

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Skin aging atau penuaan kulit merupakan masalah yang penting karena memiliki dampak pada kehidupan sosial (Puizina, 2008). *Skin aging* merupakan sebuah proses fisiologis yang tidak dapat dihindari (Ahmad & Damayanti, 2018). Secara umum, *skin aging* terbagi menjadi dua kategori, yaitu *intrinsic aging* dan *extrinsic aging*. *Intrinsic aging* merupakan penuaan yang dipengaruhi oleh perubahan hormonal seiring bertambahnya usia. Sedangkan *extrinsic aging* merupakan penuaan yang dipengaruhi oleh faktor luar terutama radiasi sinar ultraviolet (UV) yang biasa juga disebut sebagai *photoaging* (Papakonstantinou *et al.*, 2012).

Proses *skin aging* ini disertai dengan perubahan fenotipik pada sel kulit serta perubahan struktural dan fungsional pada komponen *extracellular matrix* (ECM), seperti kolagen (Zhang dan Duan, 2018). Pada proses aging, *Reactive oxygen species* (ROS) dianggap memiliki peran penting dalam perubahan ECM dermal (Zhang dan Duan, 2018). Pada proses aging, ROS dapat meningkatkan ekspresi matriks metalloproteinase (MMP) dan menurunkan regulasi ekspresi TGF- β dengan cara mengaktivasi mitogen-activated protein kinase (MAPK) yang kemudian menginduksi faktor transkripsi *nuclear factor-kB* (NF-Kb) dan *activator protein-1* (AP-1) (Shin *et al.*, 2019; Zhang dan Duan, 2018). Hal tersebut mengarah pada fragmentasi kolagen dan penurunan biosintesis kolagen yang dapat menghambat interaksi mekanis antara fibroblas dan ECM, dan mengakibatkan terjadinya penurunan ukuran fibroblas yang kemudian menyebabkan percepatan proses penuaan kulit (Shin *et al.*, 2019). Tanda – tanda yang muncul dari proses *skin aging* yaitu kerutan, berkurangnya elastisitas kulit, kulit kendur, dan tekstur kulit menjadi kasar. Hingga saat ini, terdapat beberapa hal yang dapat dilakukan untuk mencegah penuaan kulit, salah satunya adalah dengan pemakaian kosmetik yang mengandung bahan antiaging seperti faktor pertumbuhan yang terdapat pada *Amniotic mesenchymal stem cells metabolite products* (AMSC-MP).

Amniotic mesenchymal stem cells metabolite products (AMSC-MP) merupakan produk metabolit yang diperoleh dari membran amnion. AMSC-MP adalah produk metabolit yang diperoleh dari kultur sel hasil isolasi kantung membran selaput janin manusia yang bersifat transparan, tipis dan kuat dengan ketebalan 0,02 – 0,05 mm (Malhotra dan Jain, 2014). Pada AMSC-MP terdapat sitokin serta faktor pertumbuhan yaitu *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β), *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) dan *Keratinocytes Growth Factor* (KGF) yang dapat berfungsi sebagai antiaging (Islam *et al.*, 2014). Faktor pertumbuhan dan sitokin yang terdapat pada AMSC-MP dilaporkan secara signifikan dapat meningkatkan sintesis kolagen dalam fibroblast (Lee *et al.*, 2014). TGF- β merupakan faktor pertumbuhan multifungsi yang memiliki peran penting dalam memodulasi perilaku sel dalam jaringan (Sari *et al.*, 2020). Pada biosintesis ECM, TGF- β berperan sebagai regulator utama dalam meregulasi gen ECM termasuk kolagen, fibronectin, decorin, dan versican. TGF- β mengatur produksi dan degradasi kolagen melalui jalur Smad untuk mengontrol homeostasis kolagen pada fibroblast dermal (Shin *et al.*, 2019).

Sebagian besar faktor pertumbuhan yang terdapat pada AMSC-MP merupakan molekul hidrofilik yang berukuran lebih besar dari 20 kDa, sedangkan untuk penetrasi ke dalam kulit melalui stratum korneum, molekul hidrofilik yang berukuran lebih besar dari 500 Da akan sulit untuk berpenetrasi (Prakoeswa *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil penelitian yang ada, AMSC-MP memiliki komponen protein dengan berat molekul sebesar 75,33 kDa (Sari *et al.*, 2020). Oleh karena itu, diperlukan sistem penghantaran yang dapat membawa AMSC-MP yang memiliki molekul berukuran besar untuk menembus stratum korneum agar dapat memberikan efek sebagai antiaging. Contoh sistem penghantaran yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan yang terdapat pada AMSC-MP adalah sistem penghantaran dengan vesikel *deformable* seperti transfersome, glycosome, hexosome, dan ethosome. Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan percobaan mengenai AMSC-MP sebagai antiaging yang menggunakan sistem penghantaran vesikel transfersom. Berdasarkan penelitian tersebut diketahui bahwa transfersom AMSC-MP dapat menembus stratum korneum dan masuk ke dalam lapisan kulit bagian atas (Nada, 2021).

Transfersom adalah sebuah sistem pembawa vesikular yang memiliki inti aqueous yang dikelilingi oleh lipid bilayer, bersama dengan *edge activator* (Opatha

et al., 2020). Transfersom terdiri dari fosfolipid dan surfaktan (H.A.E., 2006). Inti aqueous pada transfersom yang dikelilingi oleh lapisan lipid bilayer menjadikan transfersom sebagai vesikel *ultradeformable* (Rai *et al.*, 2017). Mekanisme dari transfersom yaitu transfersom mengikuti gradien osmotik dan masuk ke dalam lapisan kulit (Opatha *et al.*, 2020). Pada kondisi kulit non-oklusif, transfersom secara efisien menembus kulit (Pawar *et al.*, 2016). Setelah penggunaan aplikasi pada permukaan kulit yang non-oklusif, terdapat perbedaan gradien osmotik transepidermal, dimana akan tercipta tekanan yang sangat kuat. Hal tersebut kemudian menyebabkan transfersom mengalami deformasi dan berpenetrasi menembus stratum korneum. Setelah itu, transfersom akan mengalami reformasi dan masuk ke dalam lapisan kulit yang lebih dalam (Opatha *et al.*, 2020; Pawar *et al.*, 2016). Transfersom dapat menembus stratum korneum dan mencapai situs target, termasuk dermis. Kemampuan penetrasi transfersom tergantung pada deformabilitas membran transfersomal, yang berkaitan dengan komposisi vesikel (Opatha *et al.*, 2020). Beberapa hal yang dapat mempengaruhi deformabilitas vesikel seperti penambahan surfaktan pada transfersom, penambahan gliserin pada glycosomes, hexosome, serta ethosome. Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui bahwa pada transfersom yang mengandung bahan AMSC-MP, jenis surfaktan yang digunakan memiliki pengaruh dalam karakteristik fisik serta kemampuan penetrasi. Jenis surfaktan anionik dengan muatan negatif memiliki penetrasi yang lebih baik dibanding jenis surfaktan kationik yang bermuatan positif (Nada, 2021).

Serum merupakan salah satu produk kosmetik yang dalam formulanya terkandung konsentrasi bahan aktif yang sangat tinggi untuk memberikan nutrisi intensif ke lapisan kulit yang lebih dalam dan produk akhir yang tidak berminyak dan cocok untuk kulit (Budiasih *et al.*, 2019). Pada serum, semakin besar jumlah molekul aktif maka semakin besar pula potensinya untuk menembus permukaan kulit untuk mendapatkan efektivitas optimal. Karena konsentrasi bahan aktif pada serum yang tinggi, biasanya dibutuhkan waktu yang lebih singkat untuk melihat hasil atau efek yang diperoleh (Lindberg, 2020). Produk serum biasa digunakan untuk mengatasi masalah kulit tertentu, seperti untuk antiaging. Pada penelitian sebelumnya, transfersom AMSC-MP yang didapatkan cenderung cair dan kurang akseptabel untuk digunakan. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dibuat transfersom AMSC-MP sebagai serum antiaging dimana dalam komponen

penyusunnya terdapat Asam Hialuronat yang dapat berfungsi sebagai *thickening agent* dan juga berfungsi sebagai penghidrasi kulit. Dengan penambahan Asam Hialuronat pada produk serum diharapkan dapat meningkatkan aspek akseptabilitas sediaan.

Asam Hialuronat adalah polisakarida yang termasuk ke dalam golongan glikosaminoglikan. Asam Hialuronat merupakan polimer disakarida yang terdiri dari N-asetilglukosamin dan asam D-glukuronat (Juncan *et al.*, 2021). Asam Hialuronat merupakan poliskarida linier yang bersifat hidrofilik dan anionik (memiliki muatan negatif) (Gallo *et al.*, 2019). Asam Hialuronat memiliki rantai molekul yang panjang (oligomer) dengan kisaran berat molekul yang luas mulai dari 2×10^5 sampai dengan 10^7 Da (Gorbunova *et al.*, 2020; Juncan *et al.*, 2021). Asam Hialuronat memiliki kemampuan untuk meningkatkan hidrasi atau kelembaban kulit yang dapat mempengaruhi elastisitas kulit (Papakonstantinou *et al.*, 2012). Secara umum, berdasarkan berat molekulnya, terdapat dua jenis Asam Hialuronat yaitu *High Molecular Weight Hyaluronic Acid* (HMW-HA) dan *Low Molecular Weight Hyaluronic Acid* (LMW-HA) (Gorbunova *et al.*, 2020). Dibandingkan HMW-HA yang memiliki berat molekul (1000–1400 kDa), LMW-HA memiliki berat molekul yang lebih rendah (20–300 kDa) sehingga memiliki efektivitas yang lebih baik sebagai antiaging (Essendoubi *et al.*, 2016; Farwick *et al.*, 2008). LMW-HA bekerja dengan melembabkan kulit dari dalam serta menjaga hidrasi epidermal (Essendoubi *et al.*, 2016). Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Nada (2021), transfersom AMSC-MP dengan surfaktan sodium kolat (anionik) memiliki morfologi partikel bergerombol yang menunjukkan adanya kecenderungan untuk tidak stabil karena adanya agregasi pada vesikel. Hal tersebut disebabkan karena AMSC-MP mengandung *growth hormone* yang bermuatan positif (Ternullo *et al.*, 2018). AMSC-MP bebas yang berada pada permukaan transfersom akan berinteraksi dengan transfersom yang bermuatan negatif yang kemudian menyebabkan penampakan vesikel bergerombol. Walaupun penampakan vesikel bergerombol, pada transfersom AMSC-MP dengan surfaktan sodium kolat memiliki hasil uji penetrasi yang baik. Pada transfersom AMSC-MP dengan surfaktan stearylamin (kationik), di dapatkan morfologi vesikel yang tidak bergerombol namun hasil uji penetrasi rendah (Nada, 2021). Hal tersebut disebabkan karena molekul dari transfersom yang tertahan di permukaan kulit. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada liposom dengan penyusun

DOTAP dimana muatan yang dihasilkan cenderung positif dilakukan penambahan Asam Hialuronat dimana Asam Hialuronat akan melapisi permukaan vesikel dan diperoleh hasil bahwa muatan liposom tersebut menjadi negatif (Ravar *et al.*, 2016). Oleh karena itu, dengan penambahan LMW-HA yang memiliki muatan negatif diharapkan dapat menjadikan muatan transfersom semakin negatif sehingga akan menghasilkan morfologi vesikel yang tidak bergerombol. Berdasarkan hal tersebut, diharapkan dapat dihasilkan transfersom AMSC-MP dengan surfaktan anionik yang lebih stabil. Penambahan LMW-HA pada transfersom AMSC-MP dengan surfaktan kationik diharapkan dapat menetralkan muatan transfersom sehingga transfersom tidak berinteraksi dengan stratum korneum dan dapat berpenetrasi lebih baik.

Pada penelitian ini, akan dilakukan evaluasi pengaruh penambahan Asam Hialuronat pada serum AMSC-MP sebagai produk antiaging terhadap karakteristik fisik meliputi ukuran partikel, polydispersity index, zeta potensial, morfologi vesikel, deformability index, viskositas sediaan, dan pH sediaan serta kemampuan penetrasi yang ditinjau dari intensitas fluoresensi Liss Rhodamin L- α -Phosphatidylethanolamine (Liss Rhod PE).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh penambahan Asam Hialuronat terhadap karakteristik fisik meliputi, ukuran partikel, distribusi ukuran partikel (polydispersity index), zeta potensial, morfologi partikel, deformability index, viskositas dan pH sediaan serum transfersom dengan surfaktan sodium kolat (anionik) dan surfaktan stearylamin (kationik) yang mengandung *Amniotic Mesenchymal Stem Cells Metabolite Products* (AMSC-MP) sebagai antiaging?
2. Bagaimanakah pengaruh penambahan Asam Hialuronat terhadap penetrasi serum transfersom dengan surfaktan sodium kolat (anionik) dan surfaktan stearylamin (kationik) yang mengandung *Amniotic Mesenchymal Stem Cells Metabolite Products* (AMSC-MP) sebagai antiaging yang ditinjau dari intensitas fluoresensi Liss Rhodamin PE?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh penambahan Asam Hialuronat terhadap karakteristik fisik meliputi ukuran partikel, distribusi ukuran partikel (polydispersity index), zeta potensial, morfologi partikel, deformability index, viskositas dan pH sediaan serum transfersom dengan surfaktan sodium kolat (anionik) dan surfaktan stearylamin (kationik) yang mengandung *Amniotic Mesenchymal Stem Cells Metabolite Products* (AMSC-MP) sebagai antiaging.
2. Menentukan pengaruh penambahan Asam Hialuronat terhadap penetrasi serum transfersom dengan surfaktan sodium kolat (anionik) dan surfaktan stearylamin (kationik) yang mengandung *Amniotic Mesenchymal Stem Cells Metabolite Products* (AMSC-MP) sebagai antiaging yang ditinjau dari intensitas fluoresensi Liss Rhodamin PE.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memperoleh sediaan serum transfersom AMSC-MP sebagai produk antiaging yang akseptabel.
2. Mendapatkan informasi dan data ilmiah terkait pengaruh penambahan Asam Hialuronat terhadap karakteristik fisik dan kemampuan penetrasi serum transfersom AMSC-MP yang dapat digunakan sebagai data untuk pengembangan produk berikutnya.