

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kulit adalah organ tubuh yang terletak di lapisan paling luar. Strukturnya terdiri dari dua lapisan utama, yaitu epidermis dan dermis. (Intan *et al.*, 2021). Kulit organ tubuh yang terbesar dan sangat penting, namun kulit dianggap paling rentan terhadap kerusakan, cedera, goresan, luka bakar, dan infeksi bakteri karena kulit organ tubuh paling luar yang terpapar langsung dengan lingkungan. Penyembuhan luka adalah salah satu proses fisiologis paling kompleks yang melibatkan banyak sel, proses dan jangka waktu pemulihan tergantung pada kelompok usia, tingkat infeksi, dan penyakit penyerta (Ibrar *et al.*, 2022).

Secara klinis luka digolongkan menjadi luka kronik atau luka akut. Luka akut sembuh secara spontan dalam waktu sekitar 8-12 minggu, sedangkan luka kronis memerlukan waktu penyembuhan yang lebih lama (bahkan terkadang berbulan-bulan) karena peradangan yang berkepanjangan (Kumari *et al.*, 2022). Luka dapat timbul akibat trauma baik yang bersifat tumpul maupun tajam. Trauma tumpul dapat menghasilkan luka memar (*contusio*), luka lecet (*abrasio*), dan luka robek (*vulnus laceratum*). Sementara itu, trauma tajam yang disebabkan oleh kontak dengan benda tajam dapat menyebabkan luka iris atau sayatan (*vulnus scissum*), luka tusuk (*vulnus punctum*), dan luka bacok (*vulnus caesum*). Pada luka kronis, kolonisasi bakteri dapat terjadi pada luka. Ketika jumlah bakteri meningkat dan mencapai kolonisasi kritis, proses penyembuhan luka dapat terganggu, menyebabkan infeksi luka lokal. Keberadaan mikroorganisme dapat menghambat secara negatif proses penyembuhan luka, dan apabila infeksi tidak teratasi, dapat menyebar ke jaringan sekitar, mengakibatkan infeksi yang lebih dalam. Infeksi tersebut kemudian berpotensi berkembang menjadi infeksi sistemik (Wintoko *et al.*, 2020).

Penyembuhan luka adalah proses alami yang sangat kompleks yang melibatkan beberapa langkah yang saling berhubungan untuk mengembalikan struktur dan fungsi normal area yang rusak. Seluruh proses penyembuhan luka dibagi menjadi empat fase homeostatis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan. Agen penyembuhan luka yang ideal harus memiliki sifat antimikroba untuk menjaga luka agar tidak terinfeksi, sifat antiinflamasi untuk mengurangi peradangan, serta sifat proliferasi dan regeneratif untuk mempercepat proses proliferasi sel dan remodeling jaringan (Farhat *et al.*, 2023). Penanganan standar pada luka di kulit melibatkan pemberian antiseptik, antibiotik, dan antiinflamasi. Luka yang terletak di tepi dapat memerlukan prosedur menjahit, sementara luka kecil dan sedang dapat sembuh tanpa jahitan jika tidak ada tanda infeksi (Ramadhian *et al.*, 2018).

Dalam tahapan penyembuhan luka, kurkumin berkontribusi dalam mempercepat fase inflamasi, meningkatkan densitas kolagen dalam jaringan, dan juga meningkatkan proses proliferasi dari jaringan fibroblas. Dengan demikian, kurkumin dapat mendukung secara positif proses penyembuhan luka (Satrida *et al.*, 2020). Diketahui pemberian ekstrak yang mengandung kurkumin mampu mempercepat proses penyembuhan luka sayat dalam 8 hari, lebih cepat dibandingkan kelompok hewan yang diberi povidone iodine yang membutuhkan 12 hari untuk sembuh (Yuliet Susanto & Khaerati, 2023). Dari hasil uji lainnya diketahui bahwa kompleks nanopartikel dari kurkumin dan oligokitosan menunjukkan aktivitas penyembuhan luka yang baik dengan penutupan luka lebih dari 90% setelah 7 hari (Nguyen *et al.*, 2019). Kurkumin menunjukkan aksesibilitas dan bioaktivitas terapi kombinasi yang baik terutama setelah digabungkan dalam bentuk sediaan baru yang menjadikannya agen terapi yang dapat efektif untuk penyembuhan kelainan kulit (Abdel-monem *et al.*, 2023).

Pengembangan sediaan dari kurkumin terkendala akibat sifat fisikokimianya. Kelarutan kurkumin dalam air sangat sukar larut ($<0,1$ mg/ml), namun kelarutannya dapat ditingkatkan 12 kali lipat dengan pemanasan ($0,6$ hingga $7,4$ μ g/ml), titik

leleh 179–182°C, dan kurkumin diperkirakan memiliki koefisien partisi (Log P) oktanol-air sebesar 3,29 yang memberikan karakteristik hidrofobik pada molekulnya (Algahtani *et al.*, 2020; Waghule *et al.*, 2020). Kurkumin sangat tidak stabil dalam kondisi basa, air dan alkohol karena Nilai pH-nya berkisar antara 1,2–6. kurkumin juga diketahui dapat terdegradasi dibawah sinar UV baik dalam bentuk solid maupun dalam bentuk larutan (Del Prado-Audelo *et al.*, 2019).

Sifat hidrofobisitas, sifat stabilitas rendah dalam cairan fisiologis, rendahnya tingkat permeabilitas, menjadi masalah utama untuk mencapai formulasi curcumin yang efisien (Alavi *et al.*, 2022). Pada aplikasi topikal, rendahnya permeabilitas membuat kurkumin lebih banyak terakumulasi di lapisan epidermis kulit. Selain itu, sifat polifenolnya dapat menimbulkan noda kuning pada kulit. Oleh karena itu, diperlukan desain formulasi yang baru untuk meminimalkan kemungkinan yang akan terjadi itu. Terapi kurkumin secara lipofilik biasanya terlokalisasi di stratum korneum pada pemberian topikal. Namun, penelitian terbaru menemukan jika enkapsulasi senyawa lipofilik menjadi nanoemulsi meningkatkan penetrasinya ke lapisan dalam kulit baik untuk penghantaran lokal maupun sistemik (Algahtani *et al.*, 2020; Rapalli *et al.*, 2020).

Nanoteknologi terbukti dapat meningkatkan stabilitas termodinamik, memperlama waktu pengendapan, memiliki solubilitas tinggi yang mampu meningkatkan penetrasi zat aktif kedalam lapisan-lapisan kulit, dan peningkatan afinitas (Jafar *et al.*, 2017). Solid lipid nanoparticle (SLN) telah menarik perhatian para peneliti sebagai metode penghantaran untuk berbagai senyawa aktif yang digunakan dalam rute topikal. Hal ini mencakup penggunaannya baik untuk keperluan kosmetik maupun farmasi. Formulasi SLN menawarkan sejumlah keuntungan dibandingkan dengan formulasi konvensional. Beberapa keuntungan tersebut meliputi biokompatibilitas yang baik, tingkat toksisitas yang rendah, stabilitas fisik yang baik, serta kemampuan untuk menginkorporasi obat baik yang bersifat hidrofilik maupun lipofilik. Saat ini, NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*) yang merupakan generasi *nanocarrier* terbaru dianggap sebagai pembawa obat yang potensial karena biokompatibilitas dan sifat formulasinya yang lebih unggul

dibandingkan SLN. NLC mempunyai komposisi campuran lipid padat dan cair sedangkan SLN terdiri dari lipid padat secara keseluruhan. NLC dan SLN stabil pada suhu yang lebih rendah, sedangkan pada suhu kamar NLC relatif lebih stabil dibandingkan SLN. Dikarenakan hanya terdiri dari lipid padat tanpa lipid cair, inilah yang menjadi kelemahan SLN. Karena struktur matriks yang dimiliki SLN sangat padat sehingga mengakibatkan kapasitas *drug loading* yang rendah dan kemungkinan terjadinya ekspulsi obat pada saat penyimpanan dan sistem ini juga mempunyai potensi pelepasan obat yang tinggi. Studi pelepasan obat in vitro yang dilakukan selama penyimpanan tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dalam pelepasan obat dari NLC. Studi ini menyimpulkan bahwa NLC lebih unggul dalam pelepasan obat dan stabilitasnya dibandingkan dengan SLN (Jafar *et al.*, 2021; Salvi & Pawar, 2019).

Hasil dari penelitian (Jafar *et al.*, 2022) formulasi *nanocarriers* berhasil membuat perubahan karakterisasi meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, dan efisiensi penyerapan yang lebih baik. Untuk mengatasi permasalahan pada sifat kurkumin, sistem berbasis *nanocarrier* telah diteliti untuk pemberian obat topikal meningkatkan efektivitas terapi. *Nanocarrier* berbasis lipid telah dieksplorasi secara luas untuk pengiriman topikal berbagai obat dengan kelarutan rendah. *Nanocarrier* lipid dapat meningkatkan kelarutan obat dalam matriks dan meningkatkan permeasi obat melalui lapisan kulit (Rapalli *et al.*, 2020).

Dalam penyembuhan luka NLC memiliki kemampuan untuk melepaskan senyawa aktif yang dienkapsulasi secara berkepanjangan, sehingga mengurangi frekuensi pemberian selain itu, sifat oklusif NLC membantu menjaga luka tetap terhidrasi yang yang membuat penyembuhan lebih cepat (Costa-Fernandez *et al.*, 2021). Dalam penelitian (Tofani *et al.*, 2016) formulasi NLC *deoxyarbutin* menunjukkan permeabilitas pada kulit sebesar 47.39%, hasil ini lebih besar dibandingkan nanoemulsi dan emulsi krim yang memiliki nilai berturut-turut 42.49% , dan 27.58%. Profil difusi in vitro menunjukkan bahwa NLC membuat permeasi lipid kulit secara bertahap dan lebih baik, NLC juga meningkatkan efektivitas permeasi *deoxyarbutin* antar sel. Dari penelitian lainnya, sistem NLC

adapalene menunjukkan beberapa hasil karakterisasi yaitu, ukuran partikel 90-300 nm, indeks polidispersitas ($<0,5$), nilai zeta potensial (-20) mv sampai (-60) mv, efisien penyerapan 84-98 % dan evaluasi morfologi yang menunjukkan NLC berbentuk sferis. Hasil ini menunjukkan NLC mempunyai penyebaran ukuran partikel dan stabilitas yang baik (Jafar *et al.*, 2021).

Dari hasil penelitian-penelitian terdahulu, pengembangan formulasi kurkumin dengan sistem NLC merupakan pendekatan dalam mengatasi dari sifat fisikokimianya.

1.2 Rumusan masalah

1. Apakah kurkumin dapat diformulasikan NLC dengan lipid padat *peg-8 beeswax*, lipid cair *capric triglyceride*, dan surfaktan *hydrogenated castor oil*?
2. Apakah formulasi NLC kurkumin memiliki karakterisasi yang baik terdiri dari, ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, efisiensi penyerapan, dan memiliki bentuk sferis?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk memformulasikan NLC kurkumin dengan lipid padat *peg-8 beeswax*, lipid cair *capric triglyceride*, dan surfaktan *hydrogenated castor oil*.
2. Untuk mengkarakterisasi NLC kurkumin terdiri dari ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, efisiensi penyerapan dan morfologi.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Kurkumin dapat diformulasikan menjadi NLC lipid padat *peg-8 beeswax*, lipid cair *capric triglyceride*, dan surfaktan *hydrogenated castor oil*.
2. NLC Kurkumin memiliki karakterisasi yang baik terdiri dari ukuran partikel, indeks polidispersitas, zeta potensial, efisiensi penyerapan dan memiliki bentuk sferis.

1.5 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian akan dilaksanakan pada bulan Februari hingga Juni 2024 di laboratorium teknologi farmasi Universitas Bhakti Kencana, PT. DKSH Indonesia Jakarta, dan Lab MIPA Universitas Gadjah Mada.