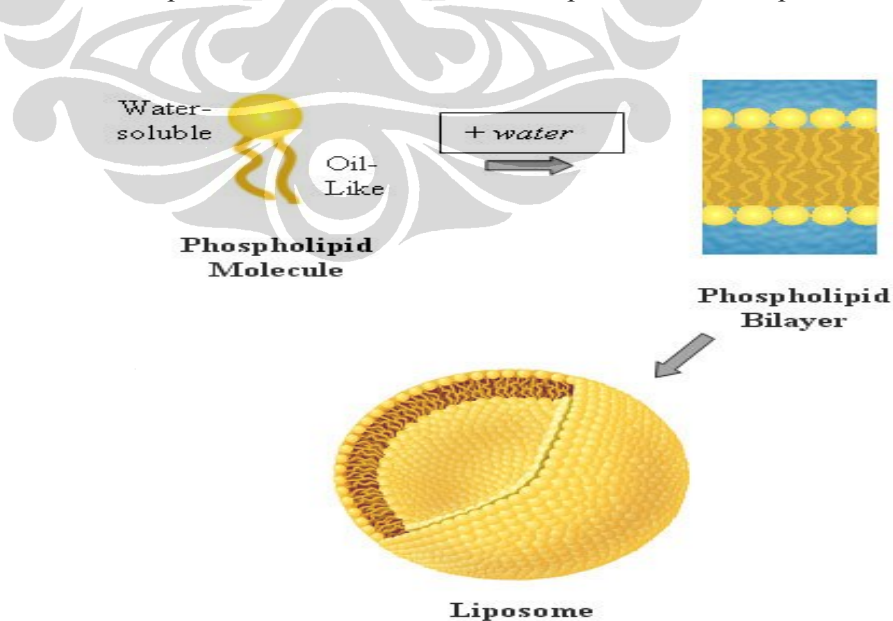


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Liposom

Istilah liposom berasal dari bahasa Yunani yaitu *Lipid* yang berarti lemak dan *Soma* yang berarti badan atau tubuh. Liposom merupakan sebuah vesikel yang sangat kecil, berbentuk bulat dan tersusun atas lipid amfifilik yang menyelubungi inti air¹³. Secara umum, struktur membran liposom menyerupai struktur membran biologis yang terdiri atas dua lapisan lemak. Struktur dan kegunaan liposom pertama kali ditemukan pada tahun 1961 oleh Dr. Alec D Bangham FRS dari Cambridge dan sejak saat itu liposom telah menjadi alat yang multifungsional di berbagai bidang keilmuan, salah satunya dalam bidang medis dan farmasi⁸.

Vesikel liposom ini secara luas dipergunakan sebagai suatu media transpor (*drugs carrier*) yang ke dalamnya dapat diisi berbagai substansi seperti molekul obat, protein, nukleotida bahkan plasmid²¹. Untuk membuat preparat liposom, dapat dilakukan pendispersian fosfolipid yang bersifat tidak toksik dengan kolesterol dalam suatu media cair, seperti yang terlihat pada Gambar 1. Komponen lemak yang membentuk struktur kimia liposom ini sangat menentukan permeabilitas, fluiditas serta kerapatan membran liposom²².



Gambar 1. Pembentukan Liposom dari Fosfolipid⁴⁶

Membran liposom merupakan suatu membran semi-permeabel, dimana laju difusi molekul dan ion melewati membran sangat bervariasi. Untuk molekul yang larut dalam media organik dan cair, membran menjadi sangat renggang dan memudahkan molekul-molekul tersebut untuk lewat, sedangkan untuk molekul polar dan berukuran besar akan sangat sulit untuk melewati membran ini. Ion natrium dan kalium akan melewati membran ini dengan sangat lambat. Tidak hanya itu saja, anion seperti klorida dan nitrit akan mengalami hal yang sama.

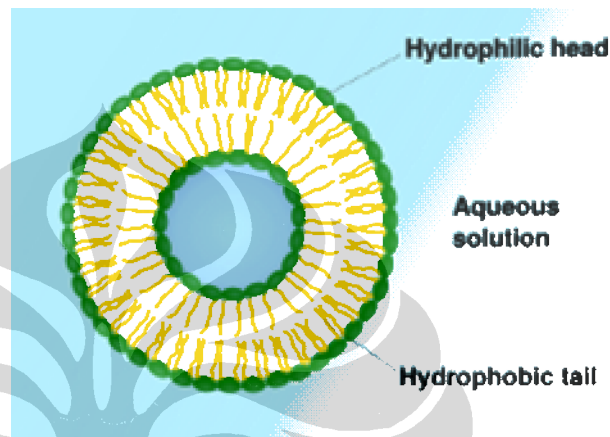
Vesikel liposom mengeluarkan isi yang terdapat pada ruang internalnya dengan berbagai cara. Yang pertama, liposom melepaskan isinya melalui penyatuan sempurna lipid pada liposom dengan membran sel. Integrasi lipid liposom dengan struktur membran sel target sarannya menyebabkan pemaparan langsung isi liposom ke dalam sitoplasma sel. Yang kedua, isi liposom dilepaskan ke ruang interstisial. Dengan demikian, transpor paraseluler substansi aktif dalam liposom dapat berlangsung pada usus halus melalui dinding usus²³.

Komposisi Kimia Liposom

Komponen penyusun struktur liposom yang utama adalah fosfolipid. Lipid jenis ini dapat membentuk lapis ganda yang menyerupai lapis lipid ganda pada membran biologis, salah satu contohnya adalah fosfatidilkolin²¹⁻²².

Fosfolipid yang biasanya digunakan adalah fosfolipid alami yang disebut juga sebagai lesitin. Fosfolipid alami tersusun atas fosfatidilkolin yang berbeda susunan rantai dan kejenuhannya dari satu sumber dengan sumber lainnya. Fosfatidilkolin merupakan suatu molekul amfipatik dengan jembatan gliserol yang menghubungkan dua rantai acyl hidrokarbon yang memiliki kepala hidrofilik²². Molekul Fosfatidilkolin yang digunakan bersifat amfipatik yaitu memiliki struktur suka air yang disebut hidrofilik serta struktur yang menyerupai lemak (hidrofobik). Bagian yang tidak larut dalam media cair (hidrofobik) akan langsung menyusun dirinya dalam lembaran bilayer berbentuk vesikel tertutup untuk meminimalisir interaksi yang tidak

diinginkan antara rantai asam lemak hidrokarbon dengan media cair. Sementara itu, bagian yang suka terhadap air (hidrofilik) akan berada di luar dan berinteraksi dengan media cair. Sifat fosfolipid yang demikian akan membentuk struktur liposom yang dapat terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Molekul Fosfolipid pada Struktur Liposom³¹

Jenis lesitin yang telah berhasil diekstraksi dari sumber alami diantaranya adalah *1,2-di-stearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin* (DSPC), analog alaminya yakni *soya phosphatidylcholin* (SPC) atau *egg phosphatidylcholin* (EPC) atau *hydrogenated soya phosphatidylcholin* (HSPC), dan *hydrogenated egg phosphatidylcholin* (HEPC). Biaya yang murah serta muatan netral dan kelembaman kimia yang dimiliki oleh *soya phosphatidylcholin* (SPC) dan *egg phosphatidylcholin* (EPC), menjadikan dua jenis lesitin ini sebagai komponen penyusun liposom yang paling sering digunakan. Selain fosfolipid alami, untuk membuat preparat liposom dapat juga digunakan fosfolipid sintesis seperti *cardiolipin*, *sphingomyelin*, *lysolecithin* dan sebagainya.

Selain fosfolipid, komponen penyusun liposom lainnya adalah kolesterol. Kolesterol merupakan komponen penting penyusun membran biologis dan inkorporasi kolesterol ke dalam struktur liposom membuat suatu perubahan pada sifat liposom yaitu dapat

meningkatkan stabilitas, serta menurunkan porositas dan mencegah penggumpalan atau penyatuan liposom²³.

Kolesterol menyusun liposom dengan cara berinteraksi dengan fosfolipid. Pada membran biologis perbandingan konsentrasi antara kolesterol dan fosfolipid bervariasi bergantung letak anatomis dari membran tersebut. Distribusi kolesterol pada membran tidak tersusun secara acak.

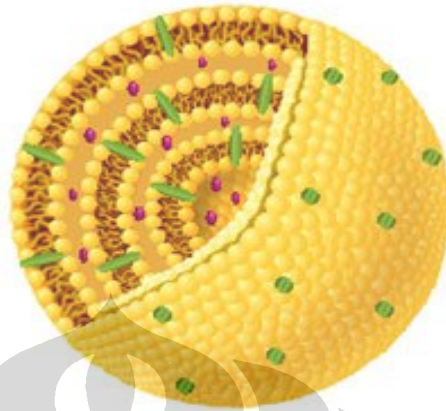
Struktur Fisik Liposom

Liposom memiliki ukuran dan bentuk yang bervariasi, mulai dari ukuran yang paling kecil dengan satu lapisan dwilapis lipid sampai yang paling besar dengan beberapa lapisan dwilapis lipid. Perbedaan diameter dan bentuk liposom sangat dipengaruhi oleh 1). Jenis lipid dan kombinasinya. 2) Keseimbangan antara energi untuk membuka membran liposom, elastisitas kelengkungan liposom dan jumlah energi yang tersebar. 3) Cara pembuatan liposom¹⁰. Berdasarkan ukuran dan bentuknya, liposom dapat dikategorikan menjadi *small unilamellar vesicles* (SUV), *large unilamellar vesicles* (LUV), *large multilamellar vesicles* (LMV), dan *multilamellar vesicles* (MLV)²⁴.

Multilamellar vesicle (MLVs) merupakan liposom yang memiliki ukuran gelembung lemak berkisar antara 100-1000 nm, dan masing-masing liposom umumnya memiliki ≥ 5 lapisan membran kosentrik. Struktur MLV dapat terlihat pada Gambar 3. Pada gambar ini terlihat beberapa lapisan dwilapis lipid yang diantara satu lapisan dengan lapisan lainnya diisi oleh air. Zat-zat yang bersifat hidrofobik (hijau) akan dibawa oleh liposom diantara lapisan dwilapis lipid, sedangkan zat-zat bersifat hidrofilik (pink) akan diangkut dengan diletakkan pada ruang berisi air yang terletak di antara lapisan dwilapis lipid yang berbeda.

Large unilamellar vesicles (LUV) memiliki diameter liposom sekitar 1000 nm dengan satu lapisan membran, sedangkan *small unilamellar vesicles* (SUV) ukuran gelembungnya sangat kecil dengan

satu lapisan konsentrik, untuk liposom *small unilamellar vesicles* yang terbentuk dari lesitin murni, ukurannya sekitar 15 nm.



Gambar 3. *Multilamellar vesicle*⁴⁴

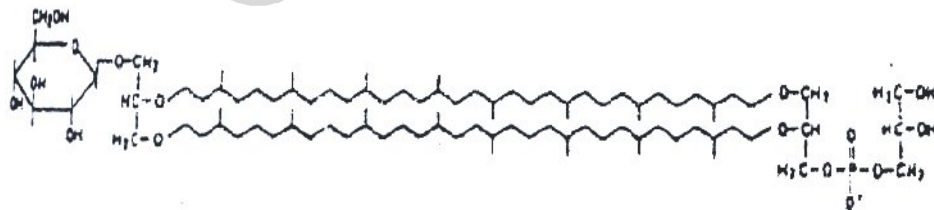
Jumlah lapisan membran dan besar ukuran liposom ditentukan oleh cara pembuatannya. Liposom atau vesikel, yang dibuat dengan cara *hand-shaken* akan berbentuk multilamellar dan berukuran besar (LMV). Ukuran liposom tersebut dapat diperkecil menjadi SUV dengan cara mengekstrusinya melalui membran polikarbonat 100 nm atau dengan cara sonikasi menggunakan *probe* atau sonikasi di dalam air. Pembuatan liposom dengan cara dialisis terhadap *mixed-micelles* dengan deterjen atau dengan cara *reverse phase evaporation*, *freeze-thawing sonication*, perubahan pH dan penambahan kalsium, akan membentuk LUV. Sonifikasi terhadap LUV akan menghasilkan SUV. Hal yang sama dapat diperoleh dengan cara lain yaitu dengan *freeze-thawing*, *french pressure cell* yang bertekanan tinggi dan metode injeksi secara cepat menggunakan etanol atau eter¹¹⁻¹².

Modifikasi bentuk dan ukuran liposom ini dilakukan untuk berbagai tujuan. Misalnya untuk membawa obat-obatan yang ingin dilepaskan secara perlahan digunakan liposom MLV yang lapisan membrannya dapat didegradasi satu demi satu, sehingga obat dapat lepas secara perlahan. Untuk obat yang ingin dilepaskan secara cepat pada sel targetnya, *small unilamellar vesicles* (SUV) merupakan pilihan yang tepat.

Tetraeter Lipid

Tetraeter lipid (TEL) merupakan hasil salah satu hasil ekstraksi dari *Archaeobacteria* yang berasal dari *Thermoplasma acidophilum*²⁵⁻²⁶ dan *Sulfolobus acidocaldarius*. TEL yang berasal dari *Thermoplasma acidophilum* telah teruji tidak toksik dan tidak bersifat mutagenik dan antimutagenik, secara *in vitro* dan *in vivo*¹⁵⁻¹⁶. *Thermoplasma acidophilum* merupakan suatu *thermoacidophilic archaeobacterium* yang pertama kali ditemukan oleh Darland di sebuah pertambangan batu bara di Indiana, Amerika Serikat. Sebelum adanya pertambangan, bakteri ini dapat ditemukan di sumber mata air panas²⁷.

Thermoplasma acidophilum tumbuh pada suhu yang tinggi sekitar 56 °C dengan pH antara 1-2. Bakteri ini dapat bertahan pada lingkungan yang ekstrim karena struktur selnya yang unik. Walaupun tidak memiliki dinding sel, bakteri ini memiliki struktur membran sel yang unik. Membran sel *T. acidophilum* memiliki komponen utama berupa lemak polyisoprenoid C₄₀H₈₂. Salah satu fungsi membran ini adalah memberikan stabilitas pada struktur membran dalam suasana panas dan asam. Membran sel *T. acidophilum* terutama terdiri atas cincin dasar tetraeter yang pada suhu tinggi 59 °C, pentasiklik akan terbentuk secara simetris di antara rantai hidrokarbon. Struktur pentasiklik ini menurunkan derajat rotasi bebas membran karena membran menjadi tebal.²⁶ Struktur kimia TEL dapat dilihat pada Gambar 4



Gambar 4. Struktur Tetraeter Lipid²⁸

Lipid yang menyusun membran bakteri *T. acidophilum* memiliki perbedaan yang nyata dibandingkan fosfolipid pada struktur membran sel lainnya. Lipid *archaebacteria* bukan merupakan suatu ester gliserol, melainkan eter. Ikatan eter memberikan keuntungan dalam stabilitas membran dan mencegah kerusakan akibat proton yang tinggi. Selain ikatan eter, lipid ini tidak mengandung ikatan ganda, sehingga resistensi membran terhadap oksidasi meningkat serta gugus metil samping akan menambah efek fluiditas²⁶⁻²⁸.

Derivat tetraeter lipid dari *T. acidophilum* dapat digunakan dalam pembuatan liposom. Liposom yang tersusun atas lipid ini terbukti lebih stabil, bahkan dapat disimpan dalam waktu tak terhingga dan tidak dapat dipenetrasi oleh proton jika konsentrasi TEL mencapai 100%. Untuk berbagai aplikasi liposom, terutama dalam bidang farmasi, penggunaan TEL ini sangat dianjurkan²⁹.

Uji stabilitas liposom yang berasal dari TEL *Thermoplasma acidophilum* menunjukkan, bahwa TEL ini cukup stabil pada pH rendah dibandingkan pada pH netral ataupun alkalis. Kombinasi TEL dengan lesitin telur juga menunjukkan kestabilan yang cukup tinggi. Beberapa penelitian membuktikan bahwa liposom hasil kombinasi antara TEL dari *Thermoplasma acidophilum* dan EPC, baik pada rasio 25:75 ataupun 50:50 akan menambah muatan negatif pada permukaan membran liposom, sehingga liposom tetap stabil³⁰.

Aplikasi Liposom

Liposom sebagai suatu vesikel lemak artifisial telah menjadi alat yang penting dalam berbagai bidang penelitian. Atas dasar bentuknya yang mirip membran sel, liposom telah digunakan secara luas sebagai suatu sistem membran untuk mempelajari proses transpor transmembran, permeabilitas *lipid bilayer*, fusi membran dan interaksi protein-lipid. Di dalam bidang kedokteran dan farmasi, liposom dapat digunakan sebagai suatu pembawa obat, enzim, materi genetik dan bahan-bahan untuk perawatan kulit, serta liposom juga dapat berfungsi

sebagai suatu alat diagnosis yaitu dengan membawa zat *fluorescence* sebagai pelacak²¹.

Liposom sebagai pembawa obat dapat digunakan untuk terapi penyakit-penyakit intraselular seperti *leishmaniasis*, infeksi fungi, serta *mycobacterium*. Vesikel ini juga terbukti efektif untuk mengobati tumor dengan cara menumpuk obat antikanker dalam jumlah besar langsung di tempat sasaran atau dapat pula dengan menstimulasi monosit dan makrofag untuk membunuh tumor.

Substansi yang dibawa oleh liposom dapat bersifat hidrofilik dan lipofilik. Untuk substansi yang bersifat hidrofilik akan dibawa dalam inti air liposom, sedangkan substansi ampifilik dan lipofilik dapat diinkorporasikan pada lapis ganda lipid³⁰. Untuk bahan obat yang bersifat lipofilik, bentuk liposom multilamelar merupakan pilihan utama, karena jumlah obat yang akan dibawa, yaitu yang terikat pada membran, akan lebih banyak. Untuk bahan yang bersifat hidrofilik, besarnya vesikel liposom, yang umumnya hanya terdiri atas satu lapis membran, menentukan jumlah obat yang akan dibawa²²⁻²³. Obat-obatan hidrofilik yang dapat dibawa oleh liposom antara lain obat antikanker doxorubicin, mitoxantrone dan lainnya.

Keuntungan liposom sebagai pembawa obat adalah liposom dapat melepaskan obat yang dibawanya secara perlahan, sehingga efektivitas obat yang dibawa meningkat. Di samping itu, liposom juga dapat melindungi obat dari degradasi enzim-enzim metabolisme tubuh dan sebaliknya liposom dapat melindungi pasien dari efek samping obat karena komponen tubuh tidak terpapar oleh dosis penuh obat yang digunakan. Dengan demikian, penggunaan liposom dapat menurunkan dosis dan frekuensi pemberian obat yang secara tidak langsung menurunkan efek samping obat terhadap tubuh pasien.

Garam NaCl

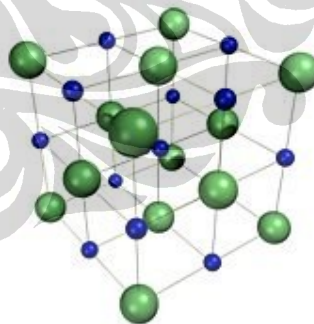
Natrium Klorida atau yang juga dikenal sebagai garam dapur atau *halite*, merupakan suatu senyawa kimia yang memiliki formulasi NaCl seperti terlihat pada Gambar 5. Natrium Klorida adalah garam yang sangat penting

peranannya dalam salinitas air laut dan cairan ekstraselular pada berbagai organisme multiselular. Dalam satu gram Natrium Klorida diperkirakan terdapat 0.3933 gram Natrium, dan 0.6067 gram Klorin³².



Gambar 5. Garam atau *Halite*³²

NaCl tersusun atas ion Na^+ dan Cl^- yang saling berikatan akibat muatan negatif dan positif yang saling tarik menarik. Gaya tarik menarik inilah yang menyatukan kedua ion ini dan membentuk struktur geometri oktahedral, seperti terlihat pada Gambar 6. Ion Klorida yang ditunjukkan dengan warna hijau berukuran lebih besar dan di sekelilingnya terdapat Ion Natrium yang lebih kecil (warna biru). Setiap ion dikelilingi oleh 6 ion lainnya, struktur *halite* seperti ini juga dapat ditemukan pada jenis mineral lainnya. Susunan seperti ini disebut juga sebagai *cubic close packed (CCP)*³³.



Gambar 6. Struktur Kimia NaCl ³³

Garam diproduksi dalam jumlah besar dengan cara mengevaporasi air laut atau air asin dari sumber lainnya serta garam ini juga bisa didapatkan dari penambangan batu garam yang disebut sebagai *halite*. Selain digunakan untuk memasak, garam NaCl juga digunakan dalam berbagai aplikasi seperti untuk

memproduksi *pulp*, kertas, sabun serta detergen. Atas dasar komponennya yang bersifat higroskopik, garam juga digunakan untuk pengawet berbagai makanan.

NaCl di Dalam Tubuh

NaCl merupakan suatu senyawa kimia yang tersusun atas ion Na^+ dan Cl^- . Kedua ion ini merupakan mineral makro yang dibutuhkan oleh tubuh. Mineral makro merupakan mineral yang menyusun hampir 1% total berat badan manusia dan dibutuhkan dengan jumlah lebih dari 1000 mg per harinya³⁴.

Ion Na^+ dalam produk pangan dan tubuh biasanya berikatan dengan Cl^- dalam bentuk NaCl. Diperkirakan di dalam tubuh terdapat ion Na^+ sebanyak 100 gram atau setara dengan 250 g NaCl. Garam Natrium merupakan garam yang mudah untuk diserap oleh tubuh dengan minimum kebutuhan untuk dewasa berkisar antara 1,3-1,6 g/hari (ekuivalen dengan 3,3-4,0 g NaCl/hari). Natrium di dalam tubuh diatur metabolismenya oleh hormon aldosteron dan setiap kelebihan natrium yang terdapat di dalam tubuh akan dikeluarkan melalui keringat dan urin.

Hampir semua natrium akan disimpan oleh tubuh di dalam jaringan dan cairan tubuh terutama pada cairan ekstraselular yang kandungannya berkisar antara 135-145 mmol/L. Sebagai kation utama dalam cairan ekstraselular, natrium berfungsi untuk menjaga keseimbangan cairan, menjaga aktivitas saraf, kontraksi otot dan juga berperan dalam absorpsi glukosa. Dalam keadaan normal, natrium bersama pasangannya klorida akan memberikan kontribusi lebih dari 90% terhadap efek osmolalitas dalam cairan tubuh.

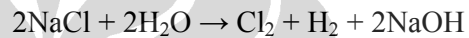
Ion klorida merupakan anion utama di dalam cairan ekstraselular. Jumlah ion klorida di dalam jaringan tubuh diperkirakan sebanyak 1.1 g/kg berat badan dengan konsentrasi antara 98-106 mmol/L. Konsentrasi ion klorida tertinggi terdapat pada cairan serebrospinal, lambung dan pankreas.

Sebagai anion yang utama pada CES, klorida juga berperan dalam menjaga keseimbangan cairan elektrolit, pengatur derajat keasaman

lambung, dan ikut berperan dalam menjaga keseimbangan asam-basa tubuh. Bersama dengan ion natrium, ion klorida juga merupakan ion terbesar yang dikeluarkan oleh tubuh bersama keringat³⁵

Penggunaan Garam NaCl

Garam NaCl merupakan bahan mentah untuk memproduksi klorin yang penting untuk pembuatan PVC dan pestisida. Dalam bidang industri, klorin diproduksi dengan melakukan elektrolisis pada natrium klorida yang telah dilarutkan ke dalam air. Selain menghasilkan klorin, dalam proses elektrolisis tersebut juga terbentuk hidrogen dan NaOH sebagai penyeimbang reaksi, seperti terlihat pada persamaan kimia berikut³².



Dalam bidang kesehatan Natrium Klorida digunakan sebagai komponen penyusun cairan untuk terapi cairan intravena. Terapi cairan intravena atau disebut juga sebagai cairan infus adalah suatu tindakan pemberian air dan elektrolit dengan atau tanpa zat gizi kepada pasien-pasien yang mengalami dehidrasi dan tidak bisa dipenuhi oleh asupan oral biasa melalui minum atau makanan. Tujuan pemberian terapi cairan ini antara lain sebagai jalur untuk memasukkan obat ke dalam tubuh, resusitasi dan *parenteral feeding*³⁶.

Saat ini banyak sekali jenis cairan infus yang terdapat di pasaran. Jenis zat-zat yang dikandung dalam cairan tersebut berbeda antara satu dengan yang lainnya, hal ini disesuaikan dengan kondisi pasien yang memerlukan.

Pada umumnya cairan infus tersusun atas elektrolit seperti Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , laktat atau asetat. Akan tetapi ada beberapa jenis infus lain, yang ditambahkan zat-zat tertentu seperti Glukosa, albumin, multivitamin, dll³⁷.

Salah satu jenis formulasi infus yang sering digunakan adalah NaCl 0,9%. Larutan kristaloid ini tersusun sedemikian rupa sehingga konsentrasi mineral dan elektrolit yang terdapat di dalam cairan ini menyerupai konsentrasi elektrolit pada plasma normal manusia. Alternatif lain yang sering digunakan adalah Ringer Laktat, cairan infus ini juga memiliki konsentrasi elektrolit yang menyerupai cairan plasma tubuh yang normal, tetapi selain itu, dalam cairan ini ditambahkan pula laktat.

Kerangka Konsep

