

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Memiliki penampilan yang tampak muda sering kali menjadi prasyarat untuk penerimaan dan kepercayaan diri, selain itu penampilan yang menua dapat berdampak secara signifikan pada psikologis seseorang bahkan dapat menimbulkan depresi berat (Madhulika A. Gupta & Gilcrest, 2005; Schikowski & Hüls, 2020). Namun, paparan radikal bebas setiap harinya dapat mengakibatkan kerusakan kulit yang berujung pada penuaan kulit yang mengakibatkan munculnya kerutan, kehilangan elastisitas kulit, garis-garis halus, penipisan epidermis, dan dispigmentasi pada kulit (Fisher *et al.*, 2002). Dalam penelitian yang dilakukan oleh M. A. Gupta & Gupta. 2001, lebih dari 50% wanita berumur dibawah 30 tahun mengeluhkan kondisi kulit mereka, seperti area bawah mata berkantung dan gelap, bintik-bintik, hiperpigmentasi, dan kerutan halus terkait penuaan dini. Campa dan Baron. (2018), mengatakan bahwa penuaan kulit dan kerutan merupakan hasil kumulatif dari dua faktor, yakni intrinsik (perubahan fisiologis seiring waktu) dan ekstrinsik (didominasi oleh karena paparan UVA dan UVB).

Kulit memiliki dua mekanisme untuk mengontrol kerusakan kulit akibat stress oksidatif tersebut, yaitu endogen dan eksogen (Sies, 1995). Mekanisme endogen terbagi menjadi dua: (1) Nonenzimatik, seperti glutathione (GSH), α -tocopherol, carotenoids, dan oxycarotenoid yang terdapat pada sel-sel kulit; (2) Enzimatik, tergantung pada molekul, seperti superoxide dismutase, katalase, dan glutathione peroxidase. Enzim-enzim tersebut bekerja sebagai cadangan untuk regenerasi antioksidan yang telah digunakan. Namun, stress oksidatif yang diinduksi oleh polusi lingkungan baik secara langsung maupun dengan generasi dari *reactive oxygen species* (ROS) masih lebih kuat daripada pertahanan kulit (Hatahet *et al.*, 2016). Maka dari itu, untuk mendukung pertahanan kulit agar memperlambat penuaan, perlu adanya produk *antiaging* yang difokuskan untuk mengontrol faktor ekstrinsik dengan bantuan antioksidan eksogen yang digunakan secara topikal. Antioksidan yang umum digunakan, antara lain Coenzyme Q10, vitamin C, β -carotene, dan polifenol (Hatahet *et al.*, 2016). Di antara semua itu, flavonoid merupakan antioksidan polifenolik yang kuat (Hatahet *et al.*, 2016). Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) memiliki efektivitas sebagai antioksidan paling kuat dibandingkan dengan flavonoid lainnya sehingga berpotensi sebagai pilihan utama untuk suplementasi kulit (Bonina *et al.*, 1996). Quercetin menunjukkan hasil yang baik dalam

memproteksi sel-sel kulit dari radiasi sinar UV, melemahkan generasi ROS pada sel akibat paparan UVB (Liu *et al.*, 2013), dan memproteksi keratinosit serta fibroblast dari kerusakan akibat hidrogen peroksida (Hatahet *et al.*, 2016). Mekanisme menangkal radikal bebas oleh quercetin diperoleh dengan adanya tiga (3) domain yang dapat berinteraksi dengan ion-ion metal melalui ikatan hidrogen: (1) gugus 3', 4'-dihidroksi yang terletak pada cincin B; (2) gugus 3-hidroksi dan 4-karbonil yang terletak pada cincin C; (3) antara grup 5-hidroksi dan 4-karbonil pada cincin C ((Bors *et al.*, 1990; Bose & Michniak-Kohn, 2013). Namun, gugus 3', 4'-dihidroksi pada cincin B dinilai paling reaktif dan paling berpengaruh sebagai aktivitas antioksidan dari Quercetin (Letowska *et al.*, 2006; Song *et al.*, 2020). Selain itu, Quercetin melindungi kulit dari dehidrasi dan menghambat aktivitas matriks metalloproteinase (MMP) sehingga secara tidak langsung dapat melindungi kolagen kulit dari kerusakan akibat inflamasi yang disebabkan oleh faktor penuaan ekstrinsik (Chung *et al.*, 2001).

Namun, selain banyaknya manfaat Quercetin sebagai *antiaging* pada kulit, Quercetin memiliki kelemahan berupa kelarutan dalam air yang buruk ($0,48 \pm 0,1 \mu\text{g/ml}$) dan kelarutannya lebih tinggi dalam pelarut organik (Hatahet *et al.*, 2016). Hal itu akan menghambat penetrasinya karena lapisan dermis kulit bersifat hidrofilik (Darajat *et al.*, 2022). Sedangkan, untuk dapat menimbulkan efek *antiaging*, Quercetin perlu untuk berpenetrasi ke lapisan kulit yang lebih dalam, terutama dermis. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formulasi Quercetin supaya memperbaiki penetrasinya ke kulit sebagai *antiaging*. Sistem penghantaran yang dipilih dalam hal ini ialah *nanodosage forms* karena memiliki karakteristik ukuran partikel yang kecil bersamaan dengan penggunaan lipid dalam formulasinya sehingga meningkatkan penetrasi bahan aktif.

Nanostructured Lipid Carriers (NLC), yang merupakan generasi kedua dari sistem *Lipid Nanoparticles*, terdiri atas campuran lipid padat dan lipid cair. NLC dibuat dengan cara, lipid padat atau pun campuran lipid dilelehkan, lalu bahan aktif dilarutkan pada fase lelehan tersebut dan kemudian didispersikan dengan pengadukan berkecepatan tinggi dalam larutan surfaktan panas pada suhu yang sama (Muller *et al.*, 2007). Lalu, fase *pre-emulsion* dihomogenkan dalam *homogenizer* bertekanan tinggi untuk menghasilkan nanoemulsi O/W panas. Setelah dingin, droplet-droplet emulsi akan mengkristal dan membentuk *lipid nanoparticles* dengan matriks partikel padat.

NLC memiliki kelebihan, yakni dapat meningkatkan kapasitas muatan bahan aktif dan menguatkan inklusi bahan aktif dalam matriks partikel selama penyimpanan (stabilitas jangka panjang) karena tersusun dari campuran lipid padat dan cair dengan

berbagai macam ukuran molekul sehingga pembentukan kisi kristal terdistorsi menjadi tidak sempurna (Muller *et al.*, 2007). Lipid padat lebih memiliki peran yang dominan dalam membentuk stabilitas sistem (Aisiyah *et al.*, 2019). Lipid padat akan membentuk kristal lebih awal di permukaan partikel, lalu lipid cair akan berada pada inti partikel bersama bahan aktif sehingga meningkatkan *loading* dan stabilisasi bahan aktif (Hu *et al.*, 2005). Selain itu, sistem NLC dapat meningkatkan daya adhesif pada permukaan karena ukuran partikelnya yang kecil. Hal ini menyebabkan adanya pembentukan lapisan film yang menimbulkan efek oklusif (Muller *et al.*, 2007). Efek oklusivitasnya juga diakibatkan oleh adanya kandungan lipid cair di dalamnya. Selanjutnya, oleh karena daya oklusivitas yang baik tersebut akan meningkatkan hidrasi kulit sehingga meningkat pula bioavailabilitas dari bahan aktif. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Bose *et al.* (2012), *initial release* Quercetin dalam sistem NLC lebih cepat, yakni sebesar 55%. Hal itu disebabkan oleh penggunaan lipid cair pada NLC mengurangi viskositas matriks lipid sehingga difusi dan pelepasan ke kulitnya lebih cepat.

Perbedaan jenis lipid cair terletak pada panjang rantai dan asam lemak penyusunnya. Hal tersebut memengaruhi ukuran partikel dan viskositas. Semakin pendek rantai C asam lemak yang terkandung pada lipid cair akan memperkecil ukuran partikel (Erawati *et al.*, 2014). Teori tersebut dikuatkan oleh Ibadurrohman *et al.* (2021), yang mana semakin panjang rantai karbon, viskositas akan meningkat karena peningkatan jumlah interaksi antarmolekulnya yang acak menghasilkan interaksi Van Der Waals yang lebih tinggi di antara molekul yang berdekatan. Selain itu, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bashiri *et al.* (2020), semakin banyak jumlah asam lemak tak jenuh yang terkandung pada lipid cair yang digunakan, semakin kecil ukuran partikel yang dihasilkan. Derajat ketidakjenuhan asam lemak juga meningkatkan viskositas, yang mana hal ini juga dipengaruhi oleh konfigurasi ikatan pada konfigurasi *cis* (Folayan *et al.*, 2019; Berman *et al.*, 2015). Ukuran partikel dan viskositas yang semakin kecil akan semakin meningkatkan penetrasi Quercetin ke dalam dermis kulit sehingga efektivitas *antiagingnya* pun meningkat.

Pada penelitian ini, bahan aktif yang digunakan merupakan Quercetin sebesar 1% dan 3 jenis lipid cair yang akan dibandingkan: (1) Asam oleat; (2) Minyak Zaitun/*Olive Oil*; dan (3) *Virgin Coconut Oil* (VCO). Asam oleat merupakan asam lemak tak jenuh tunggal dengan struktur rantai C18. *Olive oil* tersusun oleh asam oleat sekitar 55-83% dari total asam lemaknya dan juga terdapat kandungan asam lemak jenuh berupa asam palmitat (C16) sekitar 7,5-20% (Yunina., 2010). Sedangkan, pada VCO asam lemak

jenuh yang mendominasi adalah asam laurat (C12) dan asam miristat (C14) masing-masing 32,73% dan 28,55% (Novilla *et al.*, 2017).

Lipid padat yang digunakan adalah Compritol® 888 (*glyceryl dibehenate*) dan surfaktan terpilih adalah Span 20 dan Tween 20. Compritol® 888 dipilih karena memiliki sitotoksitas yang lebih rendah daripada lipid lainnya (Nastruzzi, 2005). Selain itu, Compritol® 888 dapat menghasilkan efisiensi pengebakan yang tinggi dengan adanya mono-, di-, dan tri-gliserida dalam jumlah besar sehingga meningkatkan kelarutan (Aburahma & Badr-Eldin, 2014). Perbandingan lipid padat dan lipid cair yang digunakan adalah 5:2 dengan total persentasenya 6,6% dan pembuatan NLC dilakukan dengan alat *Ultra-Turrax*. Setelah sistem NLC terbentuk, dicampurkan dengan basis krim dengan fase air terdiri atas Gliserin, Nipaguard (pengawet), dan Trietanolamin. Sedangkan fase minyak terdiri atas Asam stearat dan Setil alkohol (pembawa). Pencampuran NLC dan basis krim dilakukan dengan perbandingan 1:1.

Pada penelitian ini, akan ditentukan pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat/*Olive oil*/VCO) terhadap stabilitas fisikokimia (*realtime*) dan efektivitas krim NLC Quercetin sebagai *antiaging* yang ditinjau dari kerapatan kolagen, jumlah sel fibroblas, dan karakteristik sediaan, meliputi organoleptis, ukuran partikel, *Polydispersity index*, viskositas, dan pH. Uji kerapatan kolagen dan jumlah fibroblas dilakukan terhadap 24 mencit yang terbagi dalam 4 kelompok.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut oil*) yang ditambahkan dalam sediaan krim NLC Quercetin terhadap stabilitas fisik (organoleptis dan pH) pada suhu $25 \pm 5^\circ\text{C}$ RH $60\% \pm 10\%$ selama 30 hari?
2. Bagaimana pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut oil*) yang ditambahkan dalam sistem krim NLC Quercetin terhadap efektivitasnya dalam melindungi sel fibroblas dari kerusakan ekstrinsik penyebab *aging* pada kulit punggung mencit?
3. Bagaimana pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut oil*) yang ditambahkan dalam sediaan krim NLC Quercetin terhadap efektivitasnya dalam melindungi kolagen dari kerusakan ekstrinsik penyebab *aging* pada kulit punggung mencit?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut oil*) yang ditambahkan dalam sediaan krim NLC Quercetin terhadap stabilitas fisik (organoleptis dan pH) pada suhu $25 \pm 5^\circ\text{C}$ RH $60\% \pm 10\%$ selama 30 hari
2. Menentukan pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut oil*) yang ditambahkan dalam sistem krim-NLC Quercetin terhadap efektivitasnya dalam melindungi kolagen dari kerusakan ekstrinsik penyebab *aging* pada kulit punggung mencit.
3. Menentukan pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut oil*) yang ditambahkan dalam sistem krim-NLC Quercetin terhadap efektivitasnya dalam melindungi sel fibroblas dari kerusakan ekstrinsik penyebab *aging* pada kulit punggung mencit.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah dalam pengembangan formulasi sediaan krim Quercetin dalam sistem penghantaran *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC).