

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rambut

Rambut merupakan faktor penting dan menciptakan identitas unik kesehatan seseorang. Selain itu, rambut juga menjadi salah satu daya tarik terbesar bagi banyak orang. Ada sejumlah kondisi yang mempengaruhi kualitas rambut sehingga dapat mempengaruhi daya tarik dari rambut.

2.1.1 Kulit

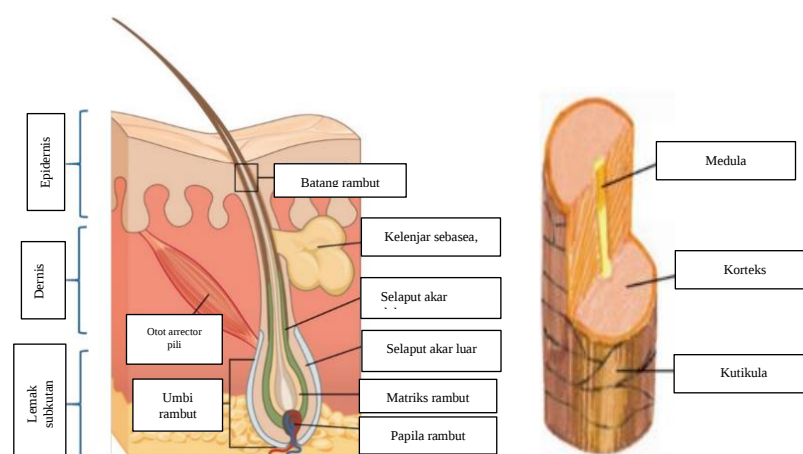
Kulit merupakan salah satu organ yang dimiliki oleh setiap makhluk hidup dan merupakan organ yang terbesar dengan bobot 15% dari total berat tubuh manusia. Kulit pada manusia memiliki beberapa lapisan diantaranya lapisan *epidermis* (lapisan terluar), *dermis* (lapisan tengah) dan lapisan *hipodermis* yaitu jaringan yang berisi lemak. Kulit memiliki fungsi khusus karena posisinya sangat banyak berinteraksi dengan komponen interior dan eksterior dari tubuh, sehingga dapat mencapai tujuan biologis serta menjaga integritas kulit dari paparan zat eksternal seperti mikroba dan dehidrasi pada kulit. Kulit memiliki lapisan-lapisan yang sangat kompleks dan setiap lapisannya sangat bervariasi sesuai dengan iklim, usia setiap individu, jenis kelamin, ras dan lokasi pada bagian tubuh.

2.1.2 Definisi rambut

Rambut adalah jaringan yang terdapat di seluruh tubuh kecuali pada telapak tangan, telapak kaki, kuku, dan bibir. Ada dua jenis rambut utama, yaitu rambut "*vellus*" yang lebih pendek dan tipis, serta rambut "*terminal*" yang lebih panjang dan tebal. Rambut terminal terdapat di kepala, wajah, bulu mata, alis, kemaluan, dada, dan perut. Batang rambut merupakan bagian rambut yang berada di luar kulit. Berapa banyak jenis rambut yang dimiliki berbeda-beda pada setiap orang dan juga bergantung pada usia dan jenis kelamin. Tubuh anak-anak kebanyakan memiliki rambut *vellus*. Sekitar 30% permukaan tubuh ditutupi rambut terminal pada wanita, dibandingkan sekitar 90% pada pria. Rambut memiliki beragam fungsi, termasuk dalam hal termoregulasi dan perlindungan. Pada hewan dan primata non-manusia, rambut berperan dalam mempertahankan suhu tubuh dengan menahan panas atau

mencegah rasa dingin, serta dapat berfungsi sebagai kamuflase dan daya tarik seksual. Pada manusia, rambut lebih tipis dan lebih terang dibandingkan dengan primata, membantu dalam termoregulasi keringat dan berperan sebagai organ indera. Selain itu, rambut juga melindungi dari berbagai unsur, termasuk radiasi UV. Rambut khusus seperti bulu mata dan alis juga memiliki peran penting dalam psikologi manusia, memainkan peran dalam identitas dan evaluasi diri seseorang (Breehl & Caban, 2023). Rambut yang terbentuk sempurna terdiri dari umbi rambut, folikel rambut, dan batang rambut dan berasal dari placode ektodermal (area sel epidermis yang menebal) yang juga membentuk gigi dan kelenjar susu.

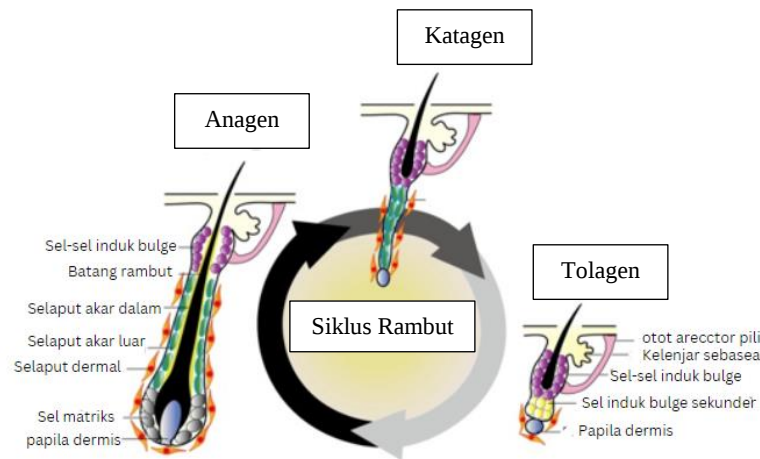
2.1.3 Anatomi rambut



Gambar 2.1 Struktur Rambut (Morganti *et al.*, 2021)

Rambut terdiri dari dua bagian utama yaitu folikel rambut dan batang rambut. Setiap helai rambut terdiri dari batang rambut yang terlihat di atas kulit dan akar rambut yang berada di dalam kulit dan menyebar ke lapisan kulit yang lebih dalam. Akar rambut dikelilingi oleh folikel rambut, yang terhubung ke kelenjar sebaceous dan melekat pada otot kecil (*arrector pili*) yang dapat membuat rambut berdiri. Banyak saraf juga berakhir di folikel rambut, merasakan pergerakan rambut dan hembusan angin. Pada pangkal rambut, akar rambut melebar hingga membentuk umbi rambut bulat. Di bagian bawah umbi rambut terdapat papila rambut yang memasok darah ke akar rambut. Sel-sel rambut baru terus-menerus dibuat di umbi rambut, dekat papilla.

2.1.4 Siklus pertumbuhan rambut



Gambar 2.2 Siklus Pertumbuhan Rambut (Chen *et al.*, 2020)

Rambut terbentuk melalui pembelahan dan diferensiasi sel induk yang cepat, membentuk keratinosit yang bermigrasi, mendatar, dan mati, membentuk sel-sel keratin. Produk akhir rambut yang terlihat di permukaan kulit terdiri sepenuhnya dari keratin. Pertumbuhan folikel rambut bersifat siklus, dengan tahapan pertumbuhan cepat dan pemanjangan batang rambut bergantian dengan periode tenang dan regresi yang didorong oleh sinyal apoptosis. Siklus ini terdiri dari tiga fase yaitu *anagen* (pertumbuhan), *katagen* (transisi), dan *telogen* (istirahat).

Pertumbuhan anagen adalah fase aktif di mana folikel rambut berbentuk seperti bawang dan bekerja menghasilkan serat rambut. Fase *anagen* selanjutnya dapat dipecah menjadi fase proanagen dan metanagen. Proanagen melihat folikel memperbanyak sel-sel progenitor rambut dan memulai proses diferensiasi. Batang rambut baru muncul di permukaan kulit untuk menandai fase metanagen. Fase anagen secara keseluruhan dapat berlangsung selama beberapa tahun.

Fase katagen dimulai dengan berakhirnya fase anagen dan ditandai dengan transisi ke keadaan tenang. Selama fase ini, yang dapat berlangsung selama beberapa minggu, folikel rambut mengalami regresi yang dipicu oleh apoptosis dan kehilangan sekitar seperenam dari diameter standarnya. Pembentukan rambut gada, yang merupakan indikator prognosis penting dalam menilai patologi rambut, juga

terjadi pada saat ini. Jika banyak rambut membentuk rambut gada sekaligus dan kemudian rontok, hal ini dapat menimbulkan kesan penipisan. Beberapa kondisi yang mungkin terjadi termasuk hipotiroidisme, hipertiroidisme, stres, kekurangan vitamin, dan pasca melahirkan.

Berikutnya adalah fase telogen atau fase istirahat dari siklus rambut, dimana folikel rambut dalam keadaan dorman dan pertumbuhan batang rambut tidak terjadi. Sekitar 10 hingga 15% dari seluruh rambut di tubuh berada dalam fase istirahat ini pada waktu tertentu dan dapat tetap dalam kondisi ini untuk jangka waktu yang bervariasi, tergantung pada lokasi rambut - dari beberapa minggu untuk bulu mata hingga hampir satu minggu. tahun untuk rambut kulit kepala. Mekanisme pasti yang mengontrol perjalanan dari satu fase ke fase berikutnya belum diketahui sepenuhnya. Teori aktivasi tonjolan menyatakan bahwa faktor pertumbuhan yang diproduksi di *papila dermal* menstimulasi sel induk tonjolan untuk berkembang biak dan memodulasi transisi fase pertumbuhan. Karena sel-sel ini adalah sel-sel yang memperkuat sementara, mereka hanya dapat melalui mitosis dalam jumlah terbatas, sehingga mengatur durasi anagen dan permulaan fase katagen (Hoover *et al.*, 2024).

2.1.5 Faktor yang mempengaruhi rambut

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi rambut diantaranya:

1. Peradangan

Peradangan mendorong transisi anagen ke telogen dan telah dikaitkan dengan perkembangan *Alopecia* (Saceda-Corrado *et al.*, 2020). Peradangan diduga memediasi berbagai sub tipe kerontokan rambut, termasuk kerontokan rambut akibat stres, *Alopecia Areata* (AA), dan pola kerontokan rambut pada pria dan wanita, yang juga dikenal sebagai *Androgenetic Alopecia* (AGA). Masing-masing sub tipe Alopecia ini berhubungan dengan penurunan rasio *anagen* terhadap telogen. Selain itu, kelainan inflamasi sistemik kronis dapat menyebabkan *Telogen Effluvium* (TE), yang ditandai dengan perkembangan prematur dari *anagen* menjadi *telogen* (Asghar *et al.*, 2020).

2. Hormon

Berbagai hormon telah terbukti mempengaruhi siklus rambut dan memediasi pertumbuhan rambut, termasuk hormon tiroid dan *dihidrotestosteron* (DHT)

a. Hormon tiroid

Hipo dan hipertiroidisme dapat menyebabkan kerontokan rambut yang menyebar dan reversibel dan dapat mendorong transisi dini dari anagen ke telogen, yang berpotensi mengakibatkan *telogen effluvium*. Faktanya, kerontokan rambut yang menyebar mungkin merupakan satu-satunya tanda disfungsi tiroid. Sebuah penelitian pada tahun 2015 menemukan bahwa tikus dengan kekurangan reseptor hormon tiroid mengalami peningkatan sel penahan label pada tonjolan tersebut, ceruk sel induk folikel rambut, yang mengakibatkan berkurangnya aktivasi sel induk dan akumulasi pada tonjolan tersebut. Penulis menyimpulkan bahwa sinyal hormon tiroid diperlukan untuk mobilisasi sel induk yang tepat dari tonjolan rambut, dan sinyal sel induk yang tidak tepat dapat memediasi kerontokan rambut yang berhubungan dengan kekurangan hormon tiroid. Selain itu, stimulasi hormon tiroid yang berkepanjangan telah terbukti mendorong diferensiasi sel progenitor dan selanjutnya penipisan sel induk. Dengan demikian, kadar hormon tiroid yang kekurangan dan berlebihan dapat berkontribusi pada transisi anagen ke telogen dan kerontokan rambut. Hormon perangsang tiroid (TSH) dan kadar tiroksin harus diperoleh sebagai bagian dari pemeriksaan standar untuk Alopecia tanpa jaringan parut.

b. Dihidrotestosteron (DHT)

Dihydrotestosterone (DHT) adalah hormon steroid androgenik yang diproduksi melalui aksi *5-alpha-reductase* tipe 2, yang mengubah testosteron menjadi DHT pada jaringan target. Meskipun androgen meningkatkan ukuran folikel rambut di lokasi yang bergantung pada androgen, androgen dapat mengakibatkan miniaturisasi folikel kulit kepala di kemudian hari dan berkontribusi terhadap *Androgenetic Alopecia* (AGA). DHT adalah androgen murni, karena tidak dapat diubah menjadi estrogen. Selain perkembangan seksual laki-laki, DHT menyebabkan pola kerontokan rambut laki-laki dan terlibat dalam patofisiologi *Androgenetic Alopecia* (AGA). Setelah berikatan dengan reseptor androgen di

folikel rambut, DHT mendorong pemendekan fase anagen dan pemanjangan fase telogen sehingga meningkatkan *apoptosis* sel-sel rambut dan menyebabkan kerontokan rambut. Pria dengan *Androgenetic Alopecia* (AGA) mungkin secara genetik cenderung memiliki tingkat *5-alpha-reduktase* dan aktivitas reseptor androgen folikel rambut yang lebih tinggi (Fu *et al.*, 2021).

Selain itu, mereka yang kekurangan enzim *5-alpha-reduktase* cenderung tidak mengembangkan *Androgenetic Alopecia* (AGA). Peran DHT dalam mendorong transisi ke *telogen* dan patofisiologi *Androgenetic Alopecia* (AGA) membenarkan penggunaan inhibitor *5-alpha-reduktase* oral, seperti finasteride, dalam pengelolaan rambut rontok. Dua uji coba selama satu tahun yang melibatkan 1.553 pria dengan pola kerontokan rambut pria menemukan 99% subjek menunjukkan penurunan perkembangan atau pembalikan kerontokan rambut dengan finasteride oral. Selain itu, penulis mengamati peningkatan jumlah rambut yang signifikan secara klinis dengan pengobatan finasteride oral dibandingkan dengan plasebo ($p < 0,001$). Namun, karena DHT adalah androgen, pengobatan dengan inhibitor *5-alpha-reductase* dan penurunan kadar DHT memiliki efek samping yang jarang terjadi yaitu disfungsi seksual dan penurunan libido (Kinter *et al.*, 2023).

3. Stres

Stres sering kali menjadi pemicu dan akibat dari kerontokan rambut dikarenakan stress dapat mendorong transisi *anagen* ke *telogen* dan terkait erat dengan *telogen effluvium*, yang mengakibatkan pemanjangan *telogen* (Hughes *et al.*, 2023). Selain itu, *kortisol* yang merupakan hormon stres utama, telah terbukti mempengaruhi regulasi siklus siklus rambut dan sintesis proteoglikan (Thom *et al.*, 2016). Peningkatan kadar *kortisol* yang tinggi telah terbukti menunjukkan efek merusak pada proteoglikan di folikel rambut, dengan berkurangnya sintesis dan peningkatan kerusakan. Dengan demikian, penghambatan *kortisol* dapat meningkatkan pertumbuhan *anagen* dan rambut melalui peningkatan konsentrasi *proteoglikan*.

4. Kurang gizi

Nutrisi yang tepat sangat penting untuk keseimbangan anagen dan telogen, dan kekurangan kalori atau nutrisi dapat berdampak negatif pada struktur, pertumbuhan, dan pigmentasi rambut (Almohanna *et al.*, 2019). Selain itu, *Telogen Effluvium* (TE) dapat terjadi setelah penurunan berat badan yang cepat atau berkurangnya asupan protein, dan alopecia yang menyebar mungkin merupakan tanda defisiensi nutrisi. Penelitian telah menemukan hubungan antara kekurangan nutrisi dan berbagai jenis rambut rontok, termasuk *Telogen Effluvium* (TE) kronis, *Androgenetic Alopecia* (AGA), dan *Alopecia Areata* (AA) (Guo & Katta, 2017). Berbagai komponen nutrisi telah dievaluasi pengaruhnya terhadap struktur dan pertumbuhan rambut, termasuk berbagai vitamin dan mineral, selain asam lemak dan protein. Masih terdapat ketidakpastian mengenai manfaat suplementasi nutrisi untuk rambut rontok, terutama di kalangan individu yang tidak mengalami defisiensi, dan suplementasi beberapa nutrisi yang berlebihan dapat meningkatkan toksisitas dan bahkan berkontribusi terhadap kerontokan rambut.

5. Obat penghambat pembelahan sel

Demikian pula, obat-obatan yang secara langsung menghambat pembelahan sel, seperti berbagai kemoterapi, juga dapat memiliki efek serupa pada siklus sel. Obat kemoterapi, seperti *paclitaxel*, *docetaxel*, *vinblastine*, dan *vincristine* berfungsi menghambat mitosis sehingga mengurangi kapasitas pembelahan sel kanker yang berkembang pesat. Namun, karena kurangnya selektivitas terhadap sel kanker, obat tersebut dapat berdampak pada sel yang membelah dengan cepat di seluruh tubuh, termasuk sel *papila dermal* dan sel epitel folikel rambut, selain matriks keratinosit. Tidak mengherankan, fase *anagen* yang sangat berproliferasi paling sensitif terhadap racun dan obat-obatan, berbeda dengan fase katagen dan telogen yang tidak aktif secara mitosis. Selain itu, selain secara langsung mempengaruhi proliferasi sel selama fase *anagen*, kemoterapi dapat mempercepat transisi ke *telogen* (Rossi *et al.*, 2017).

Setelah penghentian obat, pertumbuhan kembali rambut dapat terjadi, meskipun kadang-kadang dengan warna atau tekstur yang berbeda (West, 2017). Meskipun bersifat reversibel, *Alopecia* akibat pengobatan penghambat

pembelahan sel merupakan efek samping yang penting dan menyusahkan secara emosional bagi pasien kanker, hampir separuh pasien wanita menganggap rambut rontok sebagai aspek kemoterapi yang paling traumatis, dan ketakutan akan rambut rontok menyebabkan penurunan kemoterapi sebesar 8%.

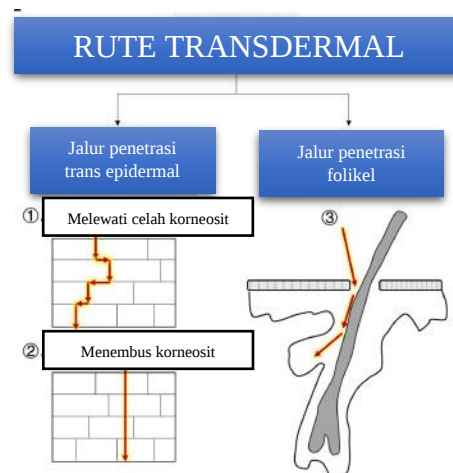
2.1.6 Rambut sebagai tempat penghantaran obat

Folikel rambut tidak hanya merupakan jalur penetrasi penting dalam penyerapan perkutan tetapi juga telah diketahui menjadi target kelainan terkait folikel rambut, seperti *Androgenetic Alopecia* (AGA). Sistem penghantaran obat yang menargetkan folikel rambut memungkinkan pelepasan obat terkontrol dan meningkatkan kemanjuran terapeutik dengan efek samping minimal, sehingga memberikan metode yang menjanjikan untuk pengelolaan disfungsi terkait folikel rambut. Di bawah permukaan kulit, folikel rambut yang terletak jauh di dalam dermis menawarkan area permukaan yang luas untuk calon penyerapan obat atau zat. Folikel rambut berfungsi sebagai reservoir dan portal untuk zat yang diaplikasikan secara kulit (Elmahdy *et al.*, 2021). Selama beberapa tahun terakhir, pemberian obat yang menargetkan folikel rambut telah menjadi strategi yang sangat menarik untuk mengobati gangguan terkait folikel rambut, termasuk penyakit terkait androgen, rambut rontok (Yang *et al.*, 2021). Pentingnya sistem penghantaran folikel tercermin dalam meningkatkan efisiensi pengobatan topikal penyakit tersebut dan mengurangi efek samping sistemik.

2.1.7 Rute administrasi obat melalui rambut

Folikel rambut tidak hanya merupakan jalur penetrasi penting dalam penyerapan perkutan tetapi juga telah diketahui menjadi target kelainan terkait folikel rambut, seperti *Androgenetic Alopecia* (AGA). pemberian obat yang menargetkan folikel rambut menjadi elemen penting dari berbagai terapi. *Androgenetic Alopecia* (AGA), sebagai bentuk umum dari Alopecia, adalah penyakit kronis multifaktorial dan berkaitan dengan usia dan sangat mempengaruhi psikologi pasien serta kualitas hidup (Yap *et al.*, 2018). Hampir 80% dan 50% pria dan wanita Kaukasia dilaporkan mengalami AGA pada tingkat tertentu pada usia 70 tahun (Yuan *et al.*, 2020). Perawatan medis konvensional terdiri dari formulasi *minoxidil* topikal dan *finasteride* oral untuk merangsang pertumbuhan kembali

rambut. Namun, rejimen pengobatan yang ada untuk *Androgenetic Alopecia* (AGA) tidak mampu memberikan obat secara langsung ke folikel rambut secara memadai, sehingga mengakibatkan munculnya efek samping sistemik (Gentile & Garcovich, 2019) dan kurangnya kemanjuran (Randolph & Tosti, 2021). Sistem penghantaran obat yang menargetkan folikel rambut memungkinkan pelepasan obat terkontrol dan meningkatkan kemanjuran terapeutik dengan efek samping minimal, sehingga memberikan metode yang menjanjikan untuk pengelolaan disfungsi terkait folikel rambut. Penetrasi melalui jalur folikel rambut merupakan proses kompleks yang dihasilkan dari struktur folikel rambut yang kompleks, dan mekanisme pastinya belum dipahami dengan jelas (Patzelt & Lademann, 2020). Secara umum, transpor transepidermal berkurang setelah obat dienkapsulasi dalam pembawa partikulat karena partikel cenderung berpenetrasi dan mengendap di lubang folikel rambut (Vora *et al.*, 2017). Proses pengiriman folikel rambut dipengaruhi oleh banyak faktor yang melibatkan karakteristik fisikokimia molekul obat, seperti koefisien partisi minyak-air, ukuran molekul, berat molekul dll dan pembawa, seperti ukuran partikel, lipofilisitas, muatan permukaan, dst (Pelikh *et al.*, 2021).



Gambar 2.3 Mekanisme penetrasi folikel (Gu *et al.*, 2022)

Jalur penetrasi obat transdermal: (1) Jalur penetrasi transepidermal di sekitar korneosit; (2) Jalur penetrasi trans-epidermal melintasi korneosit; (3) Jalur

penetrasi folikel. Partikel cenderung menembus dan mengendap di lubang folikel rambut.

Penelitian sebelumnya telah menggarisbawahi pengaruh kuat “ukuran partikel” pada kedalaman dan luas sistem pengiriman folikel (Radtke *et al.*, 2017). Dengan demikian, pembawa dengan ukuran yang tepat memainkan peran penting dalam penetrasi berbagai lapisan kulit dan lokasi target di dalam folikel rambut. Selain itu, sel keratin dapat berfungsi sebagai sistem pemompaan, dan dapat mengirimkan pembawa secara mekanis ke dalam folikel rambut bersamaan dengan pergerakan rambut. Pergerakan rambut mempotensiasi penetrasi folikel nanopartikel dengan diameter rata-rata antara ketebalan sel keratin dan diameter folikel rambut. Ukuran partikel yang optimal ditemukan berada pada kisaran 400 - 700 nm untuk menembus jauh ke dalam folikel rambut. Sebaliknya, partikel yang lebih kecil umumnya mencapai lapisan kulit yang lebih dalam, dan partikel yang lebih besar terutama tertinggal di permukaan kulit.

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa nanopartikel yang lebih kecil (20 nm) memiliki akumulasi lebih cepat di folikel rambut selama proses yang bergantung pada waktu, sedangkan nanopartikel yang lebih kecil ini pada akhirnya lebih mungkin mencapai lapisan bawah kulit. Singkatnya, zat yang lebih kecil menunjukkan kecenderungan untuk menembus kulit melalui jalur transfolikuler ke dalam jaringan hidup di sekitar folikel rambut, namun partikel dengan ukuran optimal cenderung terakumulasi di dalam folikel rambut. Sangat penting untuk melakukan desain yang disesuaikan dengan mengontrol ukuran partikel sesuai dengan persyaratan penempatan obat. Selain itu, melarutkan jarum mikro dapat menembus kulit dan melepaskan bahan terapeutik langsung ke lapisan dermal untuk memperkaya folikel rambut, sehingga menjadikannya pilihan potensial untuk menargetkan folikel rambut.

2.2 Alopesia

2.2.1 Definisi alopesia

Alopesia adalah istilah medis yang merujuk pada kebotakan atau kerontokan rambut. Kondisi ini terjadi ketika jumlah rambut yang rontok lebih banyak dari rambut yang tumbuh. Normalnya, rambut manusia dapat rontok sebanyak 50-100

helai per hari. Jika rambut yang rontok lebih dari 100 helai per hari, maka kemungkinan terjadi kerontokan. Alopesia bukanlah penyakit menular dan penyebab umumnya berhubungan dengan penyakit autoimun. Namun, ada juga Alopesia yang muncul berkaitan dengan faktor genetik, perubahan hormon, dan penggunaan obat-obatan tertentu.

2.2.2 Jenis-jenis alopesia

Alopesia dibagi menjadi dua kategori utama yaitu jaringan parut (*cicatricial*) dan non jaringan parut (*non-cicatricial*) (Monib *et al.*, 2019).

1. Alopesia jaringan parut (*cicatricial*)

Alopesia jaringan parut adalah kerontokan rambut yang disebabkan oleh rusaknya folikel rambut. Biasanya disebabkan oleh kelainan inflamasi atau autoimun. Selain itu, dapat disebabkan oleh cedera kulit, luka bakar, atau perawatan medis tertentu. Jaringan parut alopesia menyebabkan kerontokan rambut permanen karena rambut tidak dapat tumbuh kembali setelah folikel rusak. Alopesia jaringan parut dibagi menjadi tiga jenis utama yaitu tinea kapitis, alopesia musinosa, dan alopesia neoplastik (Ahmad and Patrick, 2020).

a. Tinea kapitis

Tinea kapitis merupakan infeksi jamur pada rambut kulit kepala. Tinea capitis juga dikenal sebagai infeksi kurap dan *herpes tonsurans* (Dei-Cas *et al.*, 2019). Tinea capitis disebabkan oleh spesies dermatofita yang mempunyai kemampuan menginfeksi keratin dan jaringan keratin termasuk rambut. Dermatofita seperti *Trichophyton*, *Microsporum* dan *Epidermophyton*. Beberapa organisme umum termasuk *Trichophyton Sudan*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosus*, *Trichophyton rubrum*, dan *Microsporum canis*. Penularan infeksi terjadi melalui kontak langsung dengan organisme dari:

- 1) Manusia (Organisme Antropofilik)
- 2) Hewan (Organisme Zoofilik)
- 3) Tanah (Organisme geofilik)
- 4) Secara tidak langsung melalui benda-benda: topi, sikat rambut, dan lain-lain.

Tinea capitis biasanya menyerang anak-anak. Oleh karena itu, penting untuk menanyakan rekan dan teman sekolah yang memiliki kondisi yang sama. Ini

mungkin memberikan petunjuk tentang cara penularan. Infeksi biasanya dimulai dengan papula merah yang ukurannya akan bertambah seiring berjalannya waktu. Saat infeksi menyebar, infeksi mungkin mengenai seluruh kulit kepala. Kulit di area kulit kepala yang terinfeksi mungkin normal di dekat bagian tengah bercak bulat, namun mungkin akan tampak teriritasi, merah, atau meradang di dekat tepinya. Gejala tinea capitis meliputi kemerahan, gatal, pembentukan sisik, dan alopesia (Garcês *et al.*, 2018).

Gejala infeksi kurap pada kulit kepala sangat berbeda tergantung pada organisme penyebabnya. Umumnya, infeksi ini terlihat seperti ketombe parah yang muncul di berbagai tempat di kulit kepala. Beberapa infeksi menyebabkan bercak rambut rontok. Jenis peradangan (*kerion*) berhubungan dengan keluarnya nanah dan dapat menyebabkan kerontokan rambut permanen (Chodkiewicz *et al.*, 2018).

b. Alopesia musinosa

Alopesia musinosa merupakan penyakit langka dengan etiologi yang tidak diketahui yang dapat menyerang pria dan wanita dari segala usia. Penyakit ini pertama kali dideskripsikan oleh Pinkus pada tahun 1957. Pada tahun 1959, penyakit ini diubah namanya menjadi musinosis folikular, karena alopesia tidak selalu dianggap sebagai ciri yang menonjol. Musinosis folikuler ditandai secara histologis oleh endapan mukopolisakarida (musin) di dalam epitel folikular dengan infiltrat sel campuran perivaskular dan interstisial superfisial dan dalam. Keratinosit folikel telah dianggap sebagai sumber musin. Kondisi umum lainnya yang berhubungan dengan madarosis adalah hipotiroidisme, penyakit Hansen, dan dermatitis atopik, yang tidak ditemukan pada pasien ini. Korelasi klinisopatologis ini mengarah pada diagnosis pada pasien. Pengobatan khusus untuk musinosis folikular idiopatik tidak disebutkan. Pilihan pengobatan yang tersedia saat ini adalah kortikosteroid topikal, intralesi dan sistemik, dapson, antimalaria, isotretinoin, indometasin, minosiklin, interferon, dan terapi fotodinamik. Oleh karena itu, pasien kami didiagnosis menderita musinosis folikular idiopatik dan diobati dengan steroid intralesi (Jacob *et al.*, 2020).

c. Alopesia neoplastik

Alopecia neoplastica (AN) adalah alopesia jaringan parut yang jarang terjadi, di mana sel-sel neoplastik menghancurkan lubang folikel dan menggantikan folikel dengan saluran fibrosa. AN sebagian besar menggambarkan alopesia sekunder akibat metastasis kulit ke kulit kepala akibat tumor ganas *visceral primer*, paling sering pada saluran pencernaan, payudara, ginjal, dan paru-paru. AN dibagi menjadi “AN primer” dan “AN sekunder” tergantung pada sumber neoplasma. AN primer yang lebih jarang dilaporkan disebabkan oleh infiltrasi dermal oleh neoplasma yang berasal dari kulit kepala. Neoplasma kulit kepala penyebab AN primer yang dilaporkan termasuk *angiosarcoma*, *hemangioendothelioma*, karsinoma *syringomatous*, penyakit *paget ektramammary ektopik*, dan *melanoma desmoplastik primer*. *Melanoma amelanotic* dilaporkan sebagai penyebab AN primer. AN primer yang berasal dari neoplasma ganas membawa risiko morbiditas dan mortalitas yang cukup besar, ditambah dengan seringnya kesalahan diagnosis sebagai *cicatricial alopecia* atau AA. Jika salah diagnosis, pasien mungkin tidak menerima pengobatan keganasan yang tepat selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun (Flanagan *et al.*, 2021).

2. Alopesia non jaringan parut (*non-cicatricial*)

Pada alopesia tanpa jaringan parut, rambut mungkin rontok atau menipis, namun folikel rambut tidak rusak. Jadi alopesia tanpa jaringan parut ini bersifat sementara sehingga ada kemungkinan rambut bisa tumbuh kembali. Penyebab alopesia non-jaringan parut antara lain respons autoimun, infeksi, ketidakseimbangan hormon, dan stres. Membiarkan rambut terkena panas atau bahan kimia keras, atau menata rambut dengan cara yang menarik rambut juga dapat menyebabkan alopesia tanpa jaringan parut. Kekurangan nutrisi serta obat-obatan tertentu dapat menyebabkan alopesia tanpa jaringan parut. Salah satu jenis alopesia tanpa jaringan parut yang paling umum adalah *Androgenetic Alopecia* (AGA).

Androgenetic Alopecia (AGA) adalah kelainan rambut umum yang ditandai dengan kerontokan rambut progresif, menyerang pria dan wanita dengan kecenderungan genetik terhadap dihidrotestosteron (DHT), suatu hormon yang

bertanggung jawab untuk mengurangi pertumbuhan folikel (Lopedota *et al.*, 2018). Insiden *Androgenetic Alopecia* (AGA) diketahui berkaitan dengan usia, menyerang 58% pria berusia sekitar 50 tahun, 73% pria dan 57% wanita berusia di atas 80 tahun (Hosking *et al.*, 2019). Pada pria kerontokan rambut paling mencolok terjadi di daerah *verteks* dan *frontotemporal*, berbeda dengan wanita di mana kerontokan rambut terjadi secara difus di antara garis rambut frontal dan puncak kepala tanpa mempengaruhi garis rambut frontal. Meskipun *Androgenetic Alopecia* (AGA) bukan penyakit yang mematikan akan tetapi penyakit ini sering kali dikaitkan dengan masalah psikologis dan sosial yang mengkhawatirkan.

2.2.3 Patofisiologi alopesia androgenetik

Papilla dermis yang berasal dari mesenkim memainkan peran penting dalam folikel rambut dan menentukan jenis rambut yang diproduksi. Hormon androgen dalam sirkulasi memasuki papilla dermis melalui pembuluh darah kapiler, dimetabolisme menjadi DHT oleh enzim *5 alfa-reduktase* tipe II, dan berikatan kuat dengan reseptor androgen yang banyak terdapat pada folikel rambut, terutama di area *frontal* dan *vertex*. Setelah androgen terikat dengan reseptornya, ekspresi gen berubah sehingga produksi faktor pertumbuhan atau protein matriks ekstraseluler terganggu. Adapun sel-sel yang tidak terpengaruh secara langsung oleh hormon androgen meliputi sel keratinosit, melanosit, dan pembuluh darah. Meskipun hormon androgen tidak langsung memengaruhi sel-sel ini, perubahan dalam ekspresi gen dan produksi faktor pertumbuhan atau protein matriks ekstraseluler dapat mengganggu fungsi sel-sel ini secara tidak langsung melalui jalur yang terpengaruh oleh reseptor androgen. Kerusakan-kerusakan ini mengakibatkan fase anagen menjadi lebih singkat dan fase telogen lebih panjang, sehingga terjadi miniaturisasi folikel rambut terminal yang seharusnya panjang, tebal, berpigmen menjadi kecil, tipis, dan kurang berpigmen. Selama proses miniaturisasi, kelenjar sebacea yang mempengaruhi androgen membesar sehingga kulit kepala menjadi berminyak serta pasokan darah ke folikel menurun (Perera and Sinclair, 2015)

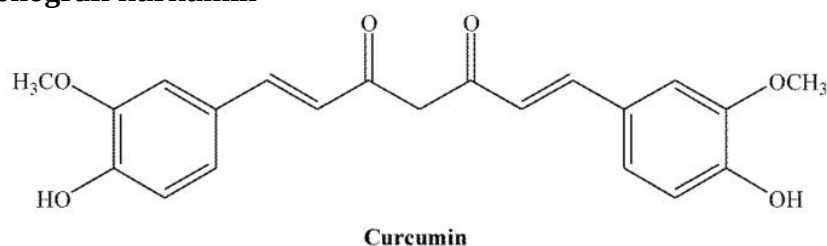
2.2.4 Terapi alopesia androgenetik

Mengenai pengobatan *Androgenetic Alopecia* (AGA), empat kelompok terapi penting dapat diidentifikasi seperti faktor pertumbuhan, inhibitor 5α -reduktase

(hormon yang bertanggung jawab untuk mengubah testosteron menjadi DHT) dan antagonis reseptor androgen (Santos *et al.*, 2015). Penanganan alopecia androgenetik pada pria meliputi penggunaan minoxidil topikal dan finasteride sebagai terapi lini pertama. Efek pengobatan biasanya terlihat setelah sekitar 4 bulan pengobatan, dan perlu dipertahankan tanpa batas waktu. Jika pengobatan dihentikan, rambut yang tumbuh kembali dapat rontok dalam beberapa bulan. Selain itu, dutasteride dapat menjadi alternatif bagi pasien yang tidak merespons terhadap finasterid. Pada wanita, penggunaan antiandrogen seperti *spironolactone* dan siproteron asetat dapat dipertimbangkan. Transplantasi rambut juga merupakan opsi, namun pasien perlu memiliki sumber donor yang mencukupi yaitu lebih dari 40 unit folikel/cm² untuk menutupi area kebotakan (Mysore *et al.*, 2019).

2.3 Kurkumin

2.3.1 Monografi kurkumin



Gambar 2.4 Stuktur kurkumin (Urošević *et al.*, 2022)

Nama IUPAC : (1E-6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione

Nama lain : *Diferuloylmethane*

Rumus molekul : C₂₁H₂₀O₆

Pemerian : Kristal kuning *orange*

Berat molekul : 368,4 g/mol

Kelarutan : sangat sukar larut air

Titik lebur : 179–182°C

pKa : 1,2–6

LogP : 3,29

Kurkumin yang berasal dari *Curcuma longa* L. telah digunakan sebagai tanaman obat di berbagai bidang (Akaberi *et al.*, 2021). Rimpang kunyit

mengandung dua kelas utama metabolit sekunder yang aktif secara farmakologis: kurkuminoid dan minyak atsiri (Guimarães *et al.*, 2020). Kurkuminoid (kurkumin, demethoxycurcumin dan bis-demethoxycurcumin) paling bertanggung jawab atas aktivitas biologis kunyit (Pawar *et al.*, 2018). Kurkumin (*1,7-bis-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-hepta-1,6-diena-3,5-dione*) atau *diferuloylmethane* adalah molekul lipofilik dengan berat molekul rendah yang dapat melewati membran sel dengan mudah. Berdasarkan strukturnya, termasuk dalam kelompok polifenol (Hartogh *et al.*, 2019). Berdasarkan sifat fisikokimianya kurkumin merupakan senyawa lipofilik, tidak larut dalam air, larutan asam, dan netral, dan larut dalam etanol, dimetilsulfoksida, dan aseton. Kurkumin dapat diekstraksi dari rimpang kunyit dengan menggunakan pelarut organik. Rumus molekul kurkumin adalah $C_{21}H_{20}O_6$, dan berat molekul 368,38 g/mol. Titik leleh kurkumin adalah 183 °C. Kurkumin merupakan senyawa tautomer karena adanya β -diketon pada struktur molekulnya dan menunjukkan tautomerisme diketo/keto-enol. Kurkumin tidak stabil dalam bentuk larutan, memiliki warna kuning pekat, yang berubah menjadi merah tua dalam larutan basa (Liu *et al.*, 2018).

2.3.2 Aktivitas farmakologi kurkumin

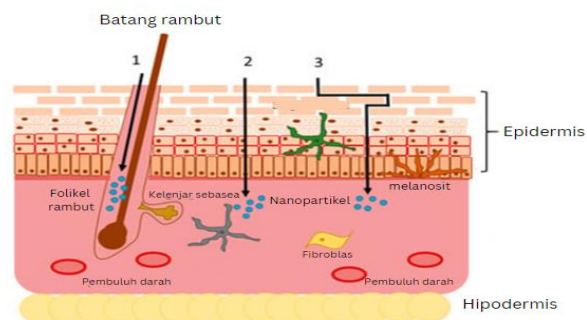
Penelitian telah menunjukkan bahwa kurkumin menunjukkan antiinflamasi, hipoglikemik, antioksidan, antimikroba, antivirus, antikanker, pelindung saraf, dan banyak efek lainnya. Namun, kendala utama terhadap manifestasi efektif aktivitas farmakologi kurkumin adalah kelarutan dalam air yang buruk dan bioavailabilitas yang rendah. Faktor utama yang berkontribusi terhadap rendahnya bioavailabilitas kurkumin dalam plasma darah dan jaringan adalah penyerapannya yang buruk, metabolisme yang cepat, dan eliminasi sistemik yang cepat (Urošević *et al.*, 2022)

Analogi kurkumin telah dilaporkan memberikan efek antiandrogenik dengan menghambat aktivasi reseptor androgen dan steroid 5-*alpha* reduktase (Srivilai *et al.*, 2017). Selain itu, kurkumin dapat ditoleransi dengan baik bila ditambah dengan asupan harian maksimum 3 mg kg⁻¹ atau 12 g per hari, menjadikannya obat biosafe dengan potensi tinggi. Kendala utama terhadap manifestasi efektif aktivitas farmakologi kurkumin adalah kelarutan dalam air yang buruk dan bioavailabilitas yang rendah. Faktor utama yang berkontribusi terhadap rendahnya bioavailabilitas

kurkumin dalam plasma darah dan jaringan adalah penyerapannya yang buruk, metabolisme yang cepat, dan eliminasi sistemik yang cepat (Ma *et al.*, 2019). Kurkumin sebagian besar bersifat lipofilik (koefisien partisi= 3,29) dan cukup sensitif terhadap panas, cahaya dan kondisi pH fisiologis, atau keberadaan logam ion. Oleh karena itu, sebagai konsekuensi dari kelarutannya yang buruk dalam air dan tingginya tingkat degradasi selama penyimpanan, penggunaan kurkumin menjadi sangat terbatas. Selain ketidakstabilan fisikokimia, kurkumin mempunyai bioavailabilitas yang sangat rendah sehingga diperlukan sistem penghantaran obat topikal yang stabil yang dapat menghantarkan kurkumin langsung ke dermis untuk memaksimalkan efek biologisnya.

2.4 Teknologi Nanopartikel

Teknologi nanopartikel adalah sistem penghantaran obat terbaru yang mengubah suatu partikel menjadi skala nanometer dengan ukuran 10-1000 nm. Mengubah senyawa menjadi ukuran nano membuat ukuran partikel besar menjadi lebih kecil, sehingga memiliki nilai perbandingan yang lebih tinggi antar permukaan luas dan volume bila dibandingkan dengan partikel serupa di ukuran yang lebih besar (Jafar *et al.*, 2022). Sistem ini menawarkan keunggulan dibandingkan formulasi konvensional, seperti peningkatan kepatuhan pasien, pelepasan obat yang terkontrol dan pengurangan efek samping sistemik. Selain itu, sistem nano dapat mengurangi iritasi yang terkait dengan formulasi tradisional dan memanfaatkan bahan biokompatibel. Nanoteknologi sangat bermanfaat untuk mengobati kelainan folikel rambut karena sistem ini secara alami terakumulasi dalam cetakan folikel, meningkatkan konsentrasi obat lokal dan mengurangi efek samping sistemik. Potensi sistem nano dalam mengobati alopesia androgenetik telah dibuktikan melalui beberapa penelitian. Diketahui bahwa penggunaan nanopartikel berbasis lipid pada minoksidil meningkatkan kemanjuran pengobatan dan meminimalkan efek samping (A. C. Santos *et al.*, 2020).



Gambar 2.5 Jalur penetrasi kulit nanopartikel (Palmer & DeLouise, 2016)

Nanopartikel yang diaplikasikan secara topikal dapat menembus kulit melalui salah satu dari tiga cara berbeda: (1) melalui jalur pelengkap, (2) melalui jalur intraseluler atau (3) melalui jalur antar sel. Rute pelengkap melibatkan nanopartikel memasuki folikel rambut, kelenjar keringat, atau alur kulit untuk penetrasi ke dermis atau retensi untuk meningkatkan pelepasan obat. Rute intraseluler melibatkan jalur langsung melalui membran sel beberapa lapisan epidermis. Rute antar sel melibatkan jalur yang lebih berliku antara sel-sel epidermis. Jalur yang diambil kemungkinan besar bergantung pada ukuran nanopartikel, muatan, morfologi, dan material.

2.4.1 Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

Nanopartikel lipid padat (SLN) adalah generasi pertama nanocarrier berbasis lipid yang diformulasikan dari lipid, yang berbentuk padat pada suhu tubuh dan distabilkan oleh pengemulsi. SLN memiliki ukuran submikron (kurang dari 1000 nm) (Doktorovová *et al.*, 2016). Mereka memiliki banyak keuntungan seperti perlindungan obat terhadap situasi lingkungan yang keras, kemudahan produksi skala besar menggunakan teknik homogenisasi tekanan tinggi, biokompatibilitas, dan biodegradabilitas.

SLN juga mempunyai beberapa kelemahan karena struktur kristalnya yang sempurna, mereka mempunyai efisiensi pemuatan obat yang rendah dan kemungkinan pengusiran obat karena proses kristalisasi selama kondisi penyimpanan. Kelemahan lainnya adalah pelepasan semburan awal yang biasanya terjadi pada formulasi ini. Dalam SLN, molekul obat berorientasi antara rantai asam lemak atau gliserida dan selama periode penyimpanan dan perubahan polimorfik

dalam struktur lipid padat terdapat kecenderungan untuk mengeluarkan obat yang sebelumnya terlarut dalam SLN. **Gambar 2.6** mengilustrasikan tempat sebenarnya dari orientasi obat dalam SLN dan pembawa lipid berstruktur nano (NLC) secara skematis.

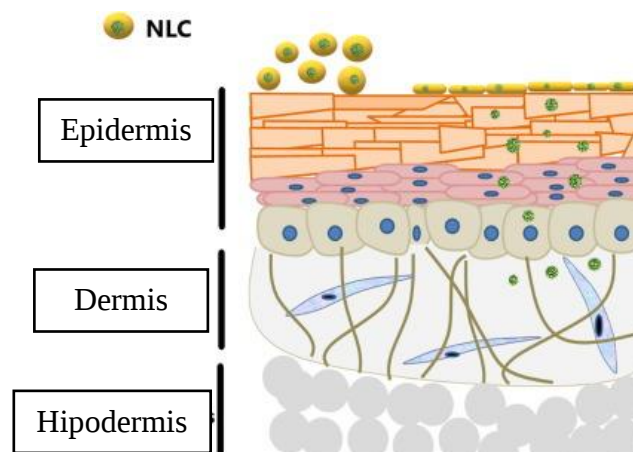


Gambar 2.6 SLN dan NLC dalam matriks lipid (Ghemsyah *et al.*, 2018)

2.4.2 Nanostructured Lipid Carriers (NLC)

NLC adalah generasi kedua dari nanocarrier berbasis lipid yang terbentuk dari campuran lipid padat dan cair dan memiliki matriks tidak terstruktur karena perbedaan bagian konstituen NLC. NLC memiliki kapasitas pemuatan obat yang lebih tinggi karena struktur kristal yang tidak sempurna dan dapat menghindari pengusiran obat dengan menghindari kristalisasi lipid selama periode pembuatan dan penyimpanan. Karena adanya lipid cair dalam formulasi NLC, pengusiran obat yang dimuat setelah formulasi dan selama periode penyimpanan dapat diminimalkan. NLC juga dapat meningkatkan kelarutan obat dalam matriks lipid dan dapat menunjukkan profil pelepasan yang lebih terkendali dibandingkan dengan SLN.

Meskipun NLC bersifat padat bahkan pada suhu tubuh tetapi NLC mempunyai titik leleh yang lebih rendah dibandingkan SLN dan karena sifatnya yang tidak terstruktur dan ketidaksempurnaan dalam perilaku kristalinnya, memberikan lebih banyak ruang untuk pembubaran obat dan muatan di bagian cair NLC. Dalam hal ini, kapasitas pemuatan di NLC lebih besar daripada SLN. Penelitian sebelumnya juga mengkonfirmasi kerentanan NLC yang lebih kecil dibandingkan SLN terhadap gelasi selama masa persiapan dan penyimpanan, yang merupakan keuntungan lain dari NLC, NLC dapat memfasilitasi pemisahan nanopartikel dari media lainnya dan sediaan bentuk sediaan untuk pemberian parenteral (Beloqui *et al.*, 2016).



Gambar 2.7 Penetrasi NLC melalui SC (Elmowafy & Al-Sanea, 2021)

1. Jenis-jenis NLC

Berdasarkan variasi komposisi campuran lipid dan minyak serta berbagai metode pembuatannya, NLC dapat dikategorikan menjadi tiga jenis:

a. Tipe yang tidak sempurna

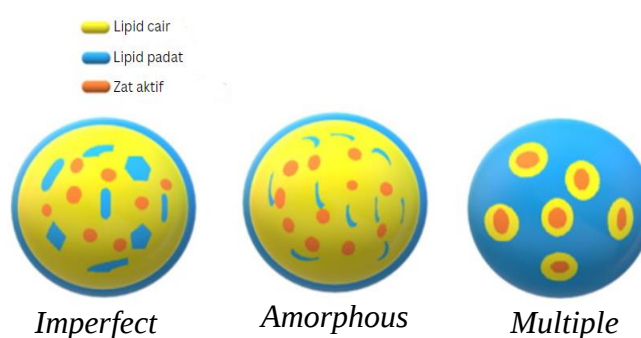
Pada tipe ini, ketidaksempurnaan matriks lipid diperoleh dengan menggunakan lipid yang berbeda. Pencampuran lipid tersebut menciptakan gangguan kisi kristal dan kristalisasi diubah. Akibatnya, matriks lipid dapat menampung lebih banyak jumlah obat dan kecil kemungkinannya untuk dikeluarkan selama penyimpanan dibandingkan jika menggunakan lipid tunggal. NLC jenis ini menggunakan jumlah lipid cair yang lebih sedikit dibandingkan dengan lipid padat. Lipid padat dan lipid cair dicampur dan dicampur untuk membentuk nanoemulsi yang menghasilkan partikel lipid saat didinginkan ke suhu ruangan (Garg *et al.*, 2022).

b. Tipe amorf

Pada tipe ini, matriks amorf padat tanpa struktur menyebabkan muatan obat yang tinggi karena matriks lipid akan mengkristal dalam keadaan amorf yang kurang teratur. Lipid khusus yang digunakan seperti *hidroksioktakosanol*, *hidroksi stearat*, *isopropil miristat* dan *dibutil adipat* digunakan untuk membuat NLC tipe ini, dikarenakan lipid-lipid ini tidak mengalami kristalisasi selama homogenisasi dan pendinginan nanoemulsi (Garg *et al.*, 2022).

c. Berbagai jenis minyak dalam lemak padat dalam air (O/F/W).

Pada jenis ini, konsentrasi minyak yang tinggi digunakan dibandingkan dengan lipid padat. Akibat dari konsentrasi minyak yang tinggi selama formulasi, terjadi celah kelarutan antara dua lipid (lipid padat dan minyak). Ketika lipid-lipid ini didinginkan, terjadi pemisahan fasa karena presipitasi kompartemen nano minyak kecil yang dikelilingi oleh matriks lipid padat. NLC tipe ini membantu dalam pelepasan terkontrol obat dari matriks (Garg *et al.*, 2022)..



Gambar 2.8 Jenis-jenis NLC (Palmer & DeLouise, 2016)

2.5 Formulasi Umum NLC

NLC terdiri dari fase lipid, fase air dan surfaktan. Namun, pemilihan komponen dan rasionya dapat mempengaruhi perilaku akhir formulasi yang dikembangkan.

2.5.1 Lipid padat/cair

Komponen utama pembawa lipid berstruktur nano yang mengatur kapasitas pemuatan obat, memperpanjang kerja dan stabilitas formulasi adalah lipid. Lipid padat seperti asam lemak, trigliserida, digliserida, monogliserida, steroid dan lilin telah digunakan untuk memformulasi NLC. Status lipid yang dapat diterima secara fisiologis, dapat terbiodegradasi, tidak beracun, dan umumnya diakui aman (GRAS) lebih disukai untuk pembuatan nanopartikel lipid (Shah *et al.*, 2015)

Pemilihan lipid yang sesuai sangat penting sebelum pemanfaatannya dalam pembuatan pembawa nanopartikel. Jenis dan struktur lipid mempengaruhi berbagai karakteristik nanocarrier. Secara praktis, kelarutan atau koefisien partisi bioaktif

dalam lipid telah disarankan sebagai kriteria terbaik untuk memilih lipid yang sesuai. Kelarutan molekul obat dalam lipid bersifat interpretatif karena mempengaruhi pemuatan obat dan efisiensi enkapsulasi (Noor *et al.*, 2017).

Derajat kristalisasi berbagai lipid yang digunakan juga mempengaruhi penjebaran dan pemuatan obat, ukuran dan muatan, serta kemanjuran. Karena viskositas fase terdispersi lebih tinggi, lipid leleh lebih tinggi sehingga dapat menyebabkan ukuran partikel rata-rata dispersi nano meningkat. Bentuk kristal lipid, hidrofilisitas lipid, variasi komposisi merupakan parameter tambahan terkait lipid yang dapat mempengaruhi kualitas NLC. Telah ditemukan bahwa peningkatan jumlah lipid sebesar 5-10% menyebabkan ukuran partikel lebih besar (Chauhan *et al.*, 2020).

2.5.2 Surfaktan

NLC dapat distabilkan dengan surfaktan tunggal atau kombinasi lebih dari satu surfaktan dengan kandungan berkisar antara 1,5% hingga 5% (b/v). Namun, jenis dan konsentrasi surfaktan memainkan peran penting dalam merancang NLC. NLC distabilkan oleh berbagai jenis surfaktan yang secara efisien teradsorpsi ke permukaan partikel sehingga mengurangi tegangan antar muka. Kebanyakan, campuran surfaktan (hidrofilik dan lipofilik) digunakan untuk pembuatan dibandingkan surfaktan tunggal, karena campuran tersebut meningkatkan stabilitas fisik dan sifat fungsional dari sistem yang dikembangkan (Elmowafy & Al-Sanea, 2021).

Jenis dan konsentrasi surfaktan mempengaruhi kualitas dan kemanjuran NLC. Telah ditemukan bahwa toksisitas, stabilitas fisik dan kristalinitas NLC sangat dipengaruhi oleh pilihan surfaktan (Karn-orachai *et al.*, 2014). Sistem surfaktan juga berdampak pada tingkat disolusi obat dan permeabilitas obat. Surfaktan dipilih berdasarkan rute pemberian, nilai keseimbangan hidrofilik-lipofilik (HLB), pengaruhnya terhadap ukuran partikel dan modifikasi lipid. Zat aktif permukaan (pengemulsi) teradsorpsi pada antarmuka dimana zat tersebut mengurangi ketegangan antara fase lipid dan air karena sifat amfipatiknya.

Selama formulasi NLC, kristalisasi partikel koloid terjadi bersamaan dengan pemadatan, namun luas permukaan partikel meningkat pesat selama kristalisasi

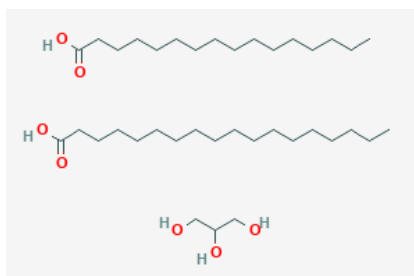
sehingga keseluruhan sistem menjadi tidak stabil. Oleh karena itu, surfaktan diperlukan untuk meningkatkan kualitas antarmuka nanopartikel untuk mencapai stabilitas. Memodifikasi komposisi sistem surfaktan dapat mengatur ketercampuran komponen kimia dalam NLC, dan karenanya stabilitasnya. HLB yang diperlukan memainkan peran penting saat memilih jenis dan jumlah surfaktan yang sesuai untuk formulasi NLC (Nitthikan *et al.*, 2018). HLB lipid dan matriks lipid ditentukan untuk menghitung jumlah pengemulsi yang akan ditambahkan dalam formulasi. Nilai HLB untuk lipid adalah nilai HLB pengemulsi yang diperlukan untuk emulsifikasi yang tepat, yaitu pengurangan tegangan antarmuka antara fase minyak dan air. Ini juga membantu mencapai sistem nano yang stabil dan ukuran partikel NLC yang kecil.

Dengan menentukan HLB, kombinasi pengemulsi yang tepat dengan konsentrasi paling rendah dapat digunakan untuk formulasi. HLB untuk lipid (padat dan cair) dan matriks lipid dihitung secara eksperimental dengan mendispersikan campuran surfaktan dengan nilai HLB berbeda. Campuran dimasukkan melalui homogenisasi tekanan tinggi dan dianalisis untuk ukuran partikel terkecil.

2.6 Formulasi NLC Kurkumin

NLC terdiri dari fase lipid, fase air dan surfaktan. Namun, pemilihan komponen dan rasionya dapat mempengaruhi perilaku akhir formulasi yang dikembangkan.

2.6.1 Lipid padat *Glyceryl Palmitostearat* (PRECIROL®ATO5)

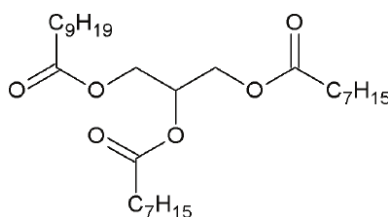


Gambar 2.9 Struktur *Glyceryl Palmitostearat* (Summary, 2024)

Glyceryl palmitostearat (PRECIROL® ATO 5) adalah campuran asam lemak mono-, di-, dan triasilgliserol dari palmitat (C16:0) dan stearat (C18:0). Dibandingkan dengan COMPRITOL® 888 ATO, bentuk lelehnya memiliki viskositas yang rendah sehingga menghasilkan pelepasan obat yang terkontrol seiring waktu. Dilaporkan bahwa PRECIROL® ATO5 telah membentuk dispersi NLC bermuatan yang stabil.

Lipid padat yang digunakan dalam beberapa penelitian dan terbukti menghasilkan NLC dengan ukuran partikel bervariasi dari 108 hingga 400 nm adalah PRECIROL® ATO 5. lipid padat menghasilkan NLC dengan ukuran partikel yang lebih besar dan ini dapat dikaitkan dengan struktur yang lebih kompleks jika dibandingkan dengan *glyceryl monostearat* dan asam stearate. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Garbuzenko *et al.*, 2017 penggunaan PRECIROL® menghasilkan ukuran partikel yang baik yaitu 157nm dengan PDI 0,582. Penelitian Han *et al.*, 2016 penggunaan PRECIROL® menghasilkan ukuran partikel 157nm dengan PDI 0.120 dan potensial zeta 15.9mV. Pada penelitian yang dilakukan oleh Pastor *et al.*, 2014 Penggunaan PRECIROL® menghasilkan ukuran partikel 255nm dengan PDI 0.339 dan potensial zeta -26,1mV dll. Selain itu penggunaan PRECIROL® juga dapat meningkatkan efisiensi penyerapan. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Bang *et al.*, 2019 efisiensi penyerapan yang diperoleh ketika menggunakan PRECIROL® mencapai nilai 99%. Penggunaan lipid padat menggunakan PRECIROL® dengan berbagai kombinasi lipid cair dan surfaktan menghasilkan rentang ukuran partikel 110-400 nm sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan lipid padat dapat mempengaruhi ukuran partikel dalam formulasi NLC.

2.6.2 Lipid cair *Capric triglyceride* (MYRITOL®)

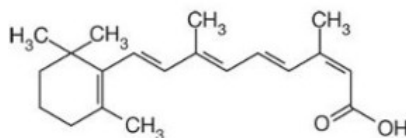


Gambar 2.10 Struktur *Capric triglyceride* (Jaworska *et al.*, 2014)

Capric triglyceride (MYRITOL®) sering digunakan dalam formula NLC karena sifat-sifatnya yang menguntungkan. Trigliserida kaprilat/kapri adalah pelarut yang meningkatkan penetrasi, tidak meninggalkan bekas lapisan berminyak terlihat pada kulit, dan tidak larut dalam air, larut dalam alkohol hangat dan bercampur dengan lemak & minyak. Ia memiliki polaritas yang sangat tinggi, yang dapat dilihat dari rendahnya ketegangan antarmuka dan dapat digunakan sebagai pelarut bahan aktif lipofilik dan filter UV. Trigliserida kaprilat/kaprik tidak berbau dengan stabilitas oksidatif yang sangat baik.

Capric triglyceride adalah ester dari gliserol dan asam lemak rantai menengah, seperti asam kaprilat dan asam kaprat. Sifat-sifat ini membuatnya cocok untuk digunakan dalam formula *nanostructured lipid carrier* (NLC) karena kemampuannya untuk meningkatkan kelarutan obat, meningkatkan stabilitas oksidatif, dan memperbaiki sifat aliran. Asam lemak rantai menengah juga diketahui memiliki kemampuan untuk meningkatkan permeabilitas membran sel, sehingga dapat meningkatkan penyerapan obat. Oleh karena itu, penggunaan *capric triglyceride* dalam NLC dapat meningkatkan efektivitas pengiriman obat. Sifat-sifat kimia dari asam lemak rantai menengah, seperti asam kaprilat dan asam kaprat, mendukung penggunaannya dalam formulasi farmasi untuk meningkatkan sifat fisikokimia dan penyerapan obat (de Vrese *et al.*, 2014).

2.6.3 PEG-40 Hydrogenated castor oil (CREMOPHOR® RH 40)



Gambar 2.11 Struktur *PEG-40 Hydrogenated castor oil* (Summary, 2020)

Cremophor® RH 40 adalah surfaktan nonionik sehingga tidak memberikan muatan permukaan tambahan (potensial zeta) pada partikel. Cremophor® RH 40 dalam formulasi sebagai penambah penetrasi yang dapat mengganggu struktur lipid yang teratur dari stratum korneum, sehingga mengakibatkan hilangnya kadar air

(Moghadam *et al.*, 2013). Selain itu penggunaan Cremophor® RH 40 dapat meningkatkan permeasi pada kulit. Dalam penelitian yang dilakukan oleh (Imran *et al.*, 2020) terkait pemilihan surfaktan yang akan digunakan didapatkan hasil bahwa Dispersi Cremophor RH 40 menunjukkan persentase transmitansi tertinggi yang mempunyai kemampuan emulsifikasi tertinggi (Iqbal *et al.*, 2018). Surfaktan yang dipilih juga harus non-iritasi, efektif dalam menstabilkan formulasi dalam konsentrasi rendah dan tidak beracun. Cremophor RH 40 cocok dengan semua kriteria tersebut dan oleh karena itu dipilih sebagai surfaktan.

2.7 Karakterisasi NLC

Karakterisasi NLC terdiri dari ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, efisiensi penyerapan dan morfologi.

2.7.1 Ukuran partikel

Ukuran partikel dan distribusinya merupakan karakteristik penting yang memiliki pengaruh pada stabilitas, kelarutan, laju pelepasan dan biologis kinerja NLC. Diameter NLC yang biasa berkisar antara 10 hingga 1000 nm (Jafar *et al.*, 2022). Metode yang digunakan dalam pengujian ukuran partikel menggunakan metode *Dynamic Light Scattering* (DLS). Dalam metode ini, sebuah sinar laser dikirim melalui dispersi nanopartikel dan cahaya yang tersebar dideteksi oleh fotomultiplier, yang ditempatkan pada sudut penyinaran 90 derajat sehingga nonlinieritas cahaya dapat dihindari dengan sudut penyinaran. Cahaya yang tersebar menyebabkan sinyal, yang diterima oleh fotomultiplier. Fotomultiplier mengubah variasi intensitas menjadi variasi tegangan dengan mengevaluasi sinyal dengan fungsi korelasi. Hal ini dapat terjadi karena partikel-partikel kecil berdifusi lebih cepat dan menyebabkan fluktuasi intensitas cahaya yang lebih cepat dibandingkan dengan partikel yang lebih besar (Aliofkhazraei, 2015).

Sejumlah faktor termasuk komposisi formulasi (sifat lipid dan obat yang ditambahkan, jenis surfaktan), proses pembuatan seperti pilihan proses, peralatan yang digunakan, pengolahan suhu, tekanan dan jumlah siklus selama homogenisasi, sterilisasi mempengaruhi ukuran partikel. Secara umum, surfaktan/lipid yang tinggi rasio menghasilkan partikel yang lebih kecil dan peningkatan ukuran partikel

diamati dengan konsentrasi surfaktan yang rendah. Konsentrasi obat yang lebih tinggi menyebabkan ukuran partikel yang lebih besar dibandingkan dengan konsentrasi rendah (Üner, 2016).

2.7.2 Potensial zeta

Potensial zeta merupakan parameter muatan antara partikel koloid. Parameter ini sangat penting karena nilai potensial zeta yang lebih besar akan mencegah terjadinya aglomerasi, sedangkan nilai potensial zeta yang lebih rendah akan memungkinkan partikel untuk saling tarik-menarik dan terjadi aglomerasi. Nilai potensial zeta dapat digunakan untuk memprediksi perilaku partikel dalam sistem koloid, di mana nilai yang tinggi menunjukkan adanya repulsif elektrostatis antara partikel yang dapat mencegah agregasi, sedangkan nilai yang rendah dapat mengindikasikan kemungkinan terjadinya agregasi partikel. Pengukuran potensial zeta umumnya dilakukan dengan menggunakan teknik *Dynamic Light Scattering* (DLS). Informasi yang diperoleh dari nilai potensial zeta dapat membantu dalam pemahaman interaksi partikel dalam sistem koloid dan pengembangan formulasi yang stabil. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta ± 20 memiliki stabilitas yang baik (Gupta & Trivedi, 2018).

2.7.3 Indeks polidispersitas

Indeks polidispersitas digunakan untuk menggambarkan derajat ketidakseragaman distribusi ukuran partikel juga dikenal sebagai indeks heterogenitas. Indeks polidispersitas menggambarkan tingkat keseragaman pada suatu sistem, dimana semakin kecil nilai indeks polidispersi maka distribusi partikel dalam suatu sistem monodispersi lebih seragam (Luo *et al.*, 2017). Sampel dengan nilai indeks polidispersitas mendekati 0 menunjukkan sampel monodispersi, sedangkan nilai indeks polidispersitas < 1 menunjukkan sampel polidispersi. Nilai PDI yang lebih besar dari 0,7 menunjukkan bahwa sampel mempunyai distribusi ukuran partikel yang sangat luas dan mungkin tidak cocok untuk dianalisis dengan teknik hamburan cahaya dinamis (DLS). PDI digunakan sebagai indikator stabilitas nanopartikel dan keseragaman pembentukan. Nilai PDI mencerminkan distribusi ukuran nanopartikel. sampel dengan rentang ukuran partikel yang lebih luas

memiliki nilai Pdl yang lebih tinggi, sedangkan sampel yang terdiri dari partikel berukuran merata memiliki nilai Pdl yang lebih rendah (Masarudin *et al.*, 2015).

2.7.4 Efisiensi penjerapan

Efisiensi penjerapan didefinisikan sebagai persentase obat yang terperangkap dalam matriks *nanocarrier* mengacu pada total masukan obat. Efisiensi enkapsulasi merupakan parameter penting yang digunakan untuk mengevaluasi penyiapan dan kualitas formulasi selama penyimpanan. Pengujian ini dilakukan dengan cara memasukan sampel nlc kurkumin kedalam vivaspin yang kemudian dimasukan kedalam sentrifugasi dengan kecepatan 13000 rpm selama 1 jam (Jafar *et al.*, 2022). Mekanisme sentrifugasi melibatkan penerapan gaya sentrifugal pada sampel yang ditempatkan dalam tabung sentrifugasi. Ketika tabung diputar dengan kecepatan tinggi, gaya sentrifugal yang dihasilkan menyebabkan partikel dalam sampel untuk bergerak menjauh dari sumbu rotasi. Hal ini menghasilkan pemisahan partikel berdasarkan massa jenisnya, di mana partikel yang lebih berat atau lebih padat akan terdorong ke arah luar tabung dan menjadi supernatan, sedangkan partikel yang lebih ringan atau kurang padat akan tetap di bagian dalam tabung. Setelah didapatkan supernatan kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada Panjang gelombang 429 nm. Adapun prinsip kerja dari spektrofotometer UV-Vis mengacu pada hukum *lambert beer* yang mana konsentrasi sampel dapat ditentukan langsung dari absorpsi spektra yang dihasilkan oleh sampel pada panjang gelombang tertentu menggunakan hukum *Lambert-Beer*.

Pengukuran efisiensi penjerapan yang tidak tepat atau tidak akurat tidak hanya dapat menyesatkan penyaringan formulasi tetapi juga menyebabkan pemberian dosis yang salah atau bahkan efek samping yang tidak diinginkan dalam aplikasi klinis (Lv *et al.*, 2018). Penghitungan jumlah efisiensi penjerapan dilakukan dengan rumus berikut ini:

$$\%EE = \frac{Wa - Ws}{Wa} \times 100$$

Keterangan: Wa: Total kurkumin yang ditambahkan kedalam formulasi

Ws: Kurkumin bebas dalam surfaktan

Wa: Total kurkumin yang ditambahkan kedalam formulasi

2.7.5 Morfologi NLC kurkumin

Morfologi menggunakan alat *Transmission Electron Microscope* (TEM) metode ini dilakukan untuk mengamati morfologi dan ukuran partikel secara langsung dengan resolusi tinggi. TEM menggunakan sinar elektron untuk membentuk gambar partikel pada skala nanometer, sehingga dapat memberikan informasi yang sangat detail mengenai bentuk, ukuran, dan distribusi partikel. NLC dengan bentuk bulat dan ukuran lebih kecil sering kali diinginkan untuk meningkatkan retensi kulit dan pelepasan obat yang terkontrol (Ebtavanny *et al.*, 2018). Faktor spesifik yang dapat mempengaruhi morfologi NLC antara lain:

1. Rasio Lipid: Rasio lipid padat terhadap lipid cair dapat mempengaruhi morfologi NLC
2. Proses Sonikasi: Proses sonikasi selama pembuatan NLC dapat mempengaruhi karakteristik fisik dan ukuran partikel NLC secara signifikan.
3. Jenis Matriks Lipid: Kombinasi lipid padat dan cair dalam matriks lipid dapat mempengaruhi morfologi NLC.
4. Penggunaan Surfaktan dan Pengemulsi: Jenis dan kombinasi surfaktan dan pengemulsi dapat mempengaruhi ukuran dan bentuk partikel NLC.

2.8 Metode Pembuatan NLC

Nanopartikel lipid dapat dibuat dengan berbagai metode seperti homogenisasi tekanan tinggi panas dan dingin, homogenisasi/sonikasi berkecepatan tinggi, emulsifikasi/penguapan pelarut dan teknik pembentukan mikroemulsi. Produksi nanopartikel lipid skala besar terutama diperoleh dengan teknik homogenisasi tekanan tinggi.

2.8.1 Homogenisasi panas tekanan tinggi

Pada metode ini, obat ditambahkan ke campuran lipid yang meleleh yang tersebar dalam larutan surfaktan air yang dipanaskan menggunakan pengaduk kecepatan tinggi. Akhirnya, pre-emulsi tersebut dihomogenkan lebih lanjut oleh homogenisator bertekanan tinggi. NLC terbentuk setelah nanoemulsi yang diperoleh mengkristal kembali pada suhu ruangan. Kekurangan dari metode ini termasuk degradasi panas aktif termolabil, penurunan kekuatan emulsifikasi

beberapa surfaktan pada suhu yang lebih tinggi, dan efisiensi enkapsulasi obat yang rendah karena dapat terbagi di antara lipid dan larutan surfaktan air pada suhu tinggi yang mempromosikan pelarutan obat ke dalam fase air (Elmowafy & Al-Sanea, 2021).

2.8.2 Homogenisasi dingin tekanan tinggi

Dalam metode ini, fase lipid yang meleleh didinginkan hingga mengeras menggunakan nitrogen cair atau es dan kemudian digiling untuk membentuk mikropartikel lipid. Mikropartikel lipid yang diperoleh didispersikan dalam fase air dingin yang mengandung surfaktan untuk membentuk pra-suspensi. Kemudian pra-suspensi dihomogenisasi dengan tekanan tinggi (Elmowafy & Al-Sanea, 2021).

2.8.3 Homogenisasi/sonikasi berkecepatan tinggi

Dalam metode ini, obat lipofilik dilarutkan dalam campuran lipid padat yang meleleh/campuran lipid cair. Suhu yang digunakan sebaiknya 10 °C - 15 °C di atas titik leleh lipid padat untuk membuatnya sulit mengkristal kembali. Larutan surfaktan air dengan suhu yang sama 70°C dituangkan ke dalam fase lipid dan pre-mikroemulsi terbentuk di bawah pengaruh pengaduk berkecepatan tinggi. Pre-emulsi tersebut kemudian dihomogenkan lebih lanjut menggunakan homogenisator berkecepatan tinggi menggunakan sonikator *probe* (Elmowafy & Al-Sanea, 2021).

2.8.4 Teknik emulsifikasi/penguapan pelarut

Dalam metode ini, fase lipid dilarutkan dalam pelarut organik seperti aseton (fase organik). Kemudian fase organik ditambahkan ke fase air (larutan surfaktan dalam air) dengan pengadukan terus menerus pada suhu 70-80 °C. Pengadukan akan dilanjutkan sampai fase organik menguap seluruhnya. Kemudian nanoemulsi yang diperoleh didinginkan (di bawah 5 °C) untuk memadatkan nanopartikel lipid (Elmowafy & Al-Sanea, 2021).

2.8.5 Teknik pembuatan mikroemulsi

Dalam metode ini, lipid dicairkan pada suhu yang sesuai dan fase air yang mengandung surfaktan dipanaskan hingga suhu yang sama. Kemudian fase air panas akan ditambahkan ke lipid cair sambil diaduk pada suhu yang

sama. Mikroemulsi minyak panas dalam air didispersikan dalam air dingin dengan perbandingan 1:50 untuk memadatkan nanopartikel lipid (Elmowafy & Al-Sanea, 2021).

2.9 Rute Administrasi Topikal Nanopartikel Lipid

Penyakit yang berhubungan dengan kulit sangat umum terjadi di seluruh dunia. Keterbatasan utama dalam pengobatan penyakit-penyakit ini adalah rendahnya kemanjuran obat karena buruknya penetrasi kulit atau perembesan obat-obatan dari formulasi paling konvensional ke dalam kulit. Stratum korneum epidermis adalah penghalang kulit utama dan harus dilewati melalui perubahan jalur penetrasi dari transeluler menjadi paraseluler atau folikel. Nanopartikel lipid seperti SLN dan NLC telah dikembangkan untuk meningkatkan penetrasi atau permeasi kulit. Formulasi partikulat ini dibuat dengan mencampurkan SLN atau NLC dengan formulasi konvensional. Bahan-bahan tersebut dapat langsung disiapkan dalam proses satu langkah yang menghasilkan SLN atau NLC yang mengandung obat. Nanopartikel lipid memiliki banyak keuntungan untuk penghantaran obat topikal seperti biokompatibilitas dan biodegradabilitas, profil pelepasan obat yang terkontrol dan diperpanjang, kontak dekat dan adhesi kulit yang kuat, hidrasi kulit dan pembentukan lapisan film untuk meningkatkan penetrasi kulit dan dermal (Marto *et al.*, 2017).