

BAB I**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Penuaan kulit merupakan proses yang kompleks dan berhubungan dengan perubahan morfologi pada kulit. Ada dua proses utama yang melibatkan terjadinya penuaan kulit, yaitu proses penuaan intrinsik dan ekstrinsik. Proses penuaan intrinsik (chronological aging) adalah proses penuaan yang terjadi akibat faktor dari dalam tubuh seperti faktor genetik, dan hormon yang menurun seiring bertambahnya usia. Sedangkan proses penuaan ekstrinsik yaitu proses penuaan yang terjadi akibat faktor dari luar tubuh seperti paparan radiasi ultra violet (UV) yang berasal dari sinar matahari. Paparan sinar matahari berlebih akan menyebabkan terbentuknya radikal bebas (Lu et al, 2010). Radikal bebas adalah suatu elektron dalam tubuh yang tidak memiliki pasangan sehingga akan berusaha mencari pasangan supaya berikatan dan stabil. Sifat radikal bebas akan terus berusaha menyerang sel-sel tubuh yang sudah stabil untuk mendapatkan pasangannya, sehingga sel-sel akan cepat rusak dan menua (Das et al, 2010). Penuaan kulit akibat paparan sinar matahari ini disebut juga dengan photoaging atau penuaan kulit (Rhinnerthaler et al, 2015).

Penuaan kulit akan mengakibatkan penurunan kualitas kulit yang ditandai dengan munculnya keriput, bercak pigmentasi, penurunan elastisitas kulit dan tekstur kulit menjadi kasar (Christian et al, 2004). Untuk memperlambat proses penuaan kulit tersebut perlu dilakukan upaya pencegahan dan perbaikan. Upaya tersebut dapat dilakukan melalui tindakan dokter maupun penggunaan kosmetik yang dapat berasal dari hormon, growth factor topikal, dan antioksidan yang

diharapkan dapat menginduksi sintesis kolagen, sehingga memperbaiki keriput dan tekstur kulit (Ekawati, 2015).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat memperlambat proses oksidasi dari radikal bebas (Wiwit et al, 2015). Salah satu antioksidan yang cukup potensial untuk memperbaiki penuaan kulit adalah resveratrol (Baxter, 2008; Ndyiae et al, 2011). Resveratrol (RSV) adalah senyawa alami yang ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada anggur merah yang termasuk golongan flavonoid (Baxter, 2008). Tidak hanya sebagai antioksidan, resveratrol juga memiliki aktivitas anti inflamasi, antiproliferative dan pencerah kulit (Gocke et al, 2012; Farris, 2014). Sebagai antioksidan, resveratrol bekerja melalui dua mekanisme dengan menurunkan aktivasi protein 1 (AP-1) dan nuklear factor kappa beta (NF-kB) yang berperan penting pada patogenesis penuaan kulit. AP-1 bertanggung jawab terhadap sintesis enzim metalloproteinases (MMPs). MMP bertanggung jawab terhadap degradasi kolagen, sedangkan NF-kB berperan dalam aktivasi berbagai mediator inflamasi (Farris, 2014). Penelitian yang telah dilakukan oleh Hong (2002) menunjukkan bahwa penggunaan resveratrol 1% sebagai sediaan topikal anti aging diketahui memiliki potensi yang lebih baik dibandingkan penggunaan idebenone cream. Resveratrol memiliki beberapa kelemahan yaitu kelarutan yang rendah terhadap air dan merupakan bahan yang tidak stabil terhadap cahaya (Rute et al, 2013; Zupancic et al, 2015). Bahan aktif yang tidak larut air akan berpengaruh pada absorpsi obat yang melewati kulit, dimana kecepatan difusi obat untuk melewati kulit tergantung pada koefisien partisi lemak atau air (Allen et al, 2014). Sedangkan bahan aktif yang tidak stabil akan berpengaruh pada perubahan fisika (bentuk, konsistensi, bau, warna, kelarutan) dan perubahan kimia (kehilangan potensi bahan aktif). Untuk itu

diperlukan sistem penghantaran topikal yang dapat meningkatkan kelarutan, meningkatkan penetrasi dan melindungi stabilitas resveratrol sebagai antioksidan.

Sistem penghantaran topikal dengan pembawa basis lipid yang dapat meningkatkan stabilitas bahan aktif dan sediaan, diantaranya adalah solid lipid nanopartikel (SLN). SLN merupakan sistem penghantar obat koloidal yang sesuai untuk menghantarkan sediaan antioksidan topikal karena diketahui memiliki kemampuan untuk melindungi senyawa yang tidak stabil, dapat mengontrol pelepasan zat aktif, biodegradable dan non toxic (Rosita et al, 2013). Selain itu dengan ukuran kecil SLN mampu meningkatkan luas permukaan partikel yang kontak dengan stratum korneum sehingga dapat meningkatkan jumlah obat yang terabsorpsi (Gocke et al, 2012; Mukherjee et al, 2009). SLN memiliki beberapa kelemahan seperti kapasitas penjejakan rendah dan keluarnya obat dalam sistem selama masa penyimpanan (Pezeshki, 2014). Untuk mengatasi kelemahan dari SLN tersebut maka dikembangkan lipid nanopartikel generasi kedua yaitu nanostructure lipid carrier (NLC). Selain dapat mengatasi kelemahan yang dimiliki SLN, NLC juga dapat meningkatkan penetrasi, menurunkan iritasi dan dapat meningkatkan stabilitas bahan aktif selama masa penyimpanan (Lhi dan Zhi, 2011). Pada penelitian resveratrol dengan sistem NLC menggunakan lipid glyceryl behenate dan Miglyol menghasilkan efektifitas penjejakan lebih tinggi dan terpenetrasi lebih baik ke dalam kulit dibanding sistem SLN (Gocke et al, 2012).

Komposisi utama pada sistem NLC adalah lipid padat dan lipid cair yang dapat berpengaruh pada kapasitas penjejakan obat, stabilitas dan pelepasan obat (Blasi et al. 2013; Doktorovova et al. 2014). Lipid padat yang digunakan dalam NLC umumnya adalah glyceryl behenate, glyceryl palmitostearate, asam lemak (stearic

acid), triglyceride (tristearin), steroids (cholesterol), dan lilin (setil palmitat) (Golmohammadzade et al, 2012; Kaur et al, 2015). Sedangkan lipid cair yang digunakan dalam NLC umumnya adalah soy bean oil, virgin coconut oil, olive oil, oleic acid oil, dan corn oil (Sun et al, 2014). Dalam suatu sistem NLC dapat ditambahkan surfaktan atau emulsifier, surfaktan yang ditambahkan untuk menstabilkan nanopartikel yang terbentuk pada sistem, serta mencegah penggabungan partikel selama penyimpanan (Naseri et al, 2015). Selain itu konsentrasi surfaktan pada penggunaan topikal perlu diperhatikan, karena pada penggunaan konsentrasi surfaktan yang berlebih dapat menyebabkan iritasi kulit (Hall et al, 1998)

Penelitian ini dimaksudkan untuk mempelajari pengaruh perbandingan lipid padat dan kombinasi lipid cair terhadap karakteristik, penetrasi, stabilitas, dan iritabilitas sediaan NLC resveratrol. Lipid padat yang digunakan adalah setil palmitat dan kombinasi lipid cair minyak kedelai dan asam oleat. Setil palmitat memiliki kemampuan lebih baik untuk melembabkan kulit dan melindungi kulit terhadap sinar UV dibandingkan dengan glyceryl monostearate dan gliseryl palmitostearat, serta memiliki toksisitas yang rendah (Golmohammadzade, 2012; Lukowski et al, 2000). Lipid cair yang digunakan adalah minyak kedelai, memiliki keuntungan sebagai bahan alami yang nontoxic, dapat memperbaiki kelarutan resveratrol dalam minyak (Liang et al, 2008). Penelitian lain dengan bahan obat All Trans Retinoid (ATRA) yang mengandung kombinasi setil palmitat, minyak kedelai, asam oleat, dengan perbandingan 4:3:1 menunjukkan kapasitas penjebakan 70% dan stabilitas yang tinggi, dibanding tanpa asam oleat. Hasil tersebut menunjukkan bahwa asam oleat berpengaruh dalam meningkatkan kapasitas penjebakan dan stabilitas NLC

(Chinsriwongkul et al, 2011). Maka pada penelitian ini dibuat NLC resveratrol dari konsentrasi lipid padat (setil palmitat), dan kombinasi lipid cair (minyak kedelai dan asam oleat) dengan perbandingan 4:4:0, 4:3:1, 4:2:2, 4:1:3, 4:0:4 dalam 30% lipid. Sistem NLC dibuat dengan metode high Shear homogenization (HPH), untuk menghindari penggunaan pelarut organik (Naseri et al, 2015). Untuk menstabilkan emulsi digunakan tween 80 sebagai surfaktan, memiliki keuntungan kompatibel dengan berbagai bahan yang digunakan dalam emulsi, tidak berpengaruh pada pH dan memiliki potensi kecil dalam menimbulkan iritasi kulit (Syed and Kok, 2014; Kovacevic et al, 2014). Untuk meningkatkan stabilitas droplet maka ditambahkan propilenglycol sebagai kosurfaktan. Propilenglycol akan membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan antarmuka dan relatif aman digunakan pada kulit (Syed and Kok, 2014). Penambahan propilenglycol sebagai kosurfaktan dalam sistem NLC dapat menurunkan ukuran partikel, ukuran partikel yang lebih kecil dapat meningkatkan oklusifitas dan hidrasi pada stratum corneum, sehingga berpengaruh pada peningkatan penetrasi bahan aktif kedalam kulit. (Loo et al, 2012). Resveratrol yang dibuat dalam sistem NLC akan dievaluasi karakteristik (pH, viskositas, ukuran partikel, morfologi partikel, zeta potensial, efisiensi penjebaran) penetrasi percutan secara *in vivo*, stabilitas fisik dan uji iritasi secara *in vivo*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi lipid cair minyak kedelai dan asam oleat (4:0, 0:4, 3:1, 2:2, 1:3) terhadap karakteristik resveratrol dalam sistem NLC?
2. Bagaimana pengaruh kombinasi lipid cair minyak kedelai dan asam oleat (4:0, 0:4, 3:1, 2:2, 1:3) terhadap stabilitas fisik resveratrol dalam sistem NLC?
3. Bagaimana pengaruh kombinasi lipid cair minyak kedelai dan asam oleat dibandingkan dengan lipid cair tunggal terhadap penetrasi NLC resveratrol ke dalam kulit?
4. Bagaimana pengaruh kombinasi lipid cair minyak kedelai dan asam oleat dibandingkan dengan lipid cair tunggal terhadap iritabilitas NLC resveratrol?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk membandingkan pengaruh kombinasi lipid cair minyak kedelai dan asam oleat terhadap karakteristik resveratrol dalam sistem NLC
2. Untuk membandingkan pengaruh kombinasi lipid cair minyak kedelai dan asam oleat terhadap stabilitas fisik resveratrol dalam sistem NLC
3. Untuk membandingkan kombinasi rasio lipid cair minyak kedelai dan asam oleat dengan lipid cair tunggal terhadap penetrasi NLC resveratrol kedalam kulit
4. Untuk membandingkan pengaruh kombinasi lipid cair minyak kedelai dan asam oleat dengan lipid cair tunggal terhadap iritabilitas NLC resveratrol pada kulit

1.4 Manfaat Ilmiah

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai data ilmiah dalam pengembangan NLC resveratrol sebagai anti aging terutama dalam penelitian bidang kosmetika.