

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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). Penuaan dini yaitu proses yang ditandai dengan menurunnya produksi kelenjar keringat dan kelenjar lemak pada kulit lalu diikuti dengan kelembaban dan kekenyalan kulit menurun karena daya elastisitas kulit dan kemampuan kulit untuk menahan air sudah berkurang, proses pigmentasi kulit semakin meningkat yang terjadi sebelum waktunya (Mackiewicz and Rimkevicius, 2008). Tanda-tanda intrinsik aging adalah kulit yang kering, garis halus pada wajah, dan kerutan halus pada wajah (Dayan, 2008; Zhang, *et.al.*, 2012). Sedangkan penampakan ekstrinsik aging adalah adanya kerutan yang dalam, aging dan hiperpigmentasi (Helfrich *et.al.*, 2008; Zhang *et.al.*, 2012; Inul *et.al.*, 2009). 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; Muta-takada *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*). Pembentukan ROS ini menjadi pencetus aktivitas AP-1 selama proses *photoaging*. Peningkatan aktivitas AP-1 memacu MMP-1 yang berakhir dengan perusakan kolagen dan penurunan sintesis kolagen (Chung *et.al.*, 2003; Sies dan Stahl 2004; Kim, *et.al.*, 2005; Seo dan Chung 2006; Helfrich, *et.al.*, 2008). ROS dapat dihambat dengan antioksidan.

Antioksidan bekerja memberikan elektron yang dimilikinya serta menetralisasi ROS sehingga perusakan kulit akibat ROS dapat dicegah. Antioksidan memiliki kemampuan dalam memberikan elektron, mengikat dan mengakhiri reaksi berantai radikal bebas. Antioksidan yang dipakai kemudian didaur ulang oleh antioksidan lain

untuk mencegahnya menjadi radikal bebas atau tetap dalam bentuk tersebut tetapi dengan struktur yang tidak dapat merusak molekul lainnya. Penggunaan antioksidan secara oral untuk mencegah stres oksidatif pada kulit menemui kendala terbatasnya jumlah zat aktif yang dapat sampai pada jaringan kulit. Oleh karena itu, pengembangan sediaan antioksidan topikal perlu dilakukan (Mappamasing *et.al.*, 2015). Salah satu antioksidan yang terdapat dalam tubuh yang digunakan untuk mengatasi radikal bebas adalah Coenzym Q10 (Hoppe *et.al.*, 1999).

Coenzym Q10 adalah senyawa alami yang terdapat pada membran dalam mitokondria, dengan peran sebagai pembentuk ATP yaitu sebagai carrier elektron dalam siklus respiratori di mitokondria (Jung, 2009; Prah *et.al.*, 2010). Jaringan yang membutuhkan energi yang besar dan tingkat metabolisme tinggi seperti hati, ginjal, jantung dan otot memiliki konsentrasi intrinsik Q10 yang besar dibandingkan jaringan lain. Bentuk reduksi ubiquinol adalah senyawa antioksidan yang poten dan mampu mendaur ulang dan meregenerasi antioksidan lain seperti Isopropil palmitat dan Vitamin C (Jung, *et.al.*, 2009). Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan efektivitas Coenzym Q10 sebagai antiaging melalui mekanisme sebagai antioksidan.

Coenzym Q10 dilaporkan mampu mengurangi produksi ROS dan kerusakan DNA yang dipicu oleh radiasi UVA dikeratonsit manusia secara *in vitro*. Selanjutnya coenzym Q10 telah terbukti mengurangi MMP yang diinduksi oleh UVA dalam fibrolas 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 memperlambatan pembelahan sel, keduanya merupakan manifestasi penuaan intrinsik (Farboud, *et.al.*, 2011).

Sediaan topikal yang efektif harus dapat menghantarkan bahan obat sampai menuju reseptor yang dituju. Bahan obat harus lepas dari basis dan berenerasi menembus stratum corneum, berinteraksi dengan reseptor dan memberikan efek yang diinginkan. Ada dua jalur utama obat berpenetrasi menembus stratum korneum, antara lain jalur transepidermal dan jalur transapendagel (Tosato, *et.al.*, 2007). Diharapkan Coenzym Q10 pada sediaan topikal dapat melewati jalur transepidermal dan jalur transapendagel sehingga dapat meningkatkan efektivitas penggunaan Coenzym Q10 topikal. Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kemampuan penetrasi melalui jalur interseluler dan transeluler adalah harga koefisien partisi ($\log P$). Nilai $\log P$ yang optimal untuk penetrasi zat menembus stratum korneum adalah 2-3 (Benson dan Watkinson, 2012). Coenzym Q10 adalah senyawa yang larut lemak dengan $\log P$ sebesar 19,4 sehingga coenzym Q10 memiliki penetrasi yang kurang baik dalam menembus kulit. Selain itu, coenzym Q10 tidak stabil dan mudah terdegradasi ketika terpapar cahaya. Salah satu upaya yang bisa dilakukan untuk mengatasinya adalah menggunakan sistem pembawa yang dapat meningkatkan penetrasi Coenzym Q10. Salah satu sistem penghantaran yang sedang banyak diteliti

dan digunakan adalah *Nano Drug Delivery System* (NDDS). Sistem NDDS antara lain terdiri dari nanoemulsi, liposom dan lipid nanopartikel (Muller, *et.al.*, 2007).

Lipid nanopartikel memiliki kemampuan meningkatkan bahan obat untuk berpenetrasi ke dalam kulit, melewati stratum corneum (SC) dan sela folikel rambut serta masuk ke dalam epidermis. Dalam penggunaannya sebagai kosmetik, lipid nanopartikel memiliki kelebihan dapat meningkatkan stabilitas fisika dan kimia bahan aktif, dapat meningkatkan hidrasi kulit *in vivo* karena memiliki efek oklusif, meningkatkan bioavailabilitas pada kulit, memberikan efek emollient pada kulit (Muller, *et.al.*, 2007). Lipid nanopartikel dibagi menjadi 2, yaitu Solid lipid nanoparticle (SLN) dan nanostructure lipid carrier (NLC) (Chen, 2013). Nanopartikel lipid padat (SLN) adalah dispersi koloid dalam ukuran nano terdiri dari lipida padat yang distabilkan oleh surfaktan yang bekerja di area antarmuka. SLN memiliki beberapa kelebihan misalnya kemampuan melindungi senyawa aktif dari degradasi, pelepasan terkontrol, kemampuan untuk memuat bahan lipofilik atau hidrofilik, tidak beracun dan tidak mengiritasi. Kekurangan sistem SLN antara lain kapasitas pemuatan bahan aktif terbatas. Hal tersebut karena beberapa lipid memiliki keteraturan kristal kisi lipid pada yang tinggi, sehingga bahan aktif yang telah terjebak mudah terdesak keluar dari sistem. Untuk mengatasi keterbatasan sistem SLN, dikembangkan sistem nanopartikel generasi kedua yaitu *Nanostructure Lipids Carriers* (NLC) (Rosita, *et.al.*, 2017).

Dibandingkan dengan SLN, 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). Viskositas mempengaruhi mobilitas dan kemudahan pergerakan bahan aktif untuk lepas dari pembawa. Semakin tinggi viskositas sediaan maka akan semakin besar hambatan pelepasan yang berakibat semakin lama waktu difusi bahan aktif dan sebaliknya (Annisa, *et.al.*, 2016). 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). Ukuran partikel lipid yang kecil dapat meningkatkan penyerapan hingga ke stratum korneum dan dapat meningkatkan laju pelepasan sediaan yang dapat dikendalikan (Annisa, *et.al.*, 2016).

Karakteristik NLC yang baik dapat ditunjukkan dari nilai pH, viskositas, ukuran partikel, morfologi partikel, efisiensi penjejakan obat, pelepasan bahan obat, pada penetrasi perkutan secara *in vitro* dan stabilitas fisikokimia. Pengujian karakteristik dilakukan untuk menentukan karakteristik NLC yang baik sehingga dapat dilanjutkan ke uji penetrasi.

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 *glucoronic* 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 (Djajadisastra, *et.al.*, 2014). HA telah banyak digunakan dalam produk kosmetik karena sifat viskoelastik dan biokompatibilitas yang sangat baik. Aplikasi produk kosmetik yang mengandung HA ke kulit dilaporkan dapat melembabkan dan mengembalikan elastisitas sehingga dapat menghilangkan kerutan. HA, stabil digunakan secara tunggal atau dalam kombinasi dengan polimer lainnya. Dilaporkan bahwa injeksi produk yang mengandung HA ke dalam dermis, dapat mengurangi garis wajah dan keriput dalam jangka panjang dengan efek samping lebih sedikit (Brown MB dan SA Jones, 2005). HA merupakan komponen utama matriks ekstraselular yang telah dilaporkan sebagai agen antiaging yang efektif karena memiliki kemampuan perbaikan kulit, hidrasi kulit, perlindungan terhadap kerutan kulit dan dapat menyembuhkan luka. Sifat khusus HA, termasuk biokompatibilitas, viskoelastisitas spesifik, hidrasi dan pelumasan, menjadikannya polimer yang banyak digunakan dalam industri farmasi dan kosmetik (Atrux-Tallau, *et.al.*, 2014).

Pada penelitian ini akan diteliti tentang pengaruh penambahan HA dalam NLC coenzym Q10. Sebagaimana telah disebutkan dalam penelitian (Shoviantari Fenita, 2017) bahwa NLC coenzym Q10 dengan komposisi lipid setil palmitate dan minyak zaitun dengan perbandingan 8:3 stabil dalam penyimpanan selama 45 hari dibandingkan dengan nanoemulsi coenzym Q10 dengan minyak zaitun, dilihat dari pH, ukuran droplet, dan nilai *polydispersity index*, serta memiliki kemampuan menembus kulit yang lebih rendah dibanding nanoemulsi Coenzym Q10, namun memiliki efektivitas antiaging yang sama. Sebelumnya juga pernah dilaporkan oleh

Beama (2017) bahwa NLC dengan komposisi setil palmitate dengan minyak kedelai menghasilkan sistem NLC dengan ukuran partikel yang kecil, serta menghasilkan efisiensi penjebakan yang tinggi yaitu 88,33 %. Selain itu, penelitian yang dilakukan Uracha, *et.al.*, (2008) menyatakan penggunaan setill palmitat dengan konsentrasi 5,0-9,5% b/b mampu memberikan efisiensi penjebakan sebesar 66,0%. Untuk meningkatkan stabilitas droplet maka digunakan Tween 80 dan Span 80 sebagai surfaktan nonionic (Shah, *et.al.*, 2007). Dengan demikian, penelitian ini meneliti formulasi coenzym Q10 dengan kombinasi HA dalam sistem pembawa *nanostructure lipid carrier* (NLC) untuk mendapatkan manfaat antioksidan dan manfaat anti-penuaan dari kedua senyawa sinergis tersebut (Avadhani, *et.al.*, 2016).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi HA pada karakteristik fisik *nanostructure lipid carrier* (NLC) coenzym Q10 ?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi HA terhadap stabilitas fisik dalam sistem penghantaran *nanostructure lipid carrier* (NLC) coenzym Q10 ?
3. Bagaimana pengaruh konsentrasi HA terhadap efektifitas (penembusan kulit) dalam sistem penghantaran *nanostructure lipid carrier* (NLC) coenzym Q10 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan karakteristik fisik *nanostructure lipid carrier* (NLC) coenzym Q10 dengan kombinasi HA.
2. Menentukan stabilitas fisik *nanostructure lipid carrier* (NLC) coenzym Q10 dengan penambahan HA.

3. Menentukan efektifitas antiaging (penembusan kulit) coenzym Q10 dengan penambahan HA dalam sistem penghantaran *nanostructure lipid carrier* (NLC)

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini sebagai bentuk pengembangan formulasi sediaan kosmetika antiaging dengan bahan aktif coenzym Q10 dan asam hyaluronic dalam sistem penghantaran *nanostructure lipid carrier* (NLC).