

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Sistem penghantaran bahan aktif didefinisikan sebagai sebuah formulasi atau media yang menghantarkan bahan aktif ke dalam tubuh untuk meningkatkan efikasi dan keamanan dengan mengontrol laju, waktu, dan tempat pelepasan bahan aktif di dalam tubuh (Jain, 2008). Mikroenkapsulasi merupakan proses penjebakan bahan aktif oleh matriks, dengan tujuan melindungi bahan aktif dari keadaan yang ekstrim seperti pH yang rendah, garam empedu, paparan suhu rendah, oksigen dan paparan suhu tinggi dengan tujuan untuk menghambat atau mengurangi kerusakan bahan aktif (Iravani *et al.*, 2014). Partikel yang dihasilkan dari proses mikroenkapsulasi disebut mikropartikel yaitu partikel dengan ukuran 1-1000  $\mu\text{m}$  (Langera *et al.*, 2000).

Kriteria mikropartikel yang diharapkan yaitu ukuran partikel, bentuk partikel yang *sferis*, tak berpori dan memiliki kandungan lengas tertentu. Ukuran partikel yang lebih besar dari 100 $\mu\text{m}$  akan memberikan rasa berpasir (*gritty*) dan akan melepaskan bahan aktif lebih lambat dan membutuhkan waktu pelepasan yang lebih lama (Burey *et al.*, 2008 dan Chen *et al.*, 2006). Mikropartikel yang memiliki bentuk bulat (*sferis*) akan memiliki sifat mudah mengalir (Pedroso *et al.*, 2012) dan berguna untuk pengembangan bentuk sediaan selanjutnya, sedangkan *moisture content* tidak lebih dari 4%

digunakan sebagai acuan terkait dengan kualitas dan stabilitas *self-life* mikropartikel (Ananta *et al.*, 2005).

Mikropartikel melepaskan bahan aktif dengan bermacam tipe yaitu *sustained release*, *prolonged release*, *modified release*, *timed release*, *triggered release*, dan *pulsatile release*. *Pulsatile release* didefinisikan sebagai pelepasan secara cepat dan menyeluruh sejumlah molekul obat dalam periode waktu yang singkat dan segera (Kikuchi *and* Teruo, 2002). Pelepasan ini sesuai untuk bahan aktif yang mengalami *first pass metabolism* dan ditargetkan dalam usus. Penghantaran ini banyak diminati karena diperoleh penghantaran obat secara *time-specific* dan *site-specific* (Mandal *et al.*, 2010).

Pilihan matriks yang digunakan untuk *pulsatile release* adalah selulosa asetat ftalat, chitosan, gelatin, dan alginat (Burgain *et al.*, 2011). Alginat adalah polisakarida alami yang diekstrak dari berbagai jenis ganggang dan terdiri dari asam D-manuronat dan L-guluronat. Natrium alginat banyak digunakan untuk proses enkapsulasi karena bersifat biokompatibel, *cost effective*, mudah diproses, tidak toksik dan dapat dicerna oleh tubuh dengan baik (Iravani *et al.*, 2014).

Natrium alginat dapat berikatan sambung silang secara ionik dengan kation multivalen, seperti kalsium, untuk membentuk gel yang stabil di pH asam dan larut dalam lingkungan pH netral atau basa (Bowey, 2009). Adanya gugus asam (misalnya karboksilat) dan basa (misalnya amonium) dalam rantai polipeptida, yang akan menerima atau melepaskan proton saat terjadi perubahan pH medium (asam di lambung dan netral dalam usus), memungkinkan terjadinya

pelepasan molekul yang dipengaruhi oleh variasi pH (Qui *and* Park, 2001). Enkapsulasi bahan aktif menggunakan alginat pada berbagai konsentrasi, efek perlindungan terhadap bahan aktif tergantung pada konsentrasi lapisan alginat. Dengan konsentrasi alginat yang lebih tinggi maka akan lebih besar jumlah bahan aktif yang terlindungi (Chandramouli *et al.*, 2004). Tetapi bila konsentrasi alginat yang digunakan terlalu besar maka hal tersebut akan berpengaruh terhadap pelepasan bahan aktif. Proses mikroenkapsulasi menggunakan matriks alginat dengan *pulsatile release* sesuai untuk bahan aktif yang tidak stabil atau terdegradasi bila terkena asam lambung, contoh dari bahan aktif tersebut adalah bakteri probiotik.

Menurut FAO/WHO (2002), probiotik adalah mikroorganisme hidup yang ketika diberikan pada jumlah yang cukup akan memberikan manfaat kesehatan bagi *host*. Jumlah mikroorganisme probiotik dalam makanan harus dalam jumlah besar ( $10^6$ - $10^8$  CFU/g) (Martín *et al.*, 2014). Penelitian telah menunjukkan bahwa setidaknya  $10^8$ - $10^9$  sel yang harus mencapai usus untuk memberikan manfaat kesehatan (Hou *et al.*, 2003). Bakteri genus *Lactobacillus* seperti *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* dan *L. casei* adalah probiotik yang paling umum bermanfaat bagi manusia (Saad *et al.*, 2013). *Lactobacillus casei* telah banyak diteliti dalam berbagai penelitian dan memiliki manfaat yaitu dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Bakteri asam laktat dimanfaatkan untuk meningkatkan limfosit B, mensekresikan sel yang menghasilkan IgA, IgG dan IgM yang akan meningkatkan aktivitas antibodi (Tasik, 2013). Efek imunomodulator *Lactobacillus*

*casei* dapat dilakukan dengan pengukuran nilai titer antibodi. Penentuan titer antibodi dilakukan dengan metode hemaglutinasi, metoda ini digunakan karena murah dan waktu yang dibutuhkan untuk mengetahui angka titernya relatif singkat (Dwyana *et al.*, 2012). Viabilitas probiotik menurun saat berada pada lambung. Kondisi pH lambung yang ekstrim dapat secara signifikan mengurangi viabilitas probiotik sebelum mereka dapat mencapai usus (Ranadheera *et al.*, 2010).

Macam-macam metode dalam mikroenkapsulasi yaitu emulsifikasi, *spray dry*, ekstruksi dan gelasi ionik. Metode ekstruksi dan gelasi ionik dapat digunakan untuk membentuk *beads* dari natrium alginat dengan larutan penyambung silang kalsium klorida. Ekstruksi adalah teknik fisik untuk mengenkapsulasi bahan aktif menggunakan hidrokoloid (alginat dan karagenan) sebagai bahan pengenkapsulasi dan ion divalen sebagai larutan penyambung silang, proses gelasi ionik melibatkan peristiwa sambung silang (*cross linking*). Ikatan ionik sambung silang pada hidrogel atau mikropartikel sensitif terhadap perubahan pH. Ikatan ionik sambung silang digunakan untuk melindungi bahan aktif dari perubahan pH yang ekstrim (asam dan basa) (Estevinho *et al.*, 2013). Ukuran mikropartikel dipengaruhi oleh ukuran *nozzle* yang digunakan. Selain itu, diameter dari *beads* yang terbentuk akan semakin besar seiring dengan meningkatnya konsentrasi natrium alginat (Lee and Heo, 2000).

*Freeze drying* telah banyak digunakan untuk produksi mikropartikel probiotik. Proses *freeze drying* terdiri dari tiga tahap

yaitu pendinginan, pengeringan primer dan pengeringan sekunder. Proses *freeze drying* menunjukkan viabilitas sel probiotik yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan *spray drying*. Pada teknik ini pelarut akan dibekukan dan dipisahkan secara sublimasi (Martin *et al.*, 2014).

Dari uraian tersebut maka perlu dilakukan penelitian terhadap efektifitas dari efek imunomodulator *Lactobacillus casei* pada mikropartikel probiotik. Menurut Lee dan Heo (2000) dalam Iravani *et al.*, 2013, Enkapsulasi dari *B longum* dengan kalsium alginat menunjukkan peningkatan viabilitas pada simulasi asam lambung (pH 1,5). Laju kematian sel probiotik dalam kapsul menurun secara bertahap dengan adanya peningkatan dari konsentrasi natrium alginat (1-3%) (Iravani *et al.*, 2013).

Penelitian mengenai mikropartikel probiotik *Lactobacillus casei* dengan menggunakan matriks natrium alginat dilakukan dengan kadar 1%, 1,5% dan 2,5%. Pemilihan kadar dari matriks bertujuan untuk memperoleh efisiensi enkapsulasi mikropartikel, sehingga akan didapatkan efek perlindungan dan pelepasan yang baik bagi *Lactobacillus casei* serta tidak terjadi pengebakan yang berlebihan. Dari ketiga kadar tersebut dilakukan penelitian untuk memperoleh formula mikropartikel probiotik dengan karakteristik fisik dan efek imunomodulator terbaik.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh kadar natrium alginat (1%, 1,5%, dan 2,5%) terhadap efek imunomodulator mikropartikel probiotik *Lactobacillus casei*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Membandingkan efek imunomodulator *Lactobacillus casei* dalam bentuk mikropartikel yang dibuat dengan matriks natrium alginat kadar 1%, 1,5%, dan 2,5%.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh formula mikropartikel probiotik dengan matriks natrium alginat kadar 1%, 1,5%, dan 2,5% yang dapat melindungi *Lactobacillus casei* sehingga menuju usus dengan jumlah yang cukup dan masih aktif. Formula yang diperoleh dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan sediaan mikropartikel probiotik dengan matriks natrium alginat selanjutnya.