

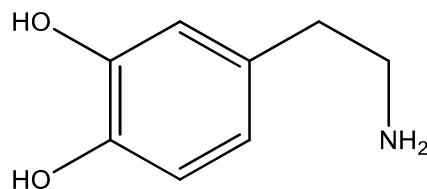
BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit Parkinson adalah penyakit degeneratif umum pada sistem saraf pusat yang melibatkan kerusakan progresif pada kontrol motor sadar. Gejala utama Parkinson melibatkan keterlambatan motorik, tremor statis dan kaku, serta perubahan dalam postur dan langkah. Beberapa pasien Parkinson juga memiliki gejala klinis disfagia dan disartria. Gejala motorik ini cenderung berkembang secara bertahap dan memburuk seiring bertambahnya usia, secara signifikan mengurangi kualitas hidup penderita. Menurut *Global Burden of Disease Study*, jumlah kasus Parkinson meningkat sebanyak 118% antara tahun 1990 dan 2015, menjadikannya gangguan neurologis yang paling cepat berkembang di dunia (Zhang et al., 2023).

Gejala motorik Parkinson disebabkan oleh hilangnya neuron dopaminergik striatal (DeMaagd, 2020). Parkinson menyebabkan berbagai gejala dan ditandai oleh hilangnya fungsi motorik secara progresif dengan bradikinesia, perubahan langkah, dan ketidakstabilan postur. Gejala lain meliputi kecemasan, depresi, disfungsi kognitif, halusinasi, hipofonia, mikrografia, dan disfagia, serta sialore, hiposmia, gangguan penglihatan warna, dan hiperrefleksia kandung kemih (Iarkov et al., 2020). Hal ini disebabkan oleh kurangnya kadar dopamin di dalam otak penderita penyakit Parkinson.

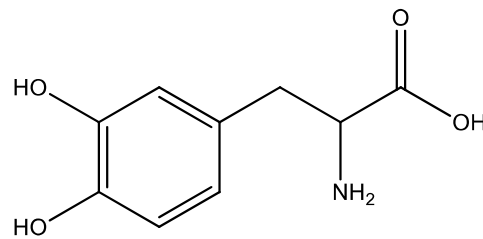


Gambar 1. Struktur kimia Dopamin

Dopamin (**Gambar 1**), sejenis hormon otak dengan rumus kimia $C_8H_{11}NO_2$, disintesis oleh neuron dopaminergik substantia nigra (SN) yang memiliki proyeksi akson di striatum. Sebagai neurotransmitter otak, dopamin

dilepaskan dari membran presinaptik ke celah sinaptik, lalu berikatan dan mengaktifkan reseptor dopamin pada membran postsinaptik. Degenerasi progresif neuron dopaminergik mengurangi kandungan dopamin di SN dan striatum serta memicu munculnya gejala Parkinson.

Pengobatan Parkinson dapat dilakukan melalui beberapa terapi, diantaranya terapi menggunakan levodopa (L-DOPA) dan Dextrodopa (D-DOPA). Dextrodopa (D-DOPA), merupakan enantiomer lain dari DOPA, tetapi tidak seefektif L-DOPA dalam meningkatkan kadar dopamin. Dextrodopa tidak dikonversi menjadi dopamin dengan efisiensi yang sama di dalam otak, dan bahkan dapat memiliki efek samping yang berbeda atau kurang diinginkan. Penggunaan D-DOPA juga tidak memberikan manfaat terapeutik yang signifikan dalam pengobatan Parkinson. Terapi menggunakan L-DOPA (**Gambar 2**) dapat membantu meredakan gejala Parkinson tanpa meningkatkan terapeutik pada progresi degenerasi neuron dopamin (Zhou et al., 2023).



Gambar 2. Struktur kimia L-DOPA

L-DOPA adalah prekursor dari dopamin dan dapat menembus sawar darah-otak (*Blood-Brain Barrier*). Setelah berada di otak, L-DOPA diubah menjadi dopamin, membantu mengembalikan kadar neurotransmitter yang telah habis (Riederer & Horowski, 2023). Meskipun suplementasi L-DOPA saat ini tersedia sebagai metode pengobatan klinis standar untuk pengobatan Parkinson, penelitian menunjukkan bahwa L-DOPA memiliki sifat farmakokinetik yang buruk, ketahanan hidup yang singkat dalam sistem biologis, bioavailabilitas rendah (sekitar 1% dari dosis yang diberikan mencapai lingkungan otak), dan ketersediaan perifer di luar sawar darah-otak yang menyebabkan diskinesia berat, fluktuasi motorik, dan efek samping merugikan lainnya. Selain itu, L-DOPA memiliki kelarutan yang buruk di dalam air dan rentan terhadap degradasi (Karthivashan et al., 2020). Salah satu

cara untuk menangani masalah ini adalah dengan menggunakan sistem penghantar berbasis lipid untuk membawa L-DOPA dengan baik ke dalam tubuh.

Pada penelitian ini dilakukan percobaan NLC sebagai sistem penghantar untuk L-DOPA. *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) adalah sistem penghantar berbasis lipid yang menggunakan kombinasi matriks berupa lipid padat dan cair yang distabilkan dengan penambahan surfaktan. NLC ini dikembangkan untuk memfasilitasi dispersi senyawa bioaktif hidrofobik dalam sistem hidrofilik. Sistem NLC memiliki kemampuan enkapsulasi yang tinggi, rilis yang terkontrol, stabil secara termodinamik dan mampu meningkatkan bioaksesibilitas senyawa bioaktif (Rohmah et al., 2022).

NLC membantu meningkatkan bioavailabilitas L-DOPA dengan meningkatkan kelarutannya, memastikan penyerapan dan distribusi yang lebih baik di dalam tubuh. Selain itu, matriks lipid NLC melindungi L-DOPA dari degradasi di saluran pencernaan dan mungkin meningkatkan stabilitasnya. Sifat pelepasan terkendali dari NLC berkontribusi pada menjaga tingkat terapeutik yang konsisten dari L-DOPA dalam aliran darah dan meminimalisir fluktuasi yang dapat menyebabkan efek samping. Selain itu, enkapsulasi dalam NLC memungkinkan penghantaran L-DOPA yang baik, memungkinkan L-DOPA mencapai jaringan atau sel-sel tertentu, terutama jaringan otak, dan mengoptimalkan efektivitasnya (Silva et al., 2021).

Ravani et al., 2015 melakukan penelitian dimana L-DOPA dienkapsulasi dengan sistem NLC berbasis tristearin dan soybean phosphatidylcholine. Penelitian tersebut memberikan informasi formulasi yang dihasilkan menunjukkan karakteristik yang baik dalam hal ukuran dan morfologi, dan dapat tetap stabil hingga 2 bulan setelah persiapan. Selain itu, L-DOPA yang dimuat dalam sistem NLC tersebut dapat memberikan manfaat terapeutik pada penyakit Parkinson, dengan efikasi maksimal yang sedikit berkurang tetapi aksi yang lebih tahan lama (hingga 24 jam).

Keberhasilan pembuatan sistem NLC ini bergantung dari beberapa faktor, salah satunya adalah kombinasi lipid padat dan lipid cair yang diformulasikan. Pada penelitian ini, L-DOPA akan dienkapsulasi dengan

sistem NLC yang tersusun atas setil palmitat sebagai lipid padat dan asam linoleat sebagai lipid cair.

Setil palmitat dan asam linoleat merupakan jenis lipid padat dan lipid cair yang dapat dikembangkan dalam formulasi NLC. Penelitian oleh Rahmasari et al., 2022 memberikan informasi bahwa setil palmitat terbukti menghasilkan NLC dengan ukuran partikel 244,33 nm dan zeta potensial sebesar -25 mV. Asam Linoleat sebagai lipid cair telah terbukti menghasilkan sistem NLC dengan ukuran 81 nm, dengan zeta potensial sebesar -15,8 mV dan entrapment efficiency sebesar 98,2% (Hashemi et al., 2020).

Faktor lain yang mempengaruhi nanoformulasi NLC adalah surfaktan. Tween 80 merupakan jenis surfaktan yang umum digunakan dalam pembuatan NLC. Penelitian oleh Eh Suk et al, 2020 menunjukkan penggunaan Tween 80 sebagai surfaktan menghasilkan ukuran partikel sebesar 139,9 nm dengan zeta potensial sebesar -31,9 mV. Selain itu, didapatkan hasil entrapment efficiency sebesar 75,9%. Hasil ini menunjukkan penggunaan Tween 80 sebagai surfaktan menghasilkan NLC yang cukup baik.

Oleh karena itu, dilakukan nanoformulasi L-DOPA dengan sistem NLC berbasis setil palmitat dan asam linoleat (NLC-DCL), dengan Tween 80 sebagai surfaktan, yang bertujuan meningkatkan bioavailabilitas dari L-DOPA, sehingga L-DOPA dapat meningkatkan kadar dopamin di dalam otak penderita Parkinson. Nanoformulasi NLC-DCL dilakukan dengan metode homogenisasi panas dan ultrasonikasi, yang kemudian produk NLC-DCL dikarakterisasi menggunakan instrumen PSA, FTIR, dan TEM dan diuji kemampuan *entrapment efficiency* dan profil *drug release* dari NLC-DCL untuk mengetahui sifat dan kinerjanya sebagai kandidat obat Parkinson.

1.2. Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang penelitian nanoformulasi L-DOPA berbasis setil palmitat dan asam linoleat (NLC-DCL), rumusan masalah dari penelitian ini dapat disusun sebagai berikut.

- 1) Bagaimana kondisi optimal formulasi NLC-DCL berdasarkan variasi perbandingan lipid dan massa surfaktan?
- 2) Bagaimana karakteristik formulasi NLC-DCL?

- 3) Bagaimana *entrapment efficiency* dari formulasi NLC-DCL?
- 4) Bagaimana profil *drug release* formulasi NLC-DCL?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk tujuan penelitian ini sejalan dengan rumusan masalah diatas adalah.

- 1) Mengetahui kondisi optimal formulasi NLC-DCL berdasarkan variasi perbandingan lipid dan massa surfaktan
- 2) Mengetahui karakteristik nanoformulasi NLC-DCL
- 3) Mengetahui *entrapment efficiency* dari formulasi NLC-DCL
- 4) Mengetahui profil *drug release* formulasi NLC-DCL

1.4. Batasan Penelitian

Agar penelitian lebih terarah, maka batasan dari penelitian ini adalah sebagai Berikut

- 1) Kondisi optimum pembuatan NLC dari campuran setil palmitat dan asam linoleat dalam mengenkapsulasi L-DOPA
- 2) Karakteristik formulasi NLC-DCL
- 3) *Efficiency entrapment* L-DOPA dalam sistem NLC-DCL
- 4) Persentase dan kinetika *drug release* L-DOPA dalam sistem NLC-DCL

1.5. Manfaat Penelitian

a. Manfaat Teoritis

- 1) Dapat memberikan informasi mengenai pengembangan sistem penghantaran obat yang lebih efektif dan efisien bagi pengobatan penyakit Parkinson
- 2) Dapat memberikan informasi mengenai nanoformulasi L-DOPA menggunakan sistem NLC berbasis setil palmitat dan asam linoleat.

b. Manfaat Praktis

Produk nanoformulasi L-DOPA menggunakan sistem NLC berbasis setil palmitat dan asam linoleat diharapkan dapat menjadi inovasi baru dalam pengobatan penyakit Parkinson yang lebih efektif dan aman.

1.6. Struktur Organisasi Skripsi

Terdapat lima bab dalam skripsi ini, dimulai dari bab I yang membahas

pendahuluan yang terdiri dari latar belakang penelitian, rumusan masalah penelitian, tujuan penelitian, batasan penelitian, manfaat penelitian, dan struktur organisasi skripsi. Latar belakang berisi permasalahan yang mendasari penelitian ini dan urgensi dilakukannya penelitian ini. Rumusan masalah berisi beberapa permasalahan yang perlu diselesaikan melalui penelitian ini. Tujuan penelitian berisi tujuan yang hendak dicapai yang merujuk pada rumusan masalah. Manfaat penelitian berisi manfaat teoritis yang memuat harapan penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai pengembangan sistem penghantaran obat yang lebih efektif dan efisien bagi pengobatan penyakit Parkinson dan manfaat praktis yang memuat harapan penelitian ini dapat dipraktikkan di lapangan. Struktur organisasi skripsi berisi sistematika penulisan skripsi dan memberikan gambaran secara umum kandungan setiap bab, urutan penulisan dan keterkaitan setiap bab terhadap penelitian ini. Bab II membahas kajian pustaka yang berisi teori dasar sebagai rujukan, dasar pemikiran dan hasil peneliti terdahulu yang relevan atau berkaitan dengan penelitian ini sehingga dapat dijadikan acuan. Kajian pustaka dalam penelitian ini memuat informasi mengenai Penyakit Parkinson, *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC), dasar teori mengenai levodopa dan dopamin, setil palmitat, asam linoleat, mempelajari karakterisasi produk nanoformulasi, serta beberapa uji terhadap produk nanoformulasi yang meliputi uji *entrapment efficiency* dan uji profil *drug release*. Bab III membahas metode penelitian yang terdiri dari waktu dan lokasi penelitian, alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian, bagan alir penelitian, serta prosedur kerja penelitian. Bab IV membahas hasil dan pembahasan yang berisi mengenai temuan dan pembahasan yang diperoleh dari penelitian sesuai dengan rumusan masalah dan tujuan penelitian yang dilakukan, dan terakhir bab V membahas simpulan dan saran yang berkaitan dengan penelitian yang telah dilakukan. Pada bagian akhir skripsi ini juga terdapat daftar pustaka yang memuat rujukan-rujukan yang digunakan dalam penyusunan skripsi dan lampiran yang memuat data hasil karakterisasi serta perhitungan dalam penelitian ini.