

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit terdiri dari dua lapisan utama, yaitu epidermis dan dermis serta satu lapisan di bawah dermis yang terdiri dari sel-sel lemak yaitu lapisan subkutan (Goldberg, 2006). Penuaan kulit merupakan suatu proses perubahan fisiologis yang dapat terjadi secara alami pada manusia. Penuaan kulit diklasifikasikan menjadi dua, yaitu penuaan kulit intrinsik dan penuaan kulit ekstrinsik. Penuaan kulit intrinsik adalah proses penuaan kulit yang terjadi secara alami akibat pertambahan usia yang biasanya dimulai pada akhir dekade ketiga (Thakur *et al.*, 2009). Penuaan kulit ekstrinsik merupakan penuaan yang disebabkan oleh faktor – faktor dari luar seperti paparan sinar matahari, polusi, malnutrisi, dan asap rokok. Faktor ekstrinsik yang menjadi penyebab paling utama dalam penuaan dini adalah sinar ultraviolet (UV) dari paparan sinar matahari, yang sering disebut dengan *photoaging* (Sachs, 2008). *Photoaging* ini dapat meningkatkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) pada lapisan dermis. Peningkatan ROS menyebabkan peristiwa serangkaian reaksi molekuler berantai sehingga produksi dari AP-1 juga meningkat. AP-1 mempunyai peran dalam merangsang transkripsi dari enzim MMP yang berfungsi dalam proses degradasi kolagen. Selain itu, ROS bersama dengan AP-1 menyebabkan sintesis kolagen terhambat dengan mekanisme penghambatan pada reseptor tipe 2 dari TGF- β . Proses tersebut dapat menurunkan produksi kolagen dan meningkatkan pemecahan dari kolagen pada kulit. Serangkaian proses tersebut merupakan dasar patofisiologi penuaan kulit (Pandel *et al.*, 2013).

Antioksidan dari produk alami mempunyai peluang sebagai sarana untuk mencegah stres oksidatif yang menyebabkan penyakit pada kulit (Aquino *et al.*, 2002). Kandungan enzim dan senyawa sekunder pada tumbuhan tingkat tinggi dapat melindungi kulit dari kerusakan oksidatif melalui mekanisme penghambatan radikal bebas (Rö Pke *et al.*, 2002). Quercetin merupakan antioksidan yang diklasifikasikan sebagai salah satu dari enam subkelas senyawa flavonoid dan banyak ditemukan di alam (Kelly, 2011). Mekanisme quercetin dalam mencegah oksidasi yaitu dengan mengikat radikal bebas dan transisi ion logam sehingga peroksidasi lipid dapat terhambat.

Aktivitas antioksidan dari quercetin juga dapat digunakan untuk mengurangi *photoaging*. Selain itu, aktivitas antiinflamasi dari quercetin juga berperan dalam melawan penuaan kulit. Mekanisme kerja quercetin dalam melindungi kolagen kulit dari kerusakan selama respon inflamasi yaitu dengan menghambat aktivitas matriks metaloproteinase (Siregar, 2015).

Quercetin mempunyai log P sebesar $1,82 \pm 0,32$ karena adanya gugus non polar dalam strukturnya. Namun, quercetin mempunyai gugus polar hidroksil yang menghalangi penetrasinya ke dalam kulit (Hatahet *et al.*, 2016). Quercetin mempunyai kelarutan dalam air yang rendah yaitu 0.01 mg/mL at 25° C (Wang *et al.*, 2016). Berdasarkan penelitian Aditya *et al.*, (2014) dilakukan perbandingan karakteristik fisik quercetin pada tiga sistem pembawa yang berbeda yaitu NLC-Quercetin, SLN-Quercetin, dan NE-Quercetin. Hasil yang didapatkan yaitu NLC-Quercetin menghasilkan ukuran partikel yang paling kecil yaitu 34 ± 6 nm, NE-Quercetin dengan ukuran partikel sebesar 82 ± 9 nm, dan SLN-Quercetin dengan ukuran partikel sebesar 127 ± 10 nm. Ukuran partikel yang kecil menjamin kontak antara bahan aktif serta menjamin penetrasi obat ke dalam kulit. Oleh karena itu, dipilih suatu sistem yang mampu meningkatkan kelarutan dan penetrasi dari quercetin diantaranya adalah dengan sistem *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC).

Nanostructured lipid carriers (NLC) adalah suatu modifikasi dari nanopartikel lipid yang tersusun dari fase lipid yaitu lipid padat dan lipid cair yang memadat pada suhu kamar (Tamjidi *et al.*, 2013). NLC terbentuk dari matriks lipid yang distabilkan oleh surfaktan dan ukuran partikel antara 10-500 nm (Souto & Müller, 2007). Keuntungan sistem NLC yaitu mempunyai jumlah kapasitas muatan obat yang besar. Hal ini disebabkan karena adanya campuran lipid padat dan lipid cair dapat membentuk matriks lipid yang tidak teratur sehingga kapasitas muatan obat besar dan mencegah bahan aktif keluar dari sistem selama penyimpanan (Souto & Müller, 2007). Selain itu, keuntungan NLC yang lainnya, yaitu dapat digunakan untuk menghantarkan bahan aktif yang lipofilik serta mampu meningkatkan stabilitas dari bahan aktif. Bahan dalam formulasi NLC mempunyai pengaruh yang besar terhadap karakteristik NLC yang dihasilkan seperti organoleptis, nilai pH, viskositas, ukuran partikel, dan efisiensi penjejakan obat sehingga dapat menentukan efektifitas dari sistem NLC dalam memuat bahan aktif (Shah *et al.*, 2016). Partikel lipid yang mempunyai ukuran kecil dapat meningkatkan penyerapan obat pada stratum korneum serta mempercepat laju pelepasan obat yang dapat dikendalikan (Mühlen *et al.*, 1998). Ukuran partikel juga mampu mempengaruhi stabilitas fisik dari

sediaan sebagaimana yang telah dinyatakan dalam hukum Stokes bahwa ukuran partikel yang kecil menyebabkan penurunan laju pemisahan (Ansel, 2014). Selain itu, viskositas mempunyai pengaruh terhadap pelepasan bahan aktif dari pembawa pada sediaan. Viskositas yang tinggi menyebabkan pelepasan bahan aktif semakin lama sehingga waktu difusi bahan aktif juga semakin lama. Sedangkan, viskositas yang rendah menyebabkan pergerakan bahan aktif meningkat sehingga pelepasan bahan aktif tidak terhambat (Anggraeni *et al.*, 2012).

Pada sistem NLC, lipid padat mempunyai fungsi sebagai matriks yang dapat mempertahankan keadaan padat pada suhu kamar. Sedangkan, penggunaan lipid cair memberikan keuntungan dapat menjebak bahan obat karena secara umum bahan obat lebih larut pada minyak dibandingkan lipid padat (Tamjidi *et al.*, 2013). Selain itu, adanya lipid cair mampu menurunkan keteraturan kisi kristal matriks lipid yang diakibatkan oleh adanya perbedaan panjang rantai karbon antara lipid padat dan lipid cair (Souto & Müller, 2007).

Olive oil sebagai lipid cair mempunyai beberapa kelebihan karena kandungan asam lemaknya yang tinggi yaitu asam oleat ($C_{18}H_{34}O_2$) 55-83 % dan asam palmitat ($C_{16}H_{32}O_2$) 7.5-20.0% (Yunina, 2010). *Olive oil* mengandung antioksidan dan vitamin E yang mempunyai fungsi untuk mencegah iritasi kulit dan regenerasi vitamin A yang melindungi kulit dari penuaan (Lofina, 2018). *Olive oil* diketahui mampu memodifikasi permeabilitas stratum korneum, tidak menyebabkan iritasi, serta mampu meningkatkan bioavailabilitas obat yang bersifat lipofilik (Deapsari *et al.*, 2017). Pada penelitian NLC-CEO dengan kombinasi lipid yaitu *Oleum cacao* dan *Olive oil*, NLC yang dihasilkan memiliki ukuran kecil (<150 nm) dan efisiensi penjebakan yang tinggi (>90%). Pemindaian mikroskop elektron menunjukkan bentuk partikel NLC bulat. Selama waktu penyimpanan, ukuran partikel tetap di bawah 150 nm, dan zeta potensial hampir tidak berubah ($P>0,05$) (Keivani Nahr *et al.*, 2020).

Selain itu, lipid cair yang sering digunakan pada NLC yaitu *Virgin Coconut Oil* (VCO). VCO mempunyai kandungan asam laurat ($C_{12}H_{24}O_2$) sebesar 32,73% dan asam miristat ($C_{14}H_{28}O_2$) sebesar 28.55% (Novilla *et al.*, 2017). Asam laurat termasuk asam lemak jenuh. Kandungan asam laurat ($\pm 53\%$) dan tokoferol pada VCO dapat berfungsi sebagai antioksidan serta mampu mengurangi tekanan oksidatif yang diakibatkan oleh paparan sinar UV (Hernanto *et al.*, 2008). Pada penelitian NLC-PMCA dengan kombinasi lipid yaitu *beeswax-oleum cacao* dan VCO (60:40), NLC yang dihasilkan mempunyai ukuran partikel yang kecil ($236,00 \pm 17,15$ nm), indeks kristalinitas yang rendah

(0,326%), viskositas yang rendah (126,90 cps), efisiensi penjejakan besar ($43,37 \pm 1,10\%$) dan oklusivitas ($41,50 \pm 4,00\%$) yang paling tinggi dibandingkan dengan formula lain. Pada NLC-PMCA, peningkatan konsentrasi lipid cair yaitu VCO dapat memperkecil ukuran partikel, menurunkan viskositas, serta meningkatkan efisiensi penjejakan (Erawati *et al.*, 2019). Penambahan VCO sebagai lipid cair mampu memperkecil ukuran partikel sebab VCO mengandung asam lemak dengan rantai atom C yang lebih pendek dari kandungan asam lemak dalam *corn oil* dan *soybean oil* (Erawati *et al.*, 2014).

Lipid cair lain yang sering digunakan yaitu Asam oleat. Asam oleat mempunyai kandungan Asam oleat ($C_{18}H_{34}O_2$) murni yaitu 100 %. Pada penelitian NLC-Deta dengan kombinasi asam stearat dan asam oleat dengan perbandingan yang digunakan yaitu 60:40, 70:30, dan 80:20 didapatkan hasil bahwa semakin tinggi jumlah lipid cair yang digunakan maka ukuran partikel NLC-Deta semakin kecil (Hendradi *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Erawati *et al.* (2014), semakin pendek rantai karbon dalam asam lemak, maka ukuran partikel yang dihasilkan semakin kecil. Selain itu, pada penelitian NLC-CEO yang dilakukan oleh Bashiri *et al.* (2020) didapatkan hasil bahwa semakin tinggi jumlah asam lemak jenuh pada lipid cair, maka ukuran partikel yang dihasilkan semakin besar. Sehingga dari uraian tersebut, dilakukan penelitian untuk menentukan pengaruh perbedaan jenis lipid cair dengan jumlah atom karbon yang berbeda serta jenis asam lemak yang berbeda (jenuh/tidak jenuh) terhadap karakteristik dan stabilitas fisik dari sistem NLC-Quercetin dalam sediaan krim. Lipid padat yang digunakan yaitu Compritol-888 dan lipid cair yang digunakan yaitu Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dengan perbandingan antara lipid padat dan lipid cair adalah 5 : 2 mengacu pada penelitian Fenita (2020). Metode pembuatan yang dilakukan pada penelitian ini adalah *High Shear Homogenization* (HSH). Metode ini mempunyai kelebihan yaitu relatif mudah, biaya alat murah, proses pembuatan singkat serta dapat diperoleh partikel dengan ukuran nano (~ 200 nm) (López-García & Ganem-Rondero, 2015).

Setelah sistem NLC terbentuk, dilakukan uji karakteristik dan stabilitas fisik sistem. Uji karakteristik sistem NLC meliputi organoleptis, pH, zeta potensial, viskositas, ukuran partikel, indeks distribusi ukuran partikel /*polydispersity index* (PI), dan efisiensi penjejakan. Uji stabilitas fisik NLC-Quercetin dilakukan dengan metode *thermal cycle* pada suhu 40°C selama 48 jam pengamatan, dilanjutkan pada suhu $2-8^\circ\text{C}$ selama 48 jam menggunakan 3 siklus kemudian diamati organoleptis (warna, pemisahan, bau, konsistensi) dan pH (Erawati *et al.*, 2019).

Setelah dilakukan uji karakteristik dan uji stabilitas fisik NLC-Quercetin, maka dilanjutkan pembuatan sediaan krim tipe O/W dengan bahan setil alkohol sebagai basis, asam stearat dan trietanolamin sebagai emulgator, gliserin sebagai humektan, asam sitrat untuk adjust pH, serta nipaguard sebagai pengawet. Setelah itu, dilakukan uji karakteristik dan stabilitas fisik dari sediaan krim yang telah dibuat. Uji karakteristik krim *quercetin* meliputi organoleptis, pH, tipe emulsi, viskositas, dan daya sebar. Berdasarkan hasil penelitian kemudian akan ditentukan formula yang optimal, yaitu formula dengan karakteristik dan stabilitas fisik yang paling baik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut Oil*) terhadap karakteristik (organoleptis, pH, zeta potensial, viskositas, ukuran partikel, indeks distribusi ukuran partikel /*polydispersity index* (PI), dan efisiensi pengebakan) dari sistem NLC-Quercetin?
2. Bagaimana pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut Oil*) terhadap stabilitas fisik (organoleptis dan pH) sistem NLC-Quercetin?
3. Bagaimana pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut Oil*) terhadap karakteristik (organoleptis, pH, tipe emulsi, viskositas, dan daya sebar) sistem NLC-Quercetin dalam sediaan krim?
4. Bagaimana pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut Oil*) terhadap stabilitas fisik (organoleptis dan pH) sistem NLC-Quercetin dalam sediaan krim?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut Oil*) terhadap karakteristik (organoleptis, pH, morfologi partikel, zeta potensial, viskositas, ukuran partikel, indeks distribusi ukuran partikel/ *polydispersity index* (PI) dan efisiensi pengebakan) dari sistem NLC-Quercetin.
2. Menentukan pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut Oil*) terhadap stabilitas fisik (organoleptis dan pH) sistem NLC-Quercetin.
3. Menentukan pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut Oil*) terhadap karakteristik (organoleptis, pH, tipe emulsi, viskositas, dan daya sebar) sistem NLC-Quercetin dalam sediaan krim.
4. Menentukan pengaruh perbedaan jenis lipid cair (Asam oleat, *Olive oil*, dan *Virgin Coconut Oil*) terhadap stabilitas fisik (organoleptis dan pH) sistem NLC-Quercetin dalam sediaan krim.

1.4 Manfaat Penelitian

Dengan melakukan penelitian ini, diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah dalam pengembangan NLC-Quercetin dalam sediaan krim.