

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Quercetin merupakan senyawa flavonoid, dimana termasuk dalam golongan flavonol. Quercetin banyak ditemukan dalam berbagai sayur dan buah, seperti buah beri, ketumbar, apel, dan bawang (Anand, *et al.*, 2016). Seringnya, quercetin dalam tanaman berikatan dengan gula membentuk suatu glikosida, seperti glikosida rutin yang merupakan gabungan antara quercetin dengan rutinose. Quercetin berwarna kuning, larut dalam lemak dan alkohol, tidak larut dalam air sedangkan pada air panas dapat larut sebagian (Baghel, *et al.*, 2012).

Quercetin telah menunjukkan berbagai aktivitas biologi dan efek farmakologi, seperti antikanker, antitumor, mengobati penyakit paru dan kardiovaskular, serta mencegah osteoporosis. Aktivitas antioksidan pada quercetin merupakan aktivitas yang memainkan peran penting dalam mencegah dan mengobati berbagai penyakit tersebut. Aktivitas antioksidan yang kuat dari quercetin ditunjukkan dengan kemampuannya dalam menjaga keseimbangan oksidatif pada tubuh. Telah diketahui bahwa quercetin dapat meningkatkan kapasitas antioksidan tubuh dengan meregulasi glutathione (GSH). Selain itu, quercetin juga dapat menghilangkan *reactive oxygen species* (ROS), dimana ROS merupakan penyebab terjadinya kerusakan oksidatif. Sehingga quercetin dapat mencegah terjadinya kerusakan oksidatif seperti kerusakan saluran pernafasan, lesi kulit akibat radiasi, serta kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh paraquat (Xu, *et al.*, 2019).

Aktivitas antimikroba ditunjukkan dengan efek bakteriostatik dari quercetin pada berbagai macam strain bakteri seperti *Salmonella enterica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescences*, *Campylobacter jejuni*, dan *Escherichia coli*, dimana quercetin lebih efektif pada bakteri gram positif daripada bakteri gram negatif (Wang, *et al.*, 2018). Efek antijamur yang kuat dari quercetin terhadap *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, dan *Aspergillus niger* telah dibuktikan (Abd-Allah, *et al.*, 2015). Quercetin juga menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang baik dan dapat bertahan lama. Berdasarkan studi yang

dilakukan oleh Boots, *et al.* (2008), quercetin diketahui dapat menurunkan produksi enzim inflamasi, seperti *lipoxigenase* (LOX) dan *cyclooxygenase* (COX). Selain itu quercetin juga secara signifikan menurunkan produksi dari IL-8 pada sel Epitel A549 paru (Geraets, *et al.*, 2007).

Pada paru-paru, pemberian quercetin memiliki efek anti-asma, dimana asma merupakan inflamasi kronis yang terjadi pada paru. Pemberian quercetin secara inhalasi mampu menghambat respon asma (histamin, aktifitas PLA₂, dan leukosit) setelah eksposur ovalbumin aerosol pada guinea pig (Moon, *et al.*, 2008). Berdasarkan Fortunato, *et al.* (2012) quercetin akan menghambat pelepasan dari histamin dan mediator inflamasi paru, seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6 dan IL-8 dari sel mast yang terstimulasi oleh IgE, sehingga quercetin memiliki potensi untuk memodulasi fase awal dan fase larut dari asma.

Quercetin memiliki potensi untuk menjadi terapi penyakit pada paru-paru. Namun, quercetin sendiri diketahui memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan bioavailabilitas yang rendah, serta waktu paruh biologis yang pendek sehingga mengurangi efikasi bila digunakan dalam bentuk makanan atau obat (Cai, *et al.*, 2013). Selain itu, pemberian secara oral quercetin 1% selama 11 minggu pada tikus menunjukkan hanya 8% quercetin yang terdistribusi pada paru (Boer, *et al.*, 2005), sehingga tidak mampu mencapai konsentrasi yang tinggi pada paru. Oleh karena itu diperlukan sistem penghantaran yang mampu mengatasi masalah tersebut, yaitu dengan membuat quercetin dalam karier *Solid Lipid Microparticle* serta diberikan secara inhalasi.

Pemberian obat secara inhalasi mampu membuat obat terlokalisasi pada paru sehingga mudah dalam mencapai konsentrasi yang diinginkan. Metode penghantaran ini biasanya digunakan untuk terapi penyakit seperti asma, *cystic fibrosis*, dan *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD). Pemberian terlokalisasi ini memungkinkan pengurangan dosis obat yang digunakan serta dapat mengurangi efek samping pada sistemik (Labiris dan Dolovich, 2003). Selain itu pemberian obat secara inhalasi juga dapat menimbulkan aksi obat yang lebih cepat, menghindari degradasi obat pada saluran pencernaan, menghindari *first-pass metabolism*, dan mencegah kemungkinan terjadinya interaksi obat dengan obat lain bila pasien menggunakan obat lebih dari satu (Timsina, *et al.*, 1994).

Terdapat beberapa bentuk sediaan yang diberikan secara inhalasi, yaitu nebulizer, *metered-dose inhaler* (MDI), dan *dry powder inhaler* (DPI). Bentuk sediaan DPI memiliki kelebihan dibandingkan dengan bentuk sediaan lain, yaitu membutuhkan koordinasi yang minimum antara pernafasaan dan aktuasi dari alat. Obat pada DPI diformulasi dalam bentuk padat sehingga memiliki stabilitas kimiawi yang lebih baik daripada obat pada MDI dan nebulizer yang diformulasikan dalam bentuk larutan. DPI juga membutuhkan alat yang simpel dan portabel, tidak seperti nebulizer yang membutuhkan alat besar dalam penggunaannya (Garcia-Contreras, *et al.*, 2015; Timsina, *et al.*, 1994). Berdasarkan alasan-alasan diatas, maka obat dibuat dalam bentuk sediaan DPI.

Solid Lipid Microparticle atau biasa disingkat menjadi SLM merupakan karier berbasis lipid, dimana partikelnya berbentuk padat pada suhu ruang dan suhu tubuh, memiliki pusat atau *core* yang bersifat hidrofobik serta distabilkan oleh lapisan surfaktan pada permukaan partikelnya (Scalia, *et al.*, 2014). Penggunaan SLM memiliki beberapa kelebihan, diantaranya yaitu dapat memberikan pelepasan obat yang terkontrol, melindungi bahan aktif dari degradasi kimiawi, serta dapat menjaga stabilitas selama penyimpanan (Umeyor, *et al.*, 2012). Beberapa penelitian telah mencantumkan penggunaan SLM sebagai karier penghantaran berbagai macam obat untuk inhalasi, seperti budesonide yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah (Mezzena, *et al.*, 2009) serta salbutamol yang lebih larut dalam air (Scalia, *et al.*, 2012). Penelitian mengenai penggunaan SLM sebagai karier untuk quercetin juga telah dilakukan. Quercetin dalam SLM untuk penggunaan oral telah diketahui dapat meningkatkan absorpsi pada saluran pencernaan, meningkatkan bioavailabilitas lebih dari 5 kali, serta dapat memperlama waktu tinggal quercetin menjadi 30 jam lebih lama dibanding suspensi quercetin biasa (Li, *et al.*, 2009). Scalia, *et al.* (2013) dan Silva, *et al.* (2013) telah meneliti penggunaan SLM pada quercetin untuk penghantaran inhalasi.

Komponen utama dari SLM adalah lipid, surfaktan, dan air dimana lipid yang digunakan mirip dengan lipid fisiologis sehingga dapat tidak menimbulkan efek toksik (Jaspart, *et al.*, 2005). Tentu saja toksisitas dari surfaktan dan eksipien lain yang digunakan perlu dipertimbangkan (Scalia, *et al.*, 2013). Scalia, *et al.* (2014) telah menyantumkan bahan yang biasa digunakan dalam pembuatan SLM, dimana lipid yang digunakan biasanya adalah lipid golongan trigliserida

(tristearin, tripalmitin), parsial gliserida (gliseril dibehenate), asam lemak (asam palmitat, asam stearat) dan lain-lain. Sedangkan untuk surfaktan yang biasa digunakan adalah surfaktan anionik seperti sodium kolat, sodium glikolat, sodium lauril sulfat; surfaktan amofoterik seperti fosfatidilkolin; surfaktan anionik seperti polisorbitat 80 dan 60, poloxamer 188 dan 407, serta sorbitan stearat; dan yang terakhir adalah surfaktan kationik seperti stearyl amin.

Pada penelitian ini digunakan gliseril behenat (Compritol) sebagai lipid dan poloxamer sebagai surfaktan dalam pembuatan SLM. Penggunaan gliseril behenat dalam pembuatan SLM sendiri diketahui menunjukkan keberhasilan dalam pemasukan obat (Jenning, 2000), serta dapat memperpanjang rilis obat (Mulhen, 1998) sehingga dapat meningkatkan efikasi. Surfaktan poloxamer 188 dipilih karena poloxamer dapat menstabilkan droplet lipid yang terbentuk selama pembuatan dan mencegah agregasi lipid, poloxamer juga dapat mencegah degradasi dari enzim (Olbrich, 1999) sehingga dapat memiliki waktu tinggal yang cukup lama. Kombinasi compritol 888 ATO dan poloxamer 188 diketahui tidak menyebabkan peningkatan interleukin (IL)-6, IL-2 dan tumor necrosis factor (TNF- α) (Scholer, 2000). Berdasarkan penelitian dari Sanna, *et al* (2004) menunjukkan SLM dari compritol 888 ATO dan poloxamer 188 tidak menyebabkan inflamasi pada saluran pernafasan.

Terdapat beberapa metode pembuatan SLM yaitu, *melt dispersion*, *solvent evaporation*, *high-pressure homogenisation* dan lain-lain (Jaspart, *et al.*, 2005). Metode yang digunakan adalah *melt dispersion* atau bisa disebut *melt emulsification* karena cocok untuk bahan aktif yang digunakan yaitu bersifat lipofilik. Metode ini merupakan metode yang sering digunakan serta tidak menggunakan pelarut organik dalam pembuatannya (Scalia, *et al.*, 2014). Metode *melt dispersion* dilakukan dengan cara melelehkan lipid dan kemudian mencampurkannya dengan bahan aktif, campuran tersebut kemudian ditambahkan larutan surfaktan yang sebelumnya telah dipanaskan sehingga terbentuk emulsi dan bila didinginkan akan terbentuk partikel SLM (Jaspart, *et al.*, 2005). Partikel SLM tersebut kemudian dikeringkan untuk meningkatkan stabilitas SLM dalam waktu yang lama (Yadav, *et al.*, 2013). Metode pengeringan dapat dilakukan dengan menggunakan vakum desikator (Jaspart, *et al.*, 2005), dengan *freeze-drying* atau dengan *spray drying* (Yadav, *et al.*, 2013). Dipilih metode pengeringan menggunakan *freeze drying* karena penggunaan metode ini tidak

mengubah karakteristik dari partikel serta penggunaan cryoprotectant dapat mencegah agregasi dari partikel selama proses pengeringan (Yadav, *et al.*, 2013).

Efektifitas dari obat tentunya dipengaruhi oleh seberapa banyak obat yang mencapai target site, sehingga suatu obat inhalasi perlu dilakukan evaluasi mengenai banyaknya obat yang mencapai saluran pernafasan dan penetrasinya (Timsina, *et al.*, 1994). Deposisi dari partikel sangat bergantung pada densitas, bentuk dan ukuran dari partikel itu, serta berbagai aspek fisiologi dan anatomi dari sistem pernafasan (Nahar, *et al.*, 2013). Ukuran partikel yang besar diketahui berdeposit dengan cara impaksi pada bagian atas saluran pernafasan, yaitu orofaring dan trakea-bronkus dimana pada bagian tersebut kecepatan udaranya tinggi dan aliran udaranya turbulen (Heyder, 1982 dan Hinds, 1985). Sedangkan untuk partikel yang berukuran kecil, antara 0,5-5 μm berdeposit dengan cara sedimentasi pada terminal bronkiolus dan alveolus (Garcia-Contreras, *et al.*, 2015). Ukuran partikel antara 1-5 μm dibutuhkan untuk mencapai deposisi obat yang efisien (Nahar, *et al.*, 2013).

Ukuran partikel dari SLM dapat dipengaruhi bahan dan metode pembuatan. Penambahan sonikasi pada proses pembuatan SLM dapat menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil (Scalia, *et al.*, 2014). Penggunaan lipid yang memiliki titik lebur yang tinggi dan konsentrasi lipid yang berlebih akan membuat ukuran rata-rata partikel meningkat (Siekman, 1992; Mehnert W, 2012). Selain itu konsentrasi dari surfaktan yang digunakan juga berpengaruh pada ukuran partikel. Konsentrasi surfaktan yang terlalu sedikit, kurang dari CMC 0,4% w/v (BASF, 2021), akan menghasilkan partikel yang mudah teragregasi karena tidak dapat melapisi partikel secara menyeluruh, menghasilkan ukuran partikel yang lebih besar (Manjunath, *et al.*, 2005). Sedangkan bila digunakan surfaktan konsentrasi berlebih akan menurunkan *drug loading*, efisiensi penjejakan dari bahan aktif, pelepasan bahan aktif yang tidak teratur dan dapat menyebabkan efek toksik setelah penggunaan sehingga harus dihindari (Muller, *et al.*, 2000).

Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh konsentrasi dari surfaktan yaitu poloxamer 188 terhadap deposisi obat quercetin dalam SLM pada paru tikus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah sistem penghantaran SLM dapat menghantarkan quercetin sampai ke paru?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi surfaktan poloxamer 188 terhadap *drug deposition* quercetin dalam SLM pada paru tikus?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui mampu atau tidaknya SLM dalam menghantarkan quercetin ke paru-paru
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi surfaktan poloxamer 188 terhadap *drug deposition* quercetin dalam SLM pada paru tikus

1.4 Manfaat Penelitian

Mengetahui mampu tidaknya SLM dalam menghantarkan quercetin ke paru-paru serta mengetahui konsentrasi surfaktan yang optimum dalam pembuatan SLM quercetin sebagai obat inhalasi, sehingga dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan obat SLM quercetin dalam terapi pada paru.