

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia, dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung tubuh dari berbagai kerusakan mekanis. 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 (Shai *et al.*, 2009)

Skin aging atau penuaan kulit merupakan sebuah proses penuaan yang dipengaruhi oleh kombinasi dari faktor internal maupun eksternal. Faktor internal yang disebut sebagai penuaan alami timbul karena adanya perubahan sifat fisiologi tubuh yang diakibatkan oleh pertambahan usia (Ramos-e-Silva *et al.*, 2013). Salah satu faktor eksternal yang berperan penting dalam proses *aging* adalah paparan sinar matahari terutama sinar UV atau yang sering disebut *photoaging*. Paparan sinar UV dari matahari dapat meningkatkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) pada lapisan dermis kulit (Farage *et al.*, 2008). Radiasi sinar UV dari matahari yang terdiri dari sinar UVB (280-320) nm dan sinar UVA (320-400) nm dapat menyebabkan penuaan dini pada kulit. (D'Orazio *et al.*, 2013; Hwang *et al.*, 2013)

Untuk mendukung mekanisme pertahanan kulit dengan antioksidan dari luar merupakan sebuah strategi yang menjanjikan. Antioksidan seperti Coenzyme Q10, vitamin C, Beta-Carotene, dan polifenol kemudian diteliti manfaatnya bagi kulit. Dan diantara senyawa-senyawa tersebut, flavonoid yang merupakan antioksidan polifenolik yang kuat merupakan kandidat yang bagus untuk dapat digunakan (Hatahet *et al.*, 2016)

Quercetin atau (3, 3', 4', 5, 7-pentahydroxyflavanone) merupakan bioflavonoid yang paling banyak diteliti. Quercetin merupakan golongan flavonol yang merupakan sub-kelas dari flavonoid, dan banyak ditemukan di sayur-sayuran dan buah-buahan, seperti bawang bombay, anggur, tomat, dan buah beri (Bose *et al.*, 2012). Quercetin merupakan antioksidan yang kuat dan bekerja dengan cara menangkap radikal bebas dan ion logam, mekanisme aktivitas antioksidan dari flavonoid berhubungan dengan aktivitasnya sebagai ROS *scavenger* dan mengikat ion logam transisi yang menyebabkan proses oksidasi melalui reaksi redoks. (Filipe *et al.*, 2005)

Quercetin berguna untuk mengurangi akibat dari *photoaging* karena kemampuan antioksidannya dan juga kemampuan antiinflamasi nya juga berkontribusi untuk melawan

penuaan kulit (Hara *et al.*, 2003). Quercetin dapat menghambat aktivitas dari *matrix metalloproteinase* (MMP) yang dapat menyebabkan penuaan pada kulit, sehingga dapat melindungi kerusakan kolagen kulit selama proses respon inflamasi sebagai faktor penuaan eksternal (Chiang *et al.*, 2013; Majtan *et al.*, 2013)

Quercetin memiliki kelarutan dalam air yang buruk yaitu $0,48 \pm 0,1$ $\mu\text{g/ml}$ namun kelarutan nya lebih tinggi di pelarut organik, contohnya adalah metanol (2 mg/ml) (Hatahet *et al.*, 2016; Zheng *et al.*, 2005). Quercetin memiliki koefisien partisi ($\log p$) = 1.82 ± 0.32 (Rothwell *et al.*, 2005) karena adanya gugus nonpolar di struktur nya. Meskipun $\log p$ nya baik, gugus polar hidroksi dari quercetin menghambat kemampuan penetrasi nya ke dalam kulit (Bonina *et al.*, 1996).

Untuk dapat menghantarkan Quercetin secara lebih efektif dan mengatasi permasalahan utama dari Quercetin maka dapat digunakan sistem penghantaran NLC.

Sistem NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*) merupakan pengembangan dari sistem penghantaran SLN dimana pada NLC terdiri dari lipid padat dan lipid cair. Adanya campuran lipid padat dan lipid cair pada NLC dapat menurunkan indeks kristalinitas dan rigiditas sehingga dapat membentuk matriks yang tidak sempurna sehingga dapat menghasilkan kemampuan *drug loading* yang lebih besar dan mencegah terjadinya *drug expulsion* sehingga dapat meningkatkan stabilitas bahan aktif (Chauhan *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2013; Muller *et al.*, 2002) Serta keuntungan lain dari NLC adalah meningkatkan oklusivitas kulit, hidrasi dan elastisitas kulit, serta ukuran partikel kecil dapat menjamin kontak erat dengan stratum korneum kulit sehingga meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit (Gowda *et al.*, 2016)

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Bose dan Michinak-Kohn. (2013) dibuat sistem NLC Quercetin dan formula sistem NLC Quercetin tersebut dijadikan formula acuan pada penelitian ini. Mengacu pada penelitian tersebut, lipid padat yang digunakan adalah gliseril dibehenat, dan lipid cair nya adalah asam oleat, selain dari formula acuan tersebut akan dibuat 2 formula yang lain dengan lipid padat yang berbeda untuk mengetahui pengaruh dari perbedaan lipid padat terhadap efektivitas NLC Quercetin. Lipid padat yang dipilih adalah setil palmitat dan gliseril monostearat. Setil palmitat merupakan ester dari palmitat yang terbentuk akibat kondensasi dari asam palmitat dan setil alkohol dan banyak digunakan dalam formulasi kosmetik sebagai *emollient*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Teeranachaideekul *et al.* (2007) dilakukan penelitian terhadap NLC Coenzyme-Q10 dengan konsentrasi Coenzyme-Q10 sebesar 2,4%, dengan lipid padat berupa setil palmitat dan lipid cair berupa Miglyol 812

(*Caprylic/Capric Triaglycerols*) dengan perbandingan lipid padat berturut-turut adalah 9.5:0.5; 9:1; 8.5:1.5 dan rasio perbandingan perbandingan lipid padat : lipid cair sebesar 8.5:1.5 menghasilkan efektivitas terbaik dan dari penelitian tersebut maka akan dilakukan pengujian mengenai hubungan karakteristik dari setil palmitat sebagai lipid padat terhadap efektivitas NLC Quercetin dan berdasarkan prinsip yang sama, gliseril monostearat dipilih menjadi lipid padat dari NLC Quercetin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Annisa *et al.* (2016), dilakukan penelitian terhadap NLC Meloxicam dengan konsentrasi meloxicam sebesar 1%, dengan lipid padat berupa gliseril monostearat dan lipid cair berupa Miglyol 808 dengan perbandingan lipid padat dan lipid cair berturut-turut sebesar 8:2; 7:3; 6:4 dan didapatkan hasil pelepasan meloxicam yang terbaik dengan perbandingan lipid padat : lipid cair pada rasio 8:2. Arifani (2021) meneliti pengaruh penambahan PEO dalam sistem NLC Coenzyme Q10 dengan perbandingan lipid padat dan lipid cair 6:4. Sementara Shoviantari (2017) menggunakan lipid padat setil palmitat dan lipid cair minyak zaitun 5:2 dalam penelitian NLC Coenzyme Q10. Mengacu pada penelitian terdahulu, maka dalam penelitian ini akan digunakan perbandingan lipid padat dan lipid cair dengan perbandingan 5:2.

Pada penelitian ini akan berfokus pada pengaruh perbedaan lipid padat terhadap efektivitas NLC Quercetin. Setiap lipid padat memiliki karakteristik yang berbeda, termasuk rigiditas dari lipid padat. Rigiditas lipid padat akan bergantung dari titik lebur serta indeks kristalinitasnya. Peningkatan titik lebur dari suatu bahan akan meningkatkan rigiditas lipid padat (Miura *et al.*, 2001) dan rigiditas yang semakin tinggi akan membuat indeks kristalinitas lebih besar (Menyhárd *et al.*, 2015), indeks kristalinitas lebih besar akan membentuk matriks yang lebih sempurna sehingga menyebabkan *entrapment efficiency* menurun serta *drug loading* menurun (Andrade *et al.*, 2014; Chauhan *et al.*, 2020), Indeks kristalinitas yang semakin meningkat akan menyebabkan ukuran partikel menjadi lebih besar (Safaai *et al.*, 2016). Gliseril dibehenat, gliseril monostearat, dan setil palmitat memiliki titik lebur yang berbeda, titik lebur dari gliseril dibehenat adalah 65°-77°C, gliseril monostearat adalah 55°-60°C, dan setil palmitat adalah 54°C, sehingga karakteristik ketiga bahan lipid tersebut berbeda dan akan berpengaruh terhadap efektivitas dari sistem NLC yang akan dibuat untuk menghantarkan Quercetin. Ruktanonchai *et al.* (2008) telah melakukan penelitian tentang efek kristalinitas dari setil palmitat terhadap karakteristik fisik sistem *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) dengan bahan aktif *gamma-oryzanol*. Berdasarkan penelitian menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan perhitungan yang telah dilakukan, sistem SLN dengan

konsentrasi lipid setil palmitat sebanyak 10% memiliki indeks kristalinitas sebesar 62.7%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mühlen *et al.*, 1998 dibuat sistem SLN Tetracaine 5% dengan lipid padat gliseril dibehenat sebesar 10% dengan menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) memiliki indeks kristalinitas sebesar 83.6% (zur Mühlen, *et al.* 1998). Indeks kristalinitas sistem NLC dengan basis lipid padat gliseril monostearat telah diteliti oleh Han *et al.* (2008). Berdasarkan penelitian tersebut, sistem NLC dengan lipid padat gliseril monostearat sebanyak 6% dan lipid cair Miglyol sebanyak 4% dengan surfaktan SDC (*Sodium deoxycholate*) sebanyak 5%, indeks kristalinitas diperoleh sebesar 41.6%.

Dengan adanya perbedaan lipid padat dari ketiga formula NLC tersebut, maka akan terbentuk NLC yang memiliki karakteristik yang berbeda terutama dalam kristalinitas, ukuran partikel, dan *Entrapment efficiency*. Dari perbedaan karakteristik tersebut, maka efektivitas masing-masing formula akan diuji untuk menentukan formula terbaik dalam mengantarkan Quercetin melalui uji kerapatan kolagen, dan jumlah fibroblas.

Sediaan NLC kemudian akan dimasukkan ke dalam basis gel. Bentuk sediaan gel dipilih karena formulasinya tidak berminyak, mudah dibasuhkan dengan air, lebih mudah ketika dibalurkan pada permukaan kulit, dapat membentuk lapisan protektif pada daerah kulit yang diaplikasikan, dan mampu untuk meningkatkan hidrasi dari kulit. (Gupta *et al.*, 2022). Basis gel yang dipilih adalah HEC. HEC merupakan *gelling agent* polimer semi sintetik.

HEC merupakan *gelling agent* yang non-toxic, tidak mengiritasi kulit, relatif stabil pada pH 2-12, viskositas yang baik dan tidak bergantung pada pH serta stabil dalam penyimpanan jangka lama. (Rowe *et al.*, 2009)

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh perbedaan jenis lipid padat gliseril dibehenat, gliseril monostearat, dan setil palmitat dalam sediaan gel NLC Quercetin terhadap stabilitas fisik berupa organoleptis dan pH selama 30 hari penyimpanan pada suhu $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ dan RH $60 \pm 10\%$?
2. Apakah kerapatan kolagen dan jumlah fibroblast sediaan gel NLC Quercetin dengan lipid padat setil palmitat lebih besar dibandingkan gliseril monostearat dan gliseril monostearat lebih besar dibandingkan gliseril dibehenat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh perbedaan jenis lipid padat gliseril dibehenat, gliseril monostearat, dan setil palmitat dalam sediaan gel NLC Quercetin terhadap stabilitas fisik berupa organoleptis dan pH selama 30 hari penyimpanan pada suhu $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ dan RH $60 \pm 10\%$.
2. Menentukan perbedaan kerapatan kolagen dan jumlah fibroblast gel NLC Quercetin dengan lipid padat setil palmitat, gliseril monostearat, dan gliseril dibehenat.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah dalam pengembangan formulasi Quercetin untuk penggunaan topikal dalam sistem penghantaran *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC)