

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jamur *Aspergillus fumigatus* merupakan jamur yang menyebabkan infeksi paru-paru yang dikenal sebagai *allergic bronchopulmonary aspergillosis* (ABPA). Hipersensitivitas pada penderita asma dapat menyebabkan keparahan penyakit ini semakin buruk. Jumlah kasus penyakit asma di seluruh dunia mencapai 334 juta, menurut *World Health Organization* dan *Global Asthma Network* (GAN, 2014; Thalib *et al.*, 2023). Jumlah kasus asma dengan komplikasi ABPA di seluruh dunia mencapai 2,5%, dan jumlah kasus di Indonesia pada tahun 2020 adalah 12 juta (Kemenkes, 2022). Pada tahun 2021, jumlah kasus asma dengan komplikasi ABPA di Indonesia mencapai 336.200 kasus (Wahyuningsih *et al.*, 2021). Oleh karena itu, dalam menurunkan kasus penyakit tersebut diperlukan penanganan yang efektif.

Sebagai *gold standard* untuk pengobatan infeksi jamur, *Amphotericin B* (AmB) digunakan untuk mengobati ABPA (Fairuz *et al.*, 2022). Golongan azol merupakan salah satu antijamur yang digunakan dalam pengobatan ABPA, tetapi kurang efektif dikarenakan jamur *A. fumigatus* resisten terhadap golongan azol (Sen *et al.*, 2022). Rute penghantaran yang tersedia saat ini dalam pengobatan ABPA berupa rute oral dan intravena masih memiliki berbagai keterbatasan. AmB merupakan obat BCS kelas IV yang menandakan buruknya kelarutan dan permeabilitas obat tersebut sehingga memiliki bioavailabilitas yang rendah (0,2-0,9%). AmB mudah terdegradasi dan tidak stabil dalam lingkungan asam sehingga rute oral kurang efektif dikarenakan kurangnya jumlah obat yang akan sampai ke paru-paru. Penghantaran secara intravena berpotensi menyebabkan nefrotoksitas. Rute inhalasi merupakan rute yang dapat menjanjikan konsentrasi obat yang tinggi dikarenakan penghantarannya secara selektif menuju paru-paru sehingga rute ini juga dapat menghindari degradasi obat pada saluran gastrointestinal, mencegah toksisitas sistemik, dan mengurangi resiko nefrotoksitas (Nainwal, 2022).

Rute inhalasi berbasis lipid merupakan sistem penghantaran obat terbaru yang efektif dalam pemuatan AmB. Riset terkini telah mengembangkan sistem *nanostructured lipid carriers* (NLCs) yang memuat jumlah obat lebih banyak dibandingkan sistem lain seperti SLNs dikarenakan NLCs tersusun atas lipid cair dan lipid padat sehingga matriksnya tidak tersusun rapat (Viegas *et al.*, 2023).

Riset ini mengembangkan sistem penghantaran terbaru AmB melalui bentuk *dry powder inhaler* (DPI) dengan sistem NLCs. DPI merupakan salah satu rute penghantaran obat dalam bentuk kering yang mendukung obat hingga tidak terdegradasi selama penyimpanan (Nimtrakul *et al.*, 2022). Rute penghantaran DPI dapat mengatasi keterbatasan rute oral dan injeksi dengan meningkatkan jumlah pemuatan obat di paru-paru. Selain itu, DPI lebih stabil dibandingkan sediaan cair (He *et al.*, 2022). Tujuan



ketiga dari program *Sustainable Development Goals* (SDGs) adalah untuk mencapai hidup yang sehat dan sejahtera. Oleh karena itu, dalam tercapainya tujuan tersebut diharapkan pengembangan sistem terbaru dalam penghantaran AmB ini dapat berpotensi meningkatkan efektivitas pengobatan ABPA.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini yaitu:

Apa formula terbaik NLCs-AmB dan NLCs-AmB-DPI yang memiliki karakteristik fisika-kimia yang baik sehingga diperoleh hubungan dengan efektivitas pengobatan ABPA.

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini yaitu:

Untuk memperoleh formula NLCs-AmB dan NLCs-AmB-DPI yang memiliki karakteristik fisika-kimia yang baik dan memperoleh hubungan dengan efektivitas pengobatan ABPA.



BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang diperlukan dalam riset ini antara lain alat gelas laboratorium, *centrifuge*, *homogenizer*, mikroskop, *mini spray dryer*, *particle size analyzer* (PSA), dan spektrofotometer UV-Vis (Dynamica, HALO XB-10, Dynamica Scientific Ltd., Hongkong).

Bahan yang diperlukan dalam riset ini antara lain *Amphotericin B* (AmB), asam oleat, kitosan, *precirol*[®] ATO, dan Tween[®] 80.

2.2 Metode Kerja

2.2.1 Formulasi *Nanostructured Lipid Carriers* (NLCs-AmB)

Formulasi NLCs-AmB disiapkan dengan metode *high shear homogenization*. AmB didispersikan ke dalam campuran lipid padat dan lipid cair dengan menggunakan suhu diatas titik leleh lipid padat sehingga sulit untuk rekristalisasi. Surfaktan berupa Tween[®] 80 2% ditambahkan ke fase lipid. Campuran di homogenkan dengan *homogenizer* (IKA Ultra Turaks T10, Staufen, Germany) pada kecepatan 1500 rpm selama 15 menit pada suhu 70°C (Almurshedi *et al.*, 2021). Rancangan formula dan skema formulasi NLCs-AmB dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi Formula NLCs-AmB

Komposisi	Konsentrasi		
	NLCs-AmB 1	NLCs-AmB 2	NLCs-AmB 3
Asam oleat	50 mg	100 mg	150 mg
Precirol [®] ATO	50 mg	50 mg	50 mg
Tween [®] 80 2% dalam Air (v/v)	50 mL	50 mL	50 mL

2.2.2 Karakterisasi NLCs-AmB

Karakterisasi NLCs-AmB dilakukan dengan mengukur ukuran partikel, efisiensi penjerapan (%EE), pemuatan obat (%DL), dan indeks polidispersitas (PDI). Pengukuran ukuran partikel dan indeks polidispersitas (PDI) dilakukan menggunakan analisis ukuran partikel. Efisiensi penjerapan ditentukan dengan mengencerkan dispersi NLCs sebanyak 10 kali dengan air deionisasi. Dispersi yang telah diencerkan kemudian dipindahkan ke dalam wadah di atas sel ntrifugasi pada 4000 rpm selama 10 menit. Jumlah obat yang i diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Chang *et al.*,



2.2.3 Formulasi NLCs-AmB-DPI

Formulasi NLCs-AmB-DPI menggunakan metode *spray drying* dengan mendispersikan NLCs-AmB ke polimer kitosan dan dikeringkan menggunakan *mini spray dryer* (Almurshedi *et al.*, 2021).

Tabel 2. Formula NLCs-AmB-DPI

No	Formula	Konsentrasi	
		NLCs-AmB (mL)	Kitosan (g)
1	NLCs-AmB-DPI 1		10
2	NLCs-AmB-DPI 2		15
3	NLCs-AmB-DPI 3	100	20
4	NLCs-AmB-DPI 4		25
5	NLCs-AmB-DPI 5		30

2.2.4 Karakterisasi NLCs-AmB-DPI

Formula NLCs-AmB-DPI disiapkan untuk dikarakterisasi kadar air dan laju serbuk dengan melihat parameter laju alir yaitu indeks kompresibilitas dan rasio Hausner. Kadar air dari NLCs-AmB-DPI diukur menggunakan alat *moisture analyzer* (Mettler Toledo HE53, Greifense, Switzerland). Kadar air dihitung dengan menggunakan persamaan 1. Parameter laju alir ditentukan dengan menimbang sejumlah serbuk dan dimasukkan ke dalam gelas ukur tanpa perlakuan. Berat serbuk dalam gelas ukur ditimbang dan dihitung kerapatan ruah menggunakan persamaan 2. Hal yang sama dilakukan untuk menghitung kerapatan mampat yang kemudian diletakkan pada alat *tap density tester* (*Tap Density Tester* Model 1951, Esico International, Haryana, India) dan dihentakkan hingga 1250 kali. Catat volume akhir serbuk pada ketukan 0, 10, 50, dan 1250. Kerapatan mampat dihitung menggunakan persamaan 3. Indeks kompresibilitas dan rasio Hausner masing-masing dihitung menggunakan persamaan 4 dan 5 (Hariyadi *et al.*, 2022).

$$\text{Kadar air (\%)} = \frac{\text{berat sebelum diukur} - \text{berat setelah diukur}}{\text{berat sebelum diukur}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{Kerapatan ruah (g/mL)} = \frac{\text{massa serbuk (gram)}}{\text{volume serbuk (mL)}} \quad (2)$$

$$\text{Kerapatan mampat (g/mL)} = \frac{\text{massa serbuk (gram)}}{\text{volume serbuk setelah mampat (mL)}} \quad (3)$$

$$\text{Indeks kompresibilitas (\%)} = \frac{\text{kerapatan mampat} - \text{kerapatan ruah}}{\text{kerapatan mampat}} \times 100\% \quad (4)$$

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{\text{kerapatan ruah}}{\text{kerapatan mampat}} \quad (5)$$

