

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang Masalah

Tidak dapat dipungkiri bahwa penggunaan obat-obatan jangka panjang dengan dosis tinggi untuk penyakit-penyakit tertentu seperti *Systemic Lupus Erythematosus*, *sindroma nefrotik*, kanker atau pasca transplantasi organ masih menimbulkan berbagai masalah, terutama dari segi efek samping penggunaannya. Obat-obat yang digunakan untuk terapi penyakit-penyakit ini pada umumnya sangat toksik seperti *kortikosteroid*, *siklosporin*, *metrotreksat* dll. Obat-obat ini dapat menekan sistem imun dan menimbulkan berbagai efek samping yang merugikan seperti munculnya infeksi sekunder<sup>1</sup>.

Dengan memanfaatkan perkembangan teknologi terutama dalam bidang farmasi, berbagai upaya telah ditemukan untuk menekan efek samping obat-obatan ini, salah satunya dengan cara menginkorporasikan obat ke dalam pembawa obat (*drug carrier*)<sup>2-5</sup>. Salah satu pembawa obat yang banyak dikembangkan dan terbukti dapat menurunkan efek samping obat seminimal mungkin adalah liposom<sup>6</sup>. Obat-obatan yang diinkorporasikan ke dalam liposom akan diubah farmakokinetiknya, sehingga obat-obatan tersebut dapat terkonsentrasi pada sel atau organ sasarannya sedangkan jumlah obat di tempat lain yang memungkinkan timbulnya efek samping akan berkurang<sup>7</sup>.

Liposom merupakan sebuah produk nanoteknologi yang ditemukan sekitar 4 dekade lalu. Hingga kini liposom telah digunakan secara luas sebagai suatu alat yang multifungsional dalam berbagai bidang keilmuan, termasuk salah satunya di dalam bidang kesehatan dan farmasi<sup>8</sup>.

Aplikasi di bidang kesehatan menggunakan liposom berukuran 80-200 nm dan harus memenuhi ketepatan persyaratan antara lain; konsentrasi lipid dan obat, distribusi ukuran liposom, pH, dan osmolaritas<sup>9</sup>. Salah satu syarat yaitu distribusi, diperoleh dengan cara ekstrusi melalui membran polikarbonat 100-200 nm atau sonikasi menggunakan probe atau sonikasi air<sup>10-11</sup>. Syarat lain agar liposom dapat digunakan sebagai pembawa obat yaitu harus terbukti stabil baik secara kimia, fisika maupun biologi. Liposom yang stabil secara

fisik, kimia dan biologi akan membawa obat ke target sasaran dengan lebih baik.

Kestabilan menjadi masalah utama yang dihadapi dalam usaha pengembangan liposom. Liposom yang pertama kali dikembangkan belum bersifat menguntungkan karena stabilitasnya masih rendah dan waktu paruhnya yang singkat meskipun disimpan dalam fase pendingin. Untuk mendapatkan liposom yang stabil dan memenuhi persyaratan sebagai suatu pembawa obat, dapat dilakukan beberapa manipulasi seperti mengubah bentuk, ukuran maupun komposisinya<sup>12</sup>.

Komponen utama pembentuk struktur liposom adalah fosfolipid dan kolesterol yang dapat berasal dari alam maupun sintetis. Salah satu jenis substansi yang menjanjikan untuk menghasilkan liposom yang stabil adalah derivat tetraeter lipid yang diperoleh dari sumber alami<sup>13-14</sup>.

Tetraeter lipid merupakan hasil destruksi membran *Archaeobacteria*, antara lain dari *Sulfolobus acidocaldarius* atau *Thermoplasma acidophilum*. Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Freisleben, dkk<sup>15-16</sup> membuktikan bahwa TEL dari *Thermoplasma acidophilum* tidak toksik, tidak mutagenik atau antimutagenic pada uji toksisitas akut.

Salah satu formulasi liposom yang sedang dikembangkan saat ini adalah liposom EPC-TEL 2,5<sup>17</sup>. Liposom EPC-TEL 2,5 tersusun atas Fosfatidilkolin kuning telur (egg-yolk Phosphatidylcholine=EPC) dan Lipoid Tetraeter lipid (TEL) yang berasal dari bakteri *Thermoplasma acidophilum*<sup>18</sup>. Hasil penelitian Purwaningsih dkk<sup>19</sup>, Liposom EPC-TEL 2,5 yang menggunakan TEL dari *Sulfolobus acidocaldarius* terbukti dapat mengikat obat metilprednisolon palmitat lebih baik, menunjukkan efek terapi, dan terdistribusi dengan baik dalam organ dibandingkan dengan kontrol<sup>19-20</sup>. Akan tetapi, penelitian ini belum dilengkapi dengan uji kestabilan yang merupakan persyaratan utama liposom sebagai pembawa obat.

Untuk membuktikan bahwa liposom EPC-TEL 2,5 tetap atau lebih stabil sebagai pembawa obat dibandingkan liposom lain secara kimia perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang uji stabilitasnya.

Dalam penelitian ini, peneliti melakukan uji stabilitas liposom EPC-TEL 2,5 secara kimiawi. Penelitian dilakukan dengan menambahkan garam NaCl 150 mOsmol pH 7 pada liposom yang telah disonikasi dan disimpan dalam suhu 4<sup>0</sup> C serta diinkubasi dalam waktu tertentu. Jika terbukti stabil, diharapkan liposom formulasi ini dapat digunakan sebagai suatu pembawa obat untuk terapi jangka panjang sehingga obat dapat menjadi lebih efektif walau dengan dosis rendah serta efek samping yang merugikan dapat ditekan serendah mungkin.

## 1.2 Rumusan Masalah

Kestabilan menjadi masalah utama yang dihadapi dalam usaha pengembangan liposom. Derivat tetraeter lipid dari bakteri *Thermoplasma acidophilum* yang terdapat di dalam liposom formulasi EPC-TEL 2,5, menjanjikan suatu kestabilan yang belum didapat dari komposisi liposom konvensional. Akan tetapi, liposom formulasi ini belum terbukti kestabilannya yang merupakan persyaratan utama sebagai pembawa obat. Atas dasar inilah dapat dirumuskan permasalahan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Apakah liposom EPC-TEL 2,5 sebagai liposom formulasi baru stabil secara kimia setelah penambahan garam NaCl pada pH netral?
2. Apakah terdapat perbedaan kestabilan yang bermakna antara liposom EPC-TEL 2,5 yang ditambahkan garam NaCl pada pH netral dengan liposom EPC-TEL 2,5 yang tidak ditambahkan garam apapun?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menguji kestabilan liposom EPC-TEL 2,5 secara kimiawi dengan cara mengukur diameter dari partikel liposom yang telah disonikasi dan ditambahkan larutan garam NaCl 150 mOsmol pH netral pada suhu 4<sup>0</sup> C.

## 1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah tidak terdapat perbedaan bermakna dari setiap perlakuan pada liposom EPC-TEL 2,5 yang telah disonikasi dan disimpan dalam suhu 4<sup>0</sup> C selama kurun waktu 3 bulan.

### 1.5 Manfaat Penelitian

1. Jika liposom EPC-TEL 2,5 terbukti stabil secara kimia, maka formulasi liposom yang baru ini dapat dimanfaatkan sebagai suatu pembawa obat dan dapat diinkorporasikan ke dalamnya obat-obatan yang digunakan untuk terapi jangka panjang. Diharapkan obat-obatan yang diinkorporasikan ke dalam liposom ini dapat bekerja lebih efektif dengan dosis obat yang lebih rendah serta efek samping obat dapat ditekan serendah mungkin.
2. Keberhasilan dalam formulasi baru liposom EPC-TEL 2,5 ini akan bermanfaat dalam pengembangan bidang nanoteknologi untuk terapi jangka panjang, terutama dalam bidang industri farmasi.

