

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Masalah

Hipertensi pada saat ini dijuluki sebagai *The Sillent Killer Deseases* yang merupakan faktor resiko utama terjadinya gagal jantung, gagal ginjal, strok dan infark myokard. Penyebab hipertensi multifaktorial dan merupakan hasil interaksi antara faktor genetik, lingkungan dan faktor resiko serta faktor sosioekonomi. Hipertensi yang tidak segera memperoleh pengobatan optimal akan mengakibatkan timbulnya penyakit degeneratif (Della-Morte and Rundek, 2015, Dharmanshankar and Widlansky, 2010).

Menurut data Kemenkes RI 2013, prevalensi hipertensi di dunia pada tahun 2000 sebesar 26,3% dan diprediksi meningkat pada tahun 2025 menjadi 29,2%. Di Indonesia hipertensi merupakan salah satu tantangan besar, karena merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pelayanan kesehatan primer. Disamping itu pengontrolan hipertensi belum adekuat meskipun sudah banyak tersedia obat (Muhadi, 2016). Oleh sebab itu perlu dicari obat yang tepat untuk mengatasinya, salah satunya dengan kelompok sartan sebagai obat pilihan pada pengobatan hipertensi tahap pertama (Dipiro, 2005).

Berdasarkan sistem *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), irbesartan merupakan obat yang masuk kelompok BCS kelas II yang mempunyai keterbatasan dalam hal laju disolusi (Chowdary *et al.*, 2013, Boghra *et al.*, 2011). Ketersediaannya irbesartan dilaporkan 26% (Kumar *et al.*, 2011) dan 60 %

(Husain *et al.*, 2011). Keterbatasan terhadap ketersediaan hayati ini telah diatasi dengan dispersi padat irbesartan yang dibuat dengan matrik larut air dekstrosa, metode pembuatan dispersi padat dilakukan dengan *cogrinding* dan metode peleburan (Aruna *et al.*, 2011). Penelitian lain terhadap irbesartan yaitu formulasi dan evaluasi tablet liquid-solid irbesartan dengan tujuan untuk memperbaiki disolusi serta bioavailabilitas irbesartan. Tablet liquid solid irbesartan dibuat menggunakan avicel PH-102 dan cab-Ocil sebagai pembawa dan material penyalut. Formula tersebut memperlihatkan peningkatan yang signifikan dalam disolusi dibandingkan terhadap tablet cetak langsung (Boghra *et al.*, 2011). Penelitian dispersi padat irbesartan dengan menggunakan polimer HPMC viskositas rendah menghasilkan penurunan derajat kristalinitas dan dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi serta ketersediaan hayati irbesartan pada kelinci (Boghra *et al.*, 2011b)

Pada penelitian lain, kokristal irbesartan dibuat dengan teknik perubahan pelarut menggunakan larutan kitosan dan kitosan klorhidrat dalam asam asetat glacial. Ke dalam sistem dispersi ditambahkan larutan sodium sitrat untuk mengendapkan kitosan pada kristal obat, selanjutnya disaring dan dikeringkan pada suhu 45<sup>0</sup> C selama 24 jam. Kokristal dikarakterisasi seperti kelarutan, kandungan obat, *Fourier Transform Infrared* (FTIR), difraksi sinar X, *Scanning Electron Microscope* (SEM), disolusi secara invitro serta studi kestabilan. Studi ini menyelidiki keberhasilan merubah laju disolusi irbesartan secara sederhana dalam bentuk kokristal dengan menggunakan kitosan dan kitosan klorhidrat (Shete *et al.*, 2012). Penelitian lain melihat perubahan kelarutan dan laju disolusi

irbesartan dengan teknologi dispersi padat menggunakan super disintegran sodium starch glikolat, crospovidone, crosscarmelose sodium dan microcrystalin cellulosa. Dispersi padat dibuat dengan metode penguapan pelarut pada berbagai perbandingan 1:1 , 1:2 dan 1:4 selanjutnya dibuat dalam bentuk tablet (Kumar *et al.*, 2011). Penelitian terbaru yaitu membandingkan kecepatan disolusi dari 2 metode pembuatan tablet irbesartan yaitu teknik granulasi basah dan teknik sublimasi (Smitha *et al.*, 2014).

Penelitian molekular yang telah dilaporkan antara lain adalah pengaruh supresif irbesartan terhadap inflamasi dan apoptosis pada plak aterosklerotik pada mencit dengan menggunakan imaging isotop carbon-14 FDG dan Tc-99m annexin A5 memberikan hasil yang baik (Zhao *et al.*, 2014). Hasil penelitian lain adalah pengobatan dengan antagonist reseptor angiotensin (AT1) irbesartan menghambat lesi arterosklerotik, akumulasi makrofag dan khemoartraktan protein-1 (MCP-1) yang sama dengan ekspresi kemokin pada opooligoprotein E defisiensi (ApoE-deficient) mencit (Martin *et al.*, 2004). Pada sisi lain pengaruh irbesartan terhadap sel endotel belum banyak dilaporkan.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sel endotel memegang peran penting mengatur tranportasi gas dan cairan, berbagai molekul melintasi membran sel. Sel endotel berperan dalam menjaga keseimbangan hemostatis, permeabelitas, proliferasi, mencegah agregasi trombosit, regulasi imunitas, inflamasi, angiogenesis, metabolisme dan sebagai organ endokrin (Su, 2015, Husain *et al.*, 2011, Taddei, 2001). Sistem ini mempunyai efek baik terhadap sel-sel otot polos pembuluh darah maupun sel-sel darah sehingga dapat menimbulkan berbagai

perubahan. Perubahan yang terjadi menyebabkan vasodilatasi atau vasokonstriksi dalam mengatur kebutuhan suplai darah bagi sel jaringan seluruh organ tubuh manusia, mempengaruhi pertumbuhan dan perubahan-perubahan karakteristik fenotip dari sel-sel otot polos pembuluh darah. Disamping itu mengatur perubahan-perubahan proinflamasi atau antiinflamasi, mempertahankan kekentalan darah dan mencegah perdarahan (Jeannin 2017, Husain *et al.*, 2011, Hansson, 2005).

Endotelium berfungsi mengatur tonus vaskular, mencegah trombosis, mengatur aktivitas sistem fibrinolisis, mencegah perlekatan leukosit dan mengatur pertumbuhan vaskular (Jeannin *et al.*, 2017). Substansi vasoaktif yang dikeluarkan endotel yang memiliki efek vasodilator antara lain *nitric oxide* (NO) yang juga disebut *endothelial-derived relaxing factor* (EDRF). *Nitric oxide* merupakan suatu faktor vasodilatasi dari sel endotel pada pembuluh arteri. Produksi NO dari endotel dipengaruhi oleh kadar homosistein plasma yang berpengaruh pada dilatasi mikrovaskular. Berkurangnya aktivasi NO sintase (eNOS) endotel menyebabkan terjadinya vasokonstriksi. Substansi vasokonstriktor yang dihasilkan antara lain endothelin, *platelet activating factor* (PAF), angiotensin II, prostaglandin H<sub>2</sub>, trombin dan menstimulasi pertumbuhan dengan dihasilkannya *Platelet growth-derived factor* (PGDF), *fibroblast growth factor* (FGF-1). Pada proses inflamasi permukaan endotel akan mengekspresikan molekul adesi seperti, *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM), *intercellular cell adhesion molecule-1* (ICAM) (Jeannin, 2017, Lukacs, 2017, Husain *et al.*, 2011, Rohatgi, 2009).

Pada saat endotel mengalami gangguan oleh berbagai hal seperti *shear stress* hemodinamik, stress oksidatif maupun paparan dengan sitokin inflamasi dan hiperkolesterolemia, maka fungsi pengatur menjadi abnormal yang dikenal dengan disfungsi endotel (Lukacs, 2017, Simionescu, 2007). Pada keadaan ini terjadi ketidakseimbangan substansi vasoaktif sehingga dapat terjadi hipertensi dan, aterosklerosis (Kaplansky, 2017, Rohatgi, 2009).

Pada respon inflamasi terjadi marginasi netrofil yang berkelompok sepanjang endotel, kemudian diikuti dengan proses migrasi keluar dari pembuluh darah. Proses migrasi terjadi melalui proses marginasi, adesi, *rolling*, berhenti menggelinding. Perlekatan antara leukosit dan endotel menjadi semakin kuat karena aktivasi oleh faktor kemotaktik seperti B4, *platelet activating factor* (PAF) dan IL-8 dengan cara meningkatkan afinitas molekul adesi leukosit untuk molekul adesi endotel (Vestweber, 2007).

Untuk meningkatkan efektifitas pengobatan hipertensi dengan menggunakan irbesartan, perlu dicari polimer yang baru. Poloxamer-188 dianggap sebagai eksipien fungsional, karena merupakan komponen penting dalam formulasi. Sehubungan struktur ampifilik yang dimiliki oleh surfaktan ini, sehingga banyak digunakan dalam industri. Antara lain, dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan zat hidrofob, meningkatkan ketercampuran dari dua zat dengan sifat hidrofobitas yang berbeda. Poloxamer juga telah dievaluasi untuk berbagai aplikasi pemberian obat (Rowe *et al.*, 2009). Pada penelitian pendahuluan terhadap dispersi padat irbesartan dengan berbagai perbandingan

poloxamer-188 diperoleh laju disolusi terbaik pada perbandingan 2:1 ( Harmely, 2017).

Berdasarkan hal di atas, maka dalam penelitian ini akan dicoba memperbaiki sifat fisikokimia irbesartan yang praktis tidak larut dalam air dalam bentuk dispersi padat menggunakan polimer poloxamer-188, sehingga diharapkan kelarutan dan laju disolusi irbesartan dalam sediaan akan lebih baik. Secara farmakologis dan molekuler belum pernah dilaporkan bagaimana pengaruh pemberian irbesartan terhadap kadar *nitric oxide* (NO), *intercellularcell adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *interleukin-8* (IL-8) pada tikus hipertensi.

### 1.2.Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut

1. Apakah ada pengaruh dispersi padat irbesartan-poloxamer-188 terhadap sifat fisikokimia irbesartan?
2. Apakah ada pengaruh dispersi padat irbesartan-poloxamer-188 terhadap kadar *nitric oxide* (NO) dalam serum tikus hipertensi?
3. Apakah ada pengaruh dispersi padat irbesartan-poloxamer-188 terhadap kadar *intercellularcell adhesion molecule-1* (ICAM-1) pada serum tikus hipertensi?
4. Apakah ada pengaruh dispersi padat irbesartan-poloxamer 188 terhadap kadar *interleukin-8* (IL-8) pada serum tikus hipertensi?

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh dispersi padat irbesartan-poloxamer 188 terhadap sifat fisikokimia, kadar *nitric oxide* (NO), kadar ICAM-1, dan kadar IL-8 pada tikus hipertensi.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh dispersi padat irbesartan- poloxamer-188 terhadap sifat fisikokimia irbesartan.
2. Menganalisis pengaruh dispersi padat irbesartan- poloxamer-188 terhadap kadar *nitric oxide* (NO) dalam serum tikus hipertensi.
3. Menganalisis pengaruh dispersi padat irbesartan-poloxamer-188 terhadap kadar ICAM-1 pada serum tikus hipertensi.
4. Menganalisis pengaruh dispersi padat irbesartan-poloxamer-188 terhadap kadar IL-8 pada serum tikus hipertensi.

### 1.4. Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan memahami dasar-dasar pengembangan sediaan obat melalui perubahan sifat fisikokimia irbesartan dengan sistem dispersi padat menggunakan poloxamer-188 serta pengaruhnya terhadap kadar *nitric oxide* (NO), kadar ICAM-1 dan IL-8.

#### 1.4.2. Terapan

Hasil penelitian ini dapat dipergunakan oleh industri farmasi dalam memproduksi sediaan obat dan para klinisi untuk menggunakan sediaan irbesartan yang formulasinya lebih baik.

