

**ARTIKEL**

**KEUNTUNGAN PENGGUNAAN TERMOSENSITIF HIDROGEL SEBAGAI SISTEM PENGHANTARAN OBAT PADA PENGOBATAN KANKER PAYUDARA : SCOPING REVIEW**

**THE ADVANTAGES OF USING THERMOSENSITIVE HYDROGEL AS A DRUG DELIVERY SYSTEM IN BREAST CANCER TREATMENT: SCOPING REVIEW**

Ardian Tirto<sup>1</sup>, Dwi Kartika Indriani<sup>1</sup>, Salma Kumala Dewi<sup>1</sup>, Lolita Lolita<sup>1</sup>, Putri Rachma Novitasari<sup>1</sup>, Dzun Haryadi Ittiqo<sup>2</sup>, Azis Ikhsanudin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

<sup>2</sup>Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Mataram

\*Corresponding author: Azis Ikhsanudin ([azis.ikhsanudin@pharm.uad.ac.id](mailto:azis.ikhsanudin@pharm.uad.ac.id))

**ABSTRACT**

*Breast cancer is a major global health problem, especially in developing countries such as Indonesia. Conventional treatment methods often face problems such as drug absorption beyond the target cells, causing side effects and reducing treatment effectiveness. One potential solution is the development of a hydrogel thermosensitive drug delivery system. Thermosensitive hydrogels are substances that can change shape in response to body temperature, making them ideal for targeted drug delivery applications in cancer treatment. This approach can improve the effectiveness of chemotherapy and reduce side effects, making it a revolutionary solution in the treatment of breast cancer. This study used the scoping review method and PRISMA guidelines. The aim of this study was to evaluate the potential of thermosensitive hydrogels as drug carriers in breast cancer therapy compared to conventional drug release, providing new insights into the development of more effective and safe therapies. Polymer selection plays an important role in determining the effectiveness of drug delivery systems in thermosensitive hydrogels. Polymers affect drug release kinetics, drug loading efficiency, release profile, and overall therapeutic potential of the delivery system. Therefore, the multifunctional capabilities of thermosensitive hydrogel systems present a promising strategy for advanced and effective drug delivery in various therapeutic applications.*

**Keywords:** Breast Cancer; Drug delivery; Thermosensitive Hydrogel

**ABSTRAK**

Kanker payudara menjadi masalah utama kesehatan global, terutama di negara-negara berkembang seperti Indonesia. Metode pengobatan konvensional sering menghadapi masalah seperti penyerapan obat di luar sel target, menyebabkan efek samping dan mengurangi efektivitas pengobatan. Salah satu solusi potensial adalah pengembangan sistem penghantaran obat termosensitif hidrogel. Termosensitif hidrogel adalah zat yang dapat mengubah bentuk reaksi terhadap suhu tubuh, menjadikannya ideal untuk aplikasi penghantaran obat yang ditargetkan dalam pengobatan kanker. Pendekatan ini dapat meningkatkan efektivitas kemoterapi dan mengurangi efek samping, menjadikannya solusi revolusioner dalam pengobatan kanker payudara. Penelitian ini menggunakan metode tinjauan sistematis dan pedoman PRISMA. Tujuan dari penelitian ini untuk mengevaluasi potensi termosensitif hidrogel sebagai pembawa obat dalam terapi kanker payudara dibandingkan dengan pelepasan obat konvensional, memberikan wawasan baru dalam pengembangan terapi yang lebih efektif dan aman. Pemilihan polimer memainkan peran penting dalam menentukan efektivitas sistem penghantaran obat dalam hidrogel termosensitif. Polimer mempengaruhi kinetika pelepasan obat, efisiensi pemuatan obat, profil pelepasan, dan potensi terapeutik keseluruhan dari sistem penghantaran. Oleh karena itu, kemampuan multifungsi sistem termosensitif hidrogel menghadirkan strategi yang menjanjikan untuk penghantaran obat yang canggih dan efektif dalam berbagai aplikasi terapeutik.

**Kata kunci:** Kanker Payudara; Penghantaran Obat; Termosensitif Hidrogel

## **PENDAHULUAN**

Di seluruh dunia, kanker payudara menjadi salah satu penyebab utama kematian dan morbiditas wanita. Situasi ini juga telah meningkat di negara-negara berkembang, termasuk Indonesia (Icanervilia *et al.*, 2023). Dalam pengobatan konvensional kanker payudara terdapat beberapa permasalahan, seperti penyerapan obat yang sering terjadi di luar sel target, dikarenakan adanya masalah pada sistem penghantaran obat menuju sel kanker (Lu *et al.*, 2022). Hal ini dapat menyebabkan efek samping yang berbahaya dan dapat mengurangi efektivitas pengobatan. Untuk mengatasi permasalahan tersebut, para peneliti sedang mengeksplorasi sistem penghantaran obat tertarget sehingga dapat secara khusus menargetkan sel kanker untuk mengoptimalkan efektifitas terapetik dan meminimalkan kerusakan pada sel-sel lainnya (Saeednia *et al.*, 2019).

Sistem penghantaran obat memainkan peran penting dalam mengoptimalkan efektivitas kemoterapi dan meminimalkan risiko efek samping yang berbahaya. Salah satu solusi potensial yang sedang dipelajari adalah pengembangan sistem penghantaran obat menggunakan termosensitif hidrogel (Wu, 2022). Termosensitif hidrogel merupakan jenis bahan yang dapat berubah bentuk dari hasil reaksi terhadap suhu tubuh, menjadikannya ideal untuk aplikasi penghantaran obat yang ditargetkan dalam pengobatan kanker (Fan, 2022). Termosensitif hidrogel dapat melepaskan obat ketika mencapai target yang dituju. Pendekatan yang ditargetkan ini dapat meningkatkan efektivitas kemoterapi dan mengurangi efek samping. Secara keseluruhan, sistem penghantaran obat yang ditargetkan ini menjanjikan revolusioner pada pengobatan kanker payudara. (Ruan *et al.*, 2019)

Polimer termosensitif merupakan salah satu polimer pintar yang membuka peluang pengembangan jenis sediaan baru di dunia kefarmasian. Polimer ini memiliki sifat sensitif terhadap perubahan suhu lingkungannya sehingga dapat mengalami transisi sol-gel pada suhu tertentu. Umumnya suhu gelasi sangat bergantung pada proporsi dan jenis polimer serta aditif yang digunakan. (Kolawole, Lau and Khutoryanskiy, 2019) Polimer dirancang untuk menyeimbangkan kemampuan injeksi dengan durasi panjang, menawarkan pelepasan obat yang berkelanjutan dan peningkatan biokompatibilitas. (Koland *et al.*, 2022; Gou *et al.*, 2023)

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi polimer sebagai basis termosensitif hidrogel dalam sistem penghantaran obat pada terapi kanker payudara. Dilihat dari Karakteristik sifat fisik dan profil pelepasan obat dari sediaan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru dalam pengembangan terapi kanker payudara yang lebih efektif dan aman.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan dengan metode tinjauan scoping review dan pedoman PRISMA.

### **Kriteria Artikel**

Penelitian ini mengkaji studi berdasarkan kriteria berikut i) publikasi dalam jurnal berbahasa Inggris; ii) artikel terkait hidrogel termosensitif sebagai sistem penghantaran obat untuk terapi kanker payudara; iii) hanya artikel asli yang telah melalui proses peer-review, sehingga editorial, prosiding, komunikasi, paper, dan review tidak disertakan; dan iv) seluruh makalah berdasarkan formulasi, karakter sifat fisik termosensitif hidrogel, dan aktivitas antikanker.

**Sumber Data**

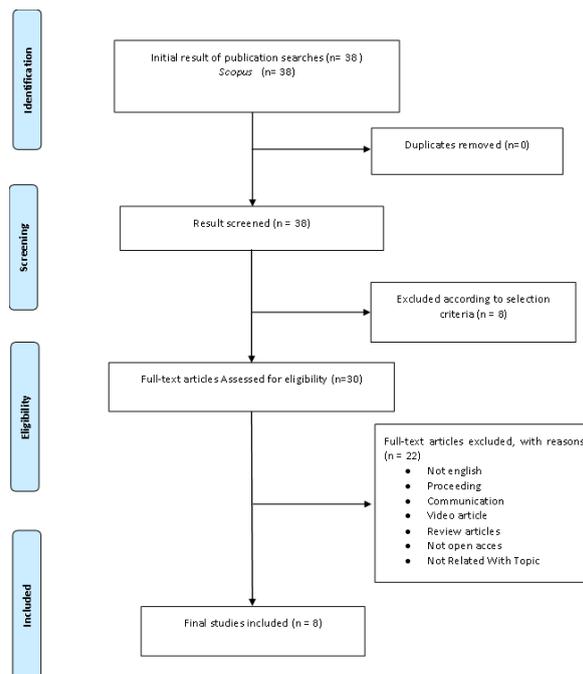
Mesin pencari yang digunakan untuk mengidentifikasi studi adalah Scopus pada perangkat lunak Harzing’s Publish or Perish 8. Digunakannya database scopus dikarenakan telah terjamin akan jurnal ilmiah yang di terdapat pada database tersebut bereputasi tinggi sehingga kualitas atikel tetap terjaga. Pencarian studi dilakukan dengan menggunakan kata kunci : (“Thermosensitive” OR “Thermogels” AND “Hydrogels” AND “Breast Cancer” AND “Treatment” OR “Therapeutic” OR “Therapy”). Penelusuran hanya terbatas pada laporan yang dilakukan pada tahun 2019–2024. Tidak ada meta-analisis yang dilakukan karena heterogenitas penelitian.

**Analisis Data**

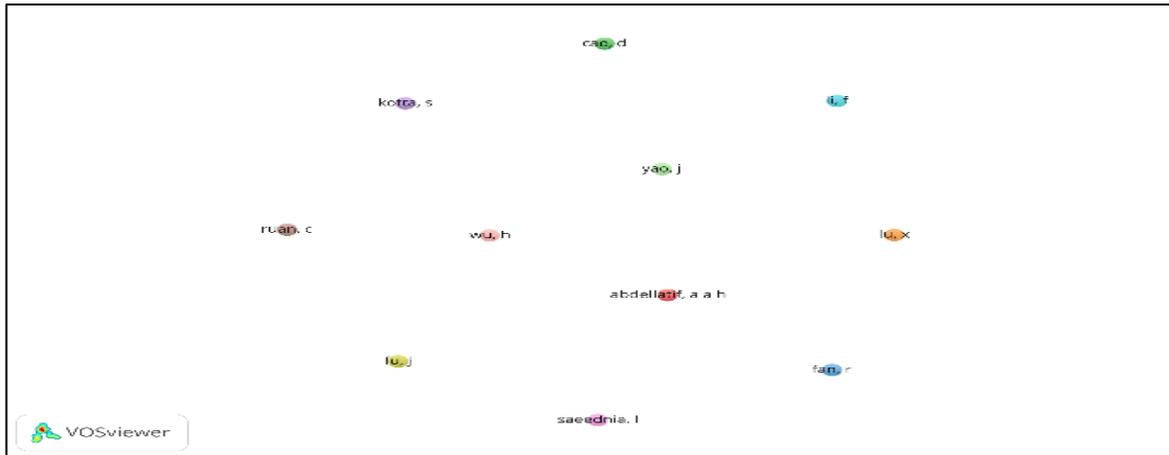
Proses pemilihan dan analisis artikel diilustrasikan pada **Gambar 1**. Sebelum meninjau jurnal, beberapa kategori untuk ekstraksi data telah ditentukan. Jurnal dibagi menjadi beberapa jenis berdasarkan: i) Data umum yang dikumpulkan dari referensi yang diambil; ii) bahan yang digunakan sebagai basis termosensitif hidrogel iii) zat aktif yang digunakan dalam penerapan terapi antikanker payudara/anti kanker iv) Hasil dari penelitian yang meliputi : karakterisasi sifat fisik sebagai sediaan termosensitif hidrogel dan aktivitasnya sebagai kanker. Selanjutnya artikel terpilih di analisis menggunakan perangkat lunak *VOS Viewer* untuk melihat keterkaitan antar peneliti.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

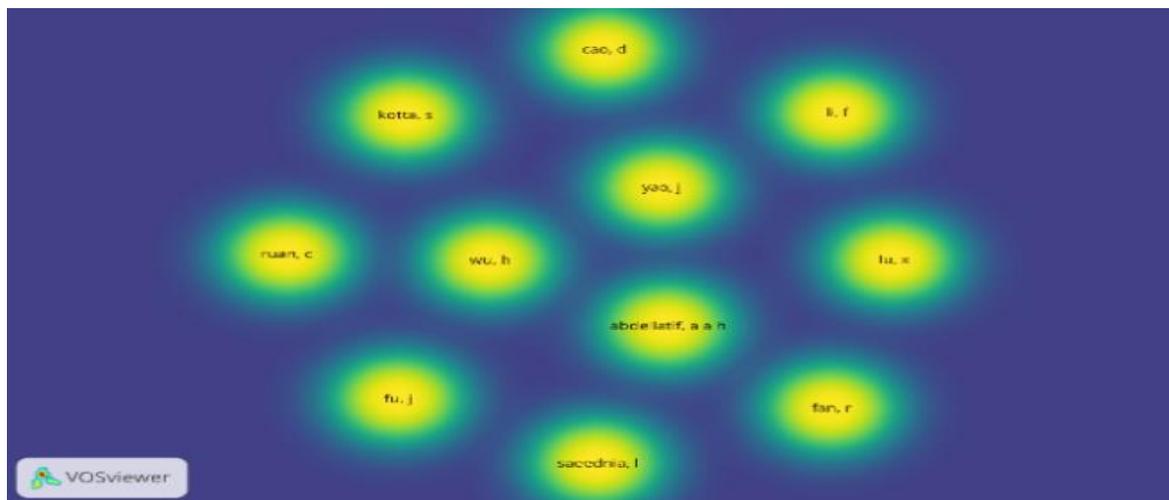
Dalam kajian sistematik review ini diawali dengan proses identifikasi, screening artikel yang diperoleh dari beberapa sumber, yaitu : *scopus* yang diambil pada tahun 2019-2024. Tujuan pencarian artikel ini diharapkan mendapatkan artikel yang eligible terkait topik sistem penghantaran obat pada sediaan termosensitif hidrogel. Berdasarkan data pencarian artikel diperoleh artikel sebanyak 38 artikel yang sesuai denga topik. Proses analisis data menggunakan metode diagram PRISMA dengan kriteria kelayakan seperti tampak pada **Gambar 1**.



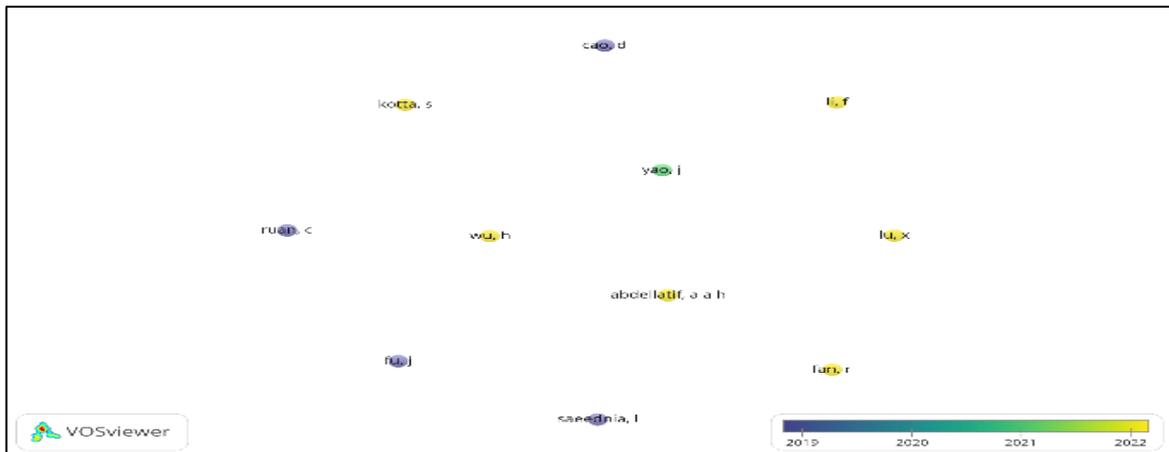
**Gambar 1.** Diagram alur PRISMA menunjukkan pencarian data, kriteria eksklusi, kriteria kelayakan dan pencantuman artikel. Pencarian dibatasi pada tahun 2019-2024



(a)



(b)



(c)

**Gambar 2.** (a) VOSviewer Network Visualization, (b) VOSviewer Density Visualization, (c) VOSviewer Overlay Visualization

Literatur yang telah diperoleh dilakukan proses identifikasi terkait kajian sifat fisik sediaan termosensitif hidrogel dan profil pelepasan, dimana hasil kajiannya dapat dilihat pada **Tabel I**.

**Tabel I.** Hasil Kajian Literatur

Referensi	Tahun	Polimer Yang Digunakan	Obat Antikanker	Suhu dan Waktu Pembentukan Gel	Profil Pelepasan Obat	Kesimpulan
(Cao, 2019)	2019	PLGA-PEG-PLGA dan kopolimer poli (D, L-laktida-koglikolida)	Liposomal Doxorubicin	25-47° C	Dox-gel: 66% dilepaskan dalam 12 jam. Dox-lip-gel: 66% dilepaskan selama 11 hari.	Dox-lip-gel yang dikembangkan menunjukkan pelepasan obat yang berkepanjangan dan peningkatan kemanjuran antikanker. Kardi toksisitas yang lebih rendah diamati dengan Dox-LIP-gel dalam pemeriksaan antitumor <i>in vivo</i>
(Saeednia <i>et al.</i> , 2019)	2019	Chitosan (CH) b-gliserofosfat (B-gp)	Methotrexate dan CNT	37 ° C dalam beberapa menit	Hidrogel tanpa CNT melepaskan 24,7% obat dalam 4 jam pertama. Hidrogel dengan 0,1% dan 0,5% CNT mengurangi rilis MTX masing-masing menjadi 12,9% dan 10,7% dalam jangka waktu yang sama.	Hidrogel hibrida CH-CNT meningkatkan penghantaran MTX untuk terapi kanker dada. Inklusi CNT meningkatkan sifat hidrogel dan pelepasan obat terkontrol.
(Abdellatif, 2022)	2022	Chitosan dan Pluronic F127	5-Fluorouracil (5-FU)	Suhu = 29°C	Hidrogel menunjukkan pelepasan 5-Fluorouracil yang diperpanjang dan terkontrol selama 30 hari, kinetik orde nol. Sistem ini dapat membunuh sel tumor dalam waktu 72 jam tergantung pada konsentrasi dan masa inkubasi.	Sistem hidrogel yang dimuat 5-FU secara efektif menghambat pertumbuhan tumor dan mengurangi ukuran. Pendekatan yang menjanjikan untuk pelepasan berkelanjutan obat antikanker dengan efek samping minimal.
(Li, 2022)	2022	PLGA-PEG-PLGA	Combretastatin A4 disodium fosfat (CA4P) Epirubisin (EPI)	37 ° C	Obat yang dilepaskan: 20% dalam 24 jam pertama. Fase pelepasan kedua obat dapat diperpanjang hingga 150 jam, menunjukkan profil pelepasan obat yang berkelanjutan.	VegEL menghambat proliferasi sel kanker dan meningkatkan kelangsungan hidup pada model tikus. VegEL secara efektif menghambat angiogenesis tumor dan metastasis pada tikus. VegEL menginduksi respon imun antitumor yang kuat dengan meredakan pengawasan imun.

(Kotta, 2022)	2022	Poloxamer 407	Resveratrol	37 ° C 6 jam	Pelepasan resveratrol dari hidrogel nanoemulsi: 80% dalam waktu 6 jam.	Desain komposit pusat yang dioptimalkan nanoemulsi resveratrol untuk meningkatkan stabilitas dan pelepasan. Hidrogel yang dimuat nanoemulsi resveratrol secara efektif menekan sel kanker dada MCF-7
(Fan, 2022)	2022	poloxamer 407, poloxamer 188, dan eksipien bioperekat karbomer 974P.	Nanokristal paclitaxel	33.1 ° C dalam beberapa menit	93,07% PTX dilepaskan dalam 6 jam dari hidrogel.	PTX-NCS-Gel mencegah kekambuhan tumor dan metastasis paru-paru secara efektif. Ini adalah sistem pemberian obat lokal yang menjanjikan setelah reseksi tumor dada.
(Wu, 2022)	2022	Kitosan, PLGA-PEG-PLGA, dan peptida penetrasi sel (R6F3)	Kombinasi Doxorubicin dan Ginsenoside Rg3	37 ° C 1 jam	Profil pelepasan obat menunjukkan pelepasan burst awal DOX, dengan lebih dari 80% DOX dilepaskan dalam waktu 6 jam untuk formulasi DOX RG3-PNPS. Sebaliknya, formulasi RG3-PNPS DOXPPP menunjukkan pelepasan DOX yang jauh lebih lambat, dengan hanya 30% dilepaskan selama 12 jam awal, dan pelepasan kontinu diamati hingga 240 jam	RG3-PNPS DOXPPP meningkatkan ketebalan tumor dan mengurangi ekspresi PD-L1. Terapi kombinasi menunjukkan efek anti-kanker yang kuat dan nekrosis tumor
(Lu et al., 2022)	2022	PLGA-PEG-PLGA	Honokiol dan paclitaxel	34 ° C Cepat	Sekitar 39% HK dilepaskan dari HK-NS-gel dalam hari pertama, diikuti oleh proses pelepasan yang stabil selama 10 hari berikutnya, memastikan konsentrasi obat tinggi yang berkelanjutan dalam tumor untuk terapi sinergis. Profil pelepasan ini menguntungkan untuk mempertahankan kadar obat yang efektif dalam tumor	Strategi efisien untuk mengubah <i>cold tumor</i> menjadi <i>hot tumor</i> . Meningkatkan efek kematian sel imunogenik dengan RG3-PNP dan DOX.

Hasil pencarian menggunakan Harzing's Publish And Perish 8 menghasilkan 38 artikel yang berasal dari database *scopus*. Pemilihan *scopus* sebagai sumber database dikarenakan *scopus* telah menjamin akan jurnal/artikel yang disediakan bereputasi tinggi. Untuk menjaga kualitas data yang dipelajari dalam artikel ini, kami menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria eksklusinya adalah artikel non-Inggris, artikel review, prosiding, komunikasi, artikel video, artikel akses terbuka, dan tidak membahas termosensitif hidrogel untuk kanker. Diperoleh 8 artikel dan dirangkum, seperti terlihat pada **Tabel I**.

Pada analisis menggunakan perangkat lunak VOS Viewer menunjukkan tidak ada keterkaitan antar penulis artikel. Hal tersebut menunjukkan artikel yang di analisis tidak mempengaruhi antar satu sama lain.

### Kelebihan penggunaan Termosensitif Hidrogel

Termosensitif hidrogel menawarkan beberapa keunggulan sebagai sistem penghantaran obat dibandingkan dengan perawatan konvensional. Sediaan ini memberikan pelepasan obat yang terkontrol dan berkelanjutan, sehingga dapat mengurangi kebutuhan akan dosis yang sering dan meningkatkan kepatuhan pasien (Abdellatif, 2022; Fan, 2022; Kotta, 2022). Penggunaan termosensitif hidrogel yang diisi

dengan nanopartikel meningkatkan bioavailabilitas dan kemanjuran obat, menjadikannya pilihan yang menjanjikan untuk pengobatan kanker (Cao, 2019; Saeednia *et al.*, 2019). Selain itu, termosensitif hidrogel dapat disesuaikan untuk merespons rangsangan tertentu, memungkinkan penghantaran obat yang tertarget dan meminimalkan efek samping. Namun, tantangan seperti kebutuhan untuk optimalisasi kinetika pelepasan obat dan potensi masalah toksisitas perlu diatasi pada penggunaan termosensitif hidrogel secara luas dalam aplikasi penghantaran obat-obat antikanker yang ditargetkan (Saeednia *et al.*, 2019). Secara keseluruhan, kemampuan multifungsi sistem termosensitif hidrogel menghadirkan strategi yang menjanjikan untuk penghantaran obat yang canggih dan efektif dalam berbagai aplikasi terapeutik.

### **Sistem Penghantaran Obat**

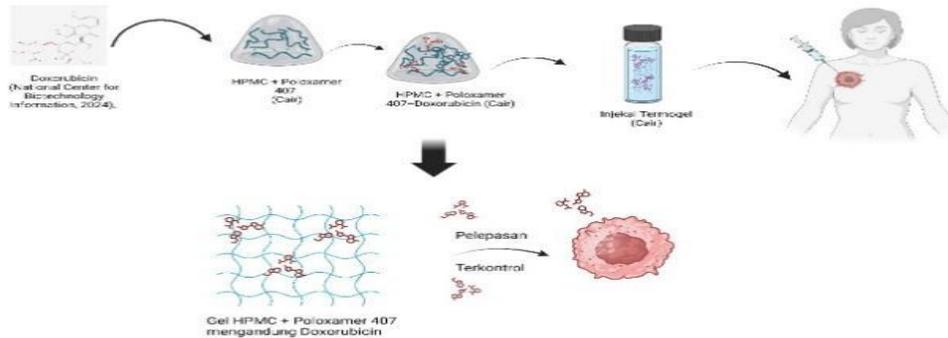
Termosensitif hidrogel telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam sistem penghantaran obat. Studi telah menunjukkan keberhasilan persiapan termosensitif hidrogel yang sarat dengan berbagai obat seperti *paclitaxel nanocrystals (PTX-NCS)*, *resveratrol*, *5-FU*, *Methotrexate (MTX)*, dan *DOX*. Termosensitif hidrogel menunjukkan perubahan yang bergantung pada suhu lingkungan sekitarnya, bertransisi dari bentuk cair ke bentuk semipadat pada suhu tubuh, memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol.

Pelepasan obat dalam sediaan termosensitif hidrogel bervariasi tergantung pada obat spesifik yang dimuat. Penelitian telah menunjukkan bahwa kekuatan mekanik hidrogel memainkan peran penting dalam menentukan tingkat pelepasan obat, dimana gel yang lebih keras melepaskan kemoterapi pada tingkat yang lebih lambat (Tanga, Aucamp and Ramburrun, 2023). Termosensitif hidrogel yang diformulasikan dengan kitosan dan PL F127, menunjukkan tingkat pelepasan awal dengan lonjakan konsentrasi mulai dari 20-60% pada hari pertama, hal ini dapat membahayakan dosis obat yang diberikan. Strategi untuk mengurangi pelepasan dengan lonjakan konsentrasi dengan menggabungkan bagian hidrofobik, agen pengompleks seperti CD, atau merancang hidrogel injeksi dengan sifat pelepasan berkelanjutan (Abdellatif, 2022; Tanga, Aucamp and Ramburrun, 2023). Selain itu, perilaku pelepasan obat dapat disesuaikan dengan memanfaatkan polimer seperti PLGA dalam desain termosensitif hidrogel, sehingga pelepasan obat menjadi 60-100% dalam sebulan (Tanga, Aucamp and Ramburrun, 2023). Selanjutnya, profil pelepasan obat dari formulasi Doxorubicin sediaan gel dan Doxorubicin liposomal dalam sediaan gel menunjukkan kinetika pelepasan yang berbeda, Dox-lip-gel memiliki profil pelepasan yang berkepanjangan tanpa adanya lonjakan konsentrasi yang signifikan, dengan pelepasan sebesar 66% obat selama 11 hari. Secara keseluruhan, kinetika pelepasan obat dari termosensitif hidrogel dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk spesifikasi senyawa obat, komposisi hidrogel, dan adanya komponen tambahan seperti nanopartikel dan liposom. (Cao, 2019)

### **Mekanisme Pelepasan Obat**

Mekanisme pelepasan obat dari hidrogel merupakan aspek penting dalam sistem pengiriman obat. Model matematika yang berbeda seperti orde nol, orde pertama, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas biasanya digunakan untuk menafsirkan proses difusi obat (Kotta, 2022). Perilaku pelepasan dapat melibatkan difusi melalui matriks hidrogel, dan degradasi polimer, yang mempengaruhi laju dan tingkat pengiriman obat (Mahmoudian and Ganji, 2017; Tanga, Aucamp and Ramburrun, 2023). Hidrogel pada awalnya dapat menunjukkan efek pelepasan dengan lonjakan konsentrasi, diikuti oleh profil pelepasan berkelanjutan, dengan laju pelepasan dikendalikan oleh mekanisme difusi melalui matriks hidrogel (Tanga, Aucamp and

Ramburrun, 2023). Mekanisme pelepasan obat doxorubicin dalam sediaan termosensitif hidrogel dengan basis HPMC dan Poloxamer-407 melibatkan pencapaian pelepasan berkelanjutan dan terkontrol, Interaksi antara Poloxamer-407 dan turunan selulosa seperti HPMC mempengaruhi sifat mekanik dan reologi hidrogel, hal tersebut berdampak pada transisi bentuk sol-gel dan sifat reologi sediaan, hal tersebut sangat penting dalam mencapai profil pelepasan obat yang diinginkan (da Silva, Cook and Bruschi, 2020).



**Gambar 2.** Mekanisme Pelepasan Obat *Doxorubicin* Pada Sediaan Termosensitif Hidrogel Basis *Poloxamer-407* dan *HPMC* (License code : VV26YZ5CEL)

### Polimer dalam Termosensitif Hidrogel

Pemilihan polimer memainkan peran penting dalam menentukan efektivitas sistem penghantaran obat pada sediaan termosensitif hidrogel. Polimer yang berbeda seperti carbomer, poloxamer, chitosan, HPMC, dan PLGA-PEG-PLGA telah digunakan dalam membuat termosensitif hidrogel yang sarat dengan berbagai obat seperti resveratrol, nanocrystals paclitaxel, dan DOX. Polimer tersebut mempengaruhi kinetika pelepasan obat, efisiensi pemuatan obat, profil pelepasan in vitro, dan potensi terapeutik keseluruhan dari sistem penghantaran. Pilihan polimer mempengaruhi suhu transisi sol-gel, viskositas, stabilitas, dan mekanisme pelepasan obat, yang pada akhirnya memengaruhi ketersediaan hayati dan kemanjuran obat yang dimuat dalam aplikasi yang ditargetkan (Cao, 2019; Abdellatif, 2022; Fan, 2022; Kotta, 2022; Wu, 2022). (da Silva, Cook and Bruschi, 2020)

### KESIMPULAN

Hidrogel termosensitif menawarkan keunggulan sebagai sistem penghantaran obat dengan pelepasan obat yang terkontrol dan berkelanjutan, serta meningkatkan kepatuhan pasien. Penggunaan hidrogel termosensitif dengan nanopartikel meningkatkan bioavailabilitas dan kemanjuran obat, terutama untuk pengobatan kanker. Hidrogel ini juga dapat disesuaikan untuk merespons rangsangan tertentu, memungkinkan penghantaran obat yang ditargetkan dan meminimalkan efek samping. Namun, tantangan seperti kebutuhan untuk optimalisasi kinetika pelepasan obat dan potensi masalah toksisitas perlu diatasi. Hidrogel termosensitif telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam sistem penghantaran obat, dengan perubahan yang bergantung pada suhu dalam keadaan fisiknya, memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol. Pemilihan polimer memainkan peran penting dalam menentukan efektivitas sistem penghantaran obat dalam hidrogel termosensitif. Polimer mempengaruhi kinetika pelepasan obat, efisiensi pemuatan obat, profil pelepasan, dan potensi terapeutik keseluruhan dari sistem penghantaran. Oleh karena

itu, kemampuan multifungsi sistem termosensitif hidrogel menghadirkan strategi yang menjanjikan untuk penghantaran obat yang canggih dan efektif dalam berbagai aplikasi terapeutik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdellatif, A. A. H. (2022) 'Smart Injectable Chitosan Hydrogels Loaded with 5-Fluorouracil for the Treatment of Breast Cancer', *Pharmaceutics*, 14(3). doi: 10.3390/pharmaceutics14030661.
- Cao, D. (2019) 'Liposomal Doxorubicin Loaded PLGA-PEG-PLGA Based Thermogel for Sustained Local Drug Delivery for The Treatment of Breast Cancer', *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 47(1), pp. 181–191. doi: 10.1080/21691401.2018.1548470.
- Fan, R. (2022) 'Paclitaxel-Nanocrystals-Loaded Network Thermosensitive Hydrogel for Localised Postsurgical Recurrent of Breast Cancer After Surgical Resection', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 150. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113017.
- Gou, S. *et al.* (2023) 'Injectable Hyaluronan-Based Thermoresponsive Hydrogels for Dermatological Applications', *Pharmaceutics*, 15(6). doi: 10.3390/pharmaceutics15061708.
- Icanervilia, A. V. *et al.* (2023) 'Early Detection of Breast Cancer in Indonesia: Barriers Identified in a Qualitative Study', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 24(8), pp. 2749–2755. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.8.2749.
- Koland, M. *et al.* (2022) 'Thermosensitive In Situ Gels for Joint Disorders: Pharmaceutical Considerations in Intra-Articular Delivery', *Gels*, 8(11). doi: 10.3390/gels8110723.
- Kolawole, O. M., Lau, W. M. and Khutoryanskiy, V. V. (2019) 'Chitosan/ $\beta$ -glycerophosphate In Situ Gelling Mucoadhesive Systems for Intravesical Delivery of Mitomycin-C', *International Journal of Pharmaceutics: X*, 1(November 2018), p. 100007. doi: 10.1016/j.ijpx.2019.100007.
- Kotta, S. (2022) 'Thermosensitive Hydrogels Loaded with Resveratrol Nanoemulsion: Formulation Optimization by Central Composite Design and Evaluation in MCF-7 Human Breast Cancer Cell Lines', *Gels*, 8(7). doi: 10.3390/gels8070450.
- Li, F. (2022) 'Vascular Disruptive Hydrogel Platform for Enhanced Chemotherapy and Anti-Angiogenesis through Alleviation of Immune Surveillance', *Pharmaceutics*, 14(9). doi: 10.3390/pharmaceutics14091809.
- Lu, Xinyue *et al.* (2022) 'Honokiol Nanosuspensions Loaded Thermosensitive Hydrogels as The Local Delivery System in Combination with Systemic Paclitaxel for Synergistic Therapy of Breast Cancer', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 175(May). doi: 10.1016/j.ejps.2022.106212.
- Mahmoudian, M. and Ganji, F. (2017) 'Vancomycin-Loaded HPMC Microparticles Embedded Within Injectable Thermosensitive Chitosan Hydrogels', *Progress in Biomaterials*, 6(1–2), pp. 49–56. doi: 10.1007/s40204-017-0066-x.
- Ruan, C. *et al.* (2019) 'NIR-II Light-Modulated Thermosensitive Hydrogel for Light-Triggered Cisplatin Release and Repeatable Chemo-Photothermal Therapy', *Chemical Science*, 10(17), pp. 4699–4706. doi: 10.1039/c9sc00375d.
- Saeednia, L. *et al.* (2019) 'Sustained Releasing of Methotrexate from Injectable and Thermosensitive Chitosan-Carbon Nanotube Hybrid Hydrogels Effectively Controls Tumor Cell Growth', *ACS Omega*, 4(2), pp. 4040–4048. doi: 10.1021/acsomega.8b03212.
- da Silva, J. B., Cook, M. T. and Bruschi, M. L. (2020) 'Thermoresponsive Systems Composed of Poloxamer 407 and HPMC or Na CMC: Mechanical, Rheological and Sol-Gel Transition Analysis', *Carbohydrate Polymers*, 240(March), p. 116268. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116268.
- Tanga, S., Aucamp, M. and Ramburrun, P. (2023) 'Injectable Thermoresponsive Hydrogels for Cancer Therapy: Challenges and Prospects', *Gels*, 9(5), pp. 1–19. doi: 10.3390/gels9050418.
- Wu, H. (2022) 'Ginsenoside Rg3 Nanoparticles with Permeation Enhancing Based Chitosan Derivatives were Encapsulated with Doxorubicin by Thermosensitive Hydrogel and Anti-Cancer Evaluation of Peritumoral Hydrogel Injection Combined with PD-L1 Antibody', *Biomaterials Research*, 26(1). doi: 10.1186/s40824-022-00329-8.