokapsul komposit. Ketika mikrokapsul komposit bersentuhan dengan kondisi basa di usus (pH 6,8) dan usus besar (pH 7,4), polimer enterik Eudragit® FS 30D secara bertahap larut, dan kemudian PLGA NP dan insulin dilepaskan. Hasil bioavailabilitas relatif adalah sekitar 15,6% untuk mikrokapsul komposit.</p>
63	Alfaro <i>et al.</i> , 2020	1,81%	<p>Peneliti membuat sistem penghantaran obat <i>self-nanoemulsifying drug delivery system</i> (SNEDDS) untuk menghantarkan insulin rute oral. SNEDDS didefinisikan sebagai campuran isotropik anhidrat yang dibentuk oleh minyak, surfaktan dan kosurfaktan, yang secara spontan mengemulsi dalam kontak dengan air dan dengan agitasi lembut, membentuk nanoemulsi dengan ukuran partikel di bawah 200nm. SNEDDS diformulasikan dengan kompleks fosfolipid-insulin bersama dengan <i>phosphatidylcholine</i> (PC) dan <i>modified phosphatidylcholine</i> (MPC). Fosfolipid berfungsi menyediakan insulin dengan penutup lipofilik yang menghasilkan hormon dengan kelarutan lebih tinggi dalam fase minyak dari SNEDDS, meningkatkan stabilitas, dan bioavailabilitas obat yang dienkapsulasi. SNEDDS kompleks insulin-PC mengurangi kadar glukosa darah hingga 36,1% dengan bioavailabilitas relatif 1,8%, sedangkan SNEDDS kompleks insulin-MPC menghasilkan bioavailabilitas relatif sebesar 1,7%.</p>
64	Koland <i>et al.</i> , 2021	15,7%	<p>Peneliti mengembangkan <i>solid lipid nanoparticles</i> (SLN) yang dibuat dari gliseril behenat dan gliseril monostearat dan dilapisi dengan polimer mukoadhesif, natrium alginat. Natrium alginat dapat menjadi alternatif yang lebih baik daripada kitosan sebagai polimer</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>pelapis untuk insulin yang mengandung SLN, karena sifat mukoadhesifnya tidak akan terpengaruh pada pH netral hingga basa pada usus tanpa mengurangi kemampuannya untuk meningkatkan absorpsi oleh sel epitel usus. Sifat anionik dari lapisan alginat juga meningkatkan kerapatan muatan pada permukaan SLN sehingga memberikan stabilitas fisikokimia yang lebih baik dan meningkatkan sifat mukoadhesif polimer. Hasil penelitian didapatkan lapisan alginat dapat mempertahankan potensi insulin dalam simulasi cairan GI dan juga memberikan pelepasan berkelanjutan dan nilai <i>pharmacological activity</i> (PA) sebesar 15,7%.</p>
65	Heade et al., 2021	4,3%	<p>Peneliti mengembangkan <i>Insulin-Loaded Whey Beads</i> untuk sistem pengiriman insulin rute oral. <i>Whey protein</i> adalah produk sampingan dari pembuatan keju dan memiliki banyak sifat yang dapat bermanfaat untuk pengiriman insulin oral. <i>Denatured whey protein isolate</i> (dWPI) telah terbukti menghambat tripsin dan kimotripsin peptidase usus ke tingkat yang lebih besar daripada bentuk aslinya. Penghambatan protease oleh dWPI terjadi melalui penghambatan kompetitif laktoglobulin. <i>Whey protein</i> juga merupakan sumber peptida penghambat <i>dipeptidyl peptidase-4</i> (DPP-4) yang dapat menurunkan glukosa darah dengan mencegah degradasi <i>glucagon-like peptide-1</i> (GLP-1) endogen serta meningkatkan permeasi insulin melintasi usus. Nilai bioavailabilitas relatif dihasilkan sebesar 4,3%.</p>
66	Agrawal et al., 2015	21,3%	<p>Peneliti mengembangkan <i>folic acid functionalized chitosan nanoparticles</i> (FA-Ch-NPs) dibuat dengan metode <i>ionotropic gelation</i> dengan menggunakan <i>poly (sodium 4-styrenesulfonate)</i> (PSS) sebagai zat pengikat silang dan berfungsi untuk meningkatkan stabilitas. Selain itu, asam folat digabungkan dengan nanopartikel kitosan sebagai ligan penargetan untuk memiliki penyerapan sinergis melalui sel M serta transporter folat di saluran gastrointestinal. FA-Ch-NPs menunjukkan stabilitas yang sangat baik dalam simulasi cairan biologis dengan menjaga stabilitas kimia dan konformasi insulin terperangkap dengan nanopartikel. Hasil penelitian ditemukan</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			peningkatan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 21,3%.
67	Xu <i>et al.</i> , 2017	7,7%	Peneliti mengembangkan nanopartikel menggunakan <i>poly(lactide-co-glycoside)</i> (PLGA) dan <i>folic acid modified chitosan</i> (FA-CS) (PLGA/FA-CS). Kitosan merupakan polisakarida kationik alami digunakan sebagai pembawa karena sifatnya yang biogradable, toksisitasnya rendah, dan imunogenitas yang rendah. Asam folat digunakan sebagai target untuk membran sel dan mendorong endositosis nanocarrier melalui reseptor folat. Konjugasi makromolekul dengan asam folat dapat meningkatkan penyerapan dan kemampuan penargetannya di usus. PLGA dipilih untuk membantu dalam kontrol pelepasan insulin. Hasil akhir didapatkan nilai bioavailabilitas sebesar 7,7%.
68	Zhu <i>et al.</i> , 2016	19,1%	Peneliti mengembangkan PLGA <i>nanoparticles co-modified with cell-penetrating peptides</i> (CPP) and <i>Engrailed secretion peptide</i> (Sec). CPP (R8, Tat, penetratin) dipilih karena dapat melintasi membran seluler dengan baik. PLGA digunakan karena memiliki biodegradabilitas dan biokompatibilitas yang baik. Sec digunakan untuk meningkatkan permeabilitas sel dengan eksositosis. Hasil penelitian ditemukan bahwa terdapat peningkatan signifikan dalam transportasi seluler nanopartikel ketika Sec digunakan bersama dengan penetratin dan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 19,1%.
69	Liu <i>et al.</i> , 2016	7,58%	Peneliti mengembangkan <i>nanoparticles modified with targeting ligand</i> FQSIYPpIK (FQS). Nanopartikel disiapkan dengan mengkonjugasikan <i>N-trimethyl chitosan chloride</i> (TMC) dengan peptida FQS. Peptida FQS dapat digunakan sebagai ligan penargetan epitel potensial untuk pengiriman oral karena menunjukkan afinitas tinggi terhadap reseptor integrin avb3 yang diekspresikan pada sel Caco-2. Hasil penelitian ditemukan bahwa nanopartikel yang dimodifikasi dengan FQS dapat meningkatkan <i>uptake</i> seluler dari insulin dalam sel Caco-2 yang disebabkan oleh mekanisme mediasi reseptor. Nanopartikel terdistribusi lebih banyak di vili usus dan didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 7,58%.

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
70	Kaur et al., 2021	25,67%	Peneliti mengembangkan W/O/W <i>microemulsion containing piperine</i> (PiP) and <i>albumin</i> (Alb) untuk penghantaran insulin rute oral. Piperine digunakan sebagai penambah permeasi alami juga digunakan dalam fase minyak sistem <i>microemulsion</i> (ME) untuk melengkapi penyerapan INS melalui saluran pencernaan. INS dienkapsulasi ke dalam fase terdispersi dalam emulsi. Bagian lipofilik bertindak sebagai lapisan impermeabel pelindung untuk INS yang dienkapsulasi terhadap enzim proteolitik yang ada dalam cairan GI. digunakan dalam fase kontinu eksternal untuk meningkatkan stabilitas formulasi akhir. Alb yang bersifat amfifilik, membentuk lapisan yang stabil secara mekanis pada antarmuka minyak-air. Selain itu, Alb memiliki residu tirosin dan arginin yang merupakan tempat pembelahan tripsin dan enzim proteolitik lain yang ada di saluran cerna. Hasil akhir yang diperoleh yakni terdapat peningkatan efektivitas dan perpanjangan waktu kerja insulin, serta nilai bioavailabilitas relatif sebesar 25,67%
71	Zhang et al., 2015	7,05%	Peneliti mengembangkan <i>self-assembled polyelectrolyte complex nanoparticles</i> dengan melapisi misel <i>insulin-loaded dodecylamine-graft-g-polyglutamic acid</i> menggunakan <i>trimethyl chitosan</i> (TMC) dengan menargetkan epitel. Bahan TMC juga dikongjugasikan dengan <i>goblet cell-targeting peptide</i> untuk meningkatkan afinitas nanopartikel dengan epitel dengan mekanisme internalisasi seluler. TMC juga berfungsi untuk meningkatkan bioavailabilitas insulin oral karena kemampuannya untuk menyebabkan pembukaan <i>tight junction</i> secara reversibel. Peptida CSKSSDYQC (CSK) digunakan karena memiliki kemampuan untuk mengenali sel goblet pada epitel. Hasil akhir didapatkan nanopartikel yang diberikan secara oral menimbulkan efek hipoglikemik yang berkepanjangan dengan bioavailabilitas relatif 7,05%.
72	Wang et al., 2020	28,7%	Peneliti mengembangkan " <i>oil-soluble</i> " <i>reversed lipid nanoparticles</i> (ORLN). Molekul insulin hidrofilik dienkapsulasi oleh cangkang fosfolipid (PC) dan dilarutkan dalam minyak untuk

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>mencegah degradasi enzimatis insulin. ORLN-Insulin didispersikan ke dalam <i>medium-chain triglyceride</i> (MCT) untuk mengevaluasi efikasi dan stabilitas pada uji <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>. PC memainkan peran penting dalam pelepasan insulin dari larutan minyak. PC di ORLN meningkatkan kemampuan hidrofilik sistem minyak, memaksa molekul air untuk pindah ke larutan minyak ketika formulasi ORLN bersentuhan dengan media berair, sehingga melemahkan penghalang minyak dari ORLN. Konsentrasi PC yang lebih tinggi akan menyebabkan peningkatan laju pelepasan insulin dari ORLN. Hasil penelitian didapatkan nilai bioavailabilitas relatif sebesar 28,7%.</p>
73	Guha et al., 2016	73,10%	<p>Penelitian ini berhasil memperoleh peningkatan bioavailabilitas tertinggi yakni bioavailabilitas relatif insulin sebesar 73,10%. Dalam penelitian tersebut insulin dimuat dalam nanopartikel silika mesopori berlapis PMV [<i>poly (methacrylic acid co-vinyl triethoxysilane)</i>] dengan teknik pembuatan <i>layer-by-layer</i>. PMV didapatkan dari hasil sintesis asam metakrilat (MAA) dan <i>vinyl triethoxysilane</i> (VTES). Polimer PMV bersifat sensitif terhadap nilai pH sehingga pelepasannya dapat tertarget di usus dengan pelepasan berkepanjangan selama 6 jam. PMV dapat melindungi insulin dari degradasi enzim proteolitik dan lingkungan asam lambung yang kuat. Enkapsulasi insulin dengan PMV dapat membantu insulin melintasi mukosa usus melalui transpor paraseluler dan transeluler. Absorpsi nanopartikel insulin berlapis PMV terjadi melalui mekanisme yang melibatkan sel-M di <i>Peyer Patch</i> dari jaringan limfoid gastrointestinal. Teknik pembuatan <i>layer-by-layer</i> dilaporkan dapat menghasilkan luas permukaan nanopartikel tertinggi 304,3921 m²/g dan lebar pori adsorpsi dengan dimensi yang lebih kecil yakni 64.7844 nm sehingga dapat meningkatkan absorpsi insulin hingga didapatkan bioavailabilitas yang meningkat secara signifikan.</p>
74	Ukai et al., 2020	2,25%	<p>Pada penelitian ini peneliti membandingkan efek peningkatan absorpsi insulin di usus menggunakan Labrasol®, Capryol 90, Capryol PGMC, Lauroglycol 90, Lauroglycol FCC, Labrafil M 2125 CS, dan Maisine 35-1. Hasil ini</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>menunjukkan bahwa Labrasol® Capryol 90, dan Lauroglycol 90 yang dievaluasi dalam penelitian ini meningkatkan penyerapan insulin di usus. Urutan efektivitas peningkat absorpsi insulin sebagai berikut: Capryol 90 > Labrasol® = Lauroglycol 90 > Capryol PGMC > Maisine > Lauroglycol FCC > Labrafil. Diantara bahan tersebut, Capryol 90 meningkatkan absorpsi insulin di usus yang paling efektif. Selain itu, Capryol 90 ditemukan dapat mencegah degradasi insulin di usus dan meningkatkan stabilitas insulin di lingkungan asam lambung. Dari penelitian ini, didapatkan nilai <i>pharmacological activity</i> (PA) dari formulasi Capryol 90 sebesar 2,25%.</p>
75	Boushra et al., 2019	6,1%	<p>Peneliti mengembangkan <i>bi-polymer lipid nanocarriers</i> (BLN) yang mengandung PEG 6000 dalam fase air internal dan PLGA dalam fase lipid. Polietilen glikol (PEG) dipilih karena merupakan polimer hidrofilik yang paling umum digunakan dalam praktik klinis dan berbagai karakteristiknya yaitu polidispersitas rendah dalam berat molekul, stabilitas termal tinggi, stabilitas baik dalam media asam dan basa, dan toksisitas rendah. PLGA adalah polimer biodegradable dan biokompatibel yang terdiri dari asam laktat dan asam glikolat yang memiliki sifat ganda dalam struktur dengan asam laktat yang hidrofobik, sedangkan asam glikolat adalah hidrofilik. Dengan sifat amfifilik ini, sistem w/o/w dapat lebih stabil terbentuk dan secara tidak langsung akan berkontribusi pada EE% insulin yang lebih tinggi. Dalam BLN, polimer pertama adalah polimer hidrofilik yang dimaksudkan untuk memodifikasi fase berair internal dari emulsi ganda (w/o/w) selama preparasi nanopartikel. Polimer kedua dimaksudkan untuk membantu menstabilkan antarmuka air/organik yang merupakan penyebab utama degradasi protein. Dari penelitian ini dihasilkan nilai <i>pharmacological activity</i> (PA) sebesar 6,1%.</p>
76	Elkhatib et al., 2021	-	<p>Peneliti mengembangkan <i>gut iontophoresis using insulin nanoparticles</i> dengan menggunakan polimer kitosan dan <i>sodium alginate</i>. Iontoforesis adalah teknik noninvasif yang efektif untuk penghantaran obat menggunakan perbedaan potensial arus yang</p>

No.	Author (Tahun)	Bioavailabilitas	Jenis Bahan
			<p>kecil untuk periode waktu yang singkat (0,5 mA/cm²) selama 20-30 menit. Teknik fisik iontoforesis digunakan dengan <i>nanocarrier</i> untuk meningkatkan permeasi sinergis insulin melalui membran. Dengan kata lain, iontoforesis akan menyebabkan gangguan pada membran usus dan juga dapat mendorong nanopartikel insulin ke dalam media reseptor. Nanopartikel terlapisi kitosan menunjukkan sifat mukoadhesif karena adanya gaya tarik elektostatik antara musin yang bermuatan negatif dan kitosan yang bermuatan positif. Selanjutnya nanopartikel ini mampu membuka <i>tight junction</i> (TJ) dan meningkatkan transpor paraseluler melalui epitel usus. Pada pH rendah, terjadi perubahan struktur alginat yang dapat menyebabkan penyusutan struktur dan menjadi penanda pelepasan obat minor dalam media asam. Selain itu, pada media asam kuat terjadi gaya tolak menolak antara ion hidrogen asam dan kation pada permukaan kitosan yang mendukung kestabilan sistem dan memperlambat hidrolisis. Pada pH 6,8 gugus NH₃⁺ dari kitosan terdeprotonasi untuk menghasilkan gugus NH₂ yang tidak bermuatan sehingga interaksi elektostatiknya berkurang dengan gugus COO dari rantai alginat. Iontoforesis usus katodik dengan arus listrik 40 A menggunakan nanopartikel insulin yang mengandung 50 IU insulin menunjukkan penurunan yang signifikan kadar glukosa darah setelah 2 jam sekitar 31% dari nilai awal (69 ± 1,63%) dan kemudian setelah 3 jam pengurangan sekitar 57% dari nilai awal (43 ± 1,52%).</p>

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berbagai hambatan saluran pencernaan harus dihadapi insulin rute oral. Bahan yang digunakan dalam pembuatan *nanocarrier* sangat berpengaruh dalam meningkatkan bioavailabilitas insulin oral berkaitan dengan efeknya dalam membuka jalan bagi insulin melintasi berbagai hambatan dalam saluran pencernaan. Kitosan adalah bahan yang paling banyak digunakan dalam pembuatan sistem penghantaran insulin oral. Hingga saat ini, dari berbagai penelitian insulin oral yang telah dikembangkan berhasil memperoleh bioavailabilitas insulin oral sebesar 73,10% yang dicapai dengan menggunakan sistem penghantaran *mesoporous silica nanoparticles* yang dilapisi dengan polimer PMV.

6.2 Saran

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis ini, selanjutnya dapat dijadikan dasar dalam pengembangan formula baru insulin oral hingga pengujian bioavailabilitas melalui studi *in vivo*. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengatasi hambatan utama insulin oral sekaligus memiliki kapasitas pemuatan insulin yang lebih besar sehingga mencapai bioavailabilitas lebih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

Agrawal, A.K., Urimi, D., Harde, H., Kushwah, V. & Jain, S. 2015. Folate appended chitosan nanoparticles augment the stability, bioavailability and efficacy of insulin in diabetic rats following oral administration. *RSC Advances*. 5(127):105179–105193.

Agrawal, A.K., Kumar, K., Swarnakar, N.K., Kushwah, V. & Jain, S. 2017. "liquid Crystalline Nanoparticles": Rationally Designed Vehicle to Improve Stability and Therapeutic Efficacy of Insulin Following Oral Administration. *Molecular Pharmaceutics*. 14(6):1874–1882.

Aguirre, T.A.S., Teijeiro-Osorio, D., Rosa, M., Coulter, I.S., Alonso, M.J. dan Brayden, D.J. 2016. Current status of selected oral peptide technologies in advanced preclinical development and in clinical trials. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 106:223–241.

Alibolandi, M., Alabdollah, F., Sadeghi, F., Mohammadi, M., Abnous, K., Ramezani, M. & Hadizadeh, F. 2016. Dextran-b-poly (lactide-co-glycolide) polymersome for oral delivery of insulin: In vitro and in vivo evaluation. *Journal of Controlled Release*. 227:58–70.

Alsulays, B.B., Anwer, M.K., Soliman, G.A., Alshehri, S.M. & Khafagy, E.S. 2019. Impact of penetratin stereochemistry on the oral bioavailability of insulin-loaded solid lipid nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 14:9127–9138.

American Diabetes Association. 2010. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 33(Supplement 1): S62 LP-S69.

Andoh, T. 2016. *Subchapter 19A - Insulin*. Diedit oleh: Takei, Y., Ando, H., dan Tsutsui, K. *Handbook of Hormones*. Academic Press. San Diego.

Ansari, M.J., Anwer, M.K., Jamil, S., Al-Shdefat, R., Ali, B.E., Ahmad, M.M. & Ansari, M.N. 2016. Enhanced oral bioavailability of insulin-loaded solid lipid nanoparticles: pharmacokinetic bioavailability of insulin-loaded solid lipid nanoparticles in diabetic rats. *Drug Delivery*. 23(6):1972–1979.

Arpaia, P., Cesaro, U., Frosolone, M. et al. 2020. A micro-bioimpedance meter for monitoring insulin bioavailability in personalized diabetes therapy. *Sci Rep*. 10:13656.

Awwad, S., Ginn, C. dan Brocchini, S. 2018. 2 - *The case for protein PEGylation*. Diedit oleh: Anilkumar Parambath. *Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems*. Woodhead Publishing Series in Biomaterials. Sawston. UK.

Bahman, F., Taurin, S., Altayeb, D., Taha, S., Bakhiet, M. & Greish, K. 2020. Oral insulin delivery using poly (Styrene co-Maleic acid) micelles in a diabetic mouse model. *Pharmaceutics*. 12(11):1–17.

Bauer, L.A. 2014. *Applied Clinical Pharmacokinetics. Edisi ke-3*. McGraw-Hill. New York. USA.

Berrill, A., Biddlecombe, J. dan Bracewell, D. 2011. *Chapter 13 - Product Quality During Manufacture and Supply*. Diedit oleh: Chris Van Der Walle. Peptide and Protein Delivery. Academic Press. Boston. USA.

Bhosle, V.K., Altit, G., Autmizguine, J. dan Chemtob, S. 2017. *18 - Basic Pharmacologic Principles*. Diedit oleh: R.A. Polin, S.H. Abman, D.H. Rowitch, W.E. Benitz, & W.W. Fox. *Fetal and Neonatal Physiology*. Edisi ke-5. Elsevier.

Boushra, M., Tous, S., Fetih, G., Korzekwa, K., Lebo, D.B., Xue, H.Y. & Wong, H.L. 2016. Development and evaluation of viscosity-enhanced nanocarrier (VEN) for oral insulin delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 511(1):462–472.

Boushra, M., Tous, S., Fetih, G., Xue, H.Y. & Wong, H.L. 2019. Development of bi-polymer lipid hybrid nanocarrier (BLN) to improve the entrapment and stability of insulin for efficient oral delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 49(July 2018):632–641.

Bravo-Alfaro, D.A., Muñoz-Correa, M.O.F., Santos-Luna, D., Toro-Vazquez, J.F., Cano-Sarmiento, C., García-Varela, R. & García, H.S. 2020. Encapsulation of an insulin-modified phosphatidylcholine complex in a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral insulin delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 57(January):101622.

Brimhall, D.B., Petri, N. dan D'Angelo, P. 2018. Relative Bioavailability of a Single 4-mg Dose of Somatropin Administered by Subcutaneous Injection or by Needle-free Device and Coadministered With the Growth Hormone Inhibitor Octreotide Acetate in Healthy Adult Subjects. *Clinical therapeutics*. 40 (5):741–751

Chen, S., Guo, F., Deng, T., Zhu, S., Liu, W., Zhong, H., Yu, H., Luo, R., et al. 2017. Eudragit S100-Coated Chitosan Nanoparticles Co-loading Tat for Enhanced Oral Colon Absorption of Insulin. *AAPS PharmSciTech*. 18(4):1277–1287.

Chen, T., Li, S., Zhu, W., Liang, Z. & Zeng, Q. 2019. Self-assembly pH-sensitive chitosan/alginate coated polyelectrolyte complexes for oral delivery of insulin. *Journal of Microencapsulation*. 36(1):96–107.

Chen, X., Ren, Y., Feng, Y., Xu, X., Tan, H. & Li, J. 2019. Cp1-11 peptide/insulin complex loaded pH-responsive nanoparticles with enhanced oral bioactivity. *International Journal of Pharmaceutics*. 562(August 2018):23–30.

Deng, W., Xie, Q., Wang, H., Ma, Z., Wu, B. & Zhang, X. 2017. Selenium nanoparticles as versatile carriers for oral delivery of insulin: Insight into the synergic antidiabetic effect and mechanism. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 13(6):1965–1974.

Dimitrov, D.S. 2012. *Therapeutic Proteins. Methods in Molecular Biology*. 899:1-26.

Easa, N., Alany, R.G., Carew, M. dan Vangala, A. 2019. A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade. *Drug discovery today*. 24 (2):440–451.

Elkhatib, M.M., Ali, A.I. & Al-Badrawy, A.S. 2021. In vitro and in vivo comparative study of oral nanoparticles and gut iontophoresis as oral delivery systems for insulin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 44(2):251–258.

Elsayed, A.M., Khaled, A.H., Al Remawi, M.M., Qinna, N.A., Farsakh, H.A. & Badwan, A.A. 2018. Low molecular weight chitosan-insulin complexes solubilized in a mixture of self-assembled labrosol and pluroleaque and their glucose reduction activity in rats. *Marine Drugs*. 16(1).

El Leithy, E.S., Abdel-Bar, H.M. & Ali, R.A.M. 2019. Folate-chitosan nanoparticles triggered insulin cellular uptake and improved in vivo hypoglycemic activity. *International Journal of Pharmaceutics*. 571(June):118708.

Fan, W., Xia, D., Zhu, Q., Li, X., He, S., Zhu, C., Guo, S., Hovgaard, L., et al. 2018. Functional nanoparticles exploit the bile acid pathway to overcome multiple barriers of the intestinal epithelium for oral insulin delivery. *Biomaterials*. 151:13–23.

Fang, Y., Wang, Q., Lin, X., Jin, X., Yang, D., Gao, S., Wang, X., Yang, M., et al. 2019. Gastrointestinal Responsive Polymeric Nanoparticles for Oral Delivery of Insulin: Optimized Preparation, Characterization, and In Vivo Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 108(9):2994–3002.

Fonte, P., Araújo, F., Reis, S. dan Sarmento, B. 2013. Oral insulin delivery: how far are we? *Journal of diabetes science and technology*. 7 (2):520–531.

Food and Drug Administration. 2018. *Dosage Forms*. URL: <https://www.fda.gov/industry/structured-product-labeling-resources/dosage-forms>. Diakses tanggal 14 Februari 2021.

Freeland, B. dan Farber, M.S. 2016. A Review of Insulin for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Home Healthcare Now*. 34 (8):416-423.

Fukuoka, Y., Khafagy, E.S., Goto, T., Kamei, N., Takayama, K., Peppas, N.A. & Takeda-Morishita, M. 2018. Combination strategy with complexation hydrogels and cell-penetrating peptides for oral delivery of insulin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 41(5):811–814.

Guha, A., Biswas, N., Bhattacharjee, K., Sahoo, N. & Kuotsu, K. 2016. pH responsive cylindrical MSN for oral delivery of insulin-design, fabrication and evaluation. *Drug Delivery*. 23(9):3552–3561.

Guo, F., Zhang, M., Gao, Y., Zhu, S., Chen, S., Liu, W., Zhong, H. & Liu, J. 2016. Modified nanoparticles with cell-penetrating peptide and amphipathic chitosan derivative for enhanced oral colon absorption of insulin: preparation and evaluation. *Drug Delivery*. 23(6):2003–2014.

Han, X., Lu, Y., Xie, J., Zhang, E., Zhu, H., Du, H., Wang, K., Song, B., et al. 2020. Zwitterionic micelles efficiently deliver oral insulin without opening tight junctions. *Nature Nanotechnology*. 15(7):605–614.

He, H., Wang, P., Cai, C., Yang, R. & Tang, X. 2015. VB12-coated Gel-Core-SLN containing insulin: Another way to improve oral absorption. *International Journal of Pharmaceutics*. 493(1–2):451–459.

He, Z., Santos, J.L., Tian, H., Huang, H., Hu, Y., Liu, L., Leong, K.W., Chen, Y., et al. 2017. Scalable fabrication of size-controlled chitosan nanoparticles for oral delivery of insulin. *Biomaterials*. 130:28–41.

Heade, J., McCartney, F., Chenlo, M., Marro, O.M., Severic, M., Kent, R., Bleiel, S.B., Alvarez, C. V., et al. 2021. Synthesis and in vivo evaluation of insulin-loaded whey beads as an oral peptide delivery system. *Pharmaceutics*. 13(5):1–18.

Hu, Q. dan Luo, Y. 2018. Recent advances of polysaccharide-based nanoparticles for oral insulin delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*. 120:775–782.

Hu, X. Bin, Tang, T.T., Li, Y.J., Wu, J.Y., Wang, J.M., Liu, X.Y. & Xiang, D.X. 2019. Phospholipid complex based nanoemulsion system for oral insulin delivery: Preparation, in vitro, and in vivo evaluations. *International Journal of Nanomedicine*. 14:3055–3067.

Jaafar, M.H.M. & Hamid, K.A. 2019. Chitosan-Coated Alginate Nanoparticles Enhanced Absorption Profile of Insulin Via Oral Administration. *Current Drug Delivery*. 16(7):672–686.

Jafary Omid, N., Bahari Javan, N., Dehpour, A.R., Partoazar, A., Rafiee Tehrani, M. & Dorkoosh, F. 2018. In-vitro and in-vivo cytotoxicity and efficacy evaluation of novel glycyl-glycine and alanyl-alanine conjugates of chitosan and trimethyl chitosan nano-particles as carriers for oral insulin delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 535(1–2):293–307.

Ji, N., Hong, Y., Gu, Z., Cheng, L., Li, Z. & Li, C. 2017. Binary and Tertiary Complex Based on Short-Chain Glucan and Proanthocyanidins for Oral Insulin Delivery. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 65(40):8866–8874.

Ji, N., Hong, Y., Gu, Z., Cheng, L., Li, Z. & Li, C. 2019. Chitosan coating of zein-carboxymethylated short-chain amylose nanocomposites improves oral bioavailability of insulin in vitro and in vivo. *Journal of Controlled Release*. 313(July):1–13.

Johnson, J. 2018. Insulin products and the cost of diabetes treatment. *In Focus*. 1–2.

Kaur, I., Nallamothu, B., Kuche, K., Katiyar, S.S., Chaudhari, D. & Jain, S. 2021. Exploring protein stabilized multiple emulsion with permeation enhancer for oral delivery of insulin. *International Journal of Biological Macromolecules*. 167:491–501.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. *CEGAH, CEGA, dan CEGA: Suara Dunia Perangi Diabetes*. URL: <https://www.kemkes.go.id/article/view/18121200001>. Diakses tanggal 8 Februari 2021.

Kim, K.S., Kwag, D.S., Hwang, H.S., Lee, E.S. & Bae, Y.H. 2018. Immense Insulin Intestinal Uptake and Lymphatic Transport using Bile Acid Conjugated Partially Uncapped Liposome. *Mol Pharm*. 176(1):139–148.

Koland, M., Anchan, R.B., Mukund, S.G. & Sindhoor, S.M. 2021. Design and investigation of alginate coated solid lipid nanoparticles for oral insulin delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 55(2):383–394.

Krishnaiah, Y.S. 2010. Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 02 (02):28–36.

Li, L., Jiang, G., Yu, W., Liu, D., Chen, H., Liu, Y., Tong, Z., Kong, X., et al. 2017. Preparation of chitosan-based multifunctional nanocarriers overcoming multiple barriers for oral delivery of insulin. *Materials Science and Engineering C*. 70(Part 2):278–286.

Liu, C., Shan, W., Liu, M., Zhu, X., Xu, J., Xu, Y. & Huang, Y. 2016. A novel ligand conjugated nanoparticles for oral insulin delivery. *Drug Delivery*. 23(6):2015–2025.

Liu, C., Kou, Y., Zhang, X., Dong, W., Cheng, H. & Mao, S. 2019. Enhanced oral insulin delivery via surface hydrophilic modification of chitosan copolymer based self-assembly polyelectrolyte nanocomplex. *International Journal of Pharmaceutics*. 554(September 2018):36–47.

Liu, J., Werner, U., Funke, M., Besenius, M., Saaby, L., Fanø, M., Mu, H. & Müllertz, A. 2019. SEDDS for intestinal absorption of insulin: Application of Caco-2 and Caco-2/HT29 co-culture monolayers and intra-jejunal instillation in rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 560(December 2018):377–384.

Liu, L., Zhou, C., Xia, X. & Liu, Y. 2016. Self-assembled lecithin/chitosan nanoparticles for oral insulin delivery: Preparation and functional evaluation. *International Journal of Nanomedicine*. 11:761–769.

Liu, M., Zhang, J., Zhu, X., Shan, W., Li, L., Zhong, J., Zhang, Z. & Huang, Y. 2016. Efficient mucus permeation and tight junction opening by dissociable “mucus-inert” agent coated trimethyl chitosan nanoparticles for oral insulin delivery. *Journal of Controlled Release*. 222:67–77.

Lukito, J.I. 2020. Tinjauan atas Terapi Insulin. *Ckd-288*. 47 (7):525–529.

Malathi, S., Nandhakumar, P., Pandiyan, V., Webster, T.J. & Balasubramanian, S. 2015. Novel PLGA-based nanoparticles for the oral delivery of insulin. *International Journal of Nanomedicine*. 10:2207–2218.

Martins, F., da Cunha, J., & Serra, F. (2018). Secondary Data in Research – Uses and Opportunities. *Iberoamerican Journal of Strategic Management (IJSM)*. 17(4). 01-04.

Mastropietro, D., Park, K. & Omidian, H. 2017. 4.23 Polymers in Oral Drug Delivery. in P.B.T.-C.B.I.I. *Ducheyne* (ed.). Oxford: Elsevier P.B.T.-C.B.I.I. Ducheyne (ed.). 430–444.

Nakamura, K., Murray, R.J., Joseph, J.I., Peppas, N.A., Morishita, M. dan Lowman, A.M. 2004. Oral insulin delivery using P(MAA-g-EG) hydrogels: effects of network morphology on insulin delivery characteristics. *Journal of Controlled Release*. 95 (3):589–599.

Norman, A.W. dan Henry, H.L. 2015. *Chapter 6 - Pancreatic Hormones: Insulin and Glucagon. Hormones. Edisi ke-3*. Academic Press. San Diego.

Mumuni, M.A., Kenechukwu, F.C., Ofokansi, K.C., Attama, A.A. & Díaz, D.D. 2020. Insulin-loaded mucoadhesive nanoparticles based on mucin-chitosan complexes for oral delivery and diabetes treatment. *Carbohydrate Polymers*. 229(June 2019):115506.

Niu, Z., Tedesco, E., Benetti, F., Mabondzo, A., Montagner, I.M., Marigo, I., Gonzalez-Touceda, D., Tovar, S., et al. 2017. Rational design of polyarginine nanocapsules intended to help peptides overcoming intestinal barriers. *Journal of Controlled Release*. 263:4–17.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M, Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D. 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews,” *BMJ*. 372(71).

Panchal, A., Shah, V. dan Upadhyay, U.M. 2011. Insulin drug delivery systems: A review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2 (4):484–492.

Rismayanthi, C. 2015. Terapi Insulin Sebagai Alternatif Pengobatan Bagi Penderita Diabetes. *Medikora*. (2):29–37.

Rowley, J. and Slack, F. 2004. Conducting a literature review. *Management Research News*. 27 (6):31-39.

Ruiz, M. E., dan Montoto, S. S. 2018. *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences, Routes of Drug Administration: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success*. Springer International Publishing. Berlin.

Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., et al. 2019. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 157:107843.

Sahoo, P., Leong, K.H., Nyamathulla, S., Onuki, Y., Takayama, K. & Chung, L.Y. 2019. Chitosan complexed carboxymethylated iota-carrageenan oral insulin particles: Stability, permeability and in vivo evaluation. *Materials*

Today Communications. 20(June):100557.

Savjani, K.T., Gajjar, A.K. dan Savjani, J.K. 2012. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceuticals*. 2012 (195727):1–10.

Shah, R., Patel, M., Maahs, D. dan Shah, V. 2016. Insulin delivery methods: Past, present and future. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 6 (1):1.

Sonia, T.A. dan Sharma, C.P. 2014. *Oral Delivery of Insulin*. Woodhead Publishing. Oxford.

Shan, W., Zhu, X., Tao, W., Cui, Y., Liu, M., Wu, L., Li, L., Zheng, Y., et al. 2016. Enhanced Oral Delivery of Protein Drugs Using Zwitterion-Functionalized Nanoparticles to Overcome both the Diffusion and Absorption Barriers. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 8(38):25444–25453.

Sheng, J., Han, L., Qin, J., Ru, G., Li, R., Wu, L., Cui, D., Yang, P., et al. 2015. N-Trimethyl Chitosan Chloride-Coated PLGA Nanoparticles Overcoming Multiple Barriers to Oral Insulin Absorption. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 7(28):15430–15441.

Sheng, J., He, H., Han, L., Qin, J., Chen, S., Ru, G., Li, R., Yang, P., et al. 2016. Enhancing insulin oral absorption by using mucoadhesive nanoparticles loaded with LMWP-linked insulin conjugates. *Journal of Controlled Release*. 233:181–190.

Shrestha, N., Araújo, F., Shahbazi, M.A., Mäkilä, E., Gomes, M.J., Herranz-Blanco, B., Lindgren, R., Granroth, S., et al. 2016. Thiolation and Cell-Penetrating Peptide Surface Functionalization of Porous Silicon Nanoparticles for Oral Delivery of Insulin. *Advanced Functional Materials*. 26(20):3405–3416.

Singh, S., Kushwah, V., Agrawal, A.K. & Jain, S. 2018. Insulin- and quercetin-loaded liquid crystalline nanoparticles: Implications on oral bioavailability, antidiabetic and antioxidant efficacy. *Nanomedicine*. 13(5):521–537.

Sun, L., Liu, Z., Tian, H., Le, Z., Liu, L., Leong, K.W., Mao, H.Q. & Chen, Y. 2019. Scalable Manufacturing of Enteric Encapsulation Systems for Site-Specific Oral Insulin Delivery. *Biomacromolecules*. 20(1):528–538.

Sun, S., Liang, N., Yamamoto, H., Kawashima, Y., Cui, F. & Yan, P. 2015. pH-sensitive poly(lactide-co-glycolide) nanoparticle composite microcapsules for oral delivery of insulin. *International Journal of Nanomedicine*. 10:3489–3498.

Sun, S., Liang, N., Gong, X., An, W., Kawashima, Y., Cui, F. & Yan, P. 2017. Multifunctional composite microcapsules for oral delivery of insulin. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(1).

Tian, H., He, Z., Sun, C., Yang, C., Zhao, P., Liu, L., Leong, K.W., Mao, H.Q., et al. 2018. Uniform Core–Shell Nanoparticles with Thiolated Hyaluronic Acid Coating to Enhance Oral Delivery of Insulin. *Advanced Healthcare Materials*. 7(17):1–12.

- Ukai, H., Iwasa, K., Deguchi, T., Morishita, M., Katsumi, H. & Yamamoto, A. 2020. Enhanced intestinal absorption of insulin by capryol 90, a novel absorption enhancer in rats: Implications in oral insulin delivery. *Pharmaceutics*. 12(5):1–16.
- Urimi, D., Agrawal, A.K., Kushwah, V. & Jain, S. 2019. Polyglutamic Acid Functionalization of Chitosan Nanoparticles Enhances the Therapeutic Efficacy of Insulin Following Oral Administration. *AAPS PharmSciTech*. 20(3):1–14.
- Verma, A., Sharma, S., Gupta, P.K., Singh, A., Teja, B.V., Dwivedi, P., Gupta, G.K., Trivedi, R., et al. 2016. Vitamin B12 functionalized layer by layer calcium phosphate nanoparticles: A mucoadhesive and pH responsive carrier for improved oral delivery of insulin. *Acta Biomaterialia*. 31:288–300.
- Wang, A., Yang, T., Fan, W., Yang, Y., Zhu, Q., Guo, S., Zhu, C., Yuan, Y., et al. 2019. Protein Corona Liposomes Achieve Efficient Oral Insulin Delivery by Overcoming Mucus and Epithelial Barriers. *Advanced Healthcare Materials*. 8(12):1–11.
- Wang, J., Kong, M., Zhou, Z., Yan, D., Yu, X., Cheng, X., Feng, C., Liu, Y., et al. 2017. Mechanism of surface charge triggered intestinal epithelial tight junction opening upon chitosan nanoparticles for insulin oral delivery. *Carbohydrate Polymers*. 157:596–602.
- Wang, T., Shen, L., Zhang, Y., Li, H., Wang, Y. & Quan, D. 2020. "Oil-soluble" reversed lipid nanoparticles for oral insulin delivery. *Journal of nanobiotechnology*. 18(1):98.
- Wang, X., Cheng, D., Liu, L. & Li, X. 2018. Development of poly(hydroxyethyl methacrylate) nanogel for effective oral insulin delivery. *Pharmaceutical Development and Technology*. 23(4):351–357.
- Winarti, L., Suwaldi, Martien, R. & Hakim, L. 2018. Formulation of insulin self nanoemulsifying drug delivery system and its in vitro-in vivo study. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 29(3):157–166.
- Wong, C.Y., Martinez, J. dan Dass, C.R. 2016. Oral delivery of insulin for treatment of diabetes: status quo, challenges and opportunities. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 68 (9):1093–1108.
- Wu, J., Zheng, Y., Liu, M., Shan, W., Zhang, Z. & Huang, Y. 2018. Biomimetic Viruslike and Charge Reversible Nanoparticles to Sequentially Overcome Mucus and Epithelial Barriers for Oral Insulin Delivery. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 10(12):9916–9928.
- Wu, L., Liu, M., Shan, W., Zhu, X., Li, L., Zhang, Z. & Huang, Y. 2017. Bioinspired butyrate-functionalized nanovehicles for targeted oral delivery of biomacromolecular drugs. *Journal of Controlled Release*. 262(July):273–283.
- Wu, S., Bin, W., Tu, B., Li, X., Wang, W., Liao, S. & Sun, C. 2019. A Delivery System for Oral Administration of Proteins/Peptides Through Bile Acid

Transport Channels. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 108(6):2143–2152.

Xie, S., Gong, Y.C., Xiong, X.Y., Li, Z.L., Luo, Y.Y. & Li, Y.P. 2018. Targeted folate-conjugated pluronic for the oral delivery of insulin.

Xu, B., Jiang, G., Yu, W., Liu, D., Liu, Y., Kong, X. & Yao, J. 2017. Preparation of poly(lactic-co-glycolic acid) and chitosan composite nanocarriers via electrostatic self assembly for oral delivery of insulin. *Materials Science and Engineering C*. 78:420–428.

Yan, C., Gu, J., Lv, Y., Shi, W., Huang, Z. & Liao, Y. 2019. 5 β -Cholanic Acid/Glycol Chitosan Self-Assembled Nanoparticles (5 β -CHA/GC-NPs) for Enhancing the Absorption of FDs and Insulin by Rat Intestinal Membranes. *AAPS PharmSciTech*. 20(1):1–8.

Yazdi, J.R., Tafaghodi, M., Sadri, K., Mashreghi, M., Nikpoor, A.R., Nikoofal-Sahlabadi, S., Chamani, J., Vakili, R., et al. 2020. Folate targeted PEGylated liposomes for the oral delivery of insulin: In vitro and in vivo studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 194(June):111203.

Yeo, S., Ho, P. dan Lin, H.S. 2013. Pharmacokinetics of pterostilbene in Sprague-Dawley rats: The impacts of aqueous solubility, fasting, dose escalation, and dosing route on bioavailability. *Molecular nutrition & food research*. 57 (6):1015-1025.

Zeng, Z., Dong, C., Zhao, P., Liu, Z., Liu, L., Mao, H.Q., Leong, K.W., Gao, X., et al. 2018. Scalable Production of Therapeutic Protein Nanoparticles Using Flash Nanoprecipitation. *Advanced Healthcare Materials*. 8(6):1–7.

Zhang, L., Zhang, Y.X., Qiu, J.N., Li, J., Chen, W. & Guan, Y.Q. 2017. Preparation and Characterization of Hypoglycemic Nanoparticles for Oral Insulin Delivery. *Biomacromolecules*. 18(12):4281–4291.

Zhang, L., Qin, H., Li, J., Qiu, J.N., Huang, J.M., Li, M.C. & Guan, Y.Q. 2018. Preparation and characterization of layer-by-layer hypoglycemic nanoparticles with pH-sensitivity for oral insulin delivery. *Journal of Materials Chemistry B*. 6(45):7451–7461.

Zhang, P., Xu, Y., Zhu, X. & Huang, Y. 2015. Goblet cell targeting nanoparticle containing drug-loaded micelle cores for oral delivery of insulin. *International Journal of Pharmaceutics*. 496(2):993–1005.

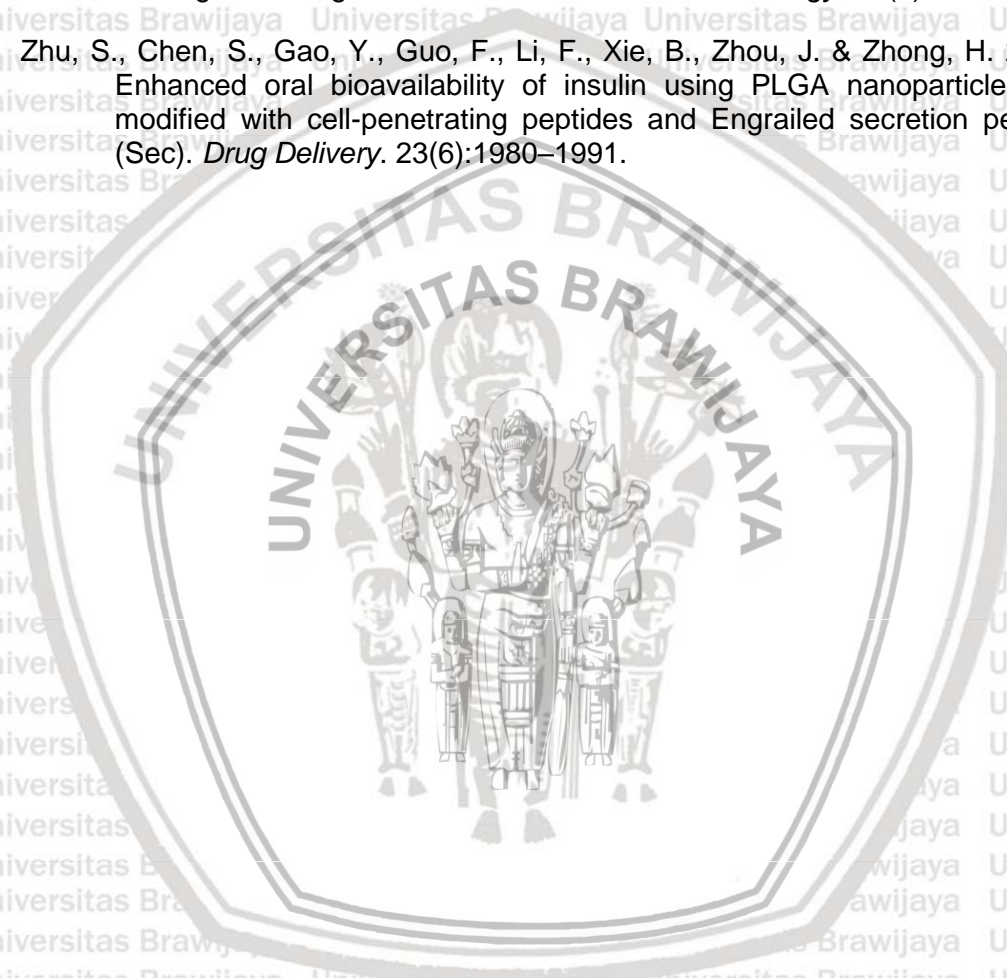
Zhang, Y., Xiong, G.M., Ali, Y., Boehm, B.O., Huang, Y.Y. & Venkatraman, S. 2021. Layer-by-layer coated nanoliposomes for oral delivery of insulin. *Nanoscale*. 13(2):776–789.

Zhang, Y., Xiong, M., Ni, X., Wang, J., Rong, H., Su, Y., Yu, S., Mohammad, I.S., et al. 2021. Virus-Mimicking Mesoporous Silica Nanoparticles with an Electrically Neutral and Hydrophilic Surface to Improve the Oral Absorption of Insulin by Breaking through Dual Barriers of the Mucus Layer and the Intestinal Epithelium. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 13(15):18077–18088.

Zheng, Y., Wu, J., Shan, W., Wu, L., Zhou, R., Liu, M., Cui, Y., Zhou, M., et al. 2018. Multifunctional Nanoparticles Enable Efficient Oral Delivery of Biomacromolecules via Improving Payload Stability and Regulating the Transcytosis Pathway. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 10(40):34039–34049.

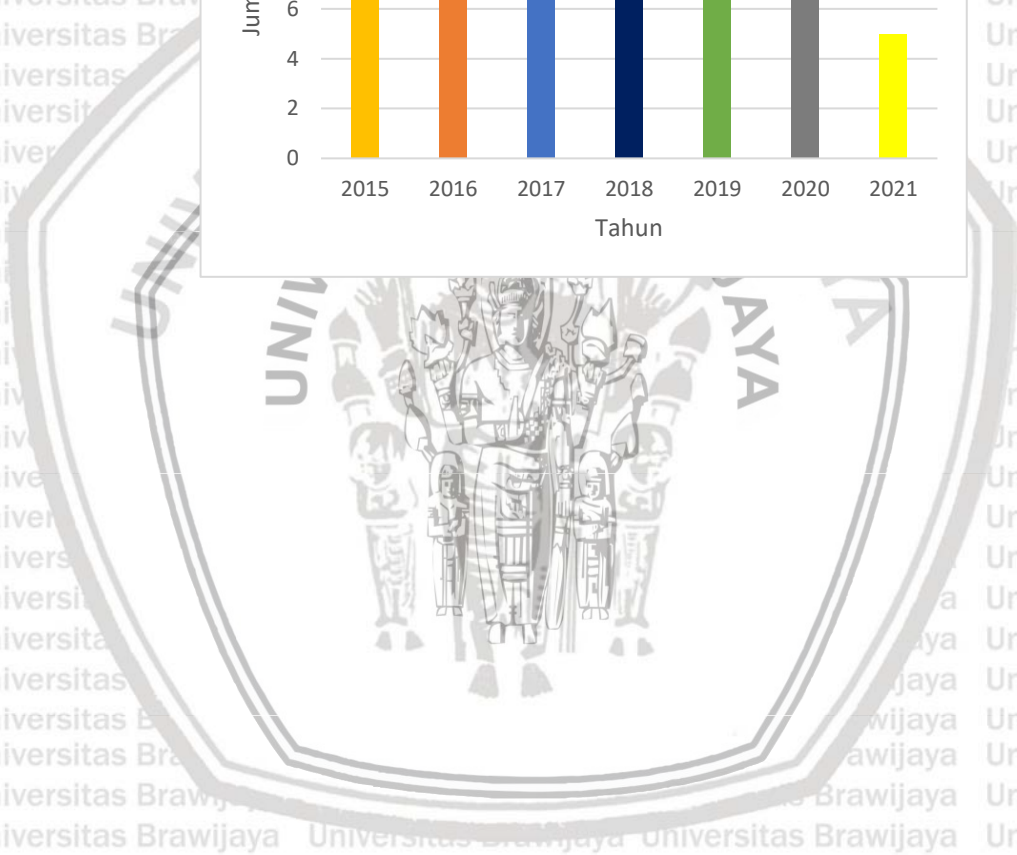
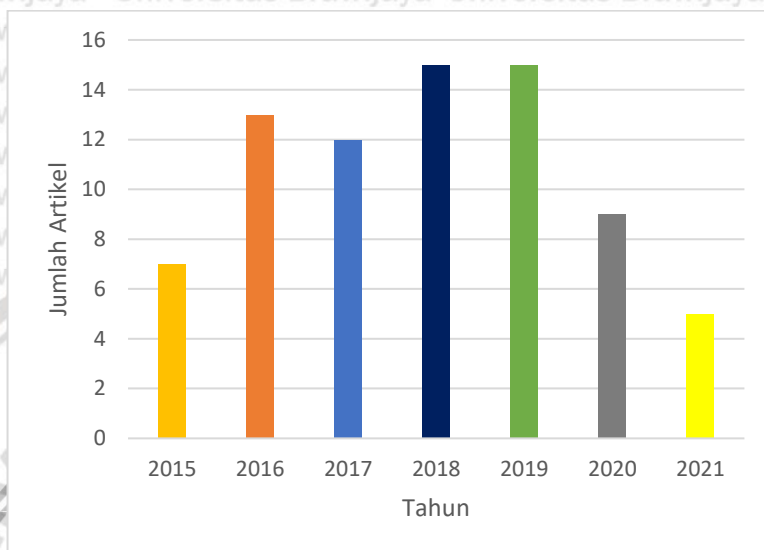
Zhou, X., Wu, H., Long, R., Wang, S., Huang, H., Xia, Y., Wang, P., Lei, Y., et al. 2020. Oral delivery of insulin with intelligent glucose-responsive switch for blood glucose regulation. *Journal of Nanobiotechnology*. 18(1):1–16.

Zhu, S., Chen, S., Gao, Y., Guo, F., Li, F., Xie, B., Zhou, J. & Zhong, H. 2016. Enhanced oral bioavailability of insulin using PLGA nanoparticles co-modified with cell-penetrating peptides and Engrailed secretion peptide (Sec). *Drug Delivery*. 23(6):1980–1991.

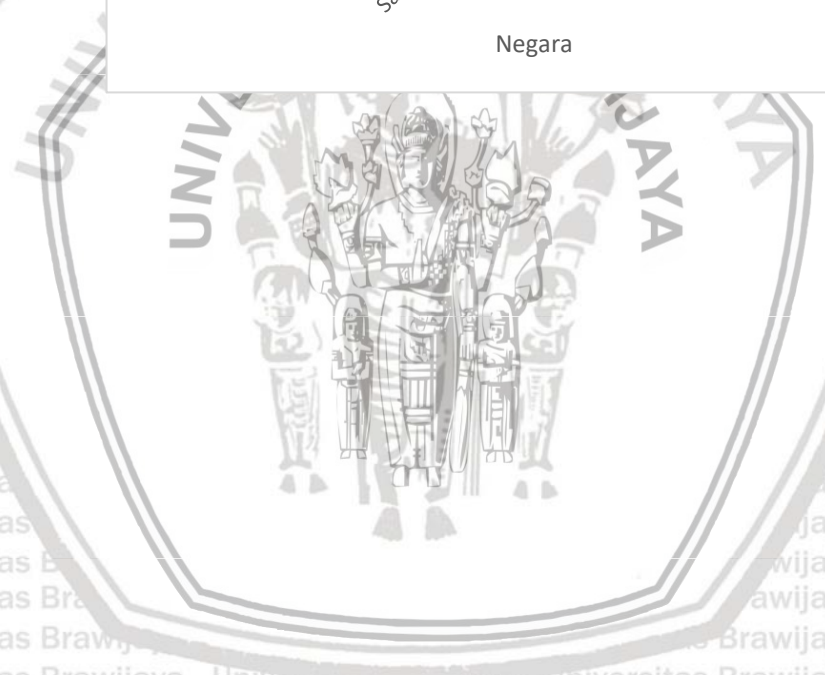
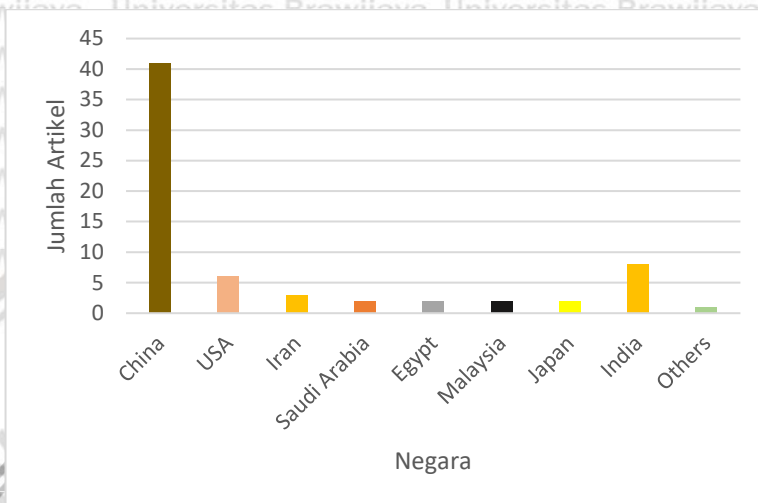


LAMPIRAN

Lampiran 1. Tren Jumlah Artikel Setiap Tahun dalam Rentang 2015-2021



Lampiran 2. Profil Negara Penelitian



Lampiran 3. Artikel Berdasarkan Jumlah Sitasi

No.	Author	Tahun	Sitasi per Tahun	No.	Author	Tahun	Sitasi per Tahun
1	He <i>et al</i>	2017	33,5	39	Guo <i>et al</i>	2016	5,4
2	Liu <i>et al</i>	2016	33,2	40	Kim <i>et al</i>	2018	5,33
3	Wang <i>et al</i>	2019	32	41	Fukuoka <i>et al</i>	2018	5,33
4	Fan <i>et al</i>	2018	30	42	Chen <i>et al</i>	2019	5
5	Mumuni <i>et al</i>	2020	25	43	Zhou <i>et al</i>	2020	5
6	Han <i>et al</i>	2020	21	44	Sun <i>et al</i>	2016	4,5
7	Li <i>et al</i>	2017	19,5	45	He <i>et al</i>	2015	4,5
8	Sheng <i>et al</i>	2016	19,4	46	Boushra <i>et al</i>	2016	4,4
9	Sheng <i>et al</i>	2015	19,17	47	Singh <i>et al</i>	2018	4,33
10	Wu <i>et al</i>	2018	19	48	Agrawal <i>et al</i>	2017	4,25
11	Liu <i>et al</i>	2019	18	49	Urimi <i>et al</i>	2019	4
12	Shan <i>et al</i>	2016	17,2	50	El-Leithy <i>et al</i>	2019	4
13	Tian <i>et al</i>	2018	16	51	Elsayed <i>et al</i>	2018	4
14	Alibolandí <i>et al</i>	2016	15,4	52	Jaafar & Hamid	2019	3,5
15	Verma <i>et al</i>	2015	15	53	Wu <i>et al</i>	2019	3,5
16	Wang <i>et al</i>	2017	15	54	Alsulays <i>et al</i>	2019	3,5
17	Shrestha <i>et al</i>	2016	15	55	Agrawal <i>et al</i>	2015	3,5
18	Liu <i>et al</i>	2016	14	56	Zhang <i>et al</i>	2017	3,25
19	Zeng <i>et al</i>	2018	11	57	Fang <i>et al</i>	2018	3
20	Niu <i>et al</i>	2017	11	58	Sun <i>et al</i>	2018	3
21	Deng <i>et al</i>	2017	10	59	Sahoo <i>et al</i>	2019	3
22	Chen <i>et al</i>	2017	10	60	Alfaro <i>et al</i>	2020	3
23	Zhu <i>et al</i>	2016	10	61	Wang <i>et al</i>	2018	2,67
24	Xu <i>et al</i>	2017	9,25	62	Hu <i>et al</i>	2019	2,5
25	Chen <i>et al</i>	2019	9	63	Boushra <i>et al</i>	2019	2,5
26	Zheng <i>et al</i>	2018	9	64	Xie <i>et al</i>	2018	2,33
27	Malathi <i>et al</i>	2015	8,83	65	Zhang <i>et al</i>	2020	2
28	Wu <i>et al</i>	2017	8,75	66	Zhang <i>et al</i>	2018	1,67
29	Ji <i>et al</i>	2019	8,5	67	Yan <i>et al</i>	2019	1,5
30	Omid <i>et al</i>	2017	8	68	Bahman <i>et al</i>	2020	1
31	Ukai <i>et al</i>	2020	8	69	Winarti <i>et al</i>	2018	0,67
32	Zhang <i>et al</i>	2015	7,83	70	Zhang <i>et al</i>	2021	0
33	Liu <i>et al</i>	2016	6,6	71	Ansari <i>et al</i>	2016	0
34	Sun <i>et al</i>	2015	6,33	72	Koland <i>et al</i>	2021	0
35	Guha <i>et al</i>	2016	6,2	73	Heade <i>et al</i>	2021	0
36	Yazdi <i>et al</i>	2020	6	74	Kaur <i>et al</i>	2021	0
37	Liu <i>et al</i>	2019	6	75	Wang <i>et al</i>	2020	0
38	Ji <i>et al</i>	2017	5,75	76	Elkhatib <i>et al</i>	2021	0