

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks mempunyai prevalensi yang tinggi pada kaum wanita. Sebesar 569.847 kasus dan 311.365 kematian terjadi pada wanita di dunia akibat kanker serviks, sehingga angka ini menjadikan kanker serviks menempati posisi keempat (GLOBOCAN, 2018). Ditemukan sekitar 200.000 kematian terkait kanker serviks, dan 46.000 diantaranya adalah wanita usia 15-49 tahun yang hidup di negara sedang berkembang (Kemenkes RI, 2018). Indonesia sebagai negara berkembang memiliki angka kejadian kanker serviks tertinggi kedua untuk kategori kanker pada wanita, yaitu sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2019).

Terdapat berbagai faktor resiko dan penyebab yang mengakibatkan terjadinya kanker serviks. Penyebab utama kanker serviks adalah virus HPV (*Human Papilloma Virus*) sub tipe onkogenik terutama sub tipe 16 dan 18 (Kemenkes RI, 2018). Sedangkan untuk faktor resiko terjadinya kanker serviks antara lain adalah aktivitas seksual pada usia muda, berhubungan seksual dengan *multipartner*, merokok, mempunyai anak banyak, sosial ekonomi rendah, pemakaian pil KB, penyakit menular seksual, dan gangguan imunitas (Kemenkes RI, 2018).

Penatalaksanaan untuk terapi kanker serviks ada beberapa macam, yaitu melalui pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan radiokemoterapi (Kemenkes RI, 2018). Namun, kemoterapi dapat menyebabkan berbagai efek samping yang cukup serius (Ambarwati & Wardani, 2013). Banyaknya efek samping tersebut mendorong peneliti untuk menciptakan alternatif terapi, salah satunya adalah terapi alami yang menggunakan bahan aktif dari tumbuhan dalam pengobatan kanker (Greenwell and Rahman, 2015). Salah satu bahan aktif alami yang dapat digunakan untuk pengobatan kanker adalah EGCG.

Epigallocatechin gallate (EGCG) merupakan anti-kanker polifenol yang paling efektif diantara 10 polifenol lain dalam teh hijau (Du *et al.*, 2013). Aktivitas anti kanker EGCG pada terapi kanker serviks adalah dengan anti-proliferasi, anti-metastasis dan pro-apoptosis (Wang *et al.*, 2018). Hasil uji in vitro aktivitas EGCG pada sel kanker serviks manusia (sel HeLa) menunjukkan EGCG dapat menghambat viabilitas sel HeLa, menginduksi apoptosis sel HeLa, serta menurunkan MMP-9 di

sel HeLa (Sharma *et al.*, 2012). Aktivitas EGCG sebagai anti-kanker serviks yang telah dibuktikan dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa EGCG dapat diformulasikan sebagai sediaan namun terdapat beberapa masalah terkait sifat kimia fisika dan stabilitas EGCG.

EGCG mempunyai daya lipofilisitas rendah dan mudah terdegradasi pada suhu tinggi. EGCG mempunyai permeabilitas yang rendah terhadap kulit (Yoshino *et al.*, 2014). Perlu adanya pengembangan formula agar lipofilisitas dan kemampuan untuk berpenetrasi ke dalam membran meningkat, contohnya dengan penambahan Tween 80 dan Span 80 (Rosita *et al.*, 2019). EGCG juga mempunyai bioavailabilitas yang rendah untuk sediaan oral karena dapat terdegradasi oleh metabolisme bakteri pencernaan (Gan *et al.*, 2018). Pada penelitian yang telah dilakukan, konsentrasi EGCG menurun pada suhu 50°C seiring dengan bertambahnya waktu penyimpanan (Rosita *et al.*, 2020). EGCG terdegradasi pada pH 6,8 dan stabil pada pH 4,5 (Bharadwaj & Das, 2018). Vagina sebagai target terapi mempunyai pH 3,5-4,5 sehingga EGCG dapat diformulasikan sebagai sediaan intravaginal untuk terapi kanker serviks.

Salah satu sediaan intravaginal adalah ovula. Ovula mempunyai keuntungan dapat menghindari *First Pass Effects*, menghindari pemecahan obat yang terpengaruh karena adanya degradasi pencernaan dan sesuai untuk obat yang akan diadministrasikan dengan dosis besar (Allen & Ansel, 2014). Bentuk sediaan intravaginal konvensional memiliki waktu tinggal yang singkat (Pereira & Bruschi, 2012).

Sediaan intravaginal yang akan dibuat diharapkan memiliki waktu tinggal yang panjang pada vagina. Salah satu metode yang dipilih untuk membuat sediaan tersebut adalah dengan penambahan polimer mukoadhesif karena dapat meningkatkan kontak senyawa terapeutik dengan mukosa sehingga dapat memperpanjang lama kerja obat (Pereira & Bruschi, 2012). Dengan adanya efek tersebut, maka penambahan polimer mukoadhesif dalam formula dapat menurunkan jumlah pemberian obat per hari sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Caramella *et al.*, 2015).

HPMC dan karageenan merupakan contoh polimer mukoadhesif yang paling sering digunakan (Acarturk, 2009). HPMC mempunyai rentang pH yang lebar, tidak toksik dan tidak menimbulkan iritasi (Rowe *et al.*, 2009). Pada studi pelepasan obat dari tablet vagina yang menggunakan basis polimer HPMC, menunjukkan bahwa obat

dapat dilepas 100% dalam waktu 40 – 150 jam (Pacheco-Quito *et al.*, 2020; Perioli *et al.*, 2011). Karagenan merupakan famili polisakarida pembentuk gel yang diperoleh dari hasil ekstraksi spesies rumput laut merah tertentu (Necas & Bartosikova, 2013). Gel yang terbuat dari κ -karagenan adalah gel karagenan yang paling kuat dan paling kaku (BeMiller, 2018). Ion kalium adalah agen pembentuk gel terbaik untuk κ -karagenan (BeMiller, 2018). κ -karagenan sebagai polimer mukoadhesif dapat melepas 100% Acyclovir dalam 48 jam pada vaginal tablet (Sánchez-Sánchez *et al.*, 2015).

Permeabilitas yang baik merupakan faktor penting agar senyawa obat dapat berpenetrasi dengan baik. EGCG mempunyai nilai logP 1,1 pada pH 4,0 (Rosita *et al.*, 2019). Lipofilisitas optimal untuk penetrasi obat topikal ditunjukkan dengan nilai log P sekitar 2–3 (Benson, 2005). Modifikasi EGCG dengan penambahan kombinasi surfaktan Tween 80 dan Span 80 dengan HLB 6 pada pH $5,0 \pm 0,5$ dapat meningkatkan lipofilisitas dari EGCG sehingga permeabilitasnya juga meningkat karena nilai logP EGCG menjadi 2,1 dan meningkatkan penetrasi ke dalam kulit. EGCG yang telah ditingkatkan koefisien partisinya merupakan EGCG yang termodifikasi (Rosita *et al.*, 2019).

Interaksi yang dapat terjadi antara surfaktan dengan polimer adalah terbentuknya agregat pada konsentrasi surfaktan yang sangat rendah (Diamant & Andelman, 1999). Agregat koloid ini terbentuk secara spontan dan reversibel dalam buffer, diatur oleh karakteristik *Critical Aggregation Concentration* (CAC) (Owen *et al.*, 2012). Interaksi yang dapat terjadi antara polimer dengan surfaktan dapat mempengaruhi viskositas sediaan sehingga mengakibatkan agregasi dan menurunkan efek terapeutik dari bahan aktif (Bao *et al.*, 2008). Karageenan merupakan polimer yang bersifat polielektrolit dan termasuk polimer anionik. (Bambang & Harsojuwono, 2015). Sedangkan HPMC merupakan polimer non-ionik (Bao *et al.*, 2008). Tween 80 dan Span 80 merupakan surfaktan non-ionik (Mohsenipour and Pal, 2016). Sistem yang mengandung polielektrolit dan surfaktan non-ionik mempunyai CAC yang lebih rendah namun sebanding dengan CMC sehingga ada interaksi namun efek interaksi yang ditimbulkan sangat lemah (Diamant & Andelman, 1999). Sehingga kombinasi antara polimer anionik dan non-ionik dengan surfaktan non-ionik tetap memungkinkan timbulnya interaksi (Mohsenipour & Pal, 2016).

Adanya surfaktan dapat meningkatkan nilai *Drug Loading* sehingga obat yang dimuat dalam sediaan jumlahnya lebih banyak (Pujiastuti, 2019). *Drug Loading* berpengaruh pada pelepasan obat, karena formulasi sediaan obat yang mempunyai

Drug Loading semakin tinggi, maka waktu pelepasan juga semakin lama (Shah *et al.*, 2015).

Pelepasan obat dari suatu nanokarier dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu komposisi obat, komposisi polimer, komposisi eksipien serta perbandingan komposisinya, interaksi fisik atau kimia antar komponen dan metode pembuatan (Son *et al.*, 2017). Profil pelepasan suatu obat meliputi mekanisme, kinetika dan laju pelepasan. Mekanisme pelepasan obat pada sistem penghantaran obat berbasis polimer meliputi pelepasan obat dengan difusi terkontrol, pelepasan obat dengan osmotik terkontrol dan pelepasan dengan *swelling* (Son *et al.*, 2017). Untuk menentukan kinetika dan laju pelepasan EGCG pada sediaan ovula berbasis HPMC dan κ -karragenan, dibuat kurva hasil profil pelepasan. Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan senyawa EGCG dengan penambahan surfaktan sebagai EGCG termodifikasi dan senyawa EGCG tanpa modifikasi. Sehingga, dapat diketahui perbandingan pelepasan EGCG yang telah dimodifikasi dengan EGCG tanpa modifikasi pada sediaan ovula berbasis polimer κ -karagenan dan HPMC K100M.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah EGCG yang telah dimodifikasi dapat menurunkan laju pelepasan EGCG pada sediaan ovula berbasis polimer κ -karagenan dan HPMC K100M?

1.3 Tujuan

Membandingkan pelepasan EGCG yang telah dimodifikasi dengan EGCG tanpa modifikasi pada sediaan ovula berbasis polimer κ -karagenan dan HPMC K100M.

1.4 Manfaat Penelitian

Dengan membandingkan pelepasan EGCG yang telah dimodifikasi dengan EGCG tanpa modifikasi pada sediaan ovula berbasis polimer κ -karagenan dan HPMC K100M, dapat menjadi bukti ilmiah pengembangan sediaan ovula sebagai terapi kanker serviks.