

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penuaan adalah proses degeneratif multi sistem yang melibatkan kulit dan juga sistem pendukung kulit seperti tulang, kartilago dan kompartemen subkutan (Baumann, 2007). Pada penuaan, kolagen dalam kulit produksinya menurun dan elastisitas dari kulit juga menurun. Kulit mati tidak terlepas dengan segera menyebabkan terhambatnya pertumbuhan sel kulit baru (Sjerobabski-Masnec and Situm, 2010). Penuaan sendiri dapat dikategorikan menjadi penuaan interistik dan penuaan ekstrinsik berdasarkan penyebabnya. Penuaan intrinsik juga dikenal dengan proses penuaan secara alami, merupakan proses kontiniu yang umumnya terjadi sejak umur dua puluh tahunan (Sjerobabski-Masnec and Situm, 2010). Faktor yang menyebabkan penuaan ekstrinsik bersal dari eksogenus, termasuk karena merokok, kekurangan nutrisi dan paparan sinar matahari. Paparan sinar matahari dapat menyebabkan 80% penuaan pada wajah (Baumann, 2007). Paparan sinar matahari atau sinar UV dapat menginisiasi terbentuknya *Reactive Oxygen Species* atau dapat singkat sebagai ROS (Tu and Quan, 2016).

ROS adalah penyebab terbesar terjadinya penuaan kulit (Tu and Quan, 2016). Adanya ROS dapat menyebabkan kerusakan jaringan ikat kolagen dan memperkecil ukuran fibroblast. Mengecilnya ukuran fibroblast menyebabkan jumlah ROS dan stress oksidatif didalam sel meningkat. Hal tersebut berdampak pada peningkatan MMPs dan CCN1 serta menurunnya TGF- β *signaling* dimana pada akhirnya akan menyebabkan meningkatnya kerusakan serabut kolagen dan *inflamagging* serta menurunnya sintesis kolagen ROS (Tu and Quan, 2016).

Masalah tersebut dapat diatasi dengan mengendalikan jumlah ROS didalam sel. Senyawa yang dapat mengendalikan ROS dalam tubuh adalah Coenzyme Q10 atau CoQ10 (Wang and Xia, 2010). CoQ10 adalah senyawa larut lemak yang berada pada mitokondria sel ditubuh yang dapat berperan sebagai *antiaging* (Bank *et al.*, 2011; Korkmaz *et al.*, 2013). CoQ10 mempunyai fungsi melindungi dan memberikan nutrisi untuk kulit. Produksi Reactive Oxygen Species (ROS) dalam tubuh dapat terkendali dan peroksidasi lipid dapat diperlambat bahkan dicegah oleh CoQ10 (Wang and Xia, 2010). Selain itu, CoQ10 juga dapat menghambat MMPs yang salah satunya adalah *collagenase* sehingga dapat mencegah pemecahan jaringan kolagen (Baumann, 2007). Produksi CoQ10 endogen dalam tubuh dapat berkurang sejalan dengan penuaan dan faktor lingkungan, untuk itu perlu penambahan CoQ10 secara eksternal (Barcelos and Haas, 2019). Namun, penambahan CoQ10 secara eksternal memiliki kendala pada penetrasi karena memiliki lipofilisitas tinggi ($\log P > 10$) dan kelarutan dalam air yang rendah (Korkmaz *et al.*, 2013). Untuk mengatasi hal tersebut dapat digunakan sistem penghantaran obat yang dapat meningkatkan penetrasi ke dalam kulit, yaitu *Nanostructure Lipid Carrier* (NLC) (Wang *et al.*, 2011).

NLC terdiri dari beberapa campuran lipid padat dan lipid cair atau kombinasi dari lipid padat dan lipid cair tunggal yang mengarah pada terbentuknya padatan amorf (Wang *et al.*, 2011). Penelitian yang menggunakan kombinasi *beeswax-oleum cacao* (100:0 ; 50:50 ; 25:75 ; 0:100) dengan lipid cair *Aleuritis Moluccana Seed Oil (AMS Oil)* menunjukkan kombinasi dengan perbandingan 25:75 mempunyai stabilitas fisik yang paling baik dilihat dari tidak adanya pemisahan fase selama 8 minggu penyimpanan (Erawati *et al.*, 2019). Penelitian lain yang menggunakan *Virgin Coconut Oil (VCO)* sebagai lipid cair yang dikombinasikan dengan lipid padat *beeswax-oleum cacao* (25:75)

dilakukan dengan perbandingan lipid padat : lipid cair 60:40 ; 70:30 ; 80:20. NLC-APMS menunjukkan hasil yang baik dengan perbandingan lipid padat dan lipid cair 60:40, hasil tersebut ditinjau dari parameter ukuran partikel $236,00 \pm 17,15$ nm, viskositas $126,90 \pm 17,34$ cPs, dan efisiensi penjebakan $43,37 \pm 1,10$ % (Erawati *et al.*, 2019). Diketahui efisiensi penjebakan CoQ10 dalam sistem NLC dengan lipid padat setil palmitat dan lipid cair minyak zaitun adalah $74,33 \pm 0,87$ % (Shoviantari *et al.*, 2017). Tetapi, penetrasi sistem NLC masih kurang jika dibandingkan dengan penetrasi Nanoemulsi (NE), dimana pada suatu penelitian CoQ10 dalam NE pada 6 jam pemakaian sediaan memiliki kedalaman penetrasi sedalam $1258,53 \pm 7,03$ (Shoviantari, 2019). Sedangkan pada sistem NLC setelah 6 jam pemakaian sediaan CoQ10 dapat berpenetrasi sedalam $639,34 \pm 17,69$ μ m (Shoviantari *et al.*, 2019).

Berdasarkan hal tersebut, pada sistem NLC perlu ditambahkan bahan yang dapat meningkatkan penetrasi. Bahan yang dapat meningkatkan penetrasi adalah enhancer. Enhancer memiliki tiga mekanisme kerja, yaitu dengan cara memodifikasi susunan lipid pada kulit contohnya azone, mekanisme lainnya dengan berinteraksi dengan protein intraseluler pada *stratum corneum* contohnya *dimethyl sulfoxide* (DMSO), dan mekanisme terakhir meningkatkan partisi obat, *coenhancer* atau *cosolvent* dengan memperbesar kelarutan bahan aktif sehingga bahan lebih mudah berpenetrasi kedalam kulit contohnya etanol (Benson, 2005). Terdapat berbagai jenis enhancer, salah satunya adalah *Natural Penetration Enhancer* (NPE). Minyak zaitun termasuk enhancer jenis NPE (Masrijal *et al.*, 2020; Das and Ahmed, 2017).

Minyak essensial adalah produk alami yang diekstrak dari tanaman aromatik yang terdiri dari campuran bahan aromatik yang mudah menguap, sebagian besar mengandung senyawa jenis terpen, terpenoid dan fenilpropanoid (Das dan Ahmed, 2017; Bilia *et al.*, 2014; Akbari *et al.*,

2015; Saporito *et al.*, 2018). Minyak essensial berinteraksi dengan komponen jaringan untuk menurunkan sistem tahanan kulit sehingga dapat berpartisipasi kedalam *stratum korneum* dengan tidak merusak sel-sel kulit. *D-limonene* dan *1,8-cineole* diketahui memodifikasi difusi permeasi dengan cara mengganggu lapisan lipid pada *stratum korneum* (Das dan Ahmed, 2017). Salah satu minyak essensial yang dapat berfungsi sebagai enhancer adalah *Rosemary Essential Oil* (REO) (Akbari *et al.*, 2015).

REO diekstraksi dari *Rosmarinus officinalis* yang berasal dari family *Labiaceae*, yang mengandung senyawa *1,8-cineole* (16-50%), *α-pinene* (13,38%), *camphor* (7,87%), *borneol* (5,23%) dan *camphene* (4,96%) (Saporito *et al.*, 2018; Akbari *et al.*, 2015; Sweetman, 2009). Penambahan REO (0,1%-1%) pada sediaan gel sodium diklorofenac memiliki penetrasi yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan kandungan *1,8-cineole* dalam REO yang tinggi, dimana *1,8-cineole* dapat meningkatkan absorpsi kulit dengan cara memodifikasi lapisan *stratum corneum* (Akbari *et al.*, 2015). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan dengan menggunakan REO (1%-4%) sebagai enhancer menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap hidrasi kulit antara sediaan dengan dan tanpa REO (Montenegro *et al.*, 2017).

Penambahan REO pada formula NLC menambah proporsi lipid cair pada sistem sehingga dapat mempengaruhi karakteristik sistem NLC. Karakteristik yang dipengaruhi meliputi ukuran partikel, dimana semakin besar konsentrasi lipid cair dalam sistem semakin kecil pula ukuran partikelnya. Selain itu, efisiensi penjebakan juga semakin besar karena kisi matriks yang terbentuk semakin tidak teratur (Erawati *et al.*, 2019; Iman, 2018). Penambahan lipid cair juga dapat mempengaruhi viskositas dan zeta potensial sistem NLC (Rohman *et al.*, 2019). Viskositas yang rendah dapat mempengaruhi stabilitas fisik sediaan, karena memungkinkan terjadi *creaming* saat penyimpanan. Semakin besar viskositanya, semakin tinggi stabilitasnya. Sebaliknya, semakin kecil

viskositasnya makin semakin rendah stabilitasnya (Rohman *et al.*, 2019). Selain itu sistem dikatakan memiliki stabilitas fisik yang baik saat memiliki nilai zeta potensial lebih dari -30 mV atau +30 mV (Teeranachaideekul *et al.*, 2007).

Maka pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh penambahan *Rosemary essential oil* dengan persentase 1% dan 2% pada efektivitas CoQ10 sebagai *antiaging* dan stabilitas fisik sediaan pada sistem NLC-CoQ10 dengan kombinasi lipid padat *beeswax-oleum cacao* (25:75) dan lipid cair VCO dengan perbandingan lipid padat dan lipid cair 60:40. Pada sediaan dilakukan uji karakteristik sediaan meliputi uji organoleptis, pH, zeta potensial, ukuran partikel dan *Polydispersity Index* (PDI). Sedangkan untuk mengetahui stabilitas fisik sediaan, dilakukan uji stabilitas *thermal cycling* pada suhu 40°C selama 48 jam pengamatan, dilanjutkan pada suhu 2-8 suhu 40°C. Metode *thermal cycling* dilakukan dengan 3 siklus (Erawati *et al.*, 2019).

1.2 Rumusan Masalah

- 2.1 Bagaimanakah pengaruh penambahan REO (1% dan 2%) terhadap karakteristik (organoleptis, pH, zeta potensial, ukuran partikel dan *Polydispersity Index*) dari sistem NLC-CoQ10?
- 2.2 Bagaimanakah pengaruh penambahan REO (1% dan 2%) terhadap stabilitas fisik (pemisahan atau creaming) sistem NLC-CoQ10 pada uji *thermal cycle*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh penambahan REO (1% dan 2%) terhadap karakteristik (organoleptis, pH, zeta potensial, ukuran partikel dan *Polydispersity Index*) dari sistem NLC-CoQ10?

2. Menentukan pengaruh penambahan REO (1% dan 2%) terhadap stabilitas fisik (pemisahan atau creaming) sistem NLC-CoQ10 pada uji *thermal cycle*?

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan ilmiah sebagai dasar pengembangan formulasi CoQ10 (Ubiquinon) dengan sistem NLC sebagai sediaan topical.