

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sistem penghantaran obat didefinisikan sebagai sebuah formulasi obat atau sebuah media yang dapat menghasilkan efek terapi dari suatu senyawa ke dalam tubuh dan dapat meningkatkan *efficacy* dan keamanan dengan mengendalikan laju, waktu, dan tempat pelepasan obat di dalam tubuh (Jain, 2008). Sistem penghantaran obat tersebut bermanfaat untuk meminimalkan degradasi dan kehilangan obat pada jaringan non target, mencegah efek samping yang berbahaya, meningkatkan bioavailabilitas obat, menghantarkan zat aktif dalam bentuk sediaan terapi, menjamin zat aktif sampai pada *receptor site* sesuai persyaratan terapi (Kaparissides *et al.*, 2005).

Salah satu metode pengembangan sistem penghantaran obat adalah mikroenkapsulasi. Mikroenkapsulasi didefinisikan sebagai suatu proses penjebakan secara langsung terhadap zat aktif dalam bentuk partikel halus dari zat padat, tetesan cairan, dan bentuk terdispersi (Ismarani *et al.*, 2011). Hasil dari proses mikroenkapsulasi berupa mikropartikel. Mikropartikel didefinisikan sebagai partikel padat berbentuk sferis dengan ukuran 1-1000 μm , terbuat dari polimer, lilin, atau bahan pelindung lainnya (Sari *et al.*, 2012).

Mekanisme pelepasan obat yang dapat dihasilkan oleh mikropartikel bermacam-macam, di antaranya adalah pelepasan *pulsatile* (Chanana *et al.*, 2013). Profil pelepasan obat secara *pulsatile* yaitu obat akan cepat dilepaskan seluruhnya dalam dosis, waktu, tempat (Rajesh *et al.*, 2012) yang tepat (*complete release*) setelah melalui *lag time* (Reddy *et al.*, 2009).

Salah satu keuntungan sistem *pulsatile* adalah dapat menghantarkan obat menuju *site-specific* misalnya di usus (Vekariya, 2011). Salah satu bahan aktif yang mempunyai *site-specific* di usus adalah probiotik.

Probiotik merupakan organisme hidup yang mampu memberikan efek yang menguntungkan kesehatan *host* apabila dikonsumsi dalam jumlah yang cukup yaitu 10^7 cfu/g (FAO/WHO, 2001) dengan memperbaiki kesetimbangan mikroflora usus pada saat masuk dalam saluran pencernaan (Shitandi *et al.*, 2007; Dommels *et al.*, 2009; Weichselbaum, 2009). Probiotik umumnya dari golongan bakteri asam laktat (BAL), khususnya genus *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* merupakan bagian dari flora normal pada saluran pencernaan manusia (Sujaya *et al.*, 2008). Salah satu contoh bakteri probiotik adalah *Lactobacillus casei*. *Lactobacillus casei* mempunyai efek antimikroba, efek imunomodulator, meningkatkan produksi sitokin dan antibodi (s-Ig) A, imunoglobulin G (Dwyana, 2009). Efek imunomodulator dari *Lactobacillus casei* mampu mengembalikan dan memperbaiki sistem imun yang fungsinya terganggu (Handayani, 2010).

Untuk mendapatkan manfaat imunomodulator tersebut, probiotik harus tetap hidup selama pengolahan dan penyimpanan dan tahan terhadap cairan pencernaan (asam lambung) (Favaro *et al.*, 2011). Semua spesies probiotik yang diuji tanpa enkapsulasi menunjukkan kerugian dalam kelangsungan hidup setelah terpapar suasana asam (pH 2,0) dengan rata-rata penurunan $4,5 \log$ cfu setelah 2 jam dan viabilitas hilang seluruhnya setelah probiotik terpapar asam selama 6 jam (Pranteda *et al.*, 2012). Mikropartikel dapat digunakan untuk menutupi rasa dan bau, pemisahan bahan-bahan yang inkompatibel, melindungi obat dari pengaruh lingkungan (kelembapan, pH, cahaya, panas, maupun oksidasi), menunda penguapan,

meningkatkan sifat alir serta mendapatkan sediaan yang dapat mengendalikan pelepasan misalnya: *sustained release*, *controlled release*, dan *targeted medications* (Burgess and Hickey, 2007). Dengan demikian proses mikroenkapsulasi probiotik bermanfaat untuk melindungi probiotik hingga mencapai *site* terapi di usus dan memberikan efek imunomodulator yang menguntungkan.

Pembuatan mikropartikel dapat dilakukan dengan berbagai cara yaitu tehnik emulsi, ekstruksi, penguapan pelarut, *fluid bed*, *freeze drying*, dan *spray drying* (Martin *et al.*, 2014). Pada pembuatan ini dipilih metode *spray drying*. Keuntungan penggunaan *spray drying* adalah menghasilkan lapisan enkapsulasi dengan ukuran mikro dan seragam yang berisi bakteri probiotik hidup (Triana *et al.*, 2006). Produk akan menjadi kering tanpa menyentuh permukaan logam yang panas, suhu produk akhir rendah walaupun suhu pengering relatif tinggi, waktu pengeringan singkat dan produk akhir berupa bubuk stabil yang memudahkan penanganan, penyimpanan, dan transportasi (Effendi, 2000). Selain itu *spray drying* mempunyai kapasitas yang besar dan merupakan sistem kontinu yang dapat dikontrol secara manual maupun otomatis (Patel *et al.*, 2009).

Pada proses mikroenkapsulasi probiotik, dibutuhkan penambahan matriks yang dapat melindungi probiotik. Matriks yang dapat digunakan antara lain polimer golongan polisakarida (kitosan, alginat, guar gum, pektin, dekstran) (Philip and Philip., 2010), susu skim (Triana *et al.*, 2006), dan Eudragit. Salah satu bahan yang dapat digunakan adalah Eudragit L100. Eudragit L100 merupakan kopolimer anionik dari asam metakrilat dan metil metakrilat, bersifat tidak toksik, tidak mengiritasi (Rowe *et al.*, 2009) dan termasuk dalam polimer sensitif pH (Balamuralidhara *et al.*, 2011). Eudragit L100 mempunyai gugus asam karboksilat, ketika di dalam lambung gugus

asam karboksilat tidak mengalami ionisasi sehingga matriks mampu melindungi probiotik di dalamnya, pada pH basa (>6) pada bagian usus gugus asam karboksilat akan terionisasi dan menyebabkan ion-ion yang bermuatan sama saling tolak menolak sehingga menyebabkan polimer akan mengembang dan merenggang sehingga matriks akan melepaskan obat (Grainge *and* El-Sayed., 2010). Kadar polimer yang meningkat akan memengaruhi peningkatan kerapatan polimer, sehingga laju pelepasan bahan obat menurun, sedangkan dengan kadar polimer yang menurun akan dapat menyebabkan penurunan daya proteksinya (Rastogi *et al.*, 2007) sehingga efektivitas mikropartikel probiotik menurun. Mikropartikel yang ideal mempunyai kriteria yaitu nilai *moisture content* tidak lebih dari 4% (Masters, 1985), idealnya berbentuk sferis dan tidak berpori.

Berdasarkan uraian di atas maka dilakukan penelitian tentang pengaruh kadar matriks Eudragit L100 0,5%, 0,75% dan 1,0% terhadap efektivitas imunomodulator menggunakan uji hemaglutinasi dari probiotik *Lactobacillus casei* dalam bentuk mikropartikel.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh kadar matriks Eudragit L100 0,5%, 0,75% dan 1,0% terhadap efektivitas imunomodulator dari probiotik *Lactobacillus casei* dalam bentuk mikropartikel ?

1.3 Tujuan Penelitian

Membandingkan efektivitas imunomodulator dari probiotik *Lactobacillus casei* dalam bentuk mikropartikel yang dibuat dengan kadar matriks Eudragit L100 0,5%, 0,75% dan 1,0%.

1.4 Manfaat Penelitian

Pada penelitian ini diharapkan diperoleh formula terbaik dari mikropartikel probiotik *Lactobacillus casei* menggunakan matriks Eudragit L100 dengan viabilitas probiotik yang memenuhi persyaratan sehingga secara efektif memiliki khasiat sebagai imunomodulator.

