

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang memiliki efek yang menguntungkan bagi kesehatan dan nutrisi manusia. Sumber probiotik banyak ditemukan dari sumber alam yaitu buah dan sayur seperti jeruk, delima, nanas, *cranberry*, kedelai, kubis, wortel, dan tomat. (Galvano *et al.*, 2015). Jika diberikan dalam jumlah yang cukup, mikroorganisme hidup tersebut akan memberi manfaat bagi *host*-nya. Manfaat probiotik mendukung kesehatan saluran reproduksi, rongga mulut, paru-paru, kulit dan usus (Cremon *et al.*, 2018). Probiotik dapat bekerja sebagai penunjang respon imun dan melindungi saluran napas dari patogen (Mortaz *et al.*, 2013). Infeksi pada paru-paru umumnya sulit diobati karena mikroba berada di bagian dalam saluran napas, dimana hanya sebagian kecil obat yang dapat masuk melalui rute oral atau parenteral. Dosis obat tersebut perlu dinaikkan untuk mempertahankan konsentrasi hambat minimum obat sehingga dapat menyebabkan efek samping yang berat. Rute inhalasi menghasilkan efektifitas yang lebih baik dengan paparan obat sistemik yang minimal (Zhou *et al.*, 2015).

Namun sebagian besar probiotik menunjukkan kestabilan yang lemah saat proses produksi. Faktor yang memengaruhi antara lain sifat sensitif probiotik terhadap kondisi lingkungan, pH, suhu, air, dan kandungan oksigen sehingga memengaruhi ketahanan dan viabilitas *strain* bakteri. Selain itu, aktivitas metabolisme probiotik juga perlu dipertahankan selama penyimpanan (Gueimonde and Sanchez, 2012). Produk probiotik dapat bermanfaat bila memiliki konsentrasi sel yang viabel setidaknya 10^6 CFU/g (Sornplang and Piyadeatsoontorn, 2016).

Untuk mengatasi ketidakstabilan probiotik, diperlukan sistem penghantaran yang dapat menjaga viabilitas probiotik, salah satunya adalah mikrosfer (Das *et al.*, 2014). Mikrosfer merupakan sistem matriks dimana bahan aktif terdispersi homogen, baik terlarut maupun tersuspensi homogen, dengan ukuran partikel mulai dari 1-1000 μm (Kadam and Survana, 2015). Mikrosfer akan efektif sebagai penghantaran obat, apabila karakteristik mikrosfer sesuai untuk tujuan target terapi. Karakteristik mikrosfer dipengaruhi oleh jenis dan konsentrasi matriks (Purwanti *et al.*, 2019). Polimer dari mikrosfer yang digunakan harus bersifat biokompatibel, biodegradabel, dan mampu mengantarkan obat dalam konsentrasi terapeutik serta mampu melepaskan obat pada target terapi (Prat and Lacoma, 2016). Polimer yang bersifat biodegradabel biasanya berasal dari polimer alam seperti alginat, gelatin, karagenan, kitosan, dan pati (Das *et al.*, 2014). Alginat sering digunakan dalam proses mikroenkapsulasi probiotik (Rathore *et al.*, 2013). Menurut penelitian, alginat dapat mempertahankan viabilitas probiotik hingga 97,89% (Sumanti *et al.*, 2017). Hal ini dikarenakan alginat memiliki kapasitas yang baik dalam menjebak probiotik saat membentuk gel (Santos *et al.*, 2010). Selain itu, matriks alginat sesuai untuk dipakai sebagai sistem penghantaran inhalasi, karena dapat mengembang dalam suasana pH tinggi (basa). Hal ini sesuai dengan target paru yang terinfeksi, yaitu memiliki rentang pH 7,0-7,7 (Ngamtrakulpanit *et al.*, 2010; Chuang *et al.*, 2017).

Alginat dapat membentuk gel ionik melalui reaksi silang dengan kationik atau membentuk gel asam yang dibentuk melalui presipitasi asam. Polimer alginat bersifat anionik sehingga mampu mengalami reaksi sambung silang dengan agen penyambung silang yang bersifat kation, terutama spesifik berikatan dengan kation divalen. Pemakaian berbagai kation divalen seperti Pb^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , dan Sr^{2+} sebagai agen penyambung silang terbatas karena bersifat toksik. Sedangkan ion kalsium (Ca^{2+}) tidak

toksik dan banyak dipakai sebagai agen sambung silang dengan alginat. Alginat terdiri dari monomer guluronat dan manuronat, dimana gugus karboksil (COO^-) dari monomer L-guluronat memiliki peran penting untuk berikatan dengan ion kalsium (Ca^{2+}) menghasilkan struktur berbentuk *egg-box* sehingga dapat menjebak bahan aktif di dalamnya dan bahan aktif dapat dilepaskan secara terkontrol (Ahmed, 2019).

Proses mikroenkapsulasi sel mikroba perlu kondisi yang relatif sederhana untuk menjaga viabilitas sel yang tinggi. Mikrosfer juga harus memiliki stabilitas mekanik yang baik sehingga dapat mendukung pertumbuhan sel mikroba dalam jangka panjang (Rathore *et al.*, 2013). Oleh karena itu, perlu adanya teknik yang dapat melindungi viabilitas probiotik. Matriks alginat akan membentuk struktur *egg-box* melalui prinsip gelas ionotropik. Prinsip gelas ionotropik terdiri dari gelas ionotropik eksternal (ekstrusi) dan internal (emulsifikasi). Pada metode ekstrusi, larutan agen sambung silang diposisikan secara eksternal atau sebagai penampung dari tetesan campuran alginat dan probiotik. Sedangkan pada metode internal, larutan agen sambung silang dicampurkan ke dalam larutan polimer dalam bentuk tidak aktif (Ahirrao *et al.*, 2013). Teknik ekstrusi sederhana semakin berkembang dengan berbagai macam cara penyemprotan ke dalam larutan agen sambung silang antara lain *coaxial air flow*, elektrostatik, vibrasi, *jet cutter*, dan atomisasi (Verica *et al.*, 2013). Metode ekstrusi menghasilkan karakteristik morfologi permukaan mikrosfer yang lebih tipis dan lebih halus, kekuatan matriks yang lebih besar, serta lebih kaku dan memiliki permeabilitas yang tinggi daripada hasil mikrosfer dengan metode emulsifikasi (Ahirrao *et al.*, 2013).

Karakteristik mikrosfer sebagai sistem penghantaran probiotik ke target paru-paru perlu dievaluasi agar didapatkan probiotik yang stabil dan efektif sampai tujuan. Pada umumnya, evaluasi sistem inhalasi meliputi uji *in vitro* dan *in vivo*. Evaluasi *in vitro* antara lain morfologi partikel, ukuran partikel,

pengukuran zeta potensial, kadar air, dan evaluasi kinerja aerosol. Sedangkan evaluasi *in vivo* seperti uji sistem administrasi, uji deposisi bahan aktif, dan farmakokinetik perlu dilakukan (Shaji and Shaikh, 2016). Evaluasi fisikokimia mikrosfer juga diperlukan untuk mengukur ada tidaknya degradasi polimer menggunakan instrumen spektroskopi FT-IR sebagai sistem penghantaran dan efektifitas pengebakan bahan aktif (Meghna *et al.*, 2017).

Menurut penelitian, karakteristik mikrosfer yang sesuai untuk target obat ke paru-paru manusia adalah dengan rentang ukuran partikel 1-5 μm (Zhao, 2017). Partikel yang berukuran $< 5 \mu\text{m}$ memiliki kemungkinan deposisi terbesar di paru-paru dan zeta potensial dengan nilai yang tinggi akan menghasilkan stabilitas sistem yang baik karena tidak terjadi agregasi (Shaji and Shaikh, 2016). Bentuk yang sferis dan permukaan yang halus diinginkan karena akan menghasilkan sifat alir yang baik dimana sifat tersebut sangat membantu dalam menghantarkan obat ke paru-paru (Garg *et al.*, 2015). Selain itu, kadar air (*moisture content*) mikrosfer perlu diperhatikan agar bahan aktif tetap stabil. Kadar air yang baik untuk mikrosfer adalah $< 10\%$ (Hariyadi *et al.*, 2019). Namun kandungan lengas untuk mikrosfer probiotik yang dipersyaratkan tidak lebih dari 4% untuk menghasilkan kestabilan viabilitas dalam penyimpanan (Teanpaisan *et al.*, 2012).

Karakteristik lainnya yang penting diperhatikan adalah viabilitas probiotik. Viabilitas probiotik dalam mikrosfer alginat dapat mencapai jumlah hingga 97,89% (Sumanti *et al.*, 2017). Keberhasilan proses enkapsulasi mikrosfer dapat mencapai 74% dengan konsentrasi matriks alginat 2% (Hariyadi *et al.*, 2019; Raghu and Pennathur, 2018). Sistem mikrosfer memiliki keuntungan dalam profil perilsan obat, karena dapat melepaskan bahan aktif secara terkontrol sehingga dapat mengurangi frekuensi dosis (El-Sherbiny *et al.*, 2015). Bahan aktif dapat dilepaskan jika

mikrosfer alginat dapat mengembang, khususnya mengembang pada permukaan mukosa paru-paru manusia, sehingga perlu diperhatikan pula kemampuan matriks mengembang (Chuang *et al.*, 2017). Hasil pelepasan dan pengebakan obat dipengaruhi oleh jenis polimer, konsentrasi, viskositas, hidrofilisitas, rasio polimer, kecepatan pengadukan, dan konsentrasi agen *crosslinking* (Subedi, 2016).

Berdasarkan uraian di atas, perlu dilakukan penelitian melalui *review* artikel untuk mendapatkan metode pembuatan mikrosfer probiotik yang sesuai untuk penghantaran probiotik ke paru-paru yang dapat dilihat dari evaluasi karakteristik mikrosfer.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah metode gelasi ionik yang tepat untuk pembuatan mikrosfer probiotik dengan matriks natrium alginat yang dapat menghasilkan karakteristik mikrosfer optimal untuk tujuan penggunaan inhalasi?

1.3 Tujuan Penulisan

Tujuan penulisan *review* artikel ini adalah untuk mendapatkan metode yang sesuai untuk membuat mikrosfer probiotik dengan matriks natrium alginat yang efektif dan stabil untuk sistem inhalasi.

1.4 Manfaat Penulisan

Diharapkan hasil penulisan *review* artikel ini dapat digunakan sebagai salah satu pertimbangan untuk melakukan pembuatan mikrosfer sebagai sistem penghantaran probiotik dengan matriks natrium alginat untuk rute inhalasi yang dapat berfungsi sebagai komplemen obat.