

KARAKTERISTIK DAN RESPON ANTIBODI VAKSIN DENGAN SEDIAAN *MICRONEEDLE PATCH*

Lika Ginanti Febriana^{1a}, Adira Rahmawaty², Anisa Nur Fitriani², Syifa Amanda², Najla Eksakta², Sriwidodo³

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

³Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

^aEmail Korespondensi: ginantilika@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Vaksinasi adalah salah satu metode pengobatan pencegahan modern. Vaksinasi merupakan cara yang efektif untuk mengendalikan kejadian infeksi penyakit. Namun, pendekatan vaksinasi saat ini menghadapi sejumlah tantangan yang berdampak pada kepatuhan vaksinasi. Sebagian besar vaksin diberikan melalui injeksi intramuskular (IM) atau subkutan (SC) menyebabkan rasa sakit dan ketidaknyamanan, dalam banyak kasus, menyebabkan kepatuhan yang buruk akibat fobia jarum. Perkembangan teknologi *microneedle patch* telah diaplikasikan pada berbagai jenis vaksin. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan karakteristik dan respon antibodi berbagai jenis sediaan *microneedle patch* yang menunjang efektivitas vaksin

Metode: Metode penelitian yang digunakan adalah kajian pustaka naratif. Sumber pustaka yang digunakan pada penelitian ini ditelusuri melalui basis data PubMed® dengan kata kunci *microneedle vaccine*, *vaccine patch*, dan *microneedle patch vaccine*. Kriteria inklusi dari literatur yang digunakan adalah artikel penelitian yang terbit pada tahun 2001-2021 dalam Bahasa Inggris, penelitian eksperimental, dan terkait dengan topik studi. Kriteria eksklusi terdiri dari artikel penelitian non eksperimental dan yang tidak terkait dengan studi.

Hasil: Penelusuran artikel dengan kata kunci menghasilkan 56 artikel. Artikel yang termasuk kriteria eksklusi tidak diikutsertakan dalam tinjauan pustaka. Didapatkan 20 artikel yang dapat digunakan dalam tinjauan pustaka..

Kesimpulan: Berbagai aspek seperti jenis *microneedle patch*, tinggi jarum, dan respon antibodi sediaan vaksin dengan bentuk *microneedle patch* dapat menjadikan indikator untuk menilai potensi *microneedle patch*. *Dissolving Microneedle* merupakan jenis yang paling ideal karena dapat melarutkan zat aktif obat dalam tubuh, pembuatannya yang cenderung lebih mudah, dan polimer yang digunakan bersifat inert. Untuk menembus kulit, *microneedle* memiliki bentuk ujung runcing dengan panjang 150-1500 µm, lebar 50-250 µm, dan ketebalan ujung 1-25 µm. *Microneedle patch* dapat menginduksi pembentukan antibodi menjadi lebih cepat.

Kata Kunci: *Microneedle Patch*, Vaksin, Vaksinasi, antibodi, jarum

ABSTRACT

Introduction: Vaccination is one of the greatest medical advances of modern preventive medicine. Vaccination is the most effective way to control the incidence of infectious diseases. However, the current vaccination approach faces a number of challenges that impact vaccination compliance. Most vaccines given by intramuscular (IM) or subcutaneous (SC) injection cause pain and discomfort, in most cases, leading to poor adherence due to needle phobia. The development of microneedle patch technology has been applied to various types of vaccines. This review aims to describe the characteristics and antibody responses of various types of microneedle patch preparations that support vaccine effectiveness.

Methods: The research method used is narrative literature review. The library sources used in this study were traced through the PubMed® database with the keywords

microneedle vaccine, vaccine patch, and microneedle patch vaccine. Inclusion criteria from the literature used were research articles published in 2001-2021 in English, experimental research, and related to the study topic. Exclusion criteria consisted of non-experimental research articles and those not related to the study.

Result: *Articles search with keywords yielded 56 articles. Articles with the exclusion criteria were not included in the literature review. There were 20 articles that could be used in the literature review*

Conclusion: *Various aspects such as the type of microneedle patch, needle height, and antibody response to vaccine preparations in the form of a microneedle patch can be used as indicators to assess the potential of a microneedle patch. There are four types of microneedle, namely Solid Microneedle, Coated Microneedle, Dissolving Microneedle, and Hollow Microneedle. To penetrate the skin, the microneedle has a pointed tip with a length of 150-1500 μ m, a width of 50-250 μ m, and a tip thickness of 1-25 μ m. Microneedle patch can induce antibody formation to be faster.*

Keywords: *Microneedle Patch, Vaccine, Vaccination, antibody, needle*

PENDAHULUAN

Vaksinasi adalah salah upaya pencegahan yang paling efektif untuk mengendalikan kejadian infeksi penyakit.^[1] Pelaksanaan vaksinasi menghadapi beberapa tantangan, salah satunya adalah rendahnya kepatuhan vaksinasi. Penyebab permasalahan kepatuhan pasien terhadap vaksinasi dipicu administrasi vaksin diberikan melalui injeksi intramuskular (IM) atau subkutan (SC). Administrasi dengan IM atau SC dapat menyebabkan rasa sakit dan ketidaknyamanan, sehingga menyebabkan kepatuhan yang buruk akibat fobia jarum.^[2,3] Berdasarkan studi pada tahun 2019, ketakutan terhadap jarum suntik ditemukan di berbagai variasi umur dan jenis kelamin. Persentase terbesar rasa takut pada jarum suntik sebesar 60% terjadi pada usia anak hingga remaja sedangkan pada orang dewasa sebanyak 22%. Sementara fobia jarum suntik terkait kecemasan (*anxiety disorder*) mencapai 10% dari total populasi. Tingginya risiko cara pemberian injeksi vaksin menyebabkan penurunan kepatuhan masyarakat terhadap vaksinasi. Hal ini

dapat mempengaruhi tingkat keberhasilan vaksinasi yang berdampak pada kesehatan masyarakat.^[4]

Tantangan keberhasilan vaksinasi lainnya adalah risiko pungenan jarum suntik sebagai media penghantaran vaksin. Risiko penggunaan jarum suntik diantaranya dapat menjadi perantara penularan virus patogen, luka di area penyuntikan, fobia, hingga rasa sakit. Sistem penghantaran obat kini telah berkembang untuk mengurangi risiko tersebut dengan pendekatan penghantar yang invasif untuk menghantarkan vaksin ke dalam jaringan dengan teknologi *microneedle*.^[5,6] *Microneedle patch* (MNPs) merupakan *patch* dengan jarum struktur kerucut padat skala mikron yang terbuat dari eksipien yang dapat larut pada *patch* yang mengirimkan antigen vaksin melintasi penghalang stratum korneum ke epidermis dan dermis kulit yang sesuai. *Microneedle* (MN) telah diusulkan sebagai platform pengiriman vaksin yang inovatif dan sarana yang layak untuk menghindari tantangan yang terkait dengan pemberian vaksin konvensional. *Microneedle* dikategorikan ke dalam empat jenis utama yaitu *solid*,

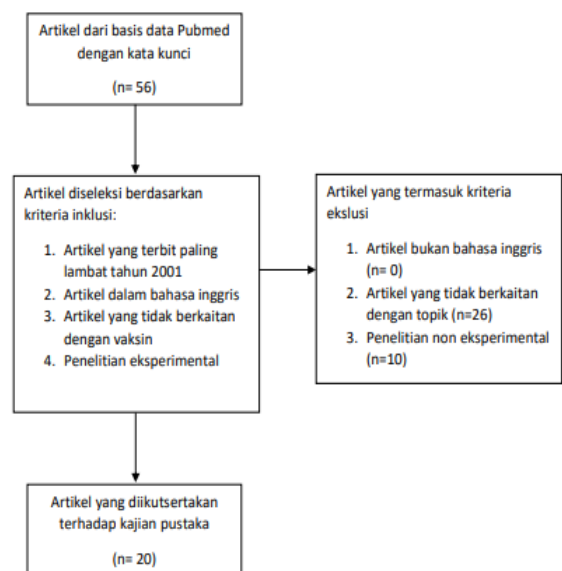
coated, hollow, dan dissolvable.^[7] Rute intradermal untuk imunisasi menawarkan beberapa keuntungan imunologi karena adanya sejumlah besar sel penyaji antigen (sel Langerhans dan sel dendritik lainnya) di kulit.^[8,9] Penggunaan *microneedle patch* membawa keuntungan lain seperti meningkatkan penerimaan terapi di kalangan masyarakat dari anak-anak hingga orang tua dan tenaga kesehatan.^[10]

Perkembangan teknologi *microneedle patch* telah diaplikasikan pada berbagai jenis vaksin. Hasil penelitian mengenai *microneedle patch* dari berbagai jenis vaksin perlu dikaji untuk mengetahui efektivitas vaksin dalam bentuk sediaan *microneedle patch*. Berbagai aspek seperti jenis *microneedle patch*, tinggi jarum, dan respon antibodi sediaan vaksin dengan bentuk *microneedle patch* dapat menjadikan indikator untuk menilai potensi *microneedle patch*. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan karakteristik dan respon antibodi berbagai jenis sediaan *microneedle patch* yang menunjang efektivitas vaksin

METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah kajian pustaka naratif. Sumber pustaka yang digunakan pada penelitian ini ditelusuri melalui basis data *PubMed*® dengan kata kunci *microneedle vaccine, vaccine patch, dan microneedle patch vaccine*. Kriteria inklusi dari literatur yang digunakan adalah artikel penelitian yang terbit pada tahun 2001-2021 dalam Bahasa Inggris.

Penelusuran artikel dengan kata kunci menghasilkan 56 artikel. Artikel dengan kriteria eksklusi yaitu non bahasa Inggris, penelitian eksperimental, dan tidak berkaitan dengan studi tidak diikutsertakan dalam tinjauan pustaka. Didapatkan 20 artikel yang dapat digunakan dalam tinjauan pustaka, Alur penelusuran artikel dilakukan dalam skema **Gambar 1**.



Gambar 1. Alur penelusuran artikel

HASIL

Penelitian terkait *Microneedle vaccine* telah berkembang dengan berbagai jenis vaksin termasuk vaksin COVID-19. Penelitian terhadap beberapa vaksin seperti vaksin influenza, hepatitis dan vaksin lainnya dalam sediaan *microneedle patch* telah terdata. Berikut ditampilkan tabel yang berisi spesifikasi dan respon antibodi *microneedle* yang digunakan

pada berbagai macam vaksin dengan sediaan *microneedle patch* pada **Tabel.1**

Tabel 1. Spesifikasi dan Respon Antibodi Sediaan *Microneedle Vaccine*

No.	Vaksin	Tipe <i>Microneedle</i>	Spesifikasi	Respon Antibodi	Referensi
1.	Vaksin Influenza (Fluvirin®)	<i>Dissolvable microneedle</i>	Panjang: 650 μm Jumlah: 100 <i>microneedle</i>	Penggunaan <i>patch microneedle</i> yang dapat larut untuk vaksinasi influenza dapat ditoleransi dengan baik dan menghasilkan respons antibodi yang kuat.	[11]
2.	Diphtheria Toxoid	<i>Dissolving hollow microneedle</i>	Panjang: 120 μm Diameter: 150 μm	Peningkatan respons imun lebih dari pemberian dosis penuh tunggal	[12]
3.	Hepatitis C DNA Vaccine	<i>Coated stainless steel microneedle</i>	Panjang: 700 μm Lebar: 160 μm	Memiliki efisiensi yang sama dalam <i>priming</i> limfosit T sitotoksik	[13]
4.	Anthrax rPa	<i>MicroCor solid-state biodegradable microneedle</i>	Panjang: 200 μm	Penghantaran makromolekul transdermal dapat dilakukan dengan mudah dan efektif	[14]
5.	<i>Heat-inactivated S. flexneri ΔtolR strain vaccine</i>	<i>Dissolving microneedle</i>	Panjang: 500 μm Lebar: 300 μm	Memunculkan respons imun sistemik dan mukosa tertentu terhadap patogen enterobakteri,	[15]

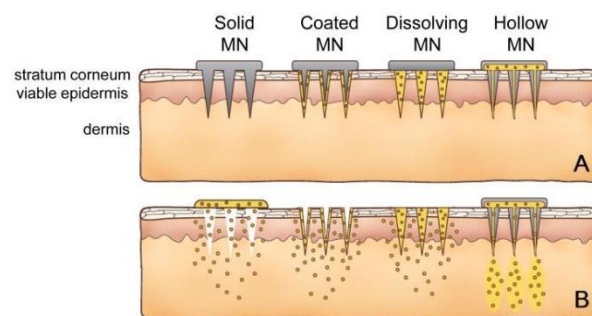
Karakteristik vaksin dengan sediaan *microneedle patch* pada **Tabel 1**. ditinjau dari aspek tipe, spesifikasi, dan respon antibodi sediaan vaksin

3.1 Tipe *Microneedle Patch*

Dalam pengembangan dunia farmasi, *microneedle* yang memiliki jarum yang tajam dapat menembus ke dalam atau mengikis kulit untuk membuat lubang dimana obat dapat terdistribusi, baik untuk efek lokal di kulit atau untuk pengiriman sistemik setelah penyerapan oleh kapiler kulit. Terdapat empat jenis tipe *microneedle*, yaitu *Solid Microneedle*, *Coated Microneedle*, *Dissolving Microneedle*, dan *Hollow Microneedle* seperti tertera pada **Gambar 2**. *Solid Microneedles* padat untuk *pretreatment* jaringan yang terbuat dari bahan solid hingga semi-solid dan menggunakan teknik fabrikasi, *Coated Microneedles* berlapis obat dan menggunakan bahan yang mampu melapisi obat serta dapat masuk ke dalam jaringan kulit, *Dissolving Microneedle* dapat larut dalam jaringan dan mudah terdistribusikan secara efektif, serta *Hollow Microneedle* dibuat dengan *microneedle* yang berongga^[16].

Pembuatan formulasi *microneedle patch* untuk *pneumococcal conjugated vaccine*, digunakan jenis *Dissolving Microneedle*. *Dissolving Microneedle* merupakan metode yang dapat melarutkan zat aktif obat dalam tubuh dan mampu mendistribusikan obat secara efektif. Metode ini lebih menguntungkan dari ketiga metode yang lain, karena selain mampu mendistribusikan obat secara efektif, pembuatannya yang cenderung lebih mudah, menggunakan bahan dengan kepolaran tinggi dan dapat menembus kulit, biasanya terbuat dari polimer atau gula, serta bersifat inert. *Microneedle* polimer dirancang untuk biodegradasi lambat di kulit. *Microneedle* yang terbuat dari CMC dibuat dengan menggunakan

teknik sentrifugasi untuk menghindari pembentukan rongga kecil dalam matriks *microneedle* yang melemahkan struktur¹⁶.



Gambar 2. Jenis-Jenis *Microneedle* dan Gambaran Penetrasi pada Kulit¹⁶

3.2 Spesifikasi *Microneedle Patch*

Microneedle memiliki bentuk ujung runcing dengan panjang 150-1500 μm , lebar 50-250 μm , dan ketebalan ujung 1-25 μm ¹⁷. Rata-rata ketebalan kulit pada orang dewasa 2284 - 6052,4¹⁸. Desain yang sesuai harus dipilih untuk jarum mikro sesuai dengan dengan dosis obat, onset kerja, periode pengiriman, pengiriman efisiensi, pengemasan, limbah tajam, dan waktu pemakaian tamal¹⁷. *Microneedle* biasanya dibentuk patch untuk mempermudah penggunaan. Bagian puncak harus tajam agar dapat menembus kulit dengan panjang mikro agar hanya sampai pada bagian epidermis tanpa menyentuh saraf rasa sakit di kulit dengan kerja lepas lambat untuk sediaan vaksin⁷.

Penelitian-penelitian pada pembuatan *microneedle* merancang panjang *microneedle* 200 - 650 μm dengan puncak tajam. Panjang *microneedle* dipilih berdasarkan ketebalan kulit sesuai dengan usia target. Umumnya vaksin diberikan pada usia bayi dan anak Rata-rata ketebalan kulit deltoid dan suprascapular pada bayi adalah 1.670 μm - 2.600 μm dan 3.000 μm - 3950 μm pada remaja. Jenis kelamin tidak berhubungan dengan ketebalan kulit pada kelompok umur. Jarum intradermal yang sesuai

untuk bayi dan anak-anak cenderung kurang dari 1200 mm¹⁹. Pada kelima penelitian diatas panjang *microneedle* disesuaikan pada waktu pemberian masing-masing jenis vaksin yaitu pada usia bayi hingga usia anak

3.3 Respon Antibodi

Respon tubuh ketika vaksin diinjeksikan pertama kali kedalam tubuh merupakan respon non spesifik dimana sel fagosit, *natural killer*, dan sel limfosit B akan mengenali protein asing tersebut untuk dilakukan pembentukan antibodi untuk melawan protein asing yang masuk kedalam tubuh, disatu sisi sel limfosit T akan menyimpan memori dari protein asing tersebut agar ketika terjadi reinfeksi maka tubuh akan mengeluarkan respon spesifik dan dapat bekerja lebih cepat dalam melepaskan antibodi²⁰.

Hal ini berlaku sama untuk sediaan vaksin dalam bentuk *microneedle patch*, antibodi tubuh akan terbentuk dan merespon ketika vaksin telah didistribusikan ke dalam tubuh. Namun vaksin dalam bentuk sediaan *microneedle patch* ini memiliki kelebihan dibandingkan vaksin yang diadministrasikan secara injeksi yaitu mampu menginduksi respons sel B yang mengarah pada respons sel plasma yang lebih kuat dan peningkatan IgG serum yang lebih tinggi, sehingga respon pembentukan antibodi menjadi lebih cepat pada percobaan dengan vaksin malaria²⁰.

Berdasarkan hal tersebut, terdapat potensi bahwa *microneedle patch* memiliki pengaruh yang signifikan dalam pembentukan dan respon antibodi. Dari kelima vaksin yang telah memiliki sediaan *microneedle patch* dan telah melalui berbagai macam tahapan tersebut, respon antibodi yang didapatkan memenuhi dan sesuai dengan respon antibodi yang dihasilkan oleh sediaan injeksi maupun *microneedle patch*

KESIMPULAN

Sediaan *microneedle patch* berpotensi sebagai penghantaran vaksin yang efektif berdasarkan jenis, spesifikasi, serta respon antibodi terhadap vaksin yang terkandung dalam sediaan *microneedle patch*. *Dissolving Microneedle* merupakan jenis yang paling ideal karena dapat melarutkan zat aktif obat dalam tubuh, pembuatannya yang cenderung lebih mudah, dan polimer yang digunakan bersifat inert. Karakteristik *microneedle* memiliki bentuk ujung runcing runcing dengan panjang 150-1500 µm, lebar 50–250 µm, dan ketebalan ujung 1–25 µm. *Microneedle patch* dapat menginduksi pembentukan antibodi menjadi lebih cepat.

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai keterkaitan aspek dalam penelitian ini berdasarkan uji efikasi sediaan *microneedle patch* pada berbagai vaksin

DAFTAR PUSTAKA

1. Rodgers AM, Cordeiro AS, Kissenpfennig A, Donnelly RF. Microneedle arrays for vaccine delivery: the possibilities, challenges and use of nanoparticles as a combinatorial approach for enhanced vaccine immunogenicity. *Expert Opin Drug Deliv*. 2018;15(9):851-67.
2. Nir Y, Paz A, Sabo E, Potasman I. Fear of injections in young adults: prevalence and associations. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(3):341–44.
3. Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, Jamal A, Parikh C, Smart S, et al. survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. *Vaccine*. 2012;30(32):4807–12.
4. Orenius T, Psych L, Saila H, Mikola K, Ristolainen L. Fear of injections and needle phobia among children and adolescents: an overview of psychological, behavioral, and contextual factors. *SAGE Open Nurs*. 2018;14(4).

5. Ren T, Wang X, Zhang S, Yang PH. Vaccine and needle-free vaccination delivery system. *Journal of Microbial and Biochemical Technology*. 2014;6(6):359-60.
6. Adhikari B, Chu SY, Goodso JL, Martin M, Rota PA. Assessing the potential cost-effectiveness of microneedle patches in childhood measles vaccination programs: the case for further research and development. *Drug R D*. 2016;(16):327-33.
7. Shafa A dan Sriwidodo. Microneedle: teknologi baru pengantar vaksin covid-19. *Majalah Farmasetika*. 2021;6(1):85-98.
8. Arnou R, Icardi G, Decker MD, Ambrozaitis A, Kazek MP, Weber F, et al. Intradermal influenza vaccine for older adults: a randomized controlled multicenter phase III study. *Vaccine*. 2009;27:7304-12.
9. Hung IF, Levin Y, To K, Chan KH, Zhang AJ, Li P, et al. Dose sparing intradermal trivalent influenza (2010/2011) vaccination overcomes reduced immunogenicity of the 2009 h1n1 strain. *Vaccine*. 2012; 30:6427- 35.
10. Norman JJ, Arya JM, McClain MA, Frew PM, Meltzer MI, Prausnitz MR. Microneedle patches: usability and acceptability for self-vaccination against influenza. *Vaccine*. 2014;32(16):1856-62.
11. Roupheal NG, Paine M, Mosley R, Henry S, McAllister DV, Kalluri H, et al. The safety, immunogenicity and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch: a randomized, partially blind, placebo-controlled phase 1 trial. *Lancet*. 2018;390(10095):649-58.
12. Leone M, Romeijn S, Du G, Le Devedec SE, Vrieling H, O'Mahony C, et al. Diphtheria toxoid dissolving microneedle vaccination: adjuvant screening and effect of repeated-fractional dose administration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;580:1-11
13. Gill HS, Soderholm J, Prausnitz MR, Sallberg M. Cutaneous vaccination using microneedles coated with hepatitis c dna vaccine. *Gene Ther*. 2010;17:811-814.
14. Wendorf JR, Gharthey-Tagoe EB, Williams SC, Enioutina E, Singh P, Cleary GW. Transdermal delivery of macromolecules using solid-state biodegradable microstructures. *Pharm Res* 2011;28:22-30.
15. Pastor Y, Larrañeta E, Erhard Á, Quincoces G, Peñuelas I, Irache JM, et al. Dissolving microneedles for intradermal vaccination against shigellosis. *Vaccines*. 2019; 7(4):159.
16. Kim YC, Park JH, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(14): 1547-68.
17. Jung JH, Jin SG. Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication. *J. Pharm. Investig*. 2021;51:503-517.
18. Oltulu P, Ince B, Kokbudak N, Findik S, Kilinc F. Measurement of epidermis, dermis, and total skin thicknesses from six different body regions with a new ethical histometric technique. *Turk J Plast Surg*. 2018;26:56-61.
19. Saitoh A, Aizawa Y, Sato I, Hirano H, Sakai T, Mori M. Skin thickness in young infants and adolescents: Applications for intradermal vaccination. *Vaccine*. 2015;33(29):3384-91.
20. Carey JB, Vrdoljak A, O'Mahony C, Hill AVS, Draper SJ, Moore AC. Microneedle-mediated immunization of an adenovirus-based malaria vaccine enhances antigen-specific antibody immunity and reduces anti-vector responses compared to the intradermal route. *Sci Rep*. 2014;4:6154.