

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Liposom

Liposom adalah vesikel sederhana dimana suatu volume cairan seluruhnya diselubungi oleh membran yang tersusun atas molekul lipid (biasanya fosfolipid). Liposom terbentuk secara spontan ketika lipid tersebut didispersikan ke dalam media cair, yang kemudian membentuk vesikel-vesikel dengan ukuran diameter mulai dari puluhan nanometer hingga puluhan mikron²⁷.

Struktur dan kegunaan liposom ditemukan pertama kali oleh Alec Bangham dari Cambridge pada awal tahun 1960 dan sejak saat itu liposom telah digunakan sebagai alat multifungsional dalam bidang kedokteran⁴⁹. Namun, liposom sebagai pembawa obat telah lebih dulu dipatenkan di Jerman pada tahun 1943 berupa campuran lesitin dan kolesterol⁴⁷.

Karakteristik liposom bergantung pada proses pembuatannya dan komponen dwi lapis lipid penyusunnya. Liposom dapat berbentuk unilamellar (dengan satu dwi lapis lipid mengitari inti akueus) atau multilamellar (beberapa lapis dwi lapis lipid mengitari inti akueus secara konsentris⁵⁰.

Nilai lebih liposom adalah liposom dapat dibuat dari bahan-bahan alami sehingga struktur dwilapis lipid pada membran liposom menyerupai bagian lipid membran sel hidup. Kemampuan liposom untuk menyerupai membran alami, dan juga untuk didegradasi oleh jalur yang sama, membuat liposom menjadi pilihan yang sangat aman dan efektif dalam aplikasi medis²⁷.

2.1.1 Komponen Penyusun Liposom

2.1.1.1 Struktur Kimiawi

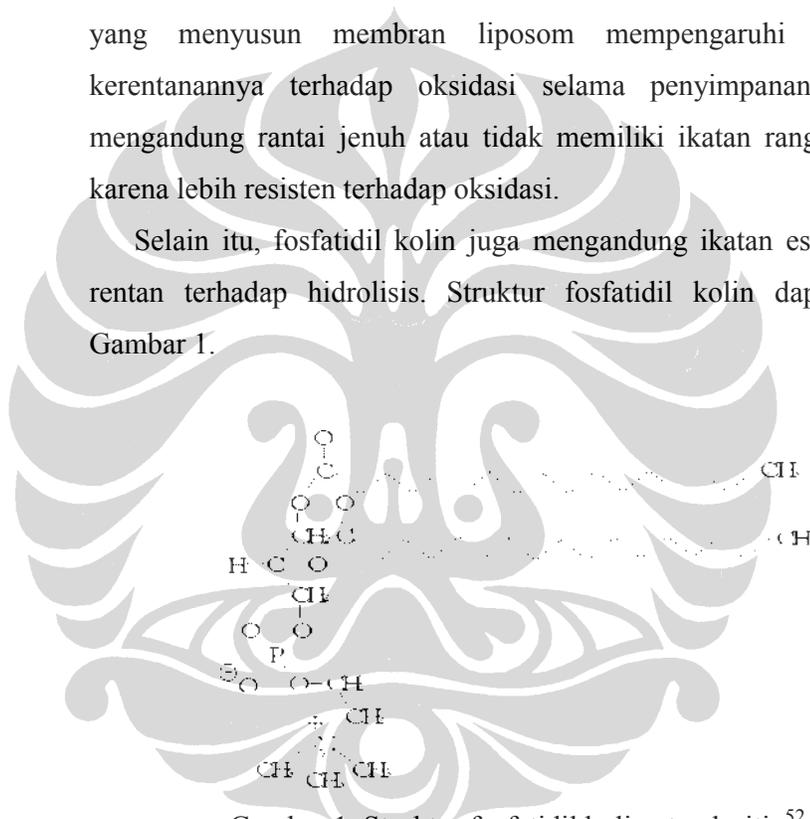
Fosfolipid merupakan komponen struktural utama dalam membran biologis. Fosfolipid yang paling sering ditemukan adalah molekul fosfatidil kolin (*phosphatidyl choline/PC*)²⁷.

Fosfatidil kolin, atau dikenal juga sebagai lesitin, dapat berasal dari sumber alami atau sintetik. Fosfatidil kolin dapat dengan mudah diekstrak dari kuning telur (*egg-yolk phosphatidyl choline/EPC*) atau kacang kedelai

(*soy-bean phosphatidyl choline/SPC*), tetapi sedikit sulit dari jantung sapi dan medula spinalis. Lesitin dari sumber tumbuh-tumbuhan memiliki banyak *polyunsaturation* dalam rantai asil lemak, sedangkan dari sumber mamalia mengandung lebih banyak rantai yang tersaturasi penuh (*fully saturated*)²⁷.

Fosfatidil kolin kuning telur mengandung rantai yang tidak tersaturasi atau ikatan rangkap dalam jumlah sedang dibandingkan dengan sumber tumbuh-tumbuhan atau sumber mamalia. Tingkat kejenuhan fosfatidil kolin yang menyusun membran liposom mempengaruhi kestabilan dan kerentanannya terhadap oksidasi selama penyimpanan⁵¹. Lipid yang mengandung rantai jenuh atau tidak memiliki ikatan rangkap lebih stabil karena lebih resisten terhadap oksidasi.

Selain itu, fosfatidil kolin juga mengandung ikatan ester-gliserol yang rentan terhadap hidrolisis. Struktur fosfatidil kolin dapat dilihat pada Gambar 1.

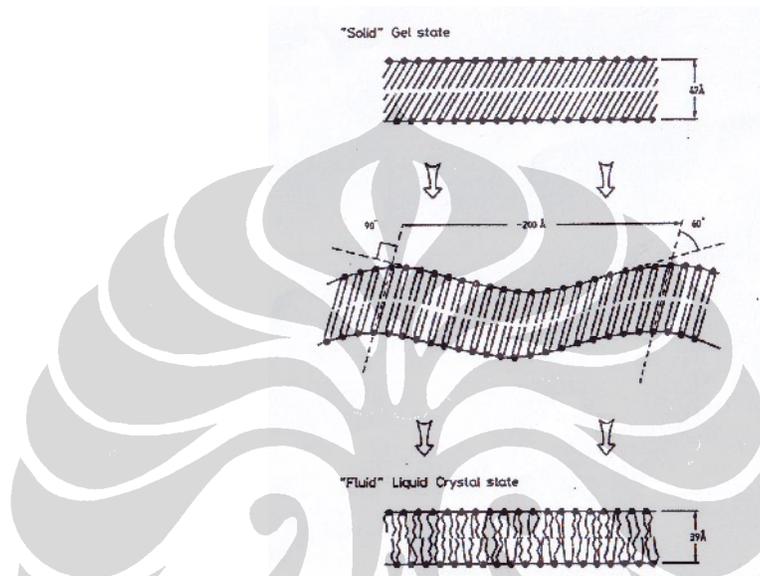


Gambar 1. Struktur fosfatidil kolin atau lesitin⁵²

Fosfatidil kolin seringkali digunakan sebagai fosfolipid utama dalam liposom secara luas karena bersifat netral dan relatif lebih murah dibanding fosfolipid lain²⁷.

Membran fosfatidil kolin dapat berada dalam fase yang berbeda pada suhu yang berbeda pula, dan transisi dari satu fase ke fase yang lain dapat dideteksi saat suhu meningkat. Perubahan fase yang dapat terlihat secara konsisten adalah transisi yang terjadi pada suhu tertinggi, dimana membran

berubah dari fase gel atau fase solid yang padat menjadi fase kristal-likuid dimana tiap molekul dapat bergerak lebih bebas. Pada kisaran suhu antara dua transisi, membran akan berbentuk gelombang, dimana permukaan membran berubah dari datar menjadi naik dan turun²⁷, seperti yang terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Perubahan struktur fosfatidil kolin saat fase transisi²⁷

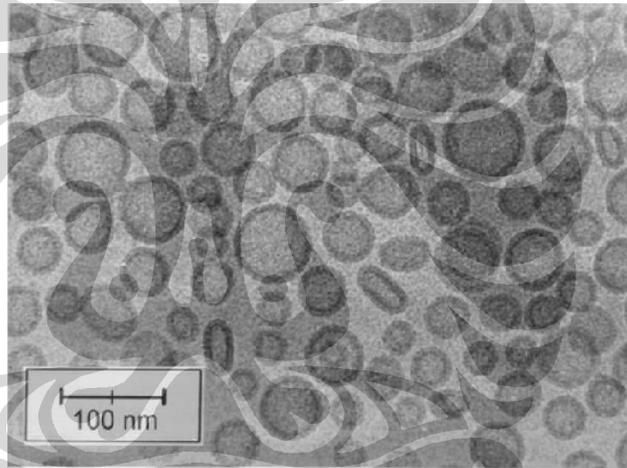
Suhu transisi sangat dipengaruhi oleh panjang rantai dan saturasi atau kejenuhan rantai lemak tersebut. Peningkatan saturasi dan panjang rantai akan meningkatkan suhu transisi. Membran dari lesitin kuning telur memiliki suhu transisi dari -15°C sampai -7°C , sedangkan membran dari sumber mamalia yang tingkat saturasinya lebih tinggi berkisar pada 0°C sampai 40°C ²⁷.

Perubahan fase dan fluiditas membran fosfolipid penting untuk dipahami baik dalam pembentukan maupun penggunaan liposom karena sifat fase membran liposom menentukan permeabilitas, fusi, agregasi, dan pengikatan protein; seluruhnya dapat mempengaruhi stabilitas liposom dan aktivitasnya dalam sistem biologis²⁷.

Membran liposom merupakan membran semi-permeabel, dimana kecepatan difusi suatu molekul atau ion sangat bervariasi. Membran

fosfolipid merupakan sawar yang sangat lemah terhadap molekul-molekul yang larut dalam medium organik atau cair; sebaliknya, molekul bermuatan dan molekul dengan BM lebih besar melewati membran fosfolipid dengan lebih lambat. Molekul yang lebih kecil dan tidak bermuatan dapat berdifusi dengan cukup cepat. Ion-ion, baik proton seperti natrium dan kalium maupun anion seperti klorida dan nitrit, melewati membran dengan sangat lambat. Ion dengan valensi dan muatan yang lebih besar berdifusi melalui membran lebih lambat lagi²⁷.

Liposom yang terbentuk dari fosfatidil kolin kuning telur atau EPC dapat memiliki ukuran yang bervariasi dengan ukuran terkecil yang masih memungkinkan adalah sekitar 15 nm. Gambaran distribusi ukuran liposom EPC ditunjukkan oleh Gambar 3.



Gambar 3. Distribusi ukuran liposom EPC⁵³

Selain fosfatidil kolin, dwilapis lipid juga dapat tersusun atas sfingomielin, atau analog lesitin eter alkil²⁷. Lipid tersebut tentunya dapat digunakan sebagai komponen penyusun liposom. Fosfolipid netral lain yang dapat pula ditemukan pada membran alami adalah fosfatidil etanolamin (*phosphatidyl ethanolamine/PE*).

Kecuali fosfatidil kolin dan fosfatidil etanolamin, semua fosfolipid fosfatidil bermuatan negatif atau disebut juga *acid phospholipids*, seperti fosfatidil serin (*phosphatidyl serine/PS*), asam fosfatidat (*phosphatidic acid/PA*), dipalmitoil fosfatidil gliserol (*dipalmitoyl phosphatidyl*

glycerol/DPPG), dipalmitoil fosfatidil kolin (*dipalmitoyl phosphatidyl choline/DPPC*), dan asam fosfatidat dipalmitoil (*dipalmitoyl phosphatidic acid/DPPA*). Membran yang tersusun atas fosfolipid bermuatan negatif dapat mengikat kation dengan kuat, terutama kation bivalen seperti kalsium dan magnesium²⁷. Lipid bermuatan negatif sering ditambahkan sebagai stabilisator liposom⁵⁴.

Komponen penyusun liposom lainnya adalah kolesterol. Kolesterol adalah sterol yang paling banyak ditemukan pada mamalia dan merupakan komponen yang penting dalam membran alami. Kolesterol menyusun liposom melalui interaksi dengan fosfolipid. Inkorporasi kolesterol dalam liposom dapat merubah sifat liposom yang akan meningkatkan stabilitas terutama stabilitas mekanis, menurunkan porositas atau kebocoran melalui membran, dan mencegah agregasi dan fusi liposom^{27,28}.

Dari sudut pandang aplikasinya, nilai lebih liposom sebagai pembawa obat atau materi lainnya adalah luasnya spektrum material yang dapat diinkorporasikan ke dalamnya, mulai dari agen lipofilik hingga molekul larut air. Hanya dua jenis substansi yang bukan merupakan kandidat yang baik untuk diinkorporasikan ke dalam liposom—pertama, materi yang tidak larut baik pada medium organik maupun cair, dan kedua, materi dengan solubilitas yang tinggi pada kedua media tersebut sehingga dapat berdifusi ke dalam dan ke luar liposom melewati membran lipid²⁷.

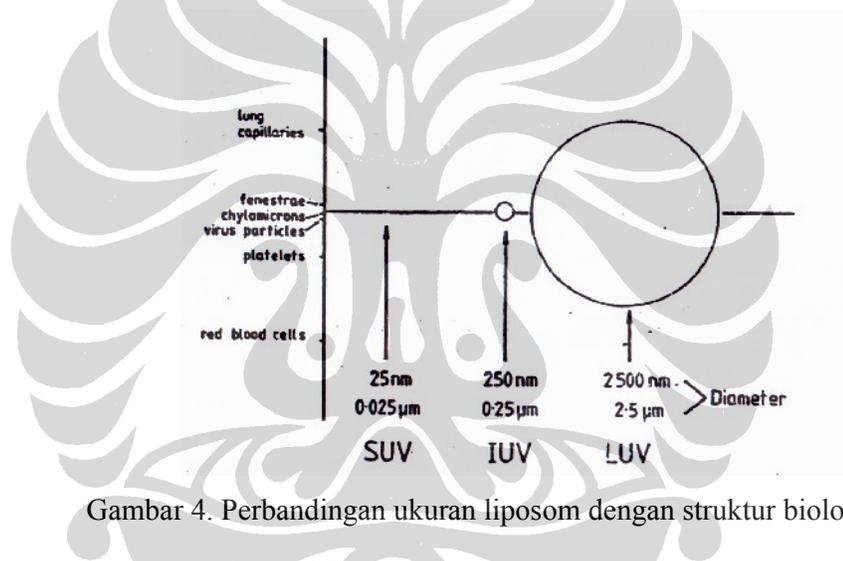
2.1.1.2 Struktur Fisik

Selain struktur kimiawi yang menentukan sifat liposom seperti fluiditas, densitas muatan, dan permeabilitas, liposom juga memiliki karakteristik berupa bentuk dan ukuran. Liposom dapat bervariasi mulai dari vesikel terkecil dengan diameter ~25 nm hingga liposom yang dapat dilihat di bawah mikroskop cahaya dengan diameter mencapai 1000 nm atau 1 mikron. Liposom juga dapat tersusun atas satu membran dwi lapis atau lamela membran konsentrik yang multipel²⁷.

Perbedaan diameter dan bentuk liposom sangat dipengaruhi oleh jenis lipid penyusun dan kombinasinya, keseimbangan energi pada membran liposom, elastisitas kelengkungan liposom, dan cara pembuatan liposom⁴⁶.

Karena liposom dengan ukuran yang berbeda membutuhkan proses pembuatan yang berbeda pula dan karena aplikasi yang berbeda membutuhkan liposom dengan ukuran yang juga berbeda, klasifikasi berdasarkan ukuran merupakan panduan karakteristik yang paling sering digunakan²⁷.

Perbandingan ukuran setiap jenis liposom dan dengan struktur biologis lainnya dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Perbandingan ukuran liposom dengan struktur biologis lain²⁷

Vesikel multilamellar (*multilamellar vesicles/MLV*) biasanya terdiri atas vesikel dengan ukuran 100-1000 nm, setiap vesikel umumnya memiliki lima atau lebih lamela konsentrik²⁷. Beberapa literatur menggunakan istilah vesikel multilamellar besar (*large multilamellar vesicles/LMV*) yang maksudnya sama dengan MLV⁴⁷.

Vesikel unilamellar kecil (*small unilamellar vesicles/SUV*) didefinisikan sebagai batas paling rendah ukuran vesikel fosfolipid yang masih memungkinkan, yakni sekitar 15 nm dari kuning telur murni dan 25 nm dari liposom DPPC. Dengan meningkatnya kurvatura membran, atau dengan kata lain semakin kecil ukuran liposom, membran liposom akan mengalami

perubahan asimetris dan memicu terjadinya fusi. Kondisi ini sangat jelas ditemukan pada SUV dengan diameter sekitar 250 Å (25 nm)²⁷.

Vesikel unilamelar besar (*large unilamellar vesicles/LUV*) adalah liposom dengan satu lamela dengan ukuran mencapai 1000 nm. Sedangkan vesikel unilamelar berukuran sedang (*intermediate-sized unilamellar vesicles/IUV*) adalah liposom dengan ukuran sekitar 100 nm. Istilah ini digunakan hanya untuk menghindari kerancuan dan kebingungan tetapi tidak digunakan dalam literatur²⁷.

Jumlah lapisan membran dan besar ukuran liposom ditentukan oleh cara pembuatannya. Liposom atau vesikel, yang dibuat dengan cara *hand-shaken* akan berbentuk LMV. Ukuran liposom tersebut dapat diperkecil menjadi SUV dengan cara mengekstrusinya melalui membran polikarbonat 100 nm atau dengan cara sonikasi menggunakan *probe* atau sonikasi di dalam air^{51,55}.

2.1.2 Stabilitas Liposom

Stabilitas fisik, kimia, ataupun biologis merupakan salah satu persyaratan yang harus dipenuhi sebelum liposom diaplikasikan sebagai pembawa obat^{28,37}. Masalah stabilitas yang mungkin terjadi mencakup berkurang atau hilangnya obat yang diinkorporasikan, perubahan struktur liposom termasuk distribusi ukuran partikel, agregasi atau fusi liposom³⁸.

Kekuatan dan kestabilan liposom sangat ditentukan oleh komponen penyusun lipidnya. Misalnya, fosfolipid tersaturasi seperti DPPC akan membentuk liposom yang kokoh tetapi impermeabel. Sebaliknya, fosfolipid yang tidak atau sedikit tersaturasi seperti EPC dan SPC akan membentuk liposom yang permeabel tetapi kurang stabil⁵⁰.

Liposom yang pertama kali dikembangkan atau liposom konvensional belum bersifat menguntungkan karena stabilitasnya masih rendah dan waktu paruhnya yang singkat meskipun disimpan pada fase pendingin⁴⁸.

Berbagai perubahan dapat terjadi pada liposom seiring berjalannya waktu. Fosfolipid dapat mengalami degradasi kimiawi—oksidasi dan hidrolisis—yang mengakibatkan timbulnya fosfolipid rantai pendek dan *lyso-derivatives*

atau lisolesitin pada membran. Akibatnya, liposom yang disimpan dalam suspensi akueus dapat mengalami agregasi, fusi, dan kebocoran atau dengan kata lain degradasi fisik⁵¹.

Metode yang dikembangkan untuk mengatasi permasalahan ini dibagi menjadi dua kategori. Pertama, metode yang bertujuan meminimalisasi proses degradasi yang mungkin terjadi, dan kedua, metode yang bertujuan membantu liposom bertahan dalam kondisi yang demikian⁵¹.

Untuk meminimalisasi oksidasi, beberapa tindakan pencegahan dapat dilakukan, antara lain mulai dengan lipid murni, menghindari prosedur yang melibatkan suhu yang tinggi, melaksanakan proses pembuatan yang bebas oksigen, deoksigenasi larutan akueus dengan nitrogen, menyimpan seluruh suspensi liposom pada atmosfer inert, dan menambahkan antioksidan sebagai komponen membran lipid⁵¹.

Pendekatan alternatif dalam mengatasi masalah oksidasi adalah mengurangi jumlah lipid yang dapat teroksidasi dalam membran dengan menggunakan lipid yang tersaturasi daripada yang tidak tersaturasi. Di antara fosfolipid dari sumber alami, tingkat saturasi tertinggi ada pada lipid dari mamalia, kemudian kuning telur, dan yang rendah pada tumbuh-tumbuhan. Semakin banyak rantai yang tidak tersaturasi (*unsaturated chains*) semakin rentan lipid tersebut untuk mengalami oksidasi⁵¹. Rantai asil lemak yang tidak tersaturasi dan ikatan ester juga meningkatkan kerentanan liposom terhadap degradasi oksidatif atau peroksidasi lipid.

Stabilitas fosfolipid ini dapat ditingkatkan melalui hidrogenasi komplit atau parsial. Selain itu, oksidasi juga dapat diminimalisasi dengan cara menambahkan antioksidan, seperti hidroksitoluen terbutilasi (*butylated hydroxytoluene*), hidroksianisol terbutilasi (*butylated hydroxyanisole*), α -tokoferol atau derivat hemisuksinat α -tokoferol yang lebih stabil³⁸.

Minimalisasi oksidasi juga dapat dilakukan dengan melindungi fosfolipid dari cahaya langsung, menyimpan dengan gas inert seperti argon atau nitrogen, dan menambahkan EDTA untuk mengkhelasi ion metal berat yang mungkin ditemukan³⁸.

Hidrolisis ikatan ester berlangsung paling lambat pada nilai pH yang mendekati netral. Namun, metode yang paling sering digunakan untuk mencegah hidrolisis yang demikian adalah menggunakan lipid yang mengandung ikatan eter daripada ikatan ester, seperti yang ditemukan pada membran bakteri halofilik⁵¹ atau membran archaeobacteria^{47,56}.

Fusi, agregasi dan kebocoran vesikel merupakan degradasi fisik yang dapat terjadi pada liposom. Agregasi (dan sedimentasi) liposom bermuatan netral terjadi akibat interaksi Van der Waals, dan cenderung lebih banyak ditemukan pada vesikel besar. Permukaan yang cenderung lebih datar pada vesikel besar memudahkan area yang lebih besar untuk saling berkontak dengan vesikel lain dan membentuk agregat⁵¹.

Pada membran yang tidak bermuatan, agregasi merupakan fenomena alami dan tidak terhindarkan. Cara yang paling sederhana untuk mengatasi masalah ini adalah dengan menambahkan sedikit lipid bermuatan pada membran, misalnya 10% asam fosfatidat atau fosfatidil gliserol⁵¹.

Jika materi yang diinkorporasikan ke dalam liposom merupakan suatu protein, protein ini dapat mempengaruhi stabilitas fisik liposom. Protein dapat berinteraksi dengan lapisan lipid bagian dalam atau luar, atau menyeberangi lapisan lipid. Pengaruh protein terhadap liposom dapat dilihat pada inkorporasi albumin serum sapi yang secara dramatis meningkatkan agregasi vesikel unilamellar³⁸.

Fusi mudah sekali terjadi pada liposom unilamellar kecil dengan diameter kurang dari 40 nm. Fusi terjadi untuk mengurangi tarikan akibat derajat kurvatura membran yang tinggi pada SUV. Fusi terjadi terutama pada suhu transisi fase, jadi disarankan untuk menyimpan suspensi liposom pada suhu yang jauh dari suhu transisi⁵¹.

Permeabilitas membran sangat bergantung pada komposisi lipid membran dan materi yang diinkorporasikan ke dalamnya. Dari segi porositas atau kebocoran, membran yang kokoh, lebih tersaturasi, dan mengandung banyak kolesterol merupakan membran yang paling stabil⁵¹. Penambahan kolesterol mampu mengurangi kebocoran selama penyimpanan karena kolesterol

membuat struktur dwilapis lipid menjadi lebih kaku dan kokoh. α -tokoferol juga dapat ditambahkan untuk mengurangi porositas lebih baik lagi³⁸.

Pembekuan liposom hingga suhu -80°C dapat merusak liposom akibat dehidrasi osmotik. Dehidrasi liposom terjadi ketika cairan di luar liposom membeku lebih cepat dibandingkan volume cairan dalam liposom. Hal ini menyebabkan efluks cairan dari liposom. Pembekuan juga dapat mempercepat agregasi liposom, dari SUV menjadi MLV, dan hilangnya materi dalam liposom. Selain itu, asam lemak bebas dan lipid rantai tunggal lain yang mungkin kontaminasi dapat bertindak sebagai agen fusogenik. Untuk mengatasi masalah ini, dapat ditambahkan 10-20% konsentrasi agen krioprotektif (*cryoprotective*) seperti gliserol atau sukrosa yang mampu mengurangi pembentukan es selama pembekuan³⁸.

Stabilitas liposom juga dipengaruhi oleh darah, plasma dan serum setelah liposom masuk ke pembuluh darah melalui pemberian IV. HDL plasma mendestabilisasi liposom, diduga dengan cara melepaskan fosfolipid dari dwilapis lipid. Liposom yang kaya akan kolesterol lebih stabil terhadap proses destabilisasi yang demikian³⁸.

2.1.3 Aplikasi Liposom

Dalam aplikasinya di bidang kedokteran, liposom yang digunakan harus memenuhi ketepatan persyaratan yang meliputi konsentrasi komponen lipid dan obat, distribusi ukuran liposom, jenis agen/obat, persentase molekul obat bebas yang tidak terinkorporasi pada membran liposom, pH, osmolaritas, konduktivitas, kemungkinan adanya produk hasil degradasi, endotoksin, dan parameter-parameter lainnya⁶.

Ukuran dan jumlah lapisan membran lipid pada liposom juga perlu diperhatikan. Liposom yang umum digunakan untuk aplikasi medis, khususnya sebagai pembawa obat, adalah yang berukuran 80-200 nm⁶ karena semakin kecil ukuran liposom, semakin lama liposom dapat bertahan dalam sirkulasi darah yang juga berarti semakin tinggi efektivitas terapi³⁸. Liposom yang lebih besar lebih sulit melewati sinusoid hepar dan lebih cepat difagositosis oleh sel Kupffer²⁷.

Komposisi lipid membran dapat dimodifikasi sesuai sifat liposom yang diinginkan untuk aplikasi tertentu. Jika liposom diharapkan dapat melepas semua komponen yang dikandungnya sesegera mungkin, misalnya pada sistem yang membutuhkan transfer material intermembran, membran yang sangat cair dan tersusun atas fosfolipid tidak tersaturasi dapat dipilih, contohnya SPC²⁷.

Modifikasi bentuk dan ukuran liposom juga dapat dilakukan sesuai jenis agen yang akan diinkorporasikan atau durasi pelepasan obat yang diinginkan dalam sirkulasi. Jika yang diinkorporasikan dalam membran adalah substansi larut lemak, jumlah maksimum yang dapat diambil oleh liposom sebanding dengan dengan jumlah komponen membran. Pada prinsipnya, liposom jenis apapun cocok untuk inkorporasi substansi larut lemak. Namun, liposom MLV dapat dijadikan pilihan utama. MLV akan melepas substansi lebih perlahan dan bertahap dibandingkan vesikel unilamellar karena membran konsentrik MLV akan didegradasi satu demi satu. Sebaliknya, jika dibutuhkan pelepasan substansi larut lemak dengan cepat, SUV adalah jenis liposom yang cocok karena derajat kurvaturanya yang lebih tinggi membuat liposom ini lebih cepat melepaskan isinya dan kemudian didegradasi²⁷.

Untuk substansi larut air, prinsip utama yang harus diperhatikan adalah besarnya vesikel liposom atau perbandingan antara volume akueus dengan membran lipid. Dengan begitu, LUV atau IUV akan menjadi pilihan yang tepat. Namun, yang perlu diperhatikan, liposom jenis ini mudah sekali mengalami ruptur oleh karena lemahnya membran satu lapis. Selain itu, pada liposom ini mudah terjadi efluks substansi larut air meskipun liposom dalam keadaan intact²⁷.

Penggunaan SUV memang tidak secara umum direkomendasikan jika dilihat dari sudut pandang efisiensi jumlah materi yang dapat diinkorporasikan, atau dari segi retensi materi. Namun, hal ini tidak perlu dijadikan masalah jika materi yang diinkorporasikan terikat kuat pada membran, atau jika ambilan oleh target berlangsung sangat cepat sehingga kemungkinan hilangnya materi sangat kecil²⁷.

Faktor penting lainnya yang juga harus diperhatikan adalah interaksi liposom dengan sistem organ dalam tubuh, terutama sistem fagosit monosit (*monocyte phagocyte system*/MPS) atau disebut juga sistem retikuloendotelial (*reticular endothelial system*/RES), yakni hati, limpa, paru-paru, nodus limfe dan sumsum tulang²⁷.

Setelah diberikan melalui jalur IV, liposom akan segera dibersihkan dari sirkulasi oleh RES³⁸. Sistem ini berperan dalam memproses agen asing yang masuk ke dalam tubuh, termasuk liposom. Liposom dengan cepat diambil oleh sel fagosit dan didegradasi dalam lisosom, dan materi yang tersimpan dalam liposom dengan segera dilepaskan ke lisosom dan kemudian ke sitoplasma sel atau keluar sel setelah eksositosis. Distribusi obat yang demikian berarti efek samping sistemik setelah administrasi parenteral akan berkurang, sementara konsentrasi obat yang berkontak dengan organ yang berpenyakit dapat ditingkatkan hingga berlipat ganda dibandingkan obat bebasnya²⁷.

Interaksi antara liposom dengan sistem dalam tubuh lainnya, seperti interaksi dengan membran sel, perubahan suhu dan pH, juga perlu diperhatikan. Faktor yang demikian juga dapat membawa keuntungan dalam sistem pembawa obat jika diaplikasikan dengan tepat dan cermat.

Sifat liposom yang sensitif terhadap kondisi tertentu dalam tubuh, seperti suhu atau pH, dapat dimanfaatkan dalam aplikasi liposom. Pada distribusi *in vivo*, liposom dapat ditujukan agar tetap stabil pada suhu 37°C, tetapi akan pecah saat melewati area tubuh dengan suhu mencapai 40°C, misalnya tumor atau area yang memperoleh pemanasan eksternal lokal. Liposom ini disebut *temperature-sensitive liposomes*⁵⁷. Penambahan suatu molekul spesifik yang terikat pada permukaan membran liposom (ligan) akan membentuk *target-sensitive liposomes*⁵⁷ yang diharapkan dapat bereaksi dengan reseptor spesifik pada organ atau area tubuh tertentu. Ligan dapat berupa antibodi, karbohidrat, hormon, faktor pertumbuhan, polipeptida, obat-obatan, glikoprotein, atau lektin⁴⁷.

Kesulitan yang dapat ditemui pada penggunaan liposom melalui pemberian IV adalah kebanyakan liposom tertahan pada vaskulatur atau pembuluh darah. Karena keterbatasan ini, target ekstrasvaskulatur sulit dicapai,

kecuali hati, limpa dan sumsum tulang. Organ ini memiliki kapiler berpori (*fenestrated*) yang memungkinkan liposom dengan diameter kurang dari 300 nm untuk keluar dari pembuluh darah. Daerah lain yang mungkin dijadikan target adalah tumor padat. Tumor ini memiliki jaringan pembuluh darah yang lebih permeabel dibandingkan pembuluh darah normal³⁸.

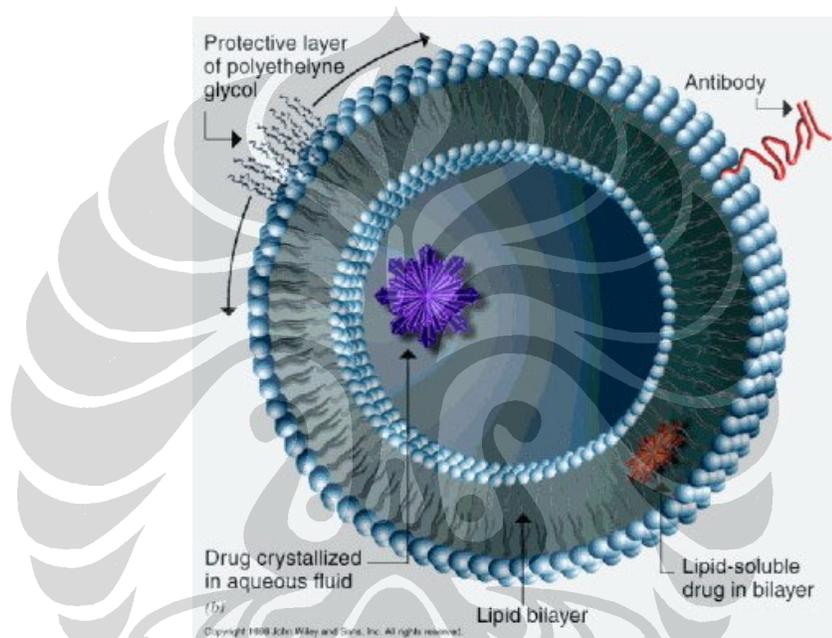
Saat ini, aplikasi liposom dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori, yakni diagnosis, kemoterapi, kanker, imunoterapi, dan terapi gen^{27,58}. Komposisi dan bentuknya yang menyerupai membran sel alami membuat liposom dapat diaplikasikan secara luas. Liposom juga telah digunakan sebagai sebagai suatu sistem membran untuk mempelajari proses transpor transmembran, permeabilitas dwilapis lipid, fusi membran, dan interaksi protein lipid. Selain itu, dalam bidang farmasi, liposom telah digunakan sebagai suatu pembawa obat, enzim, materi genetik, dan bahan-bahan untuk perawatan kulit⁵⁸.

Liposom digunakan sebagai pembawa obat atau antigen dengan alasan vesikel ini dapat melakukan berbagai peran. Pertama, liposom dapat mengarahkan obat pada target tertentu; kedua, liposom dapat memperpanjang durasi paparan obat dan berfungsi sebagai reservoir yang melepaskan obat dengan perlahan. Liposom juga dapat melindungi obat dari degradasi, seperti degradasi metabolik, sekaligus melindungi pasien dari efek samping langsung dari obat yang dienkapsulasi. Liposom juga dapat membawa obat menuju target selektif pada area patologis tertentu dalam darah; liposom ini disebut *long circulating liposomes*⁵⁰.

Dalam banyak penelitian liposom telah digunakan sebagai pembawa obat karena liposom terbukti dapat memperpanjang waktu paruh obat serta dapat memperbesar distribusi obat ke organ sasaran secara selektif sehingga dosis obat dapat dikurangi. Dengan demikian, efek samping obat akan dapat pula ditekan serendah mungkin⁴⁷.

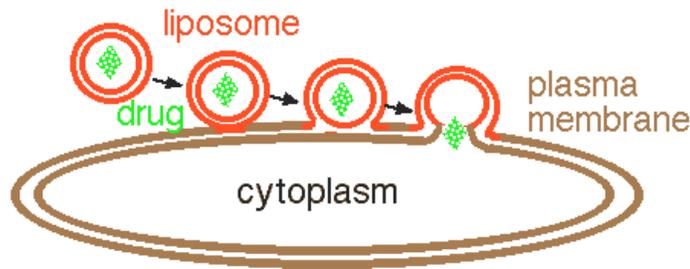
Tujuan penggunaan liposom sebagai pembawa obat dalam pemakaian farmasi baru direalisasikan pada pertengahan tahun 1990an⁶⁰. Penggunaan liposom sebagai pembawa obat dimanfaatkan secara luas, baik yang masih bersifat eksperimental maupun yang telah dipasarkan dalam bentuk produk

parenteral atau topikal. Liposom dapat membawa obat dan berbagai jenis molekul seperti protein, nukleotida, bahkan plasmid. Liposom dapat membawa molekul tersebut melalui berbagai cara, yakni terikat pada membran, terinterkalasi di antara dwi lapis lipid, terlarut dalam dwi lapis lipid, atau terlarut dalam vesikel (volume cairan)^{5,61}. Gambaran skematis inkorporasi obat dan materi lainnya pada liposom dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Gambaran inkorporasi obat dan materi lainnya pada liposom⁵⁹

Liposom juga dapat melepaskan isinya melalui berbagai cara. Pertama, liposom melepaskan isinya melalui fusi sempurna antara membran lipid liposom dengan membran sel, seperti pada Gambar 6. Dengan begitu, isi liposom akan langsung terapar dengan sitoplasma sel⁴⁸. Pelepasan yang demikian dapat ditemukan pada *target-sensitive liposomes* jika reseptor ligan merupakan suatu sel. Kedua, liposom melepaskan isinya ke ruang interstisial untuk kemudian secara aktif diambil oleh sel melalui transpor paraseluler⁴⁸, seperti pada *temperature-sensitive liposomes*. Pada liposom jenis ini, liposom akan pecah saat terjadi perubahan suhu dan liposom akan melepaskan isinya ke ruang ekstraseluler.



Gambar 6. Mekanisme pelepasan isi liposom melalui fusi membran⁶²

Liposom sebagai pembawa obat dapat digunakan untuk terapi penyakit-penyakit intraselular seperti leishmaniasis, infeksi jamur yang lokasinya jauh di dalam. Vesikel ini juga terbukti efektif untuk mengobati tumor melalui akumulasi obat antikanker dalam jumlah besar langsung di organ sasaran atau melalui stimulator makrofag yang akan mengaktivasi monosit untuk membunuh tumor²⁷.

Imunomodulator yang diinkorporasikan di dalam atau pada permukaan liposom dapat digunakan untuk menstimulasi respon imun terhadap antigen yang dipresentasikan oleh makrofag²⁷.

Liposom juga dapat diadministrasikan secara lokal pada daerah yang secara anatomi terisolasi dari RES, seperti humor akueus mata dan ruang intraartikular sendi lutut. Aplikasi liposom ini menggunakan target yang dimediasi oleh reseptor²⁷.

Berbagai sediaan liposom yang telah teruji efeknya pada manusia dapat mengandung antibiotik, fungisid, vaksin atau anti inflamasi⁶³⁻⁶⁵. Bahkan, vaksin atau imunoajuan yang diinkorporasikan dalam liposom terbukti lebih efektif dan menguntungkan dibanding imunoajuan standar²³⁻²⁶.

2.2 Tetra Eter Lipid

Tetraeter lipid (TEL) merupakan salah satu produk hasil ekstraksi dari Archaeobacterium, antara lain *Thermoplasma acidophilum*^{56,66}, *Sulfolobus acidocaldarius*⁴⁷, *Methanosarcina mazei*, *Methanospirillum hungatei*, dan archae lainnya⁵⁸.

Fosfolipid hasil ekstraksi membran Archae membentuk satu lapis lipid (*lipid monolayer*); berbeda dengan membran sel lain yang membentuk dwilapis lipid (*lipid bilayer*)⁴⁷. Membran liposom yang terbentuk dari fosfolipid Archae dengan satu lapis lipid dapat dilihat pada Gambar 7. Struktur lipid membran archaeobacterium juga sangat berbeda dengan struktur membran sel prokariot atau eukariot. Lipid membran Archae tersusun atas rantai fitanil tersaturasi (*saturated phytanyl chains*) pada ikatan antara eter dan gliserol; tidak seperti pada sel lain yang membran lipidnya tersusun atas rantai asil lemak (*fatty acyl chains*) yang tidak tersaturasi dan seringkali teresterifikasi ke gliserol⁵⁸. Dengan kata lain, fosfolipid dari membran Archaeobacterium merupakan eter-gliserol atau derivat poliol lain seperti nonitol, bukan ester-gliserol^{47,56}.



Gambar 7. Membran liposom dari TEL yang terdiri dari satu lapis lipid⁵

Rangka lipid dasar pada TEL adalah *dibiphytanyl diethyl-tetraether heterocycle*⁵⁴. Kelebihan derivat TEL lainnya adalah rangka lipidnya (*lipid skeleton*) yang tidak memiliki ikatan rangkap menjadikannya resisten terhadap oksidasi. Rantai fitanil tersaturasi dalam struktur TEL juga mencegah terjadinya oksidasi⁵⁸. Selain itu, rantai hidrokarbon pada TEL memiliki gugus metil samping yang menambah fluiditas liposom⁵⁶.

Resistensi TEL terhadap oksidasi memberikan keuntungan bagi liposom. Dengan ditambahkan derivat TEL, masalah ketidakstabilan liposom konvensional, seperti hidrolisis dan degradasi oksidatif, dapat diminimalisasi karena TEL tidak mudah mengalami oksidasi. Liposom TEL tidak mengalami fusi atau agregasi selama penyimpanan pada suhu 4°C selama 4 bulan⁵⁸.

Liposom TEL juga stabil dalam kondisi adanya fosfolipase A₂ dan B. Keberadaan kedua enzim ini tidak memberikan pengaruh apapun terhadap

liposom TEL dan komponen yang dikandungnya. Namun, liposom TEL rentan terhadap hidrolisis oleh fosfolipase C⁵⁸.

Pada suhu tinggi, liposom dengan TEL lebih stabil dibandingkan liposom konvensional atau ester. Ikatan eter pada TEL relatif lebih resisten terhadap hidrolisis kimiawi. Karakteristik ini membuat TEL lebih stabil pada suhu tinggi⁵⁸. Namun, uji stabilitas liposom menunjukkan bahwa, meskipun cukup stabil pada suhu tinggi, liposom yang mengandung TEL dapat bertahan lebih lama pada suhu 4-8°C dibandingkan pada suhu 100°C⁶⁷.

TEL dapat memberikan muatan negatif pada permukaan liposom, sehingga kecenderungan liposom untuk beragregasi menjadi lebih rendah⁵⁴. Liposom TEL unilamellar terbukti stabil secara fisik (tidak mengalami agregasi atau fusi) selama masa penyimpanan yang cukup lama. Setelah inkubasi pada suhu 4°C selama 2-5 bulan, diameter rata-rata dari kebanyakan liposom tidak mengalami perubahan yang bermakna. Namun, selain meningkatkan kestabilan fisik liposom konvensional, TEL juga menambah ukuran liposom. Semakin banyak TEL yang diinkorporasikan, semakin besar ukuran liposom, khususnya yang terbentuk dari EPC⁵⁸.

Salah satu Archae yang menjadi sumber TEL yang utama adalah *Thermoplasma acidophilum*. *T.acidophilum* merupakan archaeobacterium termoasidofilik yang pertama kali diisolasi Darland et al pada tahun 1970. *T.acidophilum* tumbuh optimum pada pH 1-2 dengan suhu 59°C^{56,68}. *T.acidophilum* berukuran 1-3 µm dengan jumlah 10x10⁶ sel/µl. Kebanyakan sel ini isodiametrik, tetapi sedikit berbentuk pleomorfik⁵⁶.

Thermoplasma acidophilum disebut-sebut sebagai organisme yang paling sederhana di antara semua *free-living organisms* yang diketahui. Kompleksitas kinetik genom *T.acidophilum* bahkan hanya 30% dari genom *Escherichia coli*. Dilihat dari berbagai aspek lainnya, *Thermoplasma* seperti berada di antara sel prokariot dan eukariot. Bahkan tidak tertutup kemungkinan bahwa *Thermoplasma* merupakan hubungan evolusioner antara prokariot dan eukariot⁶⁸.

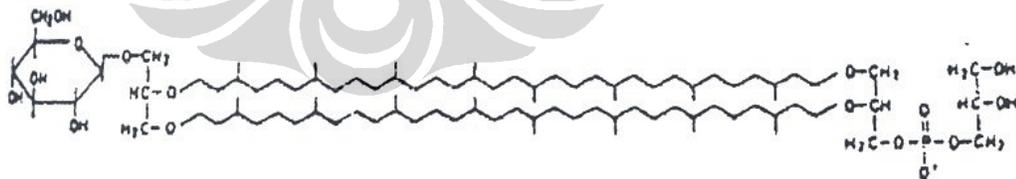
T.acidophilum merupakan organisme obligat aerob. Walaupun demikian, organisme ini hanya membutuhkan sedikit O₂. Tekanan parsial O₂ yang rendah

akan mengoptimalkan pertumbuhannya, sedangkan tekanan O₂ yang tinggi (pO₂ 25%) justru merugikan⁵⁶. Metabolisme energinya bersifat fermentatif. Karena produksi energi yang inefisien ini, *Thermoplasma* tidak bisa berkompetisi dengan organisme lain⁶⁸.

Salah satu adaptasi yang memungkinkan *T.acidophilum* untuk hidup di lingkungan yang sangat ekstrim adalah membran selnya yang unik. Komponen utama dari membran ini adalah C₄₀H₈₂ *polyisoprenoid lipid* dan merupakan satu lapis lipid (*monolayer*). Pada kedua ujung rantai isoprenoid terdapat ikatan eter yang stabil dalam asam ke gliserol. Struktur ini memberikan kestabilan yang luar biasa kepada membran sel *Thermoplasma* dalam lingkungan dengan suhu yang tinggi dan suasana asam⁶⁸.

Keunikan *Thermoplasma* yang lain adalah organisme ini tidak memiliki dinding sel⁶⁸. Meskipun tidak memiliki dinding sel, *T.acidophilum* sangat resisten terhadap pH asam; sebaliknya, pada pH alkalis akan mengalami lisis⁶⁹.

TEL yang berasal dari *T.acidophilum* memiliki struktur berupa 2 gugus kepala polar (*polar head group*) dengan tebal membran sekitar 4 nm (dari ujung kepala satu ke ujung kepala lain)^{28,42,66,70}. Struktur ini memudahkan TEL untuk dapat diinkorporasikan dengan membran liposom EPC dalam bentuk pasak. Dengan begitu, TEL dapat ditambahkan ke dalam komposisi lipid liposom sebagai stabilisator membran⁴⁷. Struktur TEL dari *Thermoplasma acidophilum* dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 8. Struktur TEL dari *Thermoplasma acidophilum*^{56,66}

TEL hasil ekstraksi dari *Thermoplasma acidophilum* merupakan tetraeter lipid yang sangat stabil⁷¹ dari segi struktur fisik maupun kimiawi⁷²⁻⁷⁵.

Liposom yang mengandung derivat TEL dari *Thermoplasma acidophilum* dengan kadar hampir 100% bersifat sangat stabil dengan ikatan yang cukup

erat^{28,56,66,70}. Selain itu, TEL juga dapat disimpan dalam jangka waktu yang tidak terbatas, dan impermeabel terhadap proton. Dengan begitu, TEL dapat mengurangi kerentanan liposom terhadap oksidasi dalam keadaan tinggi proton⁵⁴.

TEL dari *Thermoplasma acidophilum* cukup stabil pada pH rendah dibandingkan pada pH netral atau alkalis⁶⁷. Sifat TEL yang stabil dalam asam (*acid-stable*) ini membuat liposom yang mengandung TEL melewati lambung tanpa mengalami perubahan⁵⁴. Hal ini memungkinkan liposom diberikan melalui jalur oral.

Uji toksisitas TEL dari *Thermoplasma acidophilum* menggunakan sel limfoma mencit ataupun uji mutagenisitas atau antimutagenisitas pada *Salmonella typhimurium* membuktikan bahwa TEL tidak toksik dan tidak mempunyai sifat mutagenik⁴⁰. Uji toksisitas terhadap susunan saraf pusat pada mencit dan uji ketahanan hidup dengan supresi imun juga membuktikan bahwa TEL tidak toksik, bahkan dapat memperpanjang daya tahan hidup sedikit lebih lama⁴⁰⁻⁴¹.

Hasil penelitian terbaru oleh Patel et al pada liposom yang terbuat dari membran Archae *Methanosarcina mazei*, *Methanobacterium espanolae* dan *Thermoplasma acidophilum* menunjukkan bahwa vesikel multilamelar dari *T.acidophilum* paling stabil secara *in vitro* di antara ketiga jenis Archae tersebut⁷⁶.

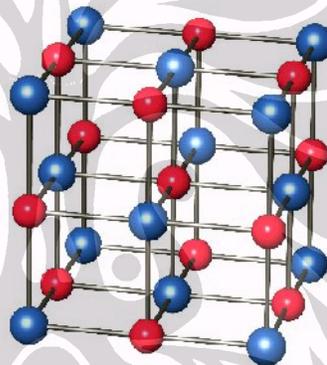
Struktur dan sifat TEL yang unik dan tidak umum memicu penggunaannya di bidang biokimia, teknik dan medis. Membran TEL yang sangat stabil, resisten dan impermeabel terhadap proton dapat digunakan untuk rekonstitusi fungsional membran protein dan peptida^{66,77} dan untuk liposom sebagai pembawa obat^{21,78-79}.

Penambahan TEL sebagai stabilisator membran liposom, selain meningkatkan kestabilan, ternyata juga dapat meningkatkan inkorporasi obat. Berdasarkan penelitian oleh Purwaningsih, TEL dapat meningkatkan inkorporasi MPLP (metil prednisolon palmitat) sampai sebesar 95% dibandingkan liposom tanpa TEL, dan tetap stabil dalam hal ukuran partikel liposom pada penyimpanan selama 9 hari pada suhu 20°C⁴⁷.

2.3 Natrium Klorida (NaCl)

Kation natrium bersama anion klorida akan membentuk natrium klorida yang disebut juga garam atau *halite*⁸⁰⁻⁸¹. Dalam setiap 1 gram natrium klorida terkandung 0,3933 g natrium dan 0,6067 g klorida⁸¹.

Natrium klorida membentuk kristal dengan struktur geometri oktahedral yang timbul akibat adanya gaya tarik menarik antara muatan positif Na^+ dan muatan negatif Cl^- , seperti ditunjukkan oleh Gambar 9. Setiap ion Na^+ (berwarna merah) dikelilingi oleh 6 ion Cl^- (berwarna biru), begitu pula sebaliknya. Ion-ion tersebut diikat oleh ikatan ionik dan tekanan elektrostatis. Struktur inilah yang disebut *halite*⁸².



Gambar 9. Struktur kristal natrium klorida⁸³
Ion natrium berwarna merah; ion klorida berwarna biru

2.3.1 Peranan Natrium Klorida dalam Tubuh

Natrium merupakan kation utama pada cairan ekstraseluler dan berfungsi sebagai determinan osmotik dalam mengatur volume cairan ekstraseluler dan osmolalitas plasma⁸⁰.

Sekitar 95% total natrium dalam tubuh ditemukan pada cairan ekstraseluler dengan konsentrasi 135-145 mmol/L, sedangkan pada cairan intraseluler, konsentrasi natrium hanya 3 mmol/L⁴³. Natrium juga merupakan faktor yang penting dalam potensial membran sel dan transpor aktif molekul melalui membran sel. Sementara itu, klorida merupakan anion utama yang aktif secara osmotik pada cairan ekstraseluler dan penting dalam menjaga

keseimbangan cairan dan elektrolit. Klorida juga merupakan komponen yang penting dalam cairan lambung atau HCl^{43,45,80}.

Asupan natrium yang adekuat untuk orang dewasa adalah 1,5 g (65 mmol) per hari atau setara dengan 3,8 g natrium klorida, sedangkan untuk lanjut usia asupan natrium klorida yang diperlukan justru lebih rendah yakni sekitar 1,3 g per hari. Asupan klorida yang adekuat adalah sebanyak 2,3 g (65 mmol) per hari untuk orang dewasa, sedangkan untuk orang lanjut usia sebanyak 1,8-2,0 g per hari⁸⁰.

Setiap kelebihan natrium yang terdapat di dalam tubuh akan dikeluarkan melalui keringat dan urin. Bersama natrium, kelebihan klorida juga akan dikeluarkan dari tubuh melalui keringat⁴³.

2.3.2 Aplikasi Natrium Klorida

Natrium klorida tidak hanya digunakan sebagai garam dapur, tetapi juga sebagai bagian dari terapi.

Natrium klorida merupakan kandungan utama dalam oralit selain gula (glukosa atau sukrosa). Fungsi oralit adalah menjaga keseimbangan jumlah cairan dan mineral dalam tubuh. Oralit merupakan satu-satunya obat yang dianjurkan untuk mengatasi diare yang menyebabkan banyak kehilangan cairan tubuh. Oralit tidak menghentikan diare, tetapi mengganti cairan tubuh yang hilang bersama tinja. Dengan mengganti cairan tubuh tersebut, dehidrasi dapat dicegah⁸⁴.

Kombinasi gula dan garam dapat diserap baik oleh usus penderita diare karena ion natrium merupakan ion yang berfungsi allosterik (berhubungan dengan penghambatan enzim karena bergabung dengan molekul lain). Selain itu, natrium klorida mampu meningkatkan pengangkutan dan daya absorpsi gula melalui membran sel. Gula dalam larutan NaCl juga berkhasiat meningkatkan penyerapan air pada dinding usus hingga 25 kali lebih banyak dari biasanya, sehingga proses dehidrasi tubuh dapat diatasi⁸⁴.

Selain itu, natrium klorida juga terkandung dalam cairan infus. Dikenal beberapa jenis cairan infus yaitu cairan infus glukosa 5%, cairan infus NaCl

0,9 % + KCl 0,3% atau KCl 0,6%, cairan infus natrium karbonat dan cairan infus natrium laktat⁸⁴.

Cairan infus natrium klorida adalah campuran aquabides dan garam grade farmasetis yang berguna untuk memasok nutrisi dan mineral bagi pasien yang dirawat di rumah sakit⁸⁴.

Penggunaan natrium klorida yang lainnya adalah sebagai cairan dialisis. Cairan dialisis merupakan cairan yang pekat dengan bahan utama elektrolit (antara lain garam NaCl) dan glukosa grade farmasi yang membantu dalam proses cuci darah bagi penderita gagal ginjal. Selama proses cuci darah atau hemodialisis, sisa-sisa metabolisme secara kontinu menembus membran dialisis dan menyeberang ke kompartemen dialisis⁸⁴.

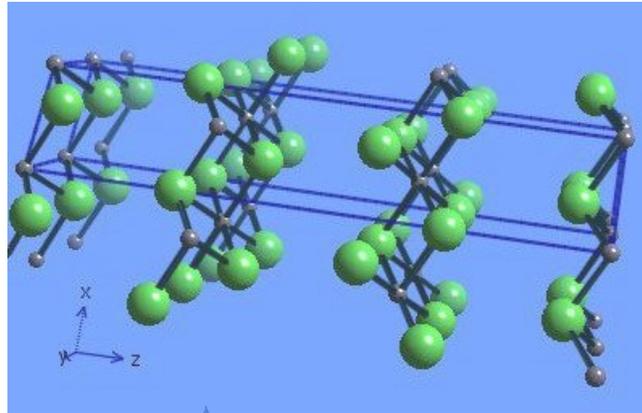
2.4 Magnesium Klorida (MgCl₂)

Magnesium (Mg²⁺) adalah ion yang esensial dalam banyak reaksi enzimatik, terutama dalam produksi energi pada tingkat seluler. Magnesium ditemukan terutama di dalam sel, molekul ini dibutuhkan untuk metabolisme karbohidrat, lemak dan asam amino. Ion magnesium sangat esensial bagi otot dan saraf dan dalam pembentukan tulang dan gigi. Selain itu, ion magnesium juga sangat penting dalam sintesis asam nukleat, sintesis DNA dan RNA, dan sintesis protein juga asam lemak⁸⁵. Magnesium memiliki kemampuan menetralisasi dan mengatur pengaruh ion kalsium secara umum dan dikenal sebagai mineral yang mampu mencegah kalsifikasi organ tubuh⁴⁵.

Magnesium telah banyak digunakan sebagai bagian dari terapi terhadap berbagai penyakit. Misalnya, pada sistem saraf, magnesium memiliki efek 'menenangkan' sehingga seringkali digunakan untuk memicu tidur yang baik dan mengurangi sakit kepala dan migrain. Lebih pentingnya lagi, magnesium dapat mengurangi saraf yang teriritasi atau eksitasi berlebih, seperti pada kejang epileptik dan konvulsi pada kehamilan⁸⁵.

Tidak hanya itu, dalam bentuk magnesium klorida, senyawa ini ternyata memiliki efek yang luar biasa dalam melawan infeksi⁸⁵.

Struktur magnesium klorida dapat dilihat pada Gambar 10.



Gambar 10. Struktur magnesium klorida⁸⁶
 Ion magnesium berwarna abu-abu; ion klorida berwarna hijau

2.4.1 Aplikasi Magnesium Klorida

Aplikasi magnesium klorida dalam dunia kedokteran dimulai pada tahun 1915. Seorang dokter bedah asal Perancis, Prof. Pierre Delbet, MD, mencari larutan antiseptik untuk membersihkan luka sebab antibiotik yang biasa digunakan dapat merusak jaringan dan justru mempermudah terjadinya infeksi, bukan mencegahnya. Delbet kemudian mencoba larutan magnesium klorida dan mengetahui bahwa larutan ini tidak merusak jaringan, bahkan meningkatkan aktivitas leukosit dan fagositosis. Sejak saat itu, magnesium klorida digunakan sebagai bagian dari pengobatan luka eksternal⁸⁵.

Delbet kemudian melakukan berbagai penelitian dan mengetahui bahwa larutan magnesium klorida merupakan terapi yang sangat baik dalam berbagai jenis penyakit⁴⁵.

Berbagai eksperimen *in vitro* dan *in vivo* mengenai larutan ini mulai dilakukan. Delbet kemudian mengetahui bahwa ternyata magnesium klorida juga merupakan imunostimulan yang kuat jika diberikan melalui injeksi atau oral. Delbet menyebut efek ini dengan istilah “cytophilaxis”^{45,85}. Pada salah satu penelitiannya, magnesium klorida terbukti mampu meningkatkan fagositosis hingga 333%⁴⁵.

Penelitiannya menunjukkan bahwa magnesium klorida memiliki hasil baik dalam pengobatan: kolitis, angiokolitis, dan kolesistitis pada saluran cerna;

penyakit Parkinson, tremor senil, kram otot pada sistem sistem saraf; eksim, psoriasis, kutil pada kulit^{45,85}.

Selain itu, Delbet juga mencari hubungan antara magnesium dan kanker. Setelah melalui penelitian klinis dan eksperimental, terbukti bahwa magnesium klorida memiliki efek yang sangat baik dalam mencegah kanker, bahkan dapat menyembuhkan beberapa kondisi prakanker: leukoplasia, hiperkeratosis, mastitis kronik⁴⁵.

Pada tahun 1943, seorang dokter asal Perancis, A. Neveu, MD, berhasil mengobati pasien difteri dengan magnesium klorida. Magnesium klorida tidak memiliki efek langsung terhadap bakteri (efek antibiotik), tetapi memiliki efek meningkatkan imunitas (*immuno-enhancing*) sehingga dapat digunakan melawan infeksi virus, seperti poliomyelitis^{45,85}.

Neveu kemudian memperoleh hasil yang baik pula pada pengobatan: faringitis, tonsilitis, influenza, asma, bronkitis, bronkopneumonia, emfisema, gastroenteritis, abses, erisipelas, dan osteomyelitis⁴⁵.

Beberapa tahun belakangan ini, Dr. Raul Vergini, menemukan bahwa aplikasi magnesium klorida masih dapat dikembangkan. Magnesium klorida dapat digunakan sebagai terapi: serangan asma akut, syok, tetanus (diberikan melalui injeksi intravena), herpes zoster, konjungtivitis akut dan kronik, neuritis optik, penyakit reumatik, berbagai penyakit alergi, dan *chronic fatigue syndrome*⁴⁵.

Konsumsi magnesium yang ditingkatkan merupakan cara yang efektif dalam mencegah batu ginjal dan batu kantung empedu. Magnesium klorida bermanfaat dalam menormalkan kembali proses pencernaan karena dapat mengaktifasi enzim-enzim pencernaan dan produksi empedu dan juga mengembalikan flora normal dalam saluran cerna. Selain itu, magnesium klorida dapat mengurangi rasa tidak nyaman seperti kembung⁸⁵.

2.4.2 Dosis dan Pemberian Magnesium Klorida

Larutan yang digunakan adalah 2,5% magnesium klorida heksahidrat ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$). Dosis orang dewasa atau anak-anak di atas 5 tahun adalah 125 ml, anak 4 tahun 100 ml, anak 3 tahun 80 ml, anak 1-2 tahun 60 ml, anak di

atas 6 bulan 30 ml, dan anak di bawah 6 bulan 15 ml. Dosis ini diberikan melalui oral. Satu-satunya kontraindikasi dalam pemberian magnesium klorida adalah insufisiensi renal yang parah⁴⁵.

Rasa larutan ini tidak begitu enak (rasa pahit-asin), sehingga campuran dengan jus buah-buahan, seperti anggur atau jeruk, dapat mengubah rasanya menjadi lebih baik⁴⁵.

Magnesium klorida memiliki efek laksatif yang ringan. Diare kadang-kadang muncul pada hari pertama terapi terutama pada dosis tinggi, tetapi hal ini tidak perlu dikhawatirkan dan terapi dapat diteruskan^{45,85}.

Untuk injeksi intravena, dosis yang diberikan adalah magnesium klorida heksahidrat sebanyak 25 g dilarutkan dalam air distilasi 100 ml. Injeksi diberikan sebanyak 10-20 ml satu atau dua kali sehari. Injeksi diberikan dengan sangat lambat yakni selama 10-20 menit⁴⁵.

2.5 Kerangka Konsep

