

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kuersetin merupakan senyawa flavonoid yang banyak terdapat pada tanaman teh, tomat, apel, kakao, anggur, dan bawang. Senyawa ini memiliki aktivitas farmakologi yang sangat beragam, seperti efek dilatasi arteri koroner, menurunkan kadar lemak dalam darah, antiplatelet, antikanker, antioksidan, antianemia, antiinflamasi, dan juga antianafilaksis (Hollman, 2004). Belakangan ini kuersetin juga diketahui bersifat renoprotektif yakni dapat melindungi ginjal dari kerusakan akibat stress oksidatif dan toksisitas obat-obatan tertentu. Kuersetin memberikan efek perlindungan terhadap ginjal dari kerusakan yang diakibatkan efek samping senyawa nefrotoksik seperti antibiotik golongan aminoglikosida, anti radang golongan *non-steroid anti-inflammation drug* (NSAID), obat kemoterapi dan lain-lain. Penggunaan obat-obatan ini dalam dosis tinggi ataupun kombinasi obat-obatan ini akan memperparah kerusakan ginjal (Gomes, *et al.*, 2014; Aldemir, *et al.*, 2014; Eldin, Shaheen, Shehata, & Elgawad, 2008).

Kombinasi penggunaan kuersetin (50 mg/kg BB) dengan obat kemoterapi cisplatin (4 mg/kg BB) pada tikus uji (*Rat 13762 Mat B-III breast adenocarcinoma*) telah terbukti mencegah kerusakan ginjal yang disebabkan oleh cisplatin. Pada ginjal, kuersetin mencegah terjadinya kematian sel-sel tubulus ginjal (*tubular necrosis*) ataupun bunuh diri sel-sel tubulus secara terprogram (*tubular apoptosis*) yang biasanya diinduksi oleh cisplatin. Efek renoprotektif dari kuersetin ini tidak mempengaruhi aktivitas anti tumor dari cisplatin. Selain mencegah kerusakan

tubulus, kuersetin juga mencegah inflamasi pada ginjal karena penggunaan dari obat cisplatin (Sanchez-Gonzalez, Lopez-Hernandez, Perez-Barriocanal, Morales, & Lopez-Novoa, 2011). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Aldemir *et al.* (2013) juga menunjukkan bahwa pemberian cisplatin yang dikombinasikan dengan kuersetin mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut. Ini terlihat dari kadar kreatinin tikus yang diberi cisplatin dikombinasikan dengan kuersetin ($0,86 \pm 0,15$ mm/dL) lebih rendah dari tikus yang diberi cisplatin saja ($1,28 \pm 1,40$ mm/dL). Hasil pengamatan ginjal tikus juga menunjukkan bahwa ginjal tikus uji yang diberi cisplatin saja menunjukkan kerusakan yang lebih parah dibandingkan cisplatin dikombinasikan dengan kuersetin. Hal ini menunjukkan bahwa kuersetin merupakan zat yang berkhasiat sebagai renoprotektif.

Namun, penggunaan kuersetin sebagai senyawa aktif obat yang siap digunakan masih sangat sedikit karena masalah kelarutan dan laju disolusi senyawa ini di dalam air. Hasil uji disolusi kuersetin pada waktu 60 menit menunjukkan hanya 1,6 % kuersetin yang terdisolusi dalam medium pH 1,2 dan 3 % kuersetin yang terdisolusi pada medium pH 6,8 (Sahoo, *et al.*, 2011). Rendahnya kelarutan dan laju disolusi menyebabkan kuersetin memiliki ketersediaan hayati yang rendah di dalam tubuh.

Penelusuran literatur sebelumnya menunjukkan bahwa untuk meningkatkan kelarutan maupun laju disolusinya, kuersetin telah diformulasikan dalam pembentukan kompleks inklusi dengan β -cyclodextrin (Syofyan, Lucida, & Bakhtiar, 2008), pembuatan dispersi padat (Zhu, *et al.*, 2007), menggunakan campuran pelarut (Kendre, Pande, & Chavan, 2014). Banyak peneliti yang

menggunakan *carrier* seperti cyclodextrin dan liposom untuk peningkatan kelarutan dan laju disolusi kuersetin, namun penggunaan 2 *carrier* ini dapat meningkatkan resiko nefrotoksisitas dan ketidakstabilan selama penyimpanan (Frijlink, *et al.*, 1991; Mu & Zhong, 2006).

Beberapa tahun belakangan telah berkembang teknologi peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat yang lebih efektif dalam mengatasi masalah laju disolusi dan ketersediaan hayati suatu senyawa. Salah satu metode tersebut teknologi formulasi nanokristal. Teknologi formulasi nanokristal memberikan kelebihan tersendiri seperti peningkatan *saturation solubility*, laju disolusi, dan *adhesiveness to membran cell* (Junyaprasert & Morakul, 2015). Kelebihan-kelebihan ini tentunya akan meningkatkan ketersediaan hayati suatu senyawa. Selain peningkatan ketersediaan hayati senyawa melalui rute oral, formulasi nanokristal ini juga bisa digunakan untuk peningkatan ketersediaan hayati melalui rute administrasi yang lainnya. Seperti rute okular, dermal, parenteral dan inhalasi (Möschwitzer & Müller, 2007).

Sebelumnya telah dilakukan penelitian mengenai pembuatan dan karakterisasi nanokristal kuersetin dengan menggunakan metode homogenisasi tekanan tinggi dan pengeringan dengan cara *Lyophilization*. Dari penelitian ini didapatkan kristal kuersetin dalam ukuran nanometer dengan laju disolusinya yang jauh lebih baik dibandingkan kuersetin kristal biasa. Dalam waktu 60 menit pada pH 1,2 sebanyak 5 mg nanokristal kuersetin telah terdisolusi sebesar 43 %, sedangkan kuersetin kristal biasa hanya terdisolusi sebesar 1,6 %. hal yang sama juga terjadi pada pH 6,8 dan dalam waktu 60 menit nanokristal kuersetin telah terdisolusi sebesar 62 %,

sedangkan kuersetin kristal biasa hanya terdisolusi sebanyak 3 % (Sahoo, *et al.*, 2011). Hal ini membuktikan bahwa teknologi nanokristal sangat bermanfaat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi suatu senyawa obat. Selain dengan metode homogenisasi tingkat tinggi, telah dilakukan juga pembuatan nanokristal kuersetin menggunakan metode *nanomilling* menggunakan alat *agitation bead mill* dengan kecepatan 2.000 rpm selama 90 menit. Dengan metode ini dihasilkan ukuran partikel rata-rata nanokristal kuersetin sebesar 276 nm dan nilai kelarutan jenuh kuersetin menjadi sembilan kali lebih tinggi (Kakran, *et al.*, 2012).

Pembuatan nanokristal dengan metode *nanomilling* juga bisa menggunakan alat *planetary ball mill* yang memiliki energi penggilingan yang lebih tinggi. D'Haese (2010) dalam penelitiannya telah berhasil memformulasikan indometasin dengan ukuran partikel rata-rata 300 nanometer menggunakan alat *planetary ball mill* kecepatan 1100 rpm selama 12 menit. Hal ini menunjukkan bahwa alat *planetary ball mill* lebih efisien digunakan untuk memproduksi nanokristal.

Untuk meningkatkan nilai guna kuersetin sebagai bahan aktif obat, maka diperoleh gagasan untuk mengembangkan lebih lanjut kuersetin dalam bentuk nanokristal dengan menggunakan metode *nanomilling* dengan alat *planetary ball mill*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka perumusan masalah dalam penelitian kali ini adalah :

1. Apakah nanokristal kuersetin dapat meningkatkan laju disolusi kuersetin?
2. Bagaimana sifat fisikokimia nanokristal kuersetin yang terbentuk?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Meningkatkan laju disolusi antara kuersetin dengan nanokristal kuersetin yang telah di formulasi dengan metode *nanomilling*.
2. Mengetahui sifat fisikokimia nanokristal kuersetin yang telah di formulasi dengan metode *nanomilling*.

1.4 Hipotesis Penelitian

Terjadi peningkatan laju disolusi kuersetin dengan memformulasikannya ke dalam bentuk nanokristal dan terjadi perubahan sifat fisikokimianya.

1.5 Manfaat Penelitian

Kegunaan dari penelitian ini agar dapat membantu pengembangan kuersetin yang lebih baik dan memberikan informasi mengenai cara peningkatan laju disolusi dari kuersetin melalui pembentukan nanokristal.

