

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kendala dalam terapi farmakologis kian banyak ditemukan dalam dunia kedokteran. Salah satunya adalah dosis dan jangka waktu pemberian obat yang selain mempengaruhi efektivitas pengobatan, juga mempengaruhi efek samping dan tingkat toksisitasnya dalam tubuh. Banyaknya kandungan senyawa aktif dengan avabilitas yang rendah membuat obat-obatan tertentu memerlukan dosis terapi yang tinggi dalam aplikasinya. Beberapa penyakit, terutama yang berkaitan dengan sistem imun, masih menggunakan terapi jangka panjang dengan dosis yang tinggi yang cenderung merugikan pasien. Untuk itu, diperlukan suatu sistem pembawa obat yang tepat¹⁻⁴.

Berbagai faktor perlu dipertimbangkan dalam pemilihan dan penggunaan pembawa obat, antara lain struktur, sifat fisik dan kimiawi, dan interaksi yang mungkin terjadi antara pembawa obat dengan obat atau antara pembawa obat dengan sel sasaran. Pertimbangan lain yang perlu diperhatikan adalah pembawa obat sebaiknya bersifat biokompatibel, mudah didegradasi dalam tubuh atau biodegradabel, tidak toksik, tidak mutagenik, dan tidak imunogenik⁵⁻⁶.

Salah satu pendekatan untuk masalah ini adalah menggunakan liposom. Pembawa obat ini telah dan masih terus dikembangkan dan diteliti sejak tiga dekade terakhir.

Pada awalnya, aplikasi liposom terbatas pada model transpor membran pada eksperimen di bidang biologi sel dan biologi molekuler karena struktur dan susunannya yang menyerupai membran sel dwilapis lipid⁷⁻⁹. Dalam perkembangan selanjutnya, penggunaan liposom sebagai pembawa obat meluas tak hanya bersifat eksperimental pada hewan coba tetapi juga yang sudah berhasil diaplikasikan pada manusia, baik terapi sistemik¹⁰⁻²⁰ maupun topikal²¹⁻²². Di samping itu, dalam bidang imunologi, liposom telah digunakan sebagai pembawa vaksin atau imunoadjuvan yang terbukti lebih efektif dibanding imunoadjuvan standar²³⁻²⁶.

Liposom merupakan vesikel sferis dengan membran dwilapis lipid. Pada umumnya liposom terdiri atas fosfatidil kolin, tetapi dapat juga mengandung fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, sfingomielin, kolesterol dan lipid lain²⁷⁻²⁸.

Obat yang diinkorporasikan ke dalam liposom dapat langsung mencapai sel target dengan lebih efektif²⁹⁻³⁶. Selain itu, obat yang diinkorporasikan di dalam liposom terbukti meningkatkan efek terapi. Beberapa parameter dapat digunakan sebagai penanda keberhasilan liposom dalam meningkatkan efek terapi, antara lain dosis, toksisitas, dan frekuensi administrasi obat menjadi lebih rendah serta masa penyembuhan menjadi lebih singkat. Dengan kata lain, kondisi dan ketahanan hidup pasien menjadi lebih baik¹⁰⁻²⁰.

Meskipun liposom telah berhasil diaplikasikan dalam bidang terapeutik, belum ada data yang mendukung kestabilan liposom. Persyaratan mutlak agar liposom dapat digunakan sebagai pembawa obat adalah stabilitas baik fisik, kimia, maupun biologi^{28,37}.

Agar obat dalam liposom tetap stabil selama penyimpanan sampai ke sel target, diperlukan persyaratan khusus dari segi komponen lipid penyusun, pH larutan, kekuatan ion, komposisi larutan penyangga, dan sistem penyimpanan³⁸. Stabilitas liposom, baik fisik, kimia, maupun biologik, harus dipertahankan selama penyimpanan dan dalam sirkulasi darah agar obat dapat mencapai sel target sesuai harapan.

Pada penelitian ini, dilakukan uji stabilitas liposom setelah pemaparan larutan kimia. Liposom yang digunakan adalah liposom formulasi baru yang merupakan kombinasi *Egg-yolk Phosphatidyl Choline* (EPC) dengan tetraeter lipid (TEL) sebanyak 2,5 mol %³⁹. Liposom formulasi baru ini kemudian disonikasi hingga berukuran kurang dari 100 nm. Tetraeter lipid merupakan sejenis lipid hasil ekstraksi membran Archaea, salah satunya adalah lipid dari *Thermoplasma acidophilum* yang telah banyak diteliti dan terbukti tidak toksik, tidak mutagenik atau antimutagenik⁴⁰⁻⁴¹. Penambahan TEL dalam membran liposom diharapkan dapat meningkatkan kestabilan liposom⁴².

Larutan kimia yang digunakan merupakan larutan garam NaCl dan MgCl₂, keduanya dengan konsentrasi 150 mOsm dan pH 7. Natrium dan magnesium merupakan komponen elektrolit utama dan mineral makro dalam tubuh⁴³. NaCl

dan $MgCl_2$ lazim digunakan dalam cairan infus⁴⁴. Selain itu, $MgCl_2$ telah banyak digunakan sebagai terapi yang penting untuk berbagai jenis penyakit, seperti infeksi, kanker, dan penyakit lainnya, baik melalui oral maupun injeksi intravena⁴⁵.

Sonikasi ditujukan untuk mendapatkan liposom berbentuk *small unilamellar vesicles* (SUV) dengan ukuran <100 nm. Ukuran yang demikian diperlukan sebab untuk aplikasi medis diperlukan liposom dengan ukuran 80-200 nm⁴⁶. Ukuran liposom yang diperkecil meningkatkan durasi obat dalam sirkulasi darah yang juga berarti meningkatkan efektivitas terapi³⁸.

Liposom dalam larutan kimia tersebut disimpan pada suhu $4^\circ C$. Penyimpanan pada suhu ini didasarkan pada suhu penyimpanan obat-obatan, salah satunya cairan infus dan obat injeksi⁴⁷. Liposom disimpan selama 90 hari untuk kemudian diamati perubahan jumlah dan ukuran partikel liposom yang digunakan sebagai parameter kestabilan.

Apabila liposom EPC-TEL 2,5 terbukti stabil dalam larutan NaCl dan $MgCl_2$ 150 mOsm pH 7, diharapkan liposom formulasi baru tersebut dapat digunakan sebagai pembawa obat yang lebih efektif sesuai persyaratan yang berlaku.

1.2 Rumusan Masalah

Liposom yang dibentuk dari kombinasi EPC dan TEL menunjukkan perbaikan kestabilan dan dapat menutupi kekurangan liposom konvensional⁴⁸. Namun, kombinasi liposom EPC-TEL 2,5 belum pernah teruji kestabilannya dalam larutan kimia. Pada kenyataannya, ada beberapa obat yang administrasinya melalui jalur parenteral bersama cairan infus. Dengan demikian, stabilitas liposom harus dapat dipertahankan dalam kondisi kimiawi tersebut.

Berdasarkan uraian tersebut, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah liposom formulasi baru EPC-TEL 2,5 terbukti stabil secara kimia setelah pemaparan larutan garam NaCl 150 mOsm pH 7 dan $MgCl_2$ 150 mOsm pH 7, dan penyimpanan pada $4^\circ C$ selama 90 hari?

2. Bagaimana perbandingan tingkat kestabilan liposom EPC-TEL 2,5 tanpa perlakuan apapun (kontrol) dengan setelah pemberian larutan garam NaCl dan MgCl₂?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah menguji kestabilan liposom EPC-TEL 2,5 secara kimiawi dengan cara menghitung jumlah berdasarkan diameter partikel liposom (*in vitro*) setelah pemaparan larutan garam NaCl dan MgCl₂ 150 mOsm pH 7 dan penyimpanan pada suhu 4°C selama 90 hari.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah:

1. Penambahan larutan garam NaCl dan MgCl₂ 150 mOsm pH 7 dan penyimpanan pada suhu 4°C selama 90 hari tidak mempengaruhi kestabilan liposom EPC-TEL 2,5.
2. Stabilitas liposom EPC-TEL 2,5 yang ditambahkan dengan larutan NaCl dan MgCl₂ berbeda dengan liposom EPC-TEL 2,5 yang tidak diberi perlakuan apapun.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Apabila liposom formulasi baru EPC-TEL 2,5 terbukti stabil secara kimia, liposom ini dapat dimanfaatkan dalam terapi jangka panjang melalui inkorporasi obat-obatan ke dalam liposom. Dengan demikian, efektivitas obat dapat ditingkatkan, sedangkan dosis dan efek samping obat dapat diminimalisasi.
2. Kestabilan formulasi baru liposom EPC-TEL 2,5 dari segi kimiawi, didukung dengan stabilitas dari segi fisik dan biologik, akan sangat bermanfaat dalam pengembangan bidang nanoteknologi untuk terapi jangka panjang, terutama industri farmasi.