

## EFEKTIVITAS PEMBERIAN NANOPARTIKEL KITOSAN-IOPAMIDOL MENGGUNAKAN NEBULIZER PADA SALURAN PERNAPASAN AYAM BROILER BERDASARKAN HASIL PENCITRAAN SINAR-X

(Effectiveness of Treatment Chitosan-Iopamidol Nanoparticles Using Nebulizer on Broiler Chicken Respiratory Tracts Based on X-Ray Imaging Results)

(Submitted : 17 Juli 2019, Accepted : 30 September 2019)

Ikhwan Wirahadikesuma<sup>1,2\*</sup>, Koekoeh Santoso<sup>2</sup>, Hera Maheshwari<sup>2</sup>, Akhiruddin Maddu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bagian Instalasi Farmasi, RSUD Ratu Zalecha, Jln Menteri empat, Martapura, Kalsel

<sup>2</sup>Bagian Departemen Anatomi, Fisiologi dan Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan, IPB, Bogor

<sup>3</sup>Bagian Departemen Ilmu Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Alam, IPB, Bogor

Email\*: [ikhwanwira@gmail.com](mailto:ikhwanwira@gmail.com)

### ABSTRAK

Penyakit pernapasan khususnya pada ayam, diperlukan penghantaran obat yang langsung ke organ target dengan cara diinhalasi menggunakan alat nebulizer. Alat ini menghasilkan aerosol mampu mencapai paru-paru dan langsung berefek, dengan berbasis nanopartikel dapat meningkatkan bioavailabilitas. Penelitian ini bertujuan melihat efektivitas inhalasi nebulizer termodifikasi dikombinasi dengan nanopartikel kitosan-iopamidol terhadap organ target di saluran pernapasan ayam broiler. Sintesis nanopartikel metode gelasi ionik, dipreparasi dengan kitosan 0,1% dan natrium tripolifosfat 0,1% dalam cup nozzle 0,3 mm, rasio volume 5:1, ditambah 150 ml iopamidol 30,6 mg/ml dan diaduk 1300-1500 rpm. Partikel diukur dengan alat: Particle Size Analyzer dan Scanning Electron Microscope. Nebulizer ultrasonik dan kompresor dipasang pada chamber 35 cm x 24 cm x 29 cm. Pemeriksaan radiologi tujuh ekor ayam umur 2 minggu, enam ekor masing-masing diinhalasi untuk Nebulizer ultrasonik selama 6,5 menit dan kompresor 13 menit, satu dari tiga macam larutan (nanopartikel kitosan, nanopartikel kitosan-iopamidol, dan iopamidol konsentrasi 30,6 mg/ml) sebanyak 3 ml. Kemudian dilakukan pemindaian dengan sinar-x. Hasil pengukuran partikel didapat z-average: 409,3 nm, indek polidisperitas 0,53 dan bentuk cenderung bulat. Citra radiograf menunjukkan radiopaque pada saluran pernapasan terutama kantong hawa yang diinhalasi nanopartikel kitosan-iopamidol. Kesimpulan, aerosol yang dihasilkan kedua jenis nebulizer termodifikasi yang dikombinasi dengan media kontras formulasi nanopartikel dapat mencapai saluran pernapasan ayam broiler.

**Kata kunci:** ayam broiler, inhalasi, nebulizer, nanopartikel, sinar-x

### ABSTRACT

Respiratory diseases, especially in chickens, need proper treatment to deliver drugs directly to the target organs by means of inhalation using a nebulizer. This tool produces aerosols capable of reaching the lungs and having a healer effect immediately, with nanoparticles-based administration which can increase bioavailability. This study aimed to look at the effectiveness of modified inhalation nebulizer in combination with chitosan-iopamidol nanoparticles on target organs in the respiratory tract of broiler chickens. The nanoparticle synthesis of ionic gelation method was prepared with 0.1% chitosan and 0.1% sodium tripolyphosphate in 0.3 mm cup nozzle, with volume ratio 5: 1, plus 150 mL iopamidol 30.6 mg / mL then centrifuged on 1300-1500 rpm. Particles were measured by means of: Particle Size Analyzer and Scanning Electron Microscope. Ultrasonic Nebulizer and compressor were installed in chamber with the size of 35 cm x 24 cm x 29 cm. Radiology examination of seven chickens with 2-week-old age was conducted by inhaling use ultrasonic nebulizer for 6.5 minutes and compressors for 13 minutes, one of three solutions (chitosan nanoparticles, chitosan-iopamidol nanoparticles, and iopamidol with the concentrations of 30.6 mg / mL) in the amount of 3 mL to six chickens (1 chicken was the control). Then x-ray scanning was carried out. The results of particle measurement obtained z-average in the amount of 409.3 nm, index of polydispersity of 0.53 and form tend to be spherical. Radiographic images revealed the existance of radiopaque in the respiratory tract, especially the bag of air inhaled chitosan-iopamidol nanoparticles. Therefore, the aerosols produced by

*the two types of modified nebulizers in combination with the nanoparticle formulation contrast media can reach the respiratory tract of broiler chickens.*

**Keywords: broiler chicken, inhalation, nanoparticles, nebulizer, x-rays**

## PENDAHULUAN

Usaha peternakan ayam merupakan suatu usaha besar yang mempunyai risiko tinggi, salah satunya yaitu rentan terhadap penyakit dan perubahan cuaca ekstrem. Penyakit pernapasan pada ayam dapat menyebabkan mortalitas dan menimbulkan kerugian ekonomi yang cukup besar (Info Medion 2018; Tarmudji 2005). Sistem pernapasan pada ayam (unggas) terdiri atas noris, rongga hidung, sinus, laring, trachea, syring, bronkus primer dan sekunder, parabronkus, paru-paru, kantong hawa dan tulang pneumatik. Saat ayam bernapas udara yang dihirup (inspirasi) melalui naris, rongga hidung (nasal cavitis) pada bagian kepala lalu mengarah langsung menuju laring sampai ujung yang bercabang dua pada bronkus primer ekstrapulmoner, bronkus primer intrapulmoner dapat langsung atau lewat parabronkus neopulmonik yang masing-masing berakhir di kantong hawa posterior/belakang (kantong hawa *thoracic caudal* dan *abdominal*). Ada sebagian dari bronkus primer interpulmoner aliran udara mengarah langsung menuju parabronkus paleopulmonik. Pada saat ekspirasi, udara di kantong hawa posterior dan anterior/depan (kantong hawa *cervical*, *clavicular* dan *thoracic cranial*) masing-masing melewati paru-paru melalui bronkus sekunder dan primer. Kemudian udara menuju trakea dan keluar tubuh, sehingga pada unggas atau ayam sulit diekstrapolasikan dari data manusia karena ada karakteristik yang berbeda. Hal ini karena pada sistem pernapasan unggas terdapat kantong hawa dan pola aliran udara yang *bidirectionally* dan *directionally* pada parabronkus (Powell, 2000; Corbine *et al.*, 2005; Dorgan dan Takici 2018).

Terapi inhalasi salah satunya dengan alat nebulizer sering digunakan untuk obat-obatan yang administrasi pemberiannya lokal ke paru-paru agar mendapat efek langsung, dengan dosis yang lebih kecil dibandingkan pemberian oral (Ikawati 2011), dan juga paling cocok untuk hewan yang mengalami kesulitan/ketidakmampuan mengendalikan dalam menghirup, disebabkan oleh penyakit saluran pernapasan (Tell *et al.*, 2012). Secara umum ada dua jenis nebulizer yang digunakan baik pada manusia atau hewan yaitu nebulizer jet (pneumatik/kompresor) dan nebulizer ultrasonik (*mist maker*) (Greene dan Harris, 2000;

Hsu 2008). Formulasi nanopartikel dalam bidang farmasi memiliki beberapa kelebihan seperti mengatasi kelarutan zat aktif yang sukar larut, memperbaiki bioavailabilitas yang buruk, memodifikasi sistem penghantaran obat, meningkatkan stabilitas zat aktif, dan memperbaiki absorpsi dengan kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel, menurunkan toksisitas dan sebagainya (Da Silva *et al.*, 2013; Monhanraj dan Chen 2006).

Penegakan diagnosis organ paru paling sering dilakukan dengan pemeriksaan radiologi menggunakan sinar-x (x-ray). Kontras media berupa atom logam atau iodium misalnya iopamidol diberikan sebelum penyinaran, untuk membantu memperjelas pemindaian pada proses absorpsi sinar-x, sehingga pada radiograf memberikan pencitraan berbeda antara paru-paru sehat (normal) dengan yang tidak sehat (Watiningsih 2012; BPOM 2014; Listyalina 2017). Kontras media iodium dalam sediaan emulsi ultrahalus, dapat menghasilkan pencitraan dengan perbedaan lebih tajam (Jeantet dan Jeantet 1982). Begitu juga pada *Magnetic Targeting Chitosan Nanoparticles* (MTCNPs) merupakan agen *photosensitizer* (PS) dalam terapi fotodinamik (PDT) yang dibuat untuk sistem penghantaran obat tertarget dan juga dapat menjadi agen pencitraan (*imaging agent*) yang memberikan hasil citra yang sangat baik pada pemindaian menggunakan *magnetic resonance imaging* (MRI) (Sun *et al.*, 2009).

Berdasarkan latar belakang yang dikemukakan, maka kajian lebih lanjut terhadap kemampuan daya penghantaran obat dengan nebulizer dikombinasikan dengan nanopartikel obat/kontras media (kitosan-iopamidol) dirasa sangat perlu. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik nanopartikel dan melihat efektivitas inhalasi nebulizer yang telah dimodifikasi dikombinasi dengan kontras media (kitosan-iopamidol) formulasi nanopartikel terhadap pencapaian organ target di saluran pernapasan ayam broiler.

## METODE PENELITIAN

### Waktu dan Tempat

Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2018 sampai dengan Juni 2019, di Laboratorium Riset, Departemen Anatomi dan Fisiologi, Fakultas

Kedokteran Hewan, IPB; Laboratorium Spektro, Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan, IPB dan Rumah Sakit Hewan Pendidikan (RSHP), IPB.

### Alat dan Bahan

Alat terdiri dari: 1 set nebulizer kompresor/jet (pneumatik) merk Omron NE C28, 2 set modul *mist maker* (piezoelektrik keramik merk Alice1101983 diameter 20 mm; 114 KHz dan 16 mm; 142 KHz), 1 chamber/kotak plastik transparan ukuran 35 cm X 24 cm X 29 cm, alat-alat gelas (Pyrex), pengaduk magnetik stirrer (E-liquid), alat *Submicron Particle Size* merk Malvern Instrument Ltd, alat *Scanning Electron Microscope* (SEM) merk Zeiss type EVO MA10, alat Roentgen/x-ray Indoray Indonesia.

Bahan yang dibutuhkan yang dibutuhkan adalah: Iopamidol (Iopamiro), kitosan (Monodon, *Medical grade*), Natrium tripolifosfat (Merck), Asam asetat glasial (Merck), aquademineralisata, hewan uji sebanyak tujuh ekor ayam broiler jantan (*Gallus gallus domestica*) strain *cobb* dari kandang peternak komersial (umur sekitar 2 minggu).

### Preparasi Sintesis Nanopartikel

Sintesis dilakukan dengan metode gelasi ionik, sebanyak 50 ml kitosan dengan variasi konsentrasi 0,06% b/v, 0,1% b/v, 0,2% b/v dan 0,3% b/v dalam larutan asam asetat 1%. Setiap variasi kitosan dengan larutan iopamidol 150 ml konsentrasi 30,6 mg/ml dilakukan pencampuran dengan magnetik stirrer selama 5 menit, sehingga menjadi campuran kitosan-iopamidol. Na-TPP dalam aquademineralisata konsentrasi 0,1% b/v dimasukkan ke dalam kantong (*cup*) *nozzle* 0.3 mm kapasitas 10 ml, kemudian disemprotkan secara perlahan ke dalam campuran 50 ml larutan iopamidol-kitosan sambil diaduk selama 60 menit dengan magnetik stirrer 1300-1500 rpm sampai terbentuk suspensi (disperse) nanopartikel kitosan-iopamidol. Semua formula (preparat) disimpan 1 minggu dalam suhu ruang. (Mardiyati *et al.*, 2012; Suryani *et al.*, 2016). Setelah 1 minggu tiap preparat diamati secara visual, kejernihan yang tidak memberikan endapan atau agregat, kemudian dispersi yang paling stabil sebagai formula terpilih.

### Karakterisasi Nanopartikel Kitosaniopamidol

Penentuan ukuran partikel dan indeks polidispersitas dilakukan dengan cara mendispersikan nanopartikel kedalam aquadest pada suhu 25°C, kemudian dilakukan pengukuran dengan menggunakan alat *Submicron Particle*

*Size*. Untuk pemeriksaan morfologi permukaan nanopartikel kitosan-iopamidol digunakan alat *Scanning electron microscope* (SEM) yang mana terlebih dahulu sampel dibekukan dengan metode beku kering selama 23 jam sampai menjadi serbuk.

### Uji Inhalasi Nanopartikel dan Pencitraan Sinar-X

Sebanyak tujuh ekor ayam broiler, ayam 1, 2 dan 3 diinhalasi ke dalam chamber dengan nebulizer kompresor dan ayam 4, 5 dan 6 dengan nebulizer ultrasonik. Untuk inhalasi menggunakan nebulizer ultrasonik dilakukan selama 6,5 menit dan nebulizer kompresor selama 13 menit. Ayam 1 dan 4 diberi nanopartikel kitosan-iopamidol (formula yang terpilih). Ayam 2 dan 5 (sebagai kontrol positif) diberi iopamidol bukan formulasi nanopartikel. Sedangkan ayam 3 dan 6 (sebagai kontrol negatif) diberi nanopartikel kitosan tanpa iopamidol dan ayam 7 tidak diberikan perlakuan sama sekali (polos atau sebagai *plain*). Dosis masing-masing ayam sebanyak 3 ml dimasukkan ke dalam tangki obat/cup nebulizer yang dimodifikasi. Setelah diinhalasi setiap hewan uji dilakukan pencitraan menggunakan alat roentgen.

### Interpretasi Citra Radiograf

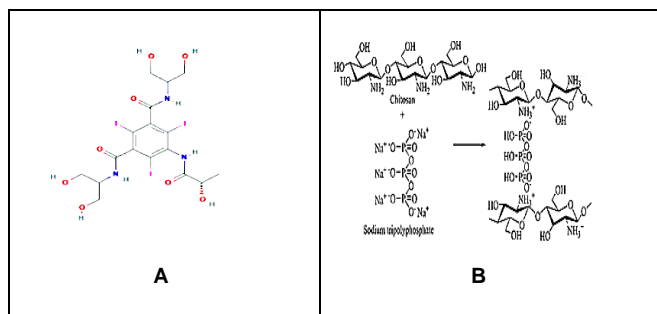
Hasil roentgen berupa citra radiograf diinterpretasikan oleh dokter hewan yang berkompeten untuk mendiagnosa/mengetahui opasitas dari larutan formula yang diujikan pada saluran pernapasan ayam broiler baik berupa radiolusen dan radiopaque disepanjang saluran pernapasan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Nanopartikel Kitosan-Iopamidol

Hasil preparasi dilakukan pengamatan secara visual untuk menentukan nanopartikel yang paling stabil selama penyimpanan satu minggu. Larutan formula dengan konsentrasi kitosan 0,1% dan Na-TPP 0,1% terlihat tidak terdapat agregat dan sangat sedikit sekali endapan yang terbentuk atau *oplascent*, sehingga formula nanopartikel tersebut menjadi terpilih yang kemudian dilakukan karakterisasi. Pembuatan nanopartikel berdasarkan metode gelasi ionik mekanisme terbentuknya berdasarkan interaksi elektrostatik antara gugus amina kitosan yang bermuatan positif dengan gugus muatan negatif dari suatu polianion berasal dari Na-TPP. Reaksi kedua molekul yang bermuatan negatif dan positif ini akan membentuk suatu *crosslinking* atau jembatan

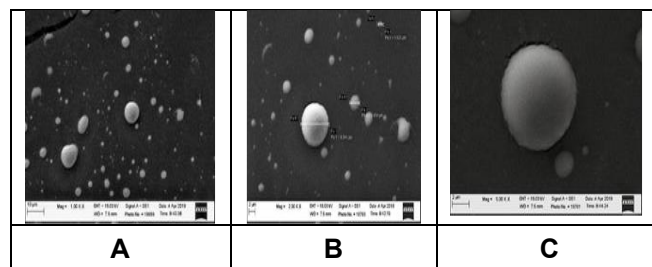
ionik (Tiyaboochai 2003) (Gambar 1.B). Iopamidol (Gambar 1.A) dalam proses sintesis tidak ikut bereaksi sebab merupakan golongan media kontras bersifat nonionik, tetapi kemungkinan terperangkap dalam tautan tersambung silang (*crosslinking*) dari eksipien kitosan-tripolifosfat (Avadi *et al.*, 2010; Machewar dan Kharabe 2014).



Gambar 1. A. Struktur molekul iopamidol (Machewar dan Kharabe, 2014) B. Proses *crosslinking* kitosan dengan natrium tripolifosfat (Madni *et al.* 2017)

### Karakteristik Nanopartikel Kitosan-Iopamidol

Pengukuran partikel formula yang terpilih diperoleh *z-avarge*: 409,3 nm, ukuran ini cukup kecil dan dapat dikategorikan sebagai nanopartikel. Suatu sediaan obat dikatakan sebagai nanopartikel apabila partikel berbentuk koloid atau padat mempunyai ukuran diameter antara 10–1000 nm menggunakan penjebak polimer biogradable atau nonbiodegradable (Monhanraj dan Chen 2006; Sahoo dan Labhasetwar 2006). Untuk indeks polidispersitas sebesar 0,53 menunjukkan keseragaman ukuran cukup baik dalam rentang yang agak sempit atau dispersi partikel cenderung homogen, sehingga endapan dan aggregate yang terbentuk juga sangat sedikit (Antoniou *et al.* 2014). Hal ini mengindikasikan bahwa sistem yang terbentuk adalah sistem monodisper, sebab masih dalam rentang indeks polidispersitas yang berkisar 0,01 (untuk partikel sangat monodisper) hingga 0,5-0,7, sedangkan apabila indeks polidispersitas > 0,7 menandakan distribusi ukuran dalam rentang yang sangat luas atau sangat heterogen (Nidhin *et al.* 2008). Ukuran partikel dan indeks polidispersitas dalam sistem *nanocarrier* pada bagian dari sifat fisikokimia utama dapat mempengaruhi peningkatan penyerapan secara endositosis pada sel (Danaei *et al.* 2018).

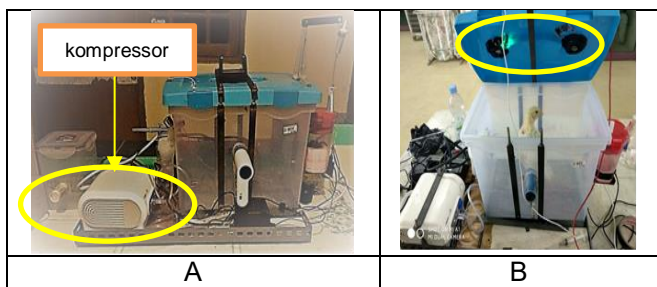


Gambar 2. Hasil SEM serbuk nanopartikel kering; (A) perbesaran 1000x, (B) perbesaran 2000x, dan (C) perbesaran 5000x

Adapun untuk melihat morfologi nanopartikel maka dilakukan uji dengan menggunakan alat SEM (*Scanning Electron Microscopy*). SEM mampu mengamati objek secara tiga dimensi pada permukaan sel atau struktur mikroskopik suatu material termasuk ukuran dan bentuk nanopartikel dengan resolusi gambar yang cukup tinggi hingga mencapai ukuran nanometer (Setianingsih 2017). Hasil SEM dapat dilihat pada gambar 2, pada perbesaran 1000x menunjukkan partikel tampak tersebar dengan jelas dan pada perbesaran 2000x dan 5000x memiliki morfologi yang berbentuk cenderung bulat menyerupai bola. Sesuai yang dikemukakan Agnihotri *et al.* (2004) bahwa pada metode gelas ionik terbentuk kompleksasi dari dua muatan kationik kitosan dan polianionik tripolifosfat dalam larutan asam yang akan menghasilkan morfologi nanopartikel bulat seperti bola (*speris*).

### Alat Nebulizer yang Terangkai untuk Treatment/Inhalasi

Alat nebulizer yang digunakan untuk inhalasi pada ayam terdiri dari bagian utama berupa chamber yang dirangkai dengan dua jenis nebulizer (Gambar 3). Nebulizer *mist maker* dengan basis ultrasonik dipasang pada bagian atas (Gambar 3.A), agar aerosol yang dihasilkan jatuh mengenai kepala ayam sehingga langsung terhirup dan diharapkan obat/larutan yang diberikan dapat terpapar. Adapun nebulizer basis kompresor (pneumatik) dipasang pada salah satu sisi *chamber* (Gambar 3.B), sehingga aerosol yang dihasilkan dan terdorong oleh semburan gerakan gas (*gas-driven*) masuk ke dalam *chamber* secara otomatis mengenai ayam dan aerosol yang terhirup langsung masuk saluran pernapasan.

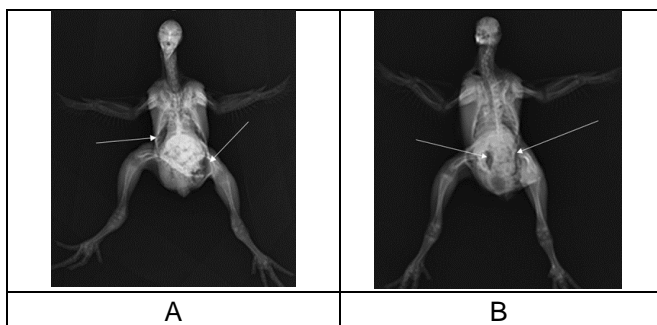


Gambar 3. Rangkaian alat nebulizer pada lingkaran berwarna kuning A) Pneumatik kompresor/pneumatik B) *Mist maker* basis ultrasonik

**Interpretasi Medis Hasil Inhalasi dengan Nebulizer Termodifikasi Dikombinasi Nanopartikel Kitosan-Iopamidol**

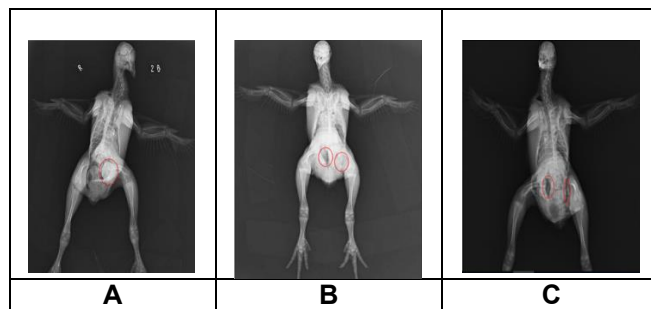
Semua prosedur penelitian ini sudah mendapat persetujuan komisi etik hewan dan dibawah pengawasan dokter hewan di RSHP Institut Pertanian Bogor berperan sebagai *attending veteriner* yang bersertifikat. Ayam broiler yang digunakan sebagai hewan uji berumur 2 minggu, karena pada umumnya gangguan pernapasan dapat muncul pada minggu pertama atau kedua dalam periode kehidupan ayam 0-2 minggu (Tarmudji 2005). Semua ayam tidak dilakukan anestesi dan ditempatkan di dalam *chamber* pada ruang perawatan. Selama proses inhalasi (nebulasi) semua ayam yang terpapar aerosol dari *output* nebulizer tetap dapat bergerak cukup bebas dan tidak menunjukkan kejadian yang berefek buruk. Lamanya inhalasi sangat tergantung dari proses jumlah larutan yang diberikan untuk menjadi aerosol.

Pada penelitian ini, enam ekor ayam yang diinhalasi baik menggunakan nebulizer kompresor dan nebulizer *mist maker*, satu ekor tidak diinhalsi. Kemudian dilanjutkan pemindaian dengan menggunakan sinar-x untuk melihat pencitraan di saluran pernapasan ayam. Hasil dari pemindaian sinar-x pada saluran pernapasan berupa radiograf dapat dilihat pada Gambar 4 dan 5.



Gambar 4. Ayam sebagai plain posisi ventrodorsal A). ayam sebagai plain/polos, pada kantong hawa *thoracic caudal* panah putih *radiolucent*. B). hasil nebulizer pneumatic Omron NE-C28 dengan nanopartikel kitosan tanpa iopamidol pada kantong hawa caudal panah putih cenderung *radiolucent*

Analisa citra sinar-x pada radiograf saluran pernapasan, untuk masing-masing ayam yang diinhalasi menggunakan larutan nanopartikel kitosan tanpa iopamidol dan larutan iopamidol konsentrasi 30,6 mg/ml, tingkat opasitas yang dihasilkan rendah dan cenderung *radiolucent* (radiolusen) terutama pada organ pernapasan kantong hawa (Gambar 4.B dan 5.C). Sedangkan pada yang ayam diinhalasi dengan larutan nanopartikel kitosan-iopamidol terlihat opasitas yang baik, terwarnai terang pada saluran pernapasan sampai kantong hawa (*saccus pneumaticus*) baik anterior dan posterior. Untuk ayam yang tanpa perlakuan sebagai plain/polos pada Gambar56.A, hasil pemindaian terlihat gelab atau sangat radiolusen terutama pada kantong hawa bagian *thoracic caudal* dan *abdominal*.



Gambar 5. Posisi ventrodorsal dan pada lingkaran merah A). hasil nebulizer kompresor Omron NE-C28 dengan nanopartikel kitosan-iopamidol, kantong hawa caudal abdominal, *radiopaque* B). hasil nebulizer *mist maker* dengan nanopartikel kitosan-opamidol, kantong hawa caudal rongga dan membran mukosa, terang C) hasil nebulizer *mist maker* dengan larutan iopamidol 30,6 mg/ml, kantong hawa caudal, *radiolucent*.

Untuk kantong hawa bagian posterior, terutama pada kantong hawa *abdominal*, hasil pencitraan terang terlihat jelas di dalam rongga dan permukaan jaringan organ, baik yang diinhalasi menggunakan nebulizer kompresor (Gambar 6.A) atau nebulizer *mist maker* (Gambar 5.B). Hal

ini dapat kita hubungkan dengan pola sistem pernapasan unggas secara umum bahwa setelah inspirasi sekitar setengah dari volume tidal masuk ke dalam kantung hawa belakang (posterior). Ketika seekor unggas melakukan inspirasi, udara dari lingkungan masuk melalui nares sampai ke trakea, bergerak ke bronkus primer dan langsung ke kantong hawa posterior dan secara bersamaan udara dari paru-paru bergerak ke kantong hawa anterior (Powell 2015; Dorgan dan Takici 2018). Sehingga saat inhalasi diberikan ketika ayam melakukan inspirasi, maka aerosol nanopartikel kitosan-iopamidol ikut terbawa aliran gas dalam saluran pernapasan. Untuk aerosol yang dihasilkan nebulizer apabila berukuran 2-20  $\mu\text{m}$  akan terdeposisi di trakea dan ukuran 0,5-5  $\mu\text{m}$  dapat mencapai saluran pernapasan lebih dalam (*distal airways*) pada hewan (Hsu 2008). Ukuran sekitar 1-3  $\mu\text{m}$ , maka dapat terdistribusi di seluruh sistem pernafasan, hal ini telah dilakukan penelitian pada burung merpati yang dibius. Adapun aerosol berukuran rata-rata 3  $\mu\text{m}$  merupakan diameter aerodinamis, sedangkan ukuran di bawah 1  $\mu\text{m}$  dapat memberikan manfaat lebih besar dalam pengobatan secara inhalasi (Tell *et al.* 2012). Dalam penelitian ini diameter partikel aerosol yang dihasilkan dari nebulizer yang digunakan tidak dapat diukur secara langsung dikarenakan tidak adanya alat pengukur yang tersedia di laboratorium.

Ayam yang diinhalasi dengan larutan iopamidol konsentrasi 30,6 mg/ml, setara dengan seperduapuluh dosis per ml intravena *Computed Tomography Scan* (MIMS 2018). Larutan iopamidol konsentrasi 30,6 mg/ml yang bukan formulasi nanopartikel dimungkinkan kadar tersebut tidak dapat memberikan pencitraan yang baik meskipun mengandung kontras media. Sedangkan ayam yang diinhalasi dengan larutan nanopartikel kitosan-iopamidol pada preparasi nanopartikel menggunakan iopamidol konsentrasi yang sama yaitu 30,6 mg/ml masih dapat memberikan pencitraan sinar-x yang baik, hal ini dimungkinkan faktor dari formulasi nanopartikel memberi pengaruh, sebab dalam sistem nanopartikel pada agen media kontras iodinate, selain mampu memberikan waktu yang lebih lama di dalam sirkulasi darah, toksisitas yang rendah dan yang lebih penting mampu meningkatkan kapasitas *attenuation* (atenuasi) sinar-x sehingga daya opasitas hasil pencitraan pada radiograf menjadi lebih baik (Shilo *et al.*, 2012; Vega dan Hafeli 2015).

## KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. Hasil preparasi terbentuk nanopartikel kitosan-iopamidol yang *opacit* dengan karakteristik partikel berukuran 409,3 nm, indeks polidispersitas 0,53 cenderung homogen dengan bentuk morfologi bulat (*spheris*).
2. Hasil inhalasi dari alat nebulizer yang termodifikasi dan dikombinasi dengan nanopartikel kontras media kitosan-iopamidol mampu memberikan pencitraan radiograf yang lebih baik pada saluran pernapasan ayam broiler.

## PENGHARGAAN

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Pemerintah Kabupaten Banjar Kalimantan Selatan yang telah memberikan izin tugas belajar dan mendorong pelaksanaan penelitian ini, dan juga kepada bapak Dwimanto sebagai pimpinan CV. BMS atas sumbangan hewan ujinya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri SA, Mallikarjuna NN, Aminabhavi TM. 2004. Recent advances on chitosan-based microand nanoparticles in drug delivery. *J. of Controlled Release* (100): p. 5–28. doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.08.010
- Avadi MR, Sadeghi AMM, Mohammadpour N, Abedin S, Atyabi F, Dinarvand R, Rafiee-Tehrani M. 2010. Preparation and characterization of insulin nanoparticles using chitosan and Arabic gum with ionic gelation method. *Nanomedicine: Nanotechnology; Biology and Medicine*, 6(1); p. 58–63. doi:10.1016/j.nano.2009.04.007
- Badan POM [BPOM]. 2014. *Media Kontras*. (internet). Diunduh 3 maret 2019 pada <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-17-media-kontras>; Pusat Informasi Obat Nasional, Tim Penyusun IONI, Jakarta.
- Corbanie EA, Matthijs MGR, Van Eck JHH, Remon JP, Landman WJM, Vervaet C. 2006. Deposition of differently sized airborne microspheres in the respiratory tract of chickens, *Avian Pathology* December 2006 35-6, Houghton Trust Ltd; p. 475–485. DOI: 10.1080/03079450601028845
- Da Silva AL, Santos RS, Xistol DG, Alonso SDV, Morales MM, Rocco PRM. 2013. Nanoparticle Based Therapy for Respiratory Diseases. *Annuals of the Brazilian Academy of Sciences. Argentina. An Acad Bras Cienc*

- (2013). doi.org/10.1590/S0001-37652013005000018
- Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh DF, Javanmard R, Dokhani A, Khorasani S, Mozafari M. 2018. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*, 10(2); 57. doi: 10.3390/pharmaceutics10020057
- Dogan GK, Takici I, 2018. Anatomy of Respiratory System in Poultry, *MAE Vet Fak Derg*, 3 (2); p. 141-147, DOI: 10.24880/maeuafd.433946.
- Greene RJ, Harris ND. 2008. *Pathology and therapeutics for pharmacists: a basis for clinical pharmacy practice*. Third edition; USA; Typeset by J&L Composition, Cambridge; Published by the Pharmaceutical Press; North Yorkshire Printed in Great Britain by Cambridge University Press; p. 345-360.
- Hsu WH. 2008. *Handbook of Veterinary Pharmacology*, First Edition, Ames Iowa, USA, Wiley-Belackwell; p. 221-228.
- Ikawati Z. 2011. *Penyakit Sistem Pernapasan dan Tata Laksana Terapinya*. Yogyakarta: Bursa Ilmu; p. 263-275.
- Info Medion. 2018. *Proyeksi Penyakit Unggas 2018*. (internet) diunduh 15 maret 2019. Pada <http://info.medion.co.id/konsultasi/8-penyakit/2262-proyeksi-penyakit-unggas-2018.html>
- Jeantet ML, Jeantet AML. 1982. Corporeal Distribution of Iodinated Lipid Emulsions in Terms of Particle Size: in Contrast Media in Radiology Appraisal and Prospects. Arniel M, Moreau JF, Editor. *In: Proceedings of First European Workshop*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; p. 344-347.
- Listyalina L. 2017. Peningkatan Kualitas Citra Foto Rontgen Sebagai Media Deteksi Kanker Paru, *Jurnal Teknologi Informasi*- Vol. XII Nomor 34 Maret 2017, Yogyakarta; p. 100-118. Retrieved from: <http://jti.respati.ac.id/index.php/jurnaljti/article/view/1/1>
- Madni A, Kashif PM, Nazir I, Tahir N, Rehman M, Khan MI, Rahim MA, Jabar A. 2017. Drug-Polymer Interaction Studies of Cytarabine Loaded Chitosan Nanoparticles, University of Agriculture, Faisalabad, Punjab, Pakistan; *J.Chem.Soc.Pak.*, Vol. 39, No. 06; p.1045-1054: <https://www.researchgate.net/publication/321997744>
- Mardliyati E, El Muttaqien S, Setyawati DR. 2012. Sintesis Nanopartikel Kitosan-Trypoliphosphate Dengan Metode Gelasi Ionik: Pengaruh Konsentrasi Dan Rasio Volume Terhadap Karakteristik Partikel. *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan 2012*, 3 Oktober 2012, Serpong; p. 90-93.
- MIMS 2018. *Iopamiro: Concise Prescribing Info*. (internet). Diunduh 10 maret 2019 pada <https://www.mims.com/philippines/drug/info/iopamidol/?type=brief&mtype=generic>. Iopamidol.
- Monhanraj VJ, Chen Y. 2006. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, Nanoparticles A Review. *Trop J Pharm Res.*, June 2006. Available online at <http://www.tjpr.freehosting.net>. Perth: Australia Pharmacotherapy Group: Curtin University of Technology; p. 561-573
- Nidhin M, Indumathy R, Sreeram KJ, Nair BU. 2008. *Synthesis of iron oxide nanoparticles of narrow size distribution on polysaccharide templates*. *Bulletin of Materials Science*, 31(1); p. 93-96. doi:10.1007/s12034-008-0016-2
- Powell FL. 2015. *Respiration*. Chapter-13, Sturkie's Avian Physiology, Editor Colin G. Scanes, Six Edition. USA: academic press, Elsevier; p. 301-307, doi:10.1016/b978-0-12-407160-5.00013-0
- Sahoo SK, Labhasetwar V. 2006. *Nanoparticle Interface: An Important Determinant in Nanoparticle-Mediated Drug/Gene Delivery*. In: Gupta RB, Kompella UB. *Nanoparticle Technology for Drug Delivery*. New York: Taylor and Francis; p. 139-140.
- Setianingsih T. 2017. *Mikroskop Elektron Transmisi: Teori dan Aplikasinya untuk Karakterisasi Material*, editor Masruri, Universitas Brawijaya Press (UB Press) Malang, Indonesia: p 7-8, 14.
- Shilo M, Reuveni T, Motiei M, Popovtzer R. 2012. Nanoparticles as computed tomography contrast agents: current status and future perspectives. *Nanomedicine*, 7(2), 257-269. doi:10.2217/nnm.11.190
- Sun Y, Chen Z, Yang X, Huang P, Zhou X, Du X. 2009. Magnetic chitosan nanoparticles as a drug delivery system for targeting photodynamic therapy. *Nanotechnology*, IOP Publishing 135102, 20 (13); p. 1-8. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0957-4484/20/13/135102/meta>

- Suryani, Wahyuni, Ariastika D, Rahmanpiu. 2016. Formulasi Nanopartikel Kurkumin dengan Teknik Gelasi Ionik Menggunakan Kitosan, Tripolifosfat dan Natrium Alginat serta Uji Stabilitasnya Secara In Vitro. Universitas Halu Oleo. *Majalah Farmasi, Sains, dan Kesehatan. Pharmauho* Volume 2, No. 1. Kendari; p. 17-21.
- Tarmudji. 2005. Penyakit Pernapasan Pada Ayam, Ditinjau Dari Aspek Klinik Dan Patologik Serta Kejadiannya di Indonesia. *Wartazoa*; Vol. 15 No. 2 Th. 2005. Balai Penelitian Veteriner, Bogor; p. 72-80.
- Tell LA, Stephens K, Teague SV, Pinkerton KE, Raabe OG. 2012. Study of Nebulization Delivery of Aerosolized Fluorescent Microspheres to The Avian Respiratory Tract. HHS Public Access. : *Avian Dis.* 2012 June; 56(2); p. 381–386. <https://doi.org/10.1637/9989-111511-Reg.1>
- Tiyaboonchai W. 2003. Chitosan Nanoparticles: A Promising System for Drug Delivery. Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand: *Naresuan University Journal* 2003, 11(3): p 51-66. Retrieved from: <http://www.thaiscience.info/Journals/Article/NUJ/10440936.pdf>
- Vega JCDL and Häfeli UO. 2015. Utilization of nanoparticles as X-ray contrast agents for diagnostic imaging applications. John Wiley & Sons, Ltd; *Contrast Media Mol. Imaging* 2015 (10); p. 81 –95. DOI: 10.1002/cmml.1613
- Watiningsih T. 2012. Pengolahan Citra Foto Sinar-X Untuk Mendeteksi Kelainan Paru. *Teodolita* Vol.13, No.1; p. 14-30. ISSN 1411-1586