

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Andrografolida merupakan senyawa diterpen lakton yang menjadi komponen utama dari tanaman *Andrographis paniculata* atau yang lebih dikenal dengan nama “sambiloto”. Andrografolida memiliki efek farmakologi sebagai antipiretik, antiinflamasi, antidiare, antelmintik, antileprotik, pembersih darah, anti-HIV, hepatoprotektan, antiviral, antitrombotik, antikanker, memiliki aktivitas hipoglikemik, dan antimalaria (Dey *et al.*, 2013 ; Sari *et al.*, 2018). Salah satu efek farmakologi dari andrografolida adalah antimalaria. Malaria adalah penyakit menular disebabkan oleh *Plasmodium* yang ditandai dengan beberapa gejala yaitu demam, menggigil, berkeringat, sakit kepala, mual atau muntah (Kemenkes., 2011; Kemenkes., 2016). Prevalensi malaria di Indonesia pada tahun 2013 adalah 6,0% dan memiliki API (*Annual Parasite Incidence*) sebesar 0.85 pada tahun 2015, dari 33 provinsi yang ada di Indonesia 7 diantaranya memiliki nilai API melebihi 1.00 yang sebagian besar berada di wilayah Indonesia Timur (Kemenkes, 2016; Riskesdas, 2013). Selain itu, banyaknya kasus resistensi *Plasmodium* terhadap obat-obat antimalaria seperti Kloroquin dan Sulfadoksin-Pirimethamin mengakibatkan meningkatnya tingkat morbiditas dan mortalitas akibat penyakit malaria (Depkes RI., 2008). Pengembangan sistem penghantaran obat antimalaria sangat perlu dilakukan untuk membantu mengatasi kasus malaria salah satunya adalah pengembangan andrografolida. Andrografolida memiliki sifat sukar larut dalam air, memiliki kelarutan sebesar 3,29 µg/mL dan Log P 2,632 yang membuat andrografolida bersifat sangat lipofil sehingga penyerapan dan metabolismenya cepat,

namun bioavailabilitas absolut dalam pemberian oral rendah yaitu sekitar 2,67% sehingga andrografolida masuk dalam klasifikasi BCS kelas II (Ye *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2016). Bioavailabilitas yang rendah berpengaruh pada aktivitas obat menjadi rendah, oleh karena itu perlu dikembangkan suatu sistem agar kelarutan dan laju disolusi dari andrografolida meningkat.

Pengembangan tersebut dapat dilakukan dengan beberapa metode modifikasi, yaitu modifikasi fisik (nanokristal, kokristal, dan dispersi padat), penambahan solven (pH adjustmen, kosolven dan pembasah), dan modifikasi sistem pembawa (siklodekstrin, misel, emulsi, mikroemulsi, dan liposom) (Tiwari *et al.*, 2009).

Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa berupa matriks inert yang disiapkan dengan metode peleburan, pelarutan atau kombinasinya yang memiliki keuntungan seperti pengecilan ukuran partikel, meningkatkan proses pembasahan, perubahan keadaan fisik dan terdispersi secara molekuler yang merubah kelarutan obat dalam air serta mudah diaplikasikan dan di produksi di banding pro-drug (Janssens & Van den Mooter, 2009; Huang & Dai, 2014). Matriks atau pembawa sangat berpengaruh terhadap kelarutan dan laju disolusi sistem dispersi padat. Pada sistem dispersi padat matriks atau pembawa yang sering digunakan adalah polimer seperti polivinilpirolidon (PVP), polietilenglikol (PEG), hidroksipropil selulosa (HPC), hidroksipropil metil selulosa (HPMC), dan sebagainya. Karena beberapa polimer dapat mengurangi struktur kristalinitas pada bahan obat sehingga terbentuk struktur yang lebih amorf. Karboksimetil kitosan adalah polimer turunan dari kitosan yang larut dalam air, memiliki amina dan gugus karboksil dalam molekul dapat digunakan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat karena bahan ini bersifat biokompatibel, biodegradable, dan tidak beracun selain itu karboksimetil kitosan juga

memiliki volume hidrodinamik yang besar, dan memiliki kemampuan untuk membentuk lapisan film, serat dan hidrogel (Khalil *et al.*, 2017). Selain itu, karboksimetil kitosan juga memiliki aktivitas antimikroba dan daya hambat parasit, yang ditunjukkan dengan persen hambatan parasit sebesar 45,48% pada penelitian sebelumnya (Sari *et al.*,2018). Pembentukan dispersi padat menggunakan karboksimetil kitosan sebagai matriks atau pembawa diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dari andrografolida yang sukar larut.

Metode pembuatan dispersi padat antara lain metode peleburan, metode *hot melt extrusion*, metode pelarutan, dan metode fluida superkritis (Dhirendra *et al.*,2009). Pengeringan semprot adalah prosedur penguapan pelarut yang sering digunakan untuk produksi dispersi padat, dimana pengeringan semprot dapat mentransformasi bahan kristal menjadi bentuk amorf (Singh and Mooter, 2016). Metode pengeringan semprot dapat mengubah droplet cairan menjadi partikel padat yang bersifat karakteristik, dengan cara menyemprotkan ke medium panas hingga terjadi proses atomisasi, pencampuran, pengeringan, penguapan dan pemisahan secara bersamaan dan kontinu dengan proses yang berlangsung cepat ditujukan untuk mengurangi kelembaban tinggi dan mencegah kerusakan kimia dari bahan obat (Re, 2006; Singh and Mooter, 2016). Pada penelitian yang dilakukan El-Badry pembentukan dispersi padat terbukti dapat meningkatkan kelarutan sebesar 4,37 kali dan disolusi sebesar 1,33 kali dari dispersi padat indomethacin menggunakan PEG 4000 sebagai matriks dibanding substansi indomethacin (El-Badry *et al.*, 2009). Toshiya Kai juga mengatakan bahwa pembentukan dispersi padat dapat memperbaiki bioavailabilitas oral dari MFB-1041 dengan cara meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari obat,

peningkatan bioavailabilitas oral tersebut dapat meningkatkan aktivitas MFB-1041 sebagai antifungi (Kai *et al.*, 1996).

Pada penelitian uji aktivitas antimalaria secara *in vivo* tablet fraksi diterpen lakton dengan pemberian dosis yang sama yaitu 12,55mg andrografolida/kg BB mencit diberikan per oral dua kali sehari, tablet pertama yang tanpa dibuat sistem mempunyai persen hambatan parasit 70,15%; sedangkan tablet kedua menggunakan sistem dispersi padat mempunyai persen hambatan parasit 80,35%, ini membuktikan bahwa dengan pembentukan dispersi padat persen hambatan parasit menjadi meningkat (Widyawaruyanti *et al.*, 2014). Fraksi etil asetat (EA) dari sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang mengandung senyawa diterpen lakton andrografolida dapat menghambat pertumbuhan parasite malaria pada mencit terinfeksi *Plasmodium berghei*. Fraksi EA 96% Fraksi EA 70% yang diberikan dengan dosis setara dengan andrografolida 25mg/kgBB mencit, sehari dua kali dapat menghambat pertumbuhan parasite sebesar 94,36% dan 86,55% (Widyawaruyanti *et al.*, 2015). Sistem nanopartikel andrografolida-karboksimetil kitosan yang dibuat dengan metode gelasi ionik- pengeringan semprot dengan pemberian dosis setara 12,50 mg andrografolida/kg BB mencit yang diberikan per oral dua kali sehari juga dapat meningkatkan aktivitas andrografolida sebagai antimalaria secara *in vivo* pada mencit terinfeksi *Plasmodium berghei* sebesar 1,65 kali dibandingkan substansi andrografolida (Sari *et al.*, 2018).

Penelitian kali ini adalah penelitian lanjutan, dimana pada penelitian sebelumnya sudah terbukti bahwa sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan dengan perbandingan 1:5 dapat meningkatkan kelarutan sebesar 2,19 kali dan laju disolusi sebesar 2,87 kali dibandingkan dengan substansi andrografolida (Nafis,2018). Penelitian kali ini dilakukan

untuk mengetahui pengaruh pembentukan sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan (SDS ADG-CMCS) yang dibuat dengan metode pelarutan-pengeringan semprot terhadap aktivitas andrografolida sebagai antimalaria. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 25,00 mg andrografolida/kg BB mencit dengan frekuensi pemberian dua kali sehari secara per oral, dosis tersebut merupakan dosis efektif yang didapatkan berdasarkan penelitian yang dilakukan Fitrianyas pada tahun 2016 (Fitrianyas, 2016).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh SDS ADG-CMCS terhadap aktivitas antimalaria secara *in vivo* pada mencit terinfeksi *Plasmodium berghei* dibandingkan dengan substansi andrografolida?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan terhadap aktivitas sebagai antimalaria secara *in vivo* pada mencit terinfeksi *Plasmodium berghei*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk:

1. Menentukan persen hambatan parasit pada mencit terinfeksi *Plasmodium berghei*.
2. Membandingkan daya hambat terhadap *Plasmodium berghei* dari sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan dengan substansi andrografolida.

Dengan pemberian sistem dispersi padat andrografolida-karboksimetil kitosan.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini akan memberikan informasi ilmiah mengenai aktivitas SDS ADG-CMCS sebagai antimalaria. Hasil penelitian yang diperoleh diharapkan dapat digunakan sebagai referensi pengembangan sistem penghantaran obat- obat antimalaria selanjutnya.