

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sekitar 50% individu dalam kelompok usia 20-30 tahun mengalami melasma, sementara sekitar 30% orang menunjukkan tanda solar lentigines, yang menandakan munculnya penuaan dini (Du *et al.*, 2022). Penuaan dini merupakan proses alami yang tidak bisa dihindari oleh setiap individu, dimana seiring bertambahnya usia kualitas pada kulit menurun akibat kombinasi dari penuaan alami, *photo-aging*, faktor lingkungan, dan defisiensi hormonal dimana penurunan kadar estrogen pada wanita dan testosteron pada pria berperan dalam berkurangnya elastisitas kulit. Penuaan kulit terjadi akibat berkurangnya jumlah fibroblas yang mensintesis kolagen dan pembuluh darah yang mensuplai kulit, hal ini menyebabkan kulit menjadi kendur dan membentuk kerutan (Chaudhary *et al.*, 2020).

Dalam menangani proses penuaan pada kulit, penerapan produk *anti-aging* sebagai perawatan kulit semakin banyak diminati. Retinoid seperti asam retinoat, retinal dan retinol telah diakui sebagai standar klinis dalam perawatan anti penuaan dini yang efektif. Retinol dikenal memiliki reaksi iritasi yang lebih ringan dibandingkan dengan retinoid lain seperti asam retinoat sehingga saat ini banyak dimanfaatkan dalam produk perawatan kulit untuk *anti-aging*. Retinoid topikal secara signifikan dapat mengurangi tanda-tanda penuaan, termasuk kerutan, tekstur kasar, kehilangan elastisitas serta mengatasi masalah pigmentasi pada kulit akibat dari sinar UV. Namun meskipun retinoid menunjukkan potensi yang signifikan dalam pengobatan penuaan kulit, penggunaannya dapat menimbulkan efek samping seperti sensasi terbakar, dermatitis, eritema dan kulit kering atau xerotik (Chaudhary *et al.*, 2020).

Melihat dampak negatif dari penggunaan retinol, bakuchiol muncul sebagai alternatif retinol yang memiliki tingkat tolerabilitas lebih tinggi dalam produk kosmetik. Sebagai monoterpen yang berasal dari biji *Psoralea corylifolia*, bakuchiol diduga menunjukkan aktivitas yang serupa dengan retinol (Krisnha *et al.*, 2022). Kim dan tim (2023) juga mengatakan bahwa senyawa monoterpenoid seperti fenol monoterpenoid, karvakrol, dan turunannya yaitu bakuchiol dan

glukosida iridoid dan bis-iridoid dari silvestrosil 7- *O* -kafeoil-I dan silvestrosil 7- *O* - *p* -kumaroil-I juga memiliki sifat inhibisi tirosinase dan bakuchiol menjadi salah satu inhibitor terkuat (Kim *et al.*, 2023).

Menurut studi yang dilakukan oleh Bluemke dan tim (2022) pada uji *in vitro* menggunakan *skin substitute model* kedua zat menunjukkan pola ekspresi gen yang sama. Selain itu hasil uji *in vivo* menunjukkan adanya perbaikan kerusakan kulit akibat sinar UV. Oleh karena itu, bakuchiol juga disebut sebagai analog retinoid fungsional yang berasal dari tanaman. Dalam penelitian tersebut juga menunjukkan potensi antioksidan serta kekuatan bakuchiol dan retinol dianalisis dengan metode *electron spin resonance* (ESR) dimana retinol memiliki waktu reaksi lebih lama pada radikal bebas DPPH (2,59 menit) dibandingkan bakuchiol (0,99 menit) serta menunjukkan reaktivitas retinol yang lebih rendah, sementara bakuchiol (0,028 mg) lebih efektif bereaksi dengan radikal bebas dibandingkan retinol (0,151 mg) dengan nilai *antioxidant power*, dimana bakuchiol (12.125 AU) menunjukkan kekuatan antioksidan lebih tinggi dibandingkan retinol (848 AU) (Bluemke *et al.*, 2022).

Protein yang dapat mempercepat proses penuaan kulit yaitu PGE2 dan MIF terbukti kadarnya menurun secara signifikan ($p < 0,05$) setelah diberikan bakuchiol maupun retinol dengan konsentrasi $10 \mu M$. Namun, hanya bakuchiol yang secara signifikan ($p < 0,05$) dapat meningkatkan kadar protein FGF7 yang berperan penting dalam proses regenerasi dengan cara merangsang fibroblast untuk memproduksi elastin serta kolagen, sehingga menjaga elastisitas kulit dan perbaikan kulit (Bluemke *et al.*, 2022). Lewińska dan tim (2021) juga melaporkan hasil formulasi nanoemulsi yang mengandung bakuchiol 0,05 mg/mL menunjukkan peningkatan signifikan pada perubahan warna, dan perbaikan kedalaman kerutan pada kulit (Lewińska *et al.*, 2021).

Bakuchiol sebagai bahan aktif hidrofobik dapat dihantarkan melalui sediaan emulgel, yang merupakan sistem penggabungan kontrol pelepasan ganda dari gel dan emulsi. Sifat *non-greasy* emulgel memudahkan aplikasinya pada kulit, menjadikannya lebih praktis dibandingkan dengan krim dan salep, yang memiliki karakteristik tekstur kental dan berminyak (Milutinov *et al.*, 2023). Namun, penghantaran obat konvensional sering menyebabkan efek samping sistemik akibat pelepasan yang tidak konsisten dan distribusi yang tidak spesifik di dalam tubuh.

Sistem penghantaran obat yang terbaru dirancang untuk memfasilitasi pelepasan terkontrol di lokasi target, mengurangi frekuensi dosis, dan mempertahankan konsentrasi obat yang stabil di organ dan jaringan yang dituju. Niosom, sebagai sistem vesikel surfaktan non-ionik, efektif dalam mengenkapsulasi senyawa aktif hidrofobik dan hidrofilik. Untuk meningkatkan efektivitas bahan aktif dalam produk kosmetik, nanoteknologi seperti niosom dapat diaplikasikan untuk menurunkan ukuran partikel bahan aktif menjadi rentang nano yaitu antara 100-200 nanometer. Niosom mampu meningkatkan penetrasi ke dalam kulit serta meningkatkan stabilitas fisik dan kimia dari produk kosmetik. Selain itu, niosom menunjukkan toksisitas yang minimal, sehingga dianggap aman untuk digunakan dalam formulasi kosmetik (Mawazi *et al.*, 2022).

Komponen penyusun niosom seperti kolesterol memiliki dampak signifikan terhadap karakteristiknya, termasuk ukuran vesikel, yang mempengaruhi penetrasi ke dalam lapisan kulit. Harini dan tim (2024) melaporkan hasil bahwa ukuran vesikel niosom dipengaruhi oleh konsentrasi kolesterol. Hasil eksperimen menunjukkan bahwa niosom dengan konsentrasi kolesterol 1 μM memiliki ukuran terkecil, yaitu 130,4 nm, namun setelah bahan aktif dimasukkan atau terperangkap dalam vesikel niosom ukuran vesikel meningkat menjadi 215,1 nm. Peningkatan kolesterol dapat menyebabkan ukuran vesikel bertambah, kemungkinan karena kolesterol terikat longgar pada permukaan niosom. Penambahan kolesterol dalam niosom meningkatkan diameter hidrodinamik dan efisiensi penjerapan. Peningkatan kandungan kolesterol dalam lapisan ganda mengurangi laju pelepasan bahan yang dienkapsulasi, sehingga meningkatkan kekakuan lapisan ganda serta dapat memperbesar jarak antar lapisan ganda dalam struktur vesikel multilamellar, yang menghasilkan volume total yang terperangkap lebih besar (Harini *et al.*, 2024).

Aldawsari dan tim (2023) juga melaporkan adanya pengaruh signifikan ($<0,05$) konsentrasi kolesterol mempengaruhi ukuran vesikel niosom. Formulasi dengan rasio kolesterol:surfaktan 1:1 ($388 \pm 24,2$ nm) menghasilkan vesikel yang lebih besar dibandingkan dengan rasio 2:1 ($188 \pm 13,6$ nm). Peningkatan rasio kolesterol:surfaktan menjadi 2:1 dapat memperbaiki sifat hidrofobisitas lapisan ganda dan menurunkan energi bebas permukaan, sehingga menyebabkan penurunan ukuran vesikel (Aldawsari *et al.*, 2023). Kolesterol memiliki peran penting dalam meningkatkan stabilitas fisik niosom dengan mempengaruhi zeta potensial melalui gugus hidroksilnya, yang berkontribusi pada interaksi elektrostatik permukaan

partikel dan memberikan kekakuan tambahan pada vesikel lipid. Peningkatan kadar kolesterol dapat memperkecil ukuran partikel dan mempersempit distribusi ukuran (PDI), serta mengurangi efek dari aktivitas antarmuka surfaktan seperti Span 60 (Soni *et al.*, 2024).

Kolesterol juga dapat memengaruhi struktur vesikel niosom dengan membentuk ikatan hidrogen antara gugus hidroksilnya dan rantai alkil pada molekul surfaktan, sehingga dapat meningkatkan stabilitas lapisan ganda, memperkuat kohesi membran, dan membatasi pergerakan rantai asil dalam lapisan ganda. Dengan memengaruhi fluiditas rantai dalam lapisan ganda, kolesterol meningkatkan suhu transisi vesikel dan memperbaiki stabilitasnya, sehingga meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif, memungkinkan *loading dose* untuk mencapai efek terapeutik yang sama (Liga *et al.*, 2024).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian terkait pengaruh konsentrasi kolesterol pada formulasi niosom emulgel bakuchiol untuk mengoptimasi niosom agar dapat menghasilkan ukuran vesikel niosom yang optimal, serta mengevaluasi emulgel niosom bakuchiol terhadap aktivitas *anti-aging* sehingga dapat membuktikan efektivitas bakuchiol dalam mengatasi penuaan dini pada kulit.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah perbedaan konsentrasi kolesterol dapat mempengaruhi karakteristik fisik (ukuran partikel, zeta potensial, dan polidispersitas) niosom bakuchiol ?
2. Apakah formula niosom bakuchiol yang optimal terhadap emulgel niosom bakuchiol dapat memenuhi karakteristik fisik (organoleptis, homogenitas, viskositas, pH, daya sebar, daya lekat, dan tipe emulsi) sebagai sediaan topikal ?
3. Apakah emulgel niosom bakuchiol hasil optimasi stabil selama 3 bulan pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dan kelembapan (RH) $75\% \pm 5\%$ dengan parameter mutu (organoleptis, homogenitas, dan pH) yang sesuai dengan standar BPOM ?
4. Apakah emulgel niosom bakuchiol hasil optimasi memiliki efektivitas sebagai *anti-aging* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh variasi konsentrasi kolesterol dalam niosom terhadap karakteristik fisik niosom serta akseptabilitas emulgel niosom

bakuchiol sebagai sediaan transdermal berdasarkan karakteristik fisik, stabilitas fisik, dan efektivitas inhibisi enzim tyrosinase.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan bahwa perbedaan konsentrasi kolesterol dalam niosom bakuchiol dapat mempengaruhi karakteristik fisik (ukuran partikel, zeta potensial, dan polidispersitas).
2. Membuktikan bahwa formula niosom bakuchiol yang optimal dan diinkorporasikan dalam emulgel memenuhi karakteristik fisik (organoleptis, homogenitas, viskositas, pH, daya sebar, daya lekat, dan tipe emulsi) sebagai sediaan topikal.
3. Membuktikan bahwa emulgel niosom bakuchiol hasil optimasi menghasilkan sediaan yang stabil selama 3 bulan pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dan kelembapan (RH) $75\% \pm 5\%$ dengan parameter (organoleptis, homogenitas, dan pH) yang sesuai dengan standar BPOM.
4. Membuktikan bahwa emulgel niosom bakuchiol hasil optimasi memiliki efektivitas sebagai *anti-aging*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Institusi

Sebagai acuan ilmiah, sumber pembelajaran dan referensi bagi pihak-pihak yang ingin melanjutkan penelitian terkait pengembangan sistem penghantaran niosom emulgel.

1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti

1. Menyediakan informasi pengembangan produk *anti-aging* yang tingkat tolerabilitasnya lebih tinggi dan efektif melalui penggunaan bakuchiol, sehingga mengurangi efek samping yang sering timbul dari penggunaan retinol.
2. Mengembangkan sistem penghantaran obat berbasis niosom yang dapat meningkatkan stabilitas sesuai dengan standarisasi BPOM.
3. Mengembangkan sistem penghantaran obat berbasis niosom yang dapat meningkatkan efektivitas penghantaran bahan aktif dalam formulasi sediaan kosmetik.

4. Menyediakan data empiris mengenai pengaruh perbedaan konsentrasi kolesterol terhadap ukuran vesikel niosom, yang dapat berguna bagi pengembangan formulasi kosmetik.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

1. Menyediakan informasi perawatan *anti-aging* yang lebih aman dan efektif melalui penggunaan bakuchiol, mengurangi efek samping yang sering timbul dari penggunaan retinol.
2. Meningkatkan pemanfaatan bahan-bahan alami sebagai bahan aktif sediaan kosmetik di kalangan masyarakat.

