

## POTENSI KITOSAN DALAM SISTEM PENGHANTARAN OBAT TERTARGET PADA ORGAN PARU HATI GINJAL DAN KOLON

**Tiara Dimas Hapsari, Irma Melyani Puspitasari**

Program Studi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang Km.21 Jatinangor 45363

Telp. 022 7996200, Fax 022 7796200

Email : [tiaradisha@gmail.com](mailto:tiaradisha@gmail.com)

### ABSTRAK

Sistem penghantaran obat tertarget dapat memperbaiki segi farmakokinetik dan biodistribusi obat, sehingga efek terapi yang dihasilkan lebih optimal dengan efek samping yang minimal. Dalam formulasinya, dibutuhkan suatu molekul pembawa yang dapat mengantarkan obat pada target spesifik. Kitosan merupakan polimer kationik alam yang dapat dikembangkan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat karena sifat fisikokimia dan biologis yang unik, yaitu *mucoadhesive*, *biocompatible*, *bio-degradable*, tidak toksik, imunogenisitas yang rendah, dan kemampuan untuk mengantarkan obat pada target spesifik. Tujuan dari review ini adalah untuk mengetahui potensi kitosan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat tertarget pada organ paru, hati, ginjal dan kolon. Metode dalam penyusunan *review* artikel yang digunakan ini adalah dengan penelusuran pustaka melalui mesin pencari *Google*. Berdasarkan hasil penelusuran, didapatkan 18 jurnal yang menunjukkan bahwa kitosan berpotensi sebagai pembawa untuk mengantarkan obat pada organ paru, hati, ginjal dan kolon. Pada masing-masing organ, kitosan memiliki mekanisme yang berbeda dalam perannya sebagai pembawa.

**Kata kunci:** kitosan, sistem penghantaran obat tertarget, pembawa.

### ABSTRACT

*Targeted drug delivery system can fix pharmacokinetic and biodistribution of the drugs, therefore it can increase therapeutic effects with minimum side effects. In the formulation, carrier molecules that can deliver drugs to specific target are necessary. Chitosan is a natural cationic polymer that can be developed as a carrier in drug delivery system because its unique physicochemical and biology properties, such as mucoadhesive, biocompatible, bio-degradable, non toxic, low immunogenicity, and ability to delivery drugs to specific target. The aim of this review is to determine chitosan's potency as carrier in targeted drug delivery system in lungs, liver, kidneys, and colon organ. The method used in this article review was a literature study from Google search engine. Based on the results, 18 journals showed that chitosan has potency as a carrier to deliver drugs to the organ target such as lungs, liver, kidneys and colon. Chitosan has different mechanism in its role as a carrier in each organ.*

**Keywords:** Chitosan, targeted drug delivery system, carrier

## PENDAHULUAN

Dalam proses studi perkembangan obat, banyak obat-obatan yang gagal mencapai *outcome* klinik yang diinginkan akibat ketidakmampuannya mencapai target kerja obat dalam jumlah yang diinginkan. Selain terdistribusi ke target kerja obat, obat-obatan juga terdistribusi ke berbagai jaringan atau organ normal yang tidak terlibat dalam proses patologik penyakit. Akibatnya, efek samping yang dihasilkan obat-obatan tersebut akan meningkat. Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan mengembangkan suatu sistem penghantaran obat tertarget yang dapat memperbaiki segi farmakokinetik dan biodistribusi obat, sehingga dapat melepaskan obat secara selektif pada target aksi yang diinginkan. Hal ini dapat mengoptimalkan efek terapeutik dan meminimalkan efek samping obat, sehingga juga akan meningkatkan kepatuhan pasien (Park *et al.*, 2010; Sailaja *et al.*, 2010).

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, sistem penghantaran obat tertarget lebih diminati dibandingkan dengan sistem penghantaran obat konvensional akibat 3 alasan, yaitu: 1) Segi Farmasetik, obat konvensional memiliki kelarutan dan kestabilan yang rendah; 2) Segi Farmakokinetik, obat konvensional memiliki absorpsi yang buruk, waktu paruh lebih rendah, dan

membutuhkan volume distribusi yang besar; 3) Segi Farmakodinamik, obat konvensional memiliki spesifisitas dan indeks terapi yang lebih rendah (Rani and Paliwal, 2014).

Dalam pengembangan sistem penghantaran obat tertarget, terdapat 3 komponen utama yaitu agen terapeutik, *targeting group*, dan sistem pembawa. Obat dapat digabungkan ke dalam sistem pembawa secara absorpsi pasif maupun secara aktif dengan konjugasi kimia. Pemilihan molekul pembawa ini menjadi hal yang penting karena akan mempengaruhi segi farmakokinetik dan farmakodinamik obat (Park *et al.*, 2010). Molekul pembawa seharusnya memiliki sifat *bio-degradable* atau dapat langsung dieliminasi dari tubuh (Rani and Paliwal, 2014).

Polimer berpotensi sebagai molekul pembawa dalam formulasi sistem penghantaran obat yang efisien karena sifat stabilitas dan kapasitas pemuatan obat yang baik. Salah satu polimer yang banyak dikembangkan saat ini adalah kitosan. Kitosan merupakan amino-polisakarida linear yang didapatkan dari proses deasetilasi kitin. Kitin dapat banyak ditemukan pada eksoskeleton *crustacea* (seperti kepiting dan udang), serangga dan jamur. Sifat-sifat kitosan seperti *mucoadhesive*, *biocompatible*, *bio-degradable*, tidak toksik, dan imunogenisitas yang rendah membuatnya

banyak dimanfaatkan dalam bidang farmaseutik dan biomedik (Park *et al.*, 2010; Szymanska and Winnicka, 2015). Pada artikel ini akan dijelaskan mengenai potensi kitosan dalam sistem penghantaran obat tertarget pada organ paru, hati, ginjal dan kolon.

## METODE

Dalam penyusunan artikel review ini, digunakan metode dengan penelusuran pustaka di internet melalui mesin pencari *Google*. Pustaka yang digunakan berupa jurnal atau artikel internasional, dengan kata kunci “*chitosan*”, “*targeted drug delivery system*”, “*lung-targeted*”, “*liver-targeted*”, “*kidney-targeted*”, “*colon-targeted*”. Pustaka yang didapatkan selanjutnya dipilih sesuai kriteria inklusi, yaitu jurnal berbahasa inggris (tanpa

memperhatikan indeks jurnal atau *impact factor*) dengan tahun penerbitan selama 10 tahun terakhir serta memiliki tema tentang kitosan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat tertarget.

## HASIL

Berdasarkan penelusuran pustaka, didapatkan 18 jurnal dan artikel yang mendukung peran kitosan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat tertarget. Terdapat 8 jurnal penelitian utama yang menjelaskan peran kitosan beserta mekanismenya pada masing-masing organ dan 10 jurnal sebagai jurnal pendukung. Delapan jurnal yang menjelaskan peran kitosan dalam sistem penghantaran obat tertarget dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Peran Kitosan dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget

Organ	Judul	Penulis	Peran Kitosan
Paru-paru	<i>Lung-Specific Delivery of Paclitaxel by Chitosan-Modified PLGA Nanoparticles Via Transient Formation of Microaggregates</i>	Yang <i>et al.</i> , 2009	Membentuk interaksi elektrostatik dengan sel tumor paru-paru yang bermuatan negatif. Interaksi ini memicu pembentukan agregat sementara yang dapat terperangkap secara efisien pada pembuluh kapiler.
	<i>Low Molecular Weight Chitosan-Coated PLGA Nanoparticles for Pulmonary Delivery of Tobramycin for Cystic Fibrosis</i>	Nemrawi <i>et al.</i> , 2018	Membentuk interaksi elektrostatik dengan gugus <i>sialic</i> mucin yang bermuatan negatif pada lapisan mukus paru-paru. Interaksi ini akan meningkatkan adhesi obat pada mukosa.
Hati	<i>5-Fluorouracil Nanoparticles Inhibit Hepatocellular Carcinoma via Activation of the p53 Pathway in the Orthotopic Transplant Mouse Model</i>	Cheng <i>et al.</i> , 2012	<i>Galactosylated chitosan</i> sebagai ligan yang dapat berikatan secara spesifik dengan reseptor ASGPR di hati membentuk kompleks sehingga dapat masuk ke sel secara endositosis melalui clathrin.
	<i>Liver Targeted Functionalized Chitosan Nanoparticles for The Delivery of Tenofovir against Hepatitis-B</i>	Avinash <i>et al.</i> , 2015	Kitosan bersifat biocompatible dan bermuatan yang membuatnya mudah dimodifikasi secara kimia dengan gugus tertentu. <i>Lactosylated chitosan</i> merupakan ligan dari reseptor ASGPR.

Organ	Judul	Penulis	Peran Kitosan
Ginjal	<i>Kidney-targeted drug delivery systems</i>	Zhou <i>et al.</i> , 2013	<i>Low Molecular Weight Chitosan</i> (LMWC) dengan berat molekul 19 kDa dan 31 kDa dapat terakumulasi secara selektif di ginjal dibandingkan jaringan lain. Uptake LMWC diperantarai secara spesifik oleh reseptor megalin.
	<i>Megalin-Mediated Specific Uptake of Chitosan/siRNA Nanoparticles in Mouse Kidney Proximal Tubule Epithelial Cells Enables AQP1 Gene Silencing</i>	Gao <i>et al.</i> , 2014	Nanopartikel kitosan/SiRNA dengan berat molekul kitosan 40 kDa dapat terakumulasi secara signifikan di korteks ginjal melalui endositosis yang diperantarai reseptor megalin.
	<i>Enhanced Accumulation of Low-Molecular-Weight Chitosan in Kidneys: A Study on the Influence of N-acetylation of Chitosan on The Renal Targeting</i>	Yuan <i>et al.</i> , 2011	Kitosan BM <70 kDa dapat lebih mudah berpindah dari sirkulasi ke lumen tubulus melalui filtrasi glomerulus. Akumulasi LMWC meningkat dengan derajat N-asetilasi pada struktur kitosan yang rendah.
Kolon	<i>Design and Preparation of A Novel Colon-targeted Tablet of Hydrocortisone</i>	Ren <i>et al.</i> , 2017	Dalam <i>coating bilayer</i> , kitosan sensitif terhadap enzim bakteri di kolon.

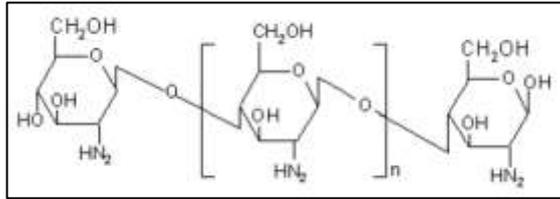
## PEMBAHASAN

### Kitosan

Kitosan merupakan ko-polimer polikationik yang terdiri dari gugus *glucosamine* dan *N-acetylglucosamine*, dengan struktur kimia yang mirip dengan selulosa. Kitosan merupakan hasil dari proses deasetilasi kitin yang banyak ditemukan di alam, yaitu pada dinding sel jamur, eksoskeleton *arthropoda* (sebagian besar *crustacea*), serangga, radula hewan *mollusca*, dan cangkang *cephalopoda* (gurita dan cumi-cumi). Perbedaan derajat

deasetilasi dan berat molekul kitosan akan mempengaruhi kualitas polimer yang dihasilkan. (Saikia *et al.*, 2015; Szymanska and Winnicka, 2015).

Kitosan memiliki sifat kationik yang membuatnya berbeda jika dibandingkan dengan polimer-polimer lain. Sifat ini berasal dari gugus amino primer dalam struktur kitosan, yang membuatnya memiliki bermacam sifat yang dapat dimanfaatkan dalam sistem penghantaran obat (Schnurch and Dunnhaupt, 2012).



Gambar 1. Struktur Kimia Kitosan

### Kitosan dalam Sistem Penghantaran Obat Tertarget

Dalam perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi farmasi, terdapat suatu sistem pelepasan obat yang disebut dengan sistem penghantaran obat tertarget. Dalam hal ini, zat aktif dienkapsulasi dalam suatu sistem yang telah dirancang agar dapat membawa dan mengantarkan obat secara spesifik pada sel, jaringan atau organ target. Sehingga diharapkan efek samping dari obat akan menurun (khususnya pada terapi kanker). Dibutuhkan pemilihan pembawa, rute dan target yang tepat dalam pengembangan sistem ini. Salah satu pembawa yang dapat dimanfaatkan adalah polimer.

Berdasarkan Saikia *et al* (2015), sistem penghantaran obat dengan polimer dapat memperbaiki segi farmakokinetik obat, memperbaiki efek terapi dan menurunkan efek samping, sehingga dapat meningkatkan efektivitas secara keseluruhan. Terdapat beberapa mekanisme pelepasan obat dari matriks polimer, diantaranya difusi, erosi, degradasi polimer dan lain-lain. Salah satu polimer yang dapat dimanfaatkan dalam hal ini adalah kitosan. Kitosan merupakan polimer kationik alam yang memiliki sifat-

sifat unik, yaitu *biodegradable*, *biocompatible*, *mucoadhesive*, tidak toksik, dan imunogenisitas yang rendah (Park *et al.*, 2010). Sifat kationik kitosan membuatnya dapat berinteraksi dengan mukus membran sel yang bermuatan negatif, sehingga adhesi obat terhadap mukosa meningkat dan akhirnya akan meningkatkan waktu kontak untuk penetrasi molekul obat. Sifat ini dapat bermanfaat sebagai *permeation enhancer* untuk obat-obat hidrofил yang memiliki bioavailabilitas oral rendah (Saikia *et al.*, 2015). Selain itu, kitosan juga memiliki sifat *bio-degradable* yang baik. Dalam kondisi fisiologis, rantai molekul pada struktur kitosan dapat didegradasi oleh lisozim atau chitinase. Hasil metabolisme kitosan berupa oligosakarida yang selanjutnya dapat dimetabolisme melalui jalur glikosaminoglikan dan glikoprotein, atau juga dapat diekskresikan secara langsung melalui urin (Rodrigues *et al.*, 2012).

### Penghantaran Obat Tertarget pada Paru-paru

Paru-paru merupakan organ vital dalam tubuh manusia. Salah satu penyakit pada paru-paru yang menyebabkan tingkat mortalitas yang tinggi adalah kanker paru-paru. Terapi kanker paru-paru yang ada saat ini adalah dengan operasi dan kemoterapi. Namun, kemoterapi yang tidak selektif pada jaringan target akan mengurangi efikasi terapi dan

menyebabkan toksisitas pada jaringan lain. Sehingga, solusi yang dapat ditawarkan adalah dengan mengembangkan penghantaran obat tertarget pada paru-paru. Beberapa keuntungan dalam penghantaran obat ke paru-paru yaitu permukaan alveolar yang luas, *barrier* epitel tipis, vaskularisasi yang luas dan aktivitas enzim metabolik yang relatif rendah (Park *et al.*, 2010).

Pada penelitian lain, dibuat nanopartikel *poly lactic-co-glycolic acid* (PLGA) yang dimodifikasi dengan kitosan sebagai sistem penghantaran Paclitaxel ke paru-paru pada terapi kanker. Membran sel kanker memiliki muatan negatif, sedangkan kitosan yang digunakan pada permukaan nanopartikel memiliki muatan positif. Hal ini akan menguntungkan dalam proses endositosis nanopartikel ke dalam sel kanker yang diperantarai oleh clathrin. Hasil uji *in vitro* menunjukkan adanya peningkatan AUC dan indeks distribusi nanopartikel Paclitaxel pada paru-paru dibandingkan dengan jaringan lain. Mekanisme yang mendukung terjadinya hal tersebut adalah adanya pembentukan agregat nanopartikel sementara pada aliran darah, yang diikuti dengan peningkatan penjerapan nanopartikel pada kapiler paru-paru. Interaksi elektrostatik antara nanopartikel yang bermuatan positif dengan sel endotel pembuluh darah tumor yang bermuatan negatif dapat memungkinkan terjadinya akumulasi

agregat tersebut (Yang *et al.*, 2008). Suasana asam pada sel tumor dapat meningkatkan muatan positif pada permukaan nanopartikel kitosan sehingga dapat meningkatkan interaksi elektrostatik antara nanopartikel dan sel tumor (Yang *et al.*, 2009).

Hasil tersebut juga didukung dengan penelitian lain. Menurut Nemrawi *et al.* (2018), polimer *bioadhesive* dapat meningkatkan efektivitas terapi dengan meningkatkan waktu kontak pada paru-paru. Polimer ini dapat membentuk interaksi elektrostatik dengan gugus *sialic* dari mucin yang bermuatan negatif pada lapisan mukus. Selain itu, kitosan juga dapat meningkatkan absorpsi molekul hidrofil dengan memicu perubahan struktur pada protein *tight junction*. Namun perubahan ini tidak permanen, sehingga tidak menyebabkan efek toksik yang merusak epitel (Rodrigues, *et al.*, 2012).

### **Penghantaran Obat Tertarget pada Hati**

Beberapa kondisi fatal seperti hepatitis kronis, defisiensi enzim, hepatoma terjadi pada hepatosit, sehingga diperlukan pengembangan sistem penghantaran obat tertarget pada hati. Pada umumnya, sistem tertarget pada hati menggunakan penjerapan mikropartikel secara pasif oleh reticuloendothelium atau secara aktif antara reseptor hepatic dan ligannya (Park *et al.*, 2010).

Salah satu reseptor yang terdapat pada sel hati adalah *Asialoglycoprotein*

*Receptor* (ASGPR). ASGPR banyak ditemukan pada membran hepatosit yang berhadapan dengan sinusoid. Reseptor ini menunjukkan spesifisitas terhadap glikoprotein yang mengandung gugus *galactose* atau *acetyl galactosamine*. Ikatan antara ASGPR dengan ligan *Galactose* dapat menginduksi terjadinya penghantaran obat tertarget pada hati. Hal ini dimanfaatkan oleh Cheng *et al.* (2012) dalam penelitiannya yang menggunakan *Galactosylated Chitosan/GC* (kitosan yang telah dimodifikasi struktur molekulnya) sebagai ligan *galactose* dalam penghantaran obat tertarget pada hati. GC dan 5-Fluorouracil (5-FU) diformulasikan dalam bentuk nanopartikel, kemudian diinjeksikan pada tikus model kanker hati. Hasil studi *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa pelepasan terkontrol nanopartikel GC/5-FU lebih efektif tertarget pada sel kanker hati dibandingkan monoterapi 5-FU. Distribusi nanopartikel GC/5-FU ini sesuai dengan ekspresi mRNA ASGPR yang lebih banyak terdapat di sel hati dibandingkan jaringan lain. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Avinash *et al.* (2015) yang membandingkan antara penghantaran obat dalam formulasi nanopartikel yang terdiri dari *lactosylated chitosan* dengan nanopartikel kitosan tanpa modifikasi. Hasil uji *in vivo* menunjukkan bahwa *lactosylated-chitosan* nanopartikel terakumulasi lebih banyak di hati

dibandingkan dengan nanopartikel kitosan tanpa modifikasi. Hal ini berhubungan dengan adanya *galactose* dari struktur laktosa dalam *lactosylated-chitosan* nanopartikel.

### **Penghantaran Obat Tertarget pada Ginjal**

Penghantaran obat tertarget pada ginjal dapat bermanfaat untuk mengurangi toksisitas pada organ lain dan meningkatkan efisiensi terapeutik pada penyakit yang terjadi di ginjal. Beberapa sel yang dapat menjadi target penghantaran obat pada ginjal karena keterlibatannya dalam beberapa penyakit yaitu sel glomerulus, sel tubulus proksimal, dan fibroblast interstitial (Park *et al.*, 2010). Beberapa strategi telah dilakukan untuk membuat sistem penghantaran obat tertarget pada ginjal, salah satunya dengan konjugasi obat dan pembawa. Salah satu pembawa yang dapat digunakan adalah *Low Molecular Weight Chitosan* (LMWC). Suatu penelitian dilakukan menggunakan 50% *acetylated* LMWC yang dikonjugasikan dengan Prednisone. Hasil menunjukkan bahwa prednisone yang dikonjugasikan dengan LMWC dapat terdistribusi 13 kali lebih banyak di ginjal dibandingkan prednisone tanpa pembawa. Berdasarkan penelitian tersebut, diketahui bahwa LMWC dengan berat molekul 19-31 kDa dapat bermanfaat sebagai pembawa obat dengan derajat keamanan yang tinggi. Selain itu, juga diketahui bahwa uptake

LMWC secara spesifik oleh sel tubulus ginjal diperantarai oleh reseptor megalin (Zhou *et al.*, 2013). Hal ini berkaitan dengan adanya gugus asam amino pada posisi C2 kitosan yang berperan sebagai *binding site* dengan sel epitel tubulus ginjal (Yuan *et al.*, 2011). Penelitian lain yang dilakukan oleh Gao *et al.* (2014), membandingkan penghantaran nanopartikel kitosan/SiRNA dengan berat molekul kitosan yang berbeda (40, 190, 250, 270 kDa). Dari penelitian tersebut, diketahui bahwa hanya nanopartikel dengan berat molekul kitosan 40 kDa yang terakumulasi secara signifikan di korteks ginjal. Penelitian yang dilakukan oleh Yuan *et al.* (2011), menunjukkan bahwa kitosan dengan berat molekul <70 kDa juga memiliki sifat tertarget pada ginjal yang efisien karena dapat lebih mudah berpindah dari sirkulasi ke lumen tubulus melalui filtrasi glomerulus. Selain itu, adanya proses N-asetilasi yang rendah pada LMWC, dapat meningkatkan akumulasinya di ginjal.

### **Penghantaran Obat Tertarget pada Kolon**

Terapi pada beberapa penyakit seperti *Chron's disease*, *Irritable Bowel Syndrome*, *Ulcerative Colitis* dan Kanker Kolon membutuhkan konsentrasi zat aktif yang tinggi pada kolon. Hal ini dapat diatasi dengan dikembangkannya sistem penghantaran obat tertarget pada kolon. Selain sebagai target penghantaran obat

secara lokal, kolon juga dapat digunakan sebagai target untuk penghantaran obat secara sistemik. Aktivitas proteolitik pada mukosa kolon lebih rendah dibandingkan pada usus halus, sehingga dapat digunakan sebagai target untuk absorpsi protein dan peptida secara sistemik. Selain itu, keuntungan lain dari kolon adalah memiliki pH mendekati netral dan waktu transit yang lebih lama (Rajpurohit *et al.*, 2010). Dengan waktu transit yang lebih lama, diharapkan dapat meningkatkan absorpsi obat yang sulit diabsorpsi (Aggarwal *et al.*, 2011).

Dalam sistem penghantaran obat tertarget ke kolon, dibutuhkan perlindungan pada obat agar tidak terjadi degradasi atau pelepasan obat pada lambung, sehingga pelepasan obat terkontrol terjadi di kolon. Hal tersebut dapat tercapai dengan penggunaan polimer secara tunggal maupun kombinasi, karena polimer dapat mempengaruhi laju pelepasan dan absorpsi obat (Rajpurohit *et al.*, 2010). Salah satu polimer yang banyak digunakan adalah kitosan. Kitosan tidak dapat dirusak oleh enzim di saluran pencernaan atas, namun dapat mengalami hidrolisis glikosida oleh enzim mikroba di kolon (Ren *et al.*, 2017). Beberapa pendekatan yang digunakan dalam mekanisme pelepasan obat di kolon yaitu: a) *Coating* dengan polimer yang sensitif terhadap pH, seperti Eudragit S100, Eudragit L100; b) Polimer *biodegradable*

yang sensitif terhadap bakteri kolon; c) Polimer yang menempel pada mukosa kolon secara selektif, seperti *polycarbophil* atau *polyethans* (Aggarwal *et al.*, 2011).

Salah satu penelitian tentang sistem penghantaran obat tertarget pada kolon dilakukan oleh Ren *et al.* (2017) untuk pengembangan tablet hidrokortison. Sistem penghantaran obat ini didesain menggunakan *coating bilayer*, dengan kompleks film kitosan/gelatin sebagai *inner coat* dan Eudragit L100 sebagai *outer coat*. Salah satu kekurangan kitosan adalah dapat terlarut dalam larutan asam, sehingga hal ini diatasi dengan penggunaan Eudragit L100 (polimer anionik) yang terdisosiasi pada pH di atas 6. Uji pelepasan obat secara *in vitro* dilakukan pada kondisi simulasi yang sesuai dengan transit obat dari lambung hingga ke kolon. Mekanisme pelepasan obat yang terjadi menggunakan pendekatan polimer yang sensitif terhadap pH dan sensitif terhadap bakteri kolon (Ren *et al.*, 2017). Hasil penelitian menunjukkan bahwa sistem *coating bilayer* Eudragit dan kitosan/gelatin dapat mencegah pelepasan obat pada *Simulated Gastric Fluid* (SGF) dan *Simulated Intestinal Fluid* (SIF). Obat dilepaskan hampir seluruhnya pada *Simulated Colon Fluid* (SCF) setelah 24 jam.

## KESIMPULAN

Kitosan berpotensi sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat tertarget.

Dalam perannya sebagai pembawa, kitosan memiliki mekanisme yang berbeda-beda pada tiap organ. Di paru-paru, kitosan membentuk ikatan elektrostatis sehingga dapat meningkatkan akumulasi obat. Di hati, kitosan yang telah dimodifikasi dapat berikatan secara spesifik dengan reseptor ASGPR. Di ginjal, kitosan berat molekul rendah (LMWC) dapat terakumulasi secara signifikan yang diperantarai oleh reseptor megalin. Di kolon, kitosan sensitif terhadap degradasi oleh enzim bakteri kolon. Selanjutnya, hal-hal tersebut dapat dimanfaatkan dalam pengembangan formulasi obat agar tercapai efek terapi yang optimal dengan efek samping yang minimal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal S, Sharma S, Lal S, and Choudhary N. 2011. Recent Trends in Colon Targeted Drug Delivery System. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2(4): 406-415.
- Avinash CH, Panduranga RK, and Rama RN. 2015. Liver Targeted Functionalized Chitosan Nanoparticles for The Delivery of Tenofovir against Hepatitis-B. *International Journal of PharmTech Research* 7(4): 668-674.
- Cheng M, He B, Wan T, Zhu W, Han J, Zha B *et al.* 2012. 5-Fluorouracil Nanoparticles Inhibit Hepatocellular Carcinoma via Activation of the p53 Pathway in the Orthotopic Transplant Mouse Model. *PloS ONE* 7(10): 1-12.
- Gao S, Hein S, Weyer K, Hansen FD, Yang C, Nielsen R *et al.* 2014. Megalin-Mediated Specific Uptake of Chitosan/siRNA Nanoparticles in

- Mouse Kidney Proximal Tubule Epithelial Cells Enables AQP1 Gene Silencing. *Theranostics* 4(10): 1039-1051.
- Nemrawi NK, Alshraiedeh NAH, Zayed AL, and Altaani BM. 2018. Low MolecularWeight Chitosan-Coated PLGA Nanoparticles for Pulmonary Delivery of Tobramycin for Cystic Fibrosis. *Pharmaceutics* 11(28): 1-13.
- Park JH, Saravanakumar G, Kim K, and Kwon IC. 2010. Targeted Delivery of Low Molecular Drugs Using Chitosan and Its Derivatives. *Advanced Drug Delivery Reviews* 62: 28-41.
- Rajpurohit H, Sharma P, Sharma S, and Bhandari A. 2010. Polymer for Colon Targeted Drug Delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*: 689-696.
- Rani K and Paliwal S. 2014. A Review on Targeted Drug Delivery: its Entire Focus on Advanced Therapeutics and Diagnostics. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences* 2(1C): 328-331.
- Rodrigues S, Dionisio M, Lopez CR, and Grenha A. 2012. Biocompatibility of Chitosan Carriers with Application in Drug Delivery. *Journal of Functional Biomaterials* 3: 615-641.
- Ren Y, Jiang L, Yang S, Gao S, Yu H, Hu J *et al.* 2017. Design and Preparation of A Novel Colon-targeted Tablet of Hydrocortisone. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 53(1): 1-11.
- Saikia C, Gogoi P, and Maji TK. 2015. Chitosan: A Promising Biopolymer in Drug Delivery Applications. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*: 1-10.
- Sailaja AK, Amareshwar P, and Chakravarty P. 2010. Chitosan Nanoparticles as A Drug Delivery System. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 1(3): 474-484.
- Schnurch AB and Dunnhaupt S. 2012. Short Review: Chitosan-based Drug Delivery Systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 81: 463-469.
- Szymanska E and Winnicka K. 2015. Stability of Chitosan-A Challenge for Pharmaceutical and Bionedical Application. *Marine Drugs* 13: 1819-1846.
- Yang R, Shim WK, Cui F, Cheng G, Han X, Jin QR *et al.* 2009. Enhanced electrostatic interaction between chitosan-modified PLGA nanoparticle and tumor. *Journal of Pharmaceutics* 371: 142-147.
- Yang R, Yang SG, Shim WK, Cui F, Cheng G, Kim IW *et al.* 2008. Lung-Specific Delivery of Paclitaxel by Chitosan-Modified PLGA Nanoparticles Via Transient Formation of Microaggregates. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98(3): 970-984.
- Yuan Z, Li J, Zhu D, Sun X, Gong T, and Zhang Z. 2011. Enhanced Accumulation of Low-Molecular-Weight Chitosan in Kidneys: A Study on the Influence of N-acetylation of Chitosan on The Renal Targeting. *Journal of Drug Targeting* 19(7): 540-551.
- Zhou P, Sun X, and Zhang Z. 2013. Kidney-targeted drug delivery systems. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 4(1): 37-42.