

Analisis Bibliometrik Liposom Sebagai Sistem Penghantaran Ekstrak Alami Menggunakan Basis Data PubMed

Prima Puspita Ardini¹, Kadek Diah Lestari Kencana¹, Ni Putu Ari Indirayani Swarinadi¹, Ni Kadek Galuh Kinanti¹, I Gede Bayu Surya Ekayana¹, I Nyoman Arya Nugraha Wicaksana¹, Carissa Putri Aurellia Darmawan¹, Tambunan, Matthew Valentino^{1*}, Ni Putu Sri Ekayani¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

* Penulis Korespondensi: valentino.2208551057@student.unud.ac.id

ABSTRAK: Penggunaan ekstrak alami sebagai obat menghadapi berbagai tantangan seperti kelarutan dan stabilitas yang rendah, penghantaran yang kurang optimal, efek samping, serta distribusi yang kurang spesifik. Sistem penghantaran menggunakan liposom, yang berbasis lipid dianggap sebagai solusi potensial untuk mengatasi tantangan-tantangan tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perkembangan penelitian terkait aplikasi liposom sebagai sistem penghantaran obat berbasis ekstrak alami. Data pada penelitian ini diperoleh dari basis data PubMed. Data yang berhasil diperoleh yaitu sebanyak 120 manuskrip yang kemudian dianalisis menggunakan VOSviewer. Hasil analisis bibliometrik menggunakan VOSviewer kemudian divisualisasikan dengan menggunakan visualisasi jaringan, *overlay*, dan densitas. Hasil analisis bibliometrik terhadap 120 manuskrip menunjukkan adanya 34 kluster yang berhubungan dengan liposom dan ekstrak alami yang dapat membantu peneliti dalam memahami pola dan tren penelitian ilmiah terkait liposom sebagai sistem penghantaran obat. Penggunaan liposom sebagai sistem penghantar pada vaksin mRNA menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut mengenai liposom sebagai sistem penghantaran obat untuk mengatasi tantangan penggunaan ekstrak alami sebagai obat.

KATA KUNCI: Ekstrak alami, Liposom, VOSviewer

1. PENDAHULUAN

Bahan alam dan derivatifnya memiliki potensi besar dalam terapi penyakit, tetapi menghadapi beberapa keterbatasan, seperti kelarutan yang rendah, stabilitas yang buruk, efisiensi penghantaran yang rendah di lingkungan fisiologis, serta potensi efek samping dan distribusi yang tidak spesifik. Masalah-masalah ini muncul akibat eliminasi yang cepat dari aliran darah, efek samping *multi-targeting*, dan resistensi obat, yang membuat pemeliharaan konsentrasi obat yang efektif menjadi tantangan (Atanasov *et al.*, 2021). Selain itu, modifikasi molekul bahan alam untuk mengatasi masalah-masalah ini adalah proses yang kompleks, mahal, dan memakan waktu. Oleh karena itu, formulasi obat yang tepat, seperti liposom, muncul sebagai solusi alternatif yang efektif (Blanco *et al.*, 2015).

Sistem penghantaran berbasis liposom merupakan sistem penghantaran menggunakan lipid yang dapat terdegradasi, terdiri dari fosfolipid yang mengenkapsulasi konstituen hidrofobik dan hidrofilik, menjadikannya penghantaran yang efektif untuk ekstrak herbal (Østrem *et al.*, 2017). Ukuran nano dan stabilitas liposom memungkinkan peningkatan penghantaran yang ditargetkan dan pelepasan obat yang terkontrol, sementara kompartemen fisik dari bilayer lipid melindungi bahan alam dari erosi fisiologis dan mengurangi paparan di

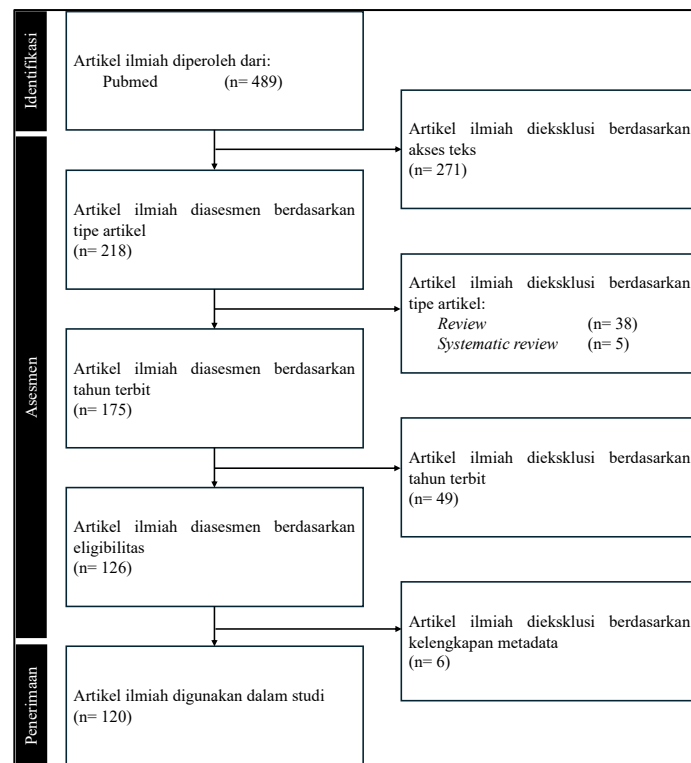
bagian tubuh yang bukan target penyakit (lokasi non-lesi). Selain itu, efek permeabilitas dan retensi yang ditingkatkan (EPR) meningkatkan penghantaran yang ditargetkan pada tumor, dan membran lipid memfasilitasi penyerapan sel melalui endositosis. Kapasitas besar untuk kargo hidrofobik dan hidrofilik membuat liposom cocok untuk terapi gabungan dan terapi berpandu citra, meningkatkan efek terapeutik dan mengurangi efek samping serta resistensi obat. Lipid alami juga menawarkan biokompatibilitas yang baik (Jain & Jain, 2018).

Analisis bibliometrik merupakan metode penelitian dengan mengukur luaran ilmiah untuk mengenal, mengevaluasi, dan menggambarkan berbagai topik atau bidang penelitian (Öztürk *et al.*, 2024). Analisis bibliometrik menyediakan *dataset* yang berharga bagi akademisi, pembuat kebijakan, dan pemangku kepentingan lainnya, meningkatkan kualitas penelitian dengan memetakan jenis publikasi, subjek, peneliti, jurnal, dan bahasa. Analisis bibliometrik dapat memberikan informasi kuantitatif terhadap produktivitas akademik pada topik atau bidang penelitian melalui pemetaan relasi, grafis, dan tabulasi yang dihasilkan oleh perangkat lunak, seperti VOSviewer. PubMed adalah basis data artikel ilmiah yang disediakan oleh National Library of Medicine (NLM). PubMed memuat 33,8 juta koleksi terbitan ilmiah secara *open-sources* (Bramley *et al.*, 2023). PubMed memberikan informasi ilmiah dalam topik biomedik, termasuk penemuan dan pengembangan obat.

Liposom memiliki tren yang meningkat sebagai sistem penghantaran obat modern. Penelitian ini akan menganalisis topik liposom sebagai sistem penghantaran obat berbasis ekstrak herbal sebagai tren penelitian dalam visualisasi relasi *co-occurrence*. Celah penelitian pada topik liposom sebagai sistem penghantaran obat berbasis ekstrak herbal dilakukan berdasarkan analisis bibliometrik ini. Penelitian menggunakan basis data PubMed dan perangkat lunak VOSviewer untuk mengolah metadata penelitian dan memvisualisasikan relasi antarpencarian. Analisis bibliometrik memberikan informasi perkembangan suatu penelitian bagi peneliti dan pemangku kepentingan untuk meningkatkan kualitas dan kontribusi penelitian terhadap topik tertentu (Ellegaard & Wallin, 2015; Nandiyanto *et al.*, 2020).

2. METODE

Artikel ilmiah yang akan diteliti diperoleh dari basis data PubMed secara daring pada 9 April 2024. Pencarian artikel ilmiah dilakukan dengan fitur “*advance*” pada PubMed dengan kata kunci “(((*liposome*) AND (*natural extract*)) NOT (*Review[Publication Type]*)) NOT (*Systematic Review[Publication Type]*)”. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah manuskrip *free full text* yang diterbitkan 10 tahun terakhir. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah manuskrip selain penelitian asli, manuskrip akses berbayar, dan manuskrip yang diterbitkan sebelum tahun 2014. Proses penyaringan artikel ilmiah ditunjukkan pada gambar 1. Pencarian manuskrip berhasil menemukan 120 manuskrip yang akan dianalisis bibliometrik. Manuskrip yang dipilih diekstraksi sebagai metadata sitasi dan diunduh dalam format .txt untuk dianalisis dengan perangkat lunak VOSviewer. VOSviewer digunakan untuk menganalisis *co-occurrence* terhadap *all keywords* dengan metode perhitungan secara *full counting*. Peta *co-occurrence* yang diperoleh akan dianalisis untuk menemukan celah penelitian (*research gap*) dan tren topik penelitian. VOSviewer merupakan perangkat lunak untuk visualisasi peta bibliometrik berdasarkan kata kunci, kolaborasi peneliti, institusi dan negara penelitian, dan nama jurnal (Baier-Fuentes *et al.*, 2019; Hudha *et al.*, 2020).



Gambar 1. Diagram Alir Penyaringan Artikel Ilmiah

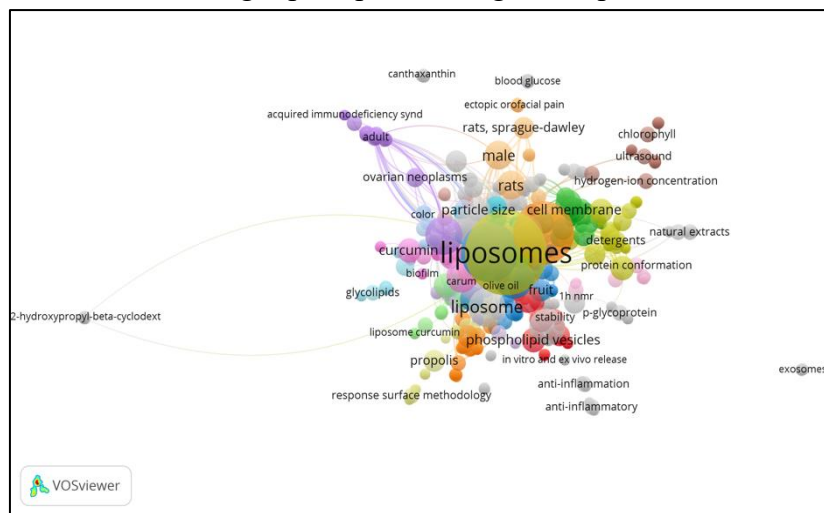
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis bibliometrik dengan metode *co-occurrence* digunakan untuk mengetahui banyaknya kata kunci dari suatu penelitian yang muncul secara bersamaan pada manuskrip ilmiah yang diteliti. Kata kunci atau istilah unik tersebut dapat diperoleh dari judul atau abstrak suatu penelitian yang mewakili sebuah konsep dari ilmu pengetahuan tertentu (Tupan *et al.*, 2018). Analisis data penelitian menggunakan *co-occurrence* dapat dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak VOSviewer 1.6.18 for Windows. Analisis *co-occurrence* digunakan untuk menampilkan hubungan jejaring antar kata kunci mengenai penelitian tanggung jawab sosial perusahaan. Selain itu, *co-occurrence* juga dapat digunakan untuk memperkirakan perkembangan penelitian suatu ilmu pengetahuan (Donthu *et al.*, 2021).

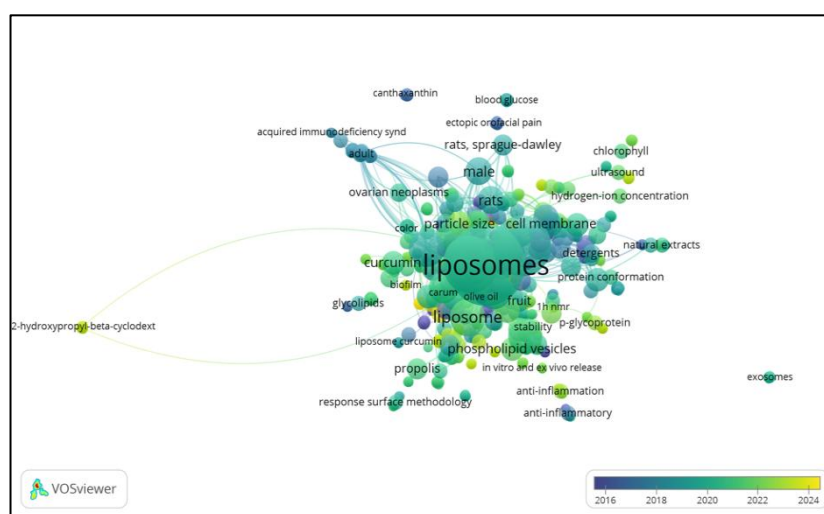
Berdasarkan hasil visualisasi menggunakan VOSviewer pada gambar 2, dapat dilihat bahwa hubungan istilah pada visualisasi jaringan dari area topik yang dianalisis menggunakan VOSviewer diatur menjadi satu istilah. Analisis ini menghasilkan 34 klaster yang menunjukkan hubungan antara berbagai topik. Hasil bibliometrik dari VOSviewer divisualisasikan dalam tiga bentuk berbeda yaitu visualisasi jaringan, visualisasi *overlay*, dan visualisasi densitas. Pada visualisasi ini, kata kunci divisualisasikan dengan lingkaran berwarna, di mana ukuran lingkaran terkait dengan frekuensi kemunculan kata kunci tersebut. Semakin sering sebuah kata kunci muncul maka, semakin besar ukuran lingkarannya. Sebanyak 120 manuskrip ditemukan dalam penelitian ini, selain ulasan dan ulasan sistematis dengan distribusi manuskrip selama beberapa tahun, di antaranya sebanyak 2 manuskrip diterbitkan pada tahun 2014, 5 manuskrip pada tahun 2015, 6 manuskrip pada tahun 2016, 12 manuskrip pada tahun 2017, 7 manuskrip pada tahun 2018, 10 manuskrip pada tahun 2019, 14 manuskrip pada tahun 2020, 21 manuskrip

pada tahun 2021, 22 manuskrip pada tahun 2022, 16 manuskrip pada tahun 2023, dan 5 manuskrip pada tahun 2024.

Peningkatan jumlah manuskrip yang diterbitkan dari tahun ke tahun menunjukkan minat dan perhatian yang semakin besar terhadap topik yang diteliti. Berdasarkan visualisasi jaringan pada gambar 2, diketahui bahwa kata kunci "*liposomes*", "*bacterial proteins*", "*detergents*", dan "*protein membranes*" berada dalam klaster yang sama ditandai dengan warna serupa. Klaster ini mencerminkan hubungan yang erat antara konsep-konsep tersebut dalam literatur yang dianalisis. Gambar tersebut juga menunjukkan bahwa kata kunci "*liposomes*" adalah salah satu yang paling sering muncul, terlihat dari ukuran lingkarannya yang lebih besar dan huruf yang lebih menonjol dibandingkan dengan kata kunci lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa penelitian terkait liposom sangat dominan dan menjadi fokus utama dalam klaster tersebut mencerminkan pentingnya topik ini dalam konteks penelitian yang lebih luas. Tren penelitian mengenai liposom dapat dilihat pada gambar 3 yang menggambarkan tren penelitian selama bertahun-tahun. Penelitian tentang topik liposom sangat luas pada tahun 2020.

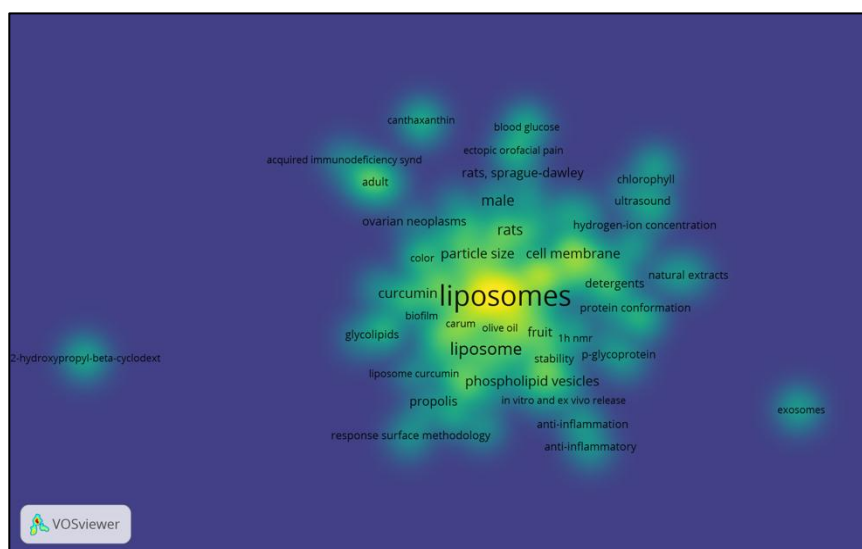


Gambar 2. Visualisasi Jaringan Area Topik



Gambar 3. Visualisasi *Overlay* Area Topik

Kedalaman penelitian terkait dengan liposom dapat dilihat pada gambar 4. Visualisasi pada gambar 4 menunjukkan bahwa semakin gelap warna dari lingkaran, maka semakin banyak penelitian yang telah dilakukan. Gambar 2 sampai gambar 4 menunjukkan bahwa kata kunci yang sering muncul adalah "*nanoparticle*", "*curcumin*", "*membran sel*", dan "*liposome*". Melalui data ini, peneliti dapat mencari ide penelitian baru. Misalnya, penelitian tentang metode pendistribusian obat yang efisien ke dalam tubuh. Oleh karena itu, para peneliti sangat berkontribusi dalam pengembangan formulasi obat, khususnya dalam sistem pendistribusian obat yang ditargetkan ke lokasi tertentu di dalam tubuh dengan tujuan untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan efektivitas pengobatan. Selain itu, informasi terperinci tentang setiap area topik pada gambar dapat ditemukan dengan memasukkan kata kunci yang lebih spesifik.



Gambar 4. Visualisasi Densitas Area Topik

Liposom adalah vesikel obat yang dapat merakit sendiri dan memiliki kompartemen berair internal yang dikelilingi oleh bilayer (*uni-lamellar*) dan/atau serangkaian bilayer konsentris (*multilamellar*) dari (fosfo)lipid. Ukuran liposom berkisar dari 30 nm hingga skala mikrometer, dengan bilayer fosfolipid setebal 4–5 nm yang biasanya terdiri dari gliserofosfolipid (GP), sfingomielin (SM), dan kolesterol (Chol). Liposom bersifat biokompatibel dan sangat efektif sebagai sistem penghantaran obat (Giordani *et al.*, 2023).

Liposom dapat melindungi obat yang terenkapsulasi dari degradasi fisiologis sekaligus memberikan penghantaran obat yang selektif, mengurangi efek samping, meningkatkan dosis yang dapat ditoleransi, dan meningkatkan manfaat terapeutik. Salah satu contoh penggunaan liposom sebagai sistem penghantaran obat terdapat pada vaksin mRNA. Vaksin mRNA menggunakan liposom sebagai penghantaran untuk melindungi mRNA dari degradasi, meningkatkan stabilitas, dan memastikan penghantaran yang efektif ke dalam sel-sel tubuh. Keberhasilan vaksin ini tidak hanya menunjukkan potensi besar liposom dalam aplikasi medis tetapi juga membuka jalan bagi pengembangan terapi dan vaksin baru yang lebih maju di masa depan (Giordani *et al.*, 2023).

Celah penelitian dalam topik liposom dapat diamati melalui visualisasi jaringan dan densitas. Beberapa kata kunci "*response surface methodology*", "*in vitro and ex vivo release*", dan "*glycolipids*" memiliki keterkaitan yang dekat dengan area inti topik liposom sebagai sistem penghantaran ekstrak alami, namun dengan densitas yang rendah. Hal tersebut

menunjukkan kata kunci tersebut memiliki keterkaitan yang tinggi, namun belum diteliti secara luas. Kata kunci lainnya memiliki keterkaitan dan densitas yang sangat rendah, misalnya “*exosomes*”, “*2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin*”, dan “*canthaxanthin*”. Kata kunci “*2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin*” merujuk pada bahan baku pembentukan liposom, “*exosomes*” merujuk pada sistem vesikel yang dibentuk sebagai fusi dengan liposom, dan “*canthaxanthin*” sebagai suatu senyawa karotenoid yang dapat diantarkan dengan liposom (Castangia *et al.*, 2022; Lin *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2024). Ketiga kata kunci tersebut merupakan celah penelitian yang dapat dikembangkan dengan riset yang terintegrasi maupun terinkorporasi dengan liposom.

Penelitian mengenai peran liposom sebagai sistem penghantaran ekstrak herbal yang terkandung dalam suatu sediaan sudah mulai banyak dilakukan. Banyak dari penelitian tersebut melakukan penelitian pada model hewan atau *in vitro*. Kedalaman penelitian dari topik ini dibuktikan dengan adanya penggambaran visualisasi yang menunjukkan bahwa semakin gelap warna dari lingkaran, maka semakin banyak penelitian yang telah dilakukan. Fenomena tersebut terutama terjadi pada tahun 2020, saat adanya pandemi Covid-19 yang mendorong para peneliti untuk mencari solusi baru di bidang kesehatan. Liposom dipilih untuk menjadi topik penelitian karena berperan dalam pengembangan vaksin mRNA melawan Covid-19 (Tenchov *et al.*, 2021). Selain itu, liposom bersifat biokompatibel dan sangat efektif sebagai sistem penghantaran obat, sehingga dengan banyaknya peneliti yang membahas mengenai liposom, diharapkan solusi-solusi pengembangan sistem pengobatan di bidang kesehatan kian berkembang.

4. KESIMPULAN

Penggunaan ekstrak alami sebagai obat merupakan suatu tantangan yang dapat diatasi dengan menggunakan liposom sebagai sistem penghantaran yang berbasis lipid. Tren penelitian mengenai liposom sebagai sistem penghantaran obat berbasis ekstrak herbal berhasil dianalisis secara bibliometrik berdasarkan relasi kata kunci pada metadata penelitian 10 tahun terakhir. Penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan tren terhadap penelitian liposom sebagai sediaan nanopartikel berbasis membran sel untuk sistem pembawa kurkumin. Celah penelitian pada topik liposom sebagai sistem penghantaran obat berbasis ekstrak herbal ditemukan pada keragaman bahan baku fosfolipid, pemanfaatan liposom untuk vaksin mRNA, dan penelitian *in vitro* dan *ex vivo* terhadap sediaan liposom.

DAFTAR PUSTAKA

- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Orhan, I. E., Banach, M., Rollinger, J. M., Barreca, D., Weckwerth, W., Bauer, R., Bayer, E. A., Majeed, M., Bishayee, A., Bochkov, V., Bonn, G. K., Braid, N., Bucar, F., Cifuentes, A., D’Onofrio, G., Bodkin, M., ... Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3), 200–216.
- Baier-Fuentes, H., Merigó, J. M., Amorós, J. E., & Gaviria-Marín, M. (2019). International entrepreneurship: a bibliometric overview. *International Entrepreneurship and Management Journal*, 15(2), 385–429.
- Blanco, E., Shen, H., & Ferrari, M. (2015). Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature Biotechnology*, 33(9), 941–951.

- Bramley, R., Howe, S., & Marmanis, H. (2023). Notes on the data quality of bibliographic records from the MEDLINE database. *Database*, 2023.
- Castangia, I., Manca, M. L., Razavi, S. H., Nácher, A., Díez-Sales, O., Peris, J. E., ... & Manconi, M. (2022). Canthaxanthin biofabrication, loading in green phospholipid vesicles and evaluation of in vitro protection of cells and promotion of their monolayer regeneration. *Biomedicines*, 10(1), 157.
- Donthu, N., Kumar, S., Mukherjee, D., Pandey, N., & Lim, W. M. (2021). How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 133, 285–296.
- Ellegaard, O., & Wallin, J. A. (2015). The bibliometric analysis of scholarly production: How great is the impact? *Scientometrics*, 105(3), 1809–1831.
- Giordani, S., Marassi, V., Zattoni, A., Roda, B., & Reschiglian, P. (2023). Liposomes characterization for market approval as pharmaceutical products: Analytical methods, guidelines and standardized protocols. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 236, 1–12.
- Hudha, M. N., Hamidah, I., Permanasari, A., Abdullah, A. G., Rachman, I., & Matsumoto, T. (2020). Low carbon education: A review and bibliometric analysis. *European Journal of Educational Research*, 9(1), 319–329.
- Jain, A., & Jain, S. K. (2018). Stimuli-responsive Smart Liposomes in Cancer Targeting. *Current Drug Targets*, 19(3), 259–270.
- Lin, E. Y., Chen, Y. S., Li, Y. S., Chen, S. R., Lee, C. H., Huang, M. H., ... & Chiou, T. W. (2020). Liposome consolidated with cyclodextrin provides prolonged drug retention resulting in increased drug bioavailability in brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4408.
- Nandiyanto, A. B. D., Biddinika, M. K., & Triawan, F. (2020). How bibliographic dataset portrays decreasing number of scientific publication from Indonesia. *Indonesian Journal of Science and Technology*, 5(1), 154–175.
- Østrem, R. G., Parhamifar, L., Pourhassan, H., Clergeaud, G., Nielsen, O. L., Kjær, A., Hansen, A. E., & Andresen, T. L. (2017). Secretory phospholipase A2 responsive liposomes exhibit a potent anti-neoplastic effect in vitro, but induce unforeseen severe toxicity in vivo. *Journal of Controlled Release*, 262, 212–221.
- Öztürk, O., Kocaman, R., & Kanbach, D. K. (2024). How to design bibliometric research: an overview and a framework proposal. *Review of Managerial Science*.
- Tenchov, R., Bird, R., Curtze, A. E., & Zhou, Q. (2021). Lipid Nanoparticles—From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement. *ACS Nano*, 15(11), 16982–17015.
- Tupan, T., Rahayu, R. N., Rachmawati, R., & Rahayu, E. S. R. (2018). Analisis Bibliometrik Perkembangan Penelitian Bidang Ilmu Instrumentasi. *Baca: Jurnal Dokumentasi dan Informasi*, 39(2), 135–149.
- Zheng, L., Hu, B., Zhao, D., Liu, W., Liu, Q., Huang, Y., & Ruan, S. (2024). Recent progresses of exosome–liposome fusions in drug delivery. *Chinese Chemical Letters*, 35(2), 108647.