

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Peptida dan obat protein umumnya diberikan secara parenteral karena adanya degradasi oleh enzim saluran cerna (Lubben *et al.*, 2001). Namun sistem penghantaran parenteral memiliki kekurangan seperti ketidaknyamanan pasien, diperlukannya tenaga khusus dan biaya yang tinggi. Sistem penghantaran oral adalah salah satu alternatif dari rute pemberian obat yang non-invasif, dimana dapat menghindari rasa sakit dan tidak nyaman ketika pemberian (Rieux *et al.*, 2006) serta mudah apabila diperlukan pemberian berulang (Chen *et al.*, 1998).

Peyer's patches (PP) adalah target utama dari sistem penghantaran oral, di mana letaknya ada di usus halus. *Peyer's patches* merupakan tempat untuk transport dari patogen-patogen menuju jaringan limfoid. Fungsi ini dilaksanakan oleh M-cells (Lubben *et al.*, 2001). M-cells ini berada di antara sel epitel, membawa antigen dan mikropartikel yang berukuran kurang dari 10 μm (Eldridge *et al.*, 1990).

Mikrosfer atau mikropartikel adalah serbuk yang bebas mengalir, mengandung polimer yang *biodegradable* dan idealnya mempunyai ukuran partikel kurang dari 200 μm (Alagusundaram *et al.*, 2009). Beberapa polimer yang sering digunakan dalam pembuatan mikropartikel antara lain *poly(α -hydroxy-carboxylic acids)* (PHCA) (Benoit *et al.*, 1999), gelatin (Y. Lan *et al.*, 2014), alginat (Rastogi *et al.*, 2006) dan chitosan (Lubben *et al.*, 2001). Dengan memasukkan vaksin ke dalam sistem penghantaran obat mikropartikel, vaksin terlindungi dari degradasi pada perjalanannya menuju

jaringan mukosa dan secara efisien ditargetkan dan diambil oleh M-cells (Allaoui-Attarki *et al.*, 1998).

Polimer yang dipilih pada pembuatan sistem penghantaran mikrosfer ini adalah natrium alginat. Na alginat adalah polimer alam yang non toksik, biokompatibilitas dan relatif murah (Draget and Taylor, 2011).

Alginat membentuk struktur tiga dimensi ketika direaksikan dengan ion multivalen. Kation divalen seperti kalsium, barium dan stronsium mengikat antara kumpulan rantai G dari alginat, membentuk jembatan antar rantai yang menyebabkan *gelling* pada larutan alginat (Ainhoa *et al.*, 2008). Ca^{2+} merupakan salah satu pilihan terbaik sebagai agen sambung silang dengan alginat (Jinchen dan Huaping, 2013). Ca^{2+} lebih mengikat gugus asam poliguluronat (G) dari alginat dalam bentuk planar dua dimensi, menghasilkan struktur yang biasa disebut *egg-box* (Gulati *et al.*, 2011).

Ada beberapa metode dalam pembuatan mikrosfer antara lain *emulsion cross-linking*, *coarseviation*, *spray-drying*, *ionic gelation*, *reverse micellar method* dan *sieving method* (Agnihotri *et al.*, 2004). Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan formulasi alginat mikrosfer sebagai pembawa model vaksin antigen ovalbumin dengan penyambung silang CaCl_2 dengan metode enkapsulasi *ionic gelation* teknik aerosolisasi untuk penggunaan oral. Pembuatan mikrosfer ovalbumin-alginat dengan metode gelasi ionotropik teknik aerosolisasi memiliki keuntungan bentuk yang sferis, hampir halus dengan ukuran partikel yang kecil ($<30 \mu\text{m}$) yang memenuhi persyaratan ukuran partikel untuk sistem penghantaran oral, efisiensi penjejakan tinggi serta pelepasan yang lambat (Hariyadi *et al.*, 2014).

Untuk meningkatkan stabilitas mikrosfer selama penyimpanan, pencegahan terhadap kelembaban adalah hal yang penting (Musumeci *et al.*, 2006). *Freeze-drying*, dikenal juga dengan lyofilisasi, merupakan proses pengeringan beku dengan cara sublimasi dan desorpsi pada kondisi vakum. Pada proses ini menghasilkan tekanan yang bervariasi selama proses *freezing* dan *drying* (Abdelwahed *et al.*, 2006).

Beberapa mikrosfer ovalbumin-alginat perlu penambahan lyoprotektan selama proses lyofilisasi untuk meningkatkan stabilitasnya. Lyoprotektan maltodekstrin sudah digunakan untuk meningkatkan stabilitas fisik mikrosfer (Nirmala, 2014). Penambahan lyoprotektan maltodektrin pada penelitian sebelumnya didapatkan bentuk mikrosfer yang berukuran lebih kecil dibandingkan dengan formula tanpa lyoprotektan yaitu $<6 \mu\text{m}$, bentuk yang sferis dan permukaan yang halus (Nirmala, 2014).

Untuk menentukan *uptake* dan distribusi mikropartikel di dalam saluran cerna serta target organ, histologi merupakan salah satu pendekatan kualitatif yang dapat memberikan bukti secara langsung keberadaan dan lokasi dari partikel pada jaringan. *Fluorescent microscopy* telah digunakan secara luas untuk melihat *uptake* partikel pada saluran cerna. Teknik *fluorescence microscopy* telah digunakan sejak lama karena merupakan metode yang sensitif dan menghasilkan gambar dengan resolusi yang tinggi untuk mendeteksi keberadaan dan distribusi dari suatu antigen pada jaringan (Mullins, 1999). Metode ini digunakan untuk melihat *uptake* dari biodegradable mikrosfer dengan antigen ovalbumin pada Peyer's Patches (Tabata *et al.*, 1996).

Oleh karena itu, untuk menentukan adanya *uptake* mikrosfer ovalbumin-alginat dan mikrosfer ovalbumin-alginat dengan lyoprotektan

maltodekstrin diperlukan uji secara *in vivo* pada usus mencit dengan menggunakan metode *Fluorescence Microscopy*.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah mikrosfer ovalbumin-alginat dan mikrosfer ovalbumin-alginat dengan lyoprotektan maltodekstrin dapat menghantarkan ovalbumin pada Peyer's Patches?

1.3. Tujuan Penelitian

Menentukan kedalaman dari *uptake* mikrosfer ovalbumin-alginat dan mikrosfer ovalbumin-alginat dengan lyoprotektan maltodekstrin pada *Peyer's Patches*.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan menghasilkan sistem penghantaran vaksin oral mikrosfer ovalbumin-alginat yang dapat menghantarkan vaksin pada sel target sehingga dapat dimanfaatkan sebagai salah satu alternatif untuk penghantaran vaksin oral.