

TESIS

**PENGARUH KONSENTRASI ASAM HIALURONAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK, STABILITAS FISIK DAN EFEKTIVITAS
COENZYM Q10 DALAM SISTEM *NANOSTRUCTURE LIPID CARRIER* (NLC)
SEBAGAI ANTI AGING**



**NURHIDAYAH SARIFUDDIN
051624153003**

**PROGRAM MAGISTER PROGRAM STUDI ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

Pengaruh Konsentrasi Asam Hialuronat Terhadap Karakteristik Fisik, Stabilitas Fisik Dan Efektivitas Coenzym Q10 Dalam Sistem *Nanostructure Lipid Carrier* (Nlc) Sebagai Anti Aging

TESIS

**Untuk Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Magister Program Studi Magister Ilmu Farmasi Pada Fakultas
Farmasi Universitas Airlangga**

OLEH

**NURHIDAYAH SARIFUDDIN
051624153003**

**PROGRAM MAGISTER PROGRAM STUDI ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2019**

Lembar Pengesahan

**TESIS YANG TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 06 Februari 2019**

Oleh

Pembimbing Utama



Prof. Dr. Widji Soerarti, DEA., Apt
NIP. 19511006 197709 2 001

Pembimbing Serta



Dr. Noorma Rosita, M.Si., Apt
NIP. 19651225 199102 2 001

Mengetahui:

**Koordinator Program Studi
Program Magister Ilmu Farmasi**



Prof. Dr. Bambang Prajogo E.W., MS., Apt
NIP: 195612171985031004

**Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
Program Magister Program Studi Ilmu Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Pada tanggal 06 Februari 2019**

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. Widji Soerarti, DEA.,Apt
Anggota : 1. Dr. Noorma Rosita, M.Si.,Apt
2. Dra. Esti Hendradi, M.Si.,Apt.,Ph.D
3. Dr. Sugiyartono, MS., Apt
4. Dewi Melani Hariyadi, S.Si.,Apt.,M.phil.,Ph.D

PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah ide asli atau murni dari saya yang diarahkan oleh komisi pembimbing dan saya membuat proposal penelitian, menulis laporan dalam bentuk naskah Tesis dengan pemikiran saya dan tangan saya sendiri dengan arahan sepenuhnya dari komisi pembimbing saya di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Jika dikemudian hari ternyata tesis ini merupakan plagiat atau menggunakan jasa orang lain secara komersil baik itu keseluruhan maupun sebagian aspek terpenting mulai dari pembuatan proposal, pelaksanaan penelitian, penulisan naskah Tesis saya bersedia menerima sanksi apapun sesuai dengan peraturan yang berlaku pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, termasuk pencabutan gelar master yang saya peroleh dan jika kemudian hari kesalahan saya tidak terungkap oleh pihak Fakultas Farmasi Airlangga meskipun kesalahan itu benar terjadi, maka saya mempertanggungjawabkan kepada tuhan yang maha kuasa.

Surabaya, Februari 2019

Yang membuat pernyataan



Nurhidayah Sarifuddin

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat, taufik, hidayah, serta karuniaNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Pengaruh Konsentrasi Asam Hialuronat Terhadap Karakteristik Fisik, Stabilitas Fisik Dan Efektifitas Coenzym Q10 Dalam Sistem Nanostruture Lipid Carrier (NLC) Sebagai Anti Aging”** sebagai persyaratan akademik untuk memperoleh gelar magister pada Program Magis ter Program Studi Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam proses penyusunan tesis ini penulis tidak terlepas dari berbagai pihak yang memberikan bimbingan, dukungan, bantuan serta doa sehingga penulis dapat menyelesaikannya dengan baik. Untuk itu, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga, Dr. Hj. Umi Athiyah, MS., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, dan Prof. Dr. Bambang Prajogo E.W.,MS., Apt. selaku koordinator Program Studi Magister Ilmu Farmasi, atas kesempatan, dukungan dan fasilitas yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan Program Magister Program Studi Ilmu Farmasi.
2. Prof. Dr. Widji Soerarti, DEA.,Apt selaku Dosen Pembimbing ketua serta Dr. Noorma Rosita, M.Si.,Apt selaku dosen pembimbing kedua, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan arahan dengan penuh kesabaran serta memberikan motivasi kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis dengan baik.
3. Dra. Esti Hendradi, M.Si.,Apt.,Ph.D, Dr. Sugiyartono, MS., Apt., Dewi Melani Hariyadi, S.Si.,Apt.,M.phil.,Ph.D selaku Tim Penguji yang memberikan saran, kritik dan masukan yang membangun serta nasehat demi kesempurnaan tesis penulis.
4. Segenap Bapak dan Ibu staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan wawasan keilmuan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan magister dengan lancar.
5. Ayahanda Amir Syarifuddin Wijaya dan ibunda Wa Ode Susiana.S, kepada adik-adikku Marlindayana Syarifuddin, Muh. Asis Pratama putra S, Laode Muh. Harlan

Syarifuddin tercinta yang tidak pernah berhenti untuk selalu memberikan doa yang tulus, semangat, nasehat, dukungan moral dan materi sehingga penulis dapat menjalani studi dan menyelesaikan tesis dengan baik dan lancar.

6. Seluruh Bapak dan Ibu staf non-akademik Program Studi Magister Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang banyak memberikan dorongan dan bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. Teman-teman kosmetik (Rina Mutya, Nisa Qurota, Dyah) dan teman-teman DDS (Raudatuh Patima, Adek bela, Nela Sharon, Asti) sebagai teman seperjuangan, teman-teman seangkatan MIF Genap 2016 (Cantika, Citra, Maria, Putu, Didik, Fendi) yang memberikan semangat, bantuan, dukungan, motivasi, dan keceriaan serta banyak pelajaran berharga selama syudi.
8. Sahabat baik penulis (Christin Beama, Rifka Anggraini, Rifatul Mahmuda, Diah Rahma,) yang memberikan dukungan, perhatian, bantuan dan nasehat kepada penulis hingga akhir studi.
9. Kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, terima kasih atas semua dukungan, bantuan, semangat dan doa yang telah diberikan dalam penyelesaian tesis ini.

Akhir kata, semoga Allah SWT membalas kebaikan Bapak, Ibu, dan Saudara sekalian. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat ilmu pengetahuan bagi para pembaca umumnya dan khususnya bidang ilmu farmasi. Amin. Terimakasih.

Surabaya, Februari 2019

Penulis,

Nurhidayah Sarifuddin

RINGKASAN

**PENGARUH KONSENTRASI ASAM HIALURONAT TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK, STABILITAS FISIK DAN EFEKTIFITAS
COENZYM Q10 DALAM SISTEM *NANOSTRUCTURE LIPID CARRIER* (NLC)
SEBAGAI ANTI AGING****NURHIDAYAH SARIFUDDIN**

Penuaan pada kulit merupakan suatu proses biologis kompleks yang dihasilkan dari penuaan intrinsik (dari dalam tubuh seperti genetik) dan perubahan yang berkembang seiring waktu serta dampak ekstrinsik yang disebabkan oleh faktor lingkungan. Ekstrinsik aging terjadi karena faktor eksternal, seperti asap rokok, kelelahan dan paparan sinar Ultraviolet (UV). Pada pengamatan mikroskop, intrinsik aging ditandai dengan penyusutan epidermis dan dermis, jumlah fibroblast menurun, dan terjadinya penurunan kolagen. Sedangkan pada eksternal aging adalah meningkatnya ketebalan epidermis, penumpukan elastin yang abnormal pada lapisan dermis (Helfrich *et.al.*, 2008; Mutakada *et.al.*, 2009). Dari semua faktor tersebut, radikal bebas sering dikaitkan sebagai faktor penyebab penuaan dini. Radikal bebas adalah suatu atom atau molekul yang mempunyai satu elektron atau lebih yang tidak berpasangan. Radikal bebas di dalam tubuh sangat berbahaya sebab untuk memperoleh pasangan elektron, ia amat reaktif dan merusak jaringan. Pada kulit, radikal bebas yang diproduksi berlebihan akan merusak kolagen dan membran sel kulit, sehingga kulit menjadi kehilangan elastisitasnya dan menyebabkan terjadinya keriput (Harun, 2014).

Radiasi UV memiliki banyak efek negatif terhadap kulit, baik secara langsung maupun tidak langsung. Diperkirakan bahwa sekitar 50% kerusakan yang disebabkan oleh UV terjadi karena pembentukan radikal bebas. Paparan radiasi UV menginduksi MMPs pada berbagai sel, seperti *keratinocyte* dan *fibroblast*. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan radiasi UV pada kultur biakan sel *fibroblast* maupun secara *in vivo* dapat menyebabkan peningkatan MMP-1 dan menurunkan pembentukan kolagen tipe I. Hal ini memberikan kontribusi nyata pada *photoaging*. Pemahaman mengenai peran MMP-1 dalam *photoaging* dapat dimulai dari kajian tentang pembentukan kolagen tipe I. *Fibroblast* dermal membuat prokolagen tipe I yang kemudian dikonversi menjadi kolagen tipe I. Peningkatan MMP-1 terkait erat dengan keberadaan ROS (*Reactive Oxygen Species*). ROS dapat dihambat dengan antioksidan.

Antioksidan bekerja memberikan elektron yang dimilikinya serta menetralisasi ROS sehingga kerusakan kulit akibat ROS dapat dicegah. Antioksidan memiliki kemampuan dalam memberikan elektron, mengikat dan mengakhiri reaksi berantai radikal bebas. Coenzym Q10 dilaporkan mampu mengurangi produksi ROS dan kerusakan DNA yang dipicu oleh radiasi UVA dikeratonosit manusia secara *in vitro*. Selanjutnya coenzym Q10 telah terbukti mengurangi MMP yang diinduksi oleh UVA dalam fibroblas dermal manusia. Dalam sebuah uji klinis ditemukan bahwa penggunaan 1% coenzym Q10 krim selama lima bulan mampu mengurangi kerutan berdasarkan skor diamati oleh dokter kulit. Coenzym Q10 dapat menghambat produksi IL-6 yang

merangsang fibroblas dermal dengan cara parakrin untuk mengatur produksi MMP, dan berkontribusi untuk melindungi komponen serabut kulit dari degradasi, dan meremajakan kembali kulit yang keriput (Inui, *et.al.*, 2008). Coenzym Q10 yang diterapkan secara topikal dapat menghambat hilangnya asam hyaluronic dan memperlambatkan pembelahan sel, keduanya merupakan manifestasi penuaan intrinsik (Farboud, *et.al.*, 2011).

Sistem penghantaran obat secara transdermal yaitu *Nanostructure Lipid Carrier* (NLC). NLC memiliki jumlah muatan obat yang lebih tinggi untuk sejumlah senyawa aktif dan dapat meminimalkan kerusakan senyawa aktif selama penyimpanan (Muller, *et.al.*, 2002). Sistem dispersi NLC memiliki viskositas lebih rendah dibandingkan SLN dan nyaman untuk digunakan pada kulit (Souto & Muller, 2007). NLC merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari campuran lipid padat dan lipid cair, membentuk matrik inti lipid yang distabilkan oleh surfaktan (Cirri, *et.al.*, 2012). Ukuran partikel NLC pada rentang 10-1000 nm (Pardeike, *et.al.*, 2009; Souto & Muller, 2007; Muller, *et.al.*, 2002). Aging ditandai dengan hilangnya elastisitas dan kelenturan kulit. Salah satu faktor yang menyebabkan hal tersebut adalah berkurangnya asam hialuronat pada kulit. Asam hialuronat (HA) merupakan heteropolisakarida yang terdapat secara alamiah didalam tubuh manusia, di jaringan ikat. Sifat HA menahan air dalam jumlah besar dan mengisi ruangan sehingga menjadi pelumas struktur lain. HA terdiri atas unit rantai disakarida dan mengandung *glucuronic* dan *N-acetylglucosamine*. HA mempunyai hubungan yang sangat erat dengan kolagen pada jaringan ikat. Penelitian Brown & Jones (2005) menunjukkan bahwa HA pada formulasi obat dengan zat aktif diklofenak dapat membantu penetrasi obat melintasi barrier terluar kulit.

Dalam penelitian ini dibuat sistem NLC coenzym Q10 dengan kombinasi asam hialuronat (HA) dalam berbagai konsentrasi untuk melihat pengaruhnya terhadap karakteristik, efektivitas terhadap penetrasi secara *in vivo* dan uji stabilitas penyimpanan selama 30 hari dalam suhu ruang (pH, ukuran partikel, *polydispersity indeks* dan viskositas). Pada penelitian ini digunakan 4 formula dengan perbedaan jumlah HA : (F1) NLC coenzym Q10 tanpa HA; (F2) NLC coenzym Q10-HA 0,5%; (F3) NLC coenzym Q10-HA 1%; (F4) NLC coenzym Q10-HA 1,5%.

Dari hasil uji karakteristik fisik penambahan HA mempengaruhi NLC coenzym Q10 terhadap viskositas dan ukuran partikel, dimana F4 menghasilkan viskositas yang lebih besar $16,6 \pm 1,385$ cps, ukuran partikel $120,5 \pm 8,69$ nm.

Uji efektivitas penetrasi secara *in vivo* menggunakan kulit punggung mencit menunjukkan bahwa semua formula mampu berpenetrasi mulai jam ke-2. Namun F4 dengan ukuran partikel paling kecil, menunjukkan kemampuan penetrasi lebih dalam dibanding formula lain.

Uji stabilitas fisik (pH, ukuran partikel, *polydispersity indeks* dan viskositas) dilakukan dengan penyimpanan selama 30 hari pada suhu ruang. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa pH, ukuran partikel, *polydispersity indeks* dan viskositas stabil selama penyimpanan. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa F4 merupakan sediaan yang memiliki karakteristik, stabilitas dan efektivitas yang baik.