

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia menempati posisi keempat dengan jumlah penduduk terbesar didunia, diperkirakan terus meningkat setiap tahunnya sebesar 15,8% pada tahun 2035 dan 18% pada tahun 2050 (Ayuningrum, 2023). Peningkatan ini menjadi bonus demografis bagi Indonesia juga meningkatkan proporsi penduduk lanjut usia yang tentunya dibarengi dengan peningkatan penyakit degeneratif dan di stabilitas, salah satunya penyakit parkinson (Turana *et al.*, 2019). Di Indonesia sendiri 10 orang setiap tahunnya mengalami penyakit parkinson dengan jumlah penderita diperkirakan antara 200.000 hingga 400.000 dan akan menyerang 876.665 orang dari 238.452.952 total penduduk. Pada tahun 2002, Indonesia terjadi 1.100 kematian yang menyebabkan penyakit parkinson menempati peringkat ke-12 di dunia dan peringkat ke-5 di Asia (Sukondari *et al.*, 2024).

Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif kronik akibat rusaknya sel saraf dopaminegerik pada substansia nigra pars kompakta (SNpc) yang berdampak pada penurunan produksi dopamin dan mengakibatkan terganggunya sistem koordinasi gerak (Dahan & González-álvarez, 2021) ditandai dengan keterlambatan gerakan, otot kaku, dan tremor saat istirahat (Alia *et al.*, 2021). Kemudian studi yang dilakukan oleh Cerri & Blandini, pada tahun 2020, menunjukkan gejala non-motorik juga dapat timbul pada pasien penderita parkinson seperti gangguan tidur, depresi dan mood (Cerri & Blandini, 2020) pengobatan gejala motorik dan nonmotorik dapat mencakup secara farmakologis dan nonfarmakologis (DeMaagd & Philip, 2015).

Pengobatan farmakologis berfokus pada terapi meningkatkan dopamin di otak untuk memperbaiki gejala serta memperlambat progresivitas penyakit (Oktariza *et al.*, 2019). Beberapa obat yang banyak digunakan antara lain L-Dopa, rasagilin, entakapon, benztropin (Ellis & Fell, 2017). Lebih dari 40 tahun L-Dopa atau L-3,4-dihidroksifenillalanin menjadi pilihan utama pengobatan penyakit parkinson karena L-Dopa dapat menembus *blood brain*

barrier (BBB) kemudian dikonversi menjadi dopamin oleh enzim aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) (Ellis & Fell, 2017) dan memberikan efek terapeutik secara berkelanjutan. Akan tetapi, menurut Haddad *et al.*, 2018 L-Dopa memiliki bioavailabilitas yang rendah dimana 10% L-Dopa yang diberikan secara oral hanya 1% yang dapat mencapai otak (Haddad *et al.*, 2018) hal ini disebabkan karena L-Dopa memiliki sifat kepolaran yang berbeda dengan membran usus dan menyebabkan L-Dopa sulit menembus membran (Lewitt, 2015a). Selain itu L-Dopa juga dapat bertransformasi menjadi dopamin dengan cepat sebelum mencapai otak. Oleh sebab itu, untuk mengatasi kekurangan tersebut diperlukan strategi pengobatan dengan melakukan modifikasi untuk meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas dan kestabilan L-Dopa di dalam tubuh salah satunya dengan membuat sistem pengantar obat yang berukuran nano (Rahmadanti, 2023).

Dalam bidang farmasi, penghantaran obat atau *drug delivery* yang berukuran nano sering dilakukan untuk meningkatkan efektifitas pengobatan karena memiliki ukuran kecil dengan luas permukaan yang besar sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas (Martien *et al.*, 2012). Ukuran nano juga dapat membuat obat bisa mencapai target yang diinginkan karena BBB pada sistem syaraf pusat dapat mencegah masuknya senyawa tertentu ke otak yang menyebabkan kinerja tidak optimal (Pandey *et al.*, 2016). Banyak studi yang sudah membahas mengenai Sistem pengantar obat yang paling banyak digunakan salah satunya yaitu *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC).

NLC merupakan sistem penghantaran obat generasi baru dari *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN). SLN merupakan penghantar obat generasi pertama yang diciptakan Müller *et al.*, 2002. SLN terdiri dari lipid padat yang di stabilkan oleh surfaktan. Konsentrasi ini, menyebabkan SLN membentuk inti struktur kristal rapih yang membuat senyawa obat dapat lolos dari matriks lipid dan menyebabkan tidak adanya ruang kosong untuk memuat obat (Salvi & Pawar, 2019). hal ini dapat membatasi kapasitas pemuatan obat dan menyebabkan tingkat difusi yang rendah sehingga waktu *drug release* menjadi tidak optimal (Müller *et al.*, 2002; Naseri *et al.*, 2015).

Untuk mengatasi masalah tersebut, dikembangkan nanopartikel lipid generasi kedua yaitu NLC. NLC sebagai pembawa obat terdiri atas lipid padat dan lipid cair dan dicampurkan menjadi suatu matriks inti yang distabilkan oleh surfaktan (M Surya Tej *et al.*, 2016). NLC sendiri memiliki ukuran partikel pada rentang 10-1000 nm (Cirri *et al.*, 2012; Müller *et al.*, 2002; Pardeike *et al.*, 2009), nilai *polydispersity indeks* kurang dari 0,5 memicu terjadinya pembentukan matriks amorf yang menyebabkan senyawa obat dapat memuat lebih banyak (Salvi & Pawar, 2019).

Pemilihan lipid padat, lipid cair, dan surfaktan sangat berpengaruh terhadap stabilitas, efisiensi penyerapan dan pelepasan obat yang dihasilkan (Saifullah *et al.*, 2016). Tween 80 merupakan Surfaktan golongan nonionik yang biasanya banyak digunakan dalam pembuatan nanoemulsi karena memiliki sedikit sifat mengiritasi (Kakoty & Gogoi, 2019), memiliki kestabilan selama penyimpanan jangka waktu panjang, efisiensi enkapsulasi senyawa bioaktif yang tinggi dan *drug release* stabil (Eh Suk *et al.*, 2020b).

Asam Laurat dan Minyak kedelai dipilih sebagai lipid padat dan lipid cair. Asam laurat merupakan asam lemak jenuh rantai menengah yang memiliki 12 atom karbon yang biasa ditemukan dalam minyak kelapa (Fitzhugh *et al.*, 1960). Asam laurat memiliki toksisitas rendah dan tidak karsinogenik (Mary Ann Liebert, 1987). Berdasarkan studi sebelumnya, asam laurat sebagai lipid padat diketahui memiliki ukuran partikel yang kecil dibandingkan dengan lipid lainnya seperti asam stearat, asam miristat, dan gliseril monostearat (Khan *et al.*, 2021) hal ini menyebabkan NLC yang menggunakan lipid padat asam laurat memiliki *drug release* lebih optimal (Pokharkar *et al.*, 2018a). Selain itu, penggunaan asam laurat diketahui lebih mudah memasuki aliran darah sehingga menguntungkan penyerapan obat secara berkelanjutan (Dhanya *et al.*, 2023). Sedangkan Minyak kedelai digunakan sebagai lipid cair didasari oleh stabilitas koloid, ukuran partikel yang kecil, *polydispersity indeks* yang menunjukkan monodispersi, serta efisiensi penyerapan obat dalam matriks lipid yang baik (Rochman *et al.*, 2022a). Minyak kedelai merupakan lipid alami yang mampu menciptakan matriks lipid lebih stabil. Pokharkar V., *et al* 2017 melakukan

penelitian mengenai NLC berbasis asam laurat dan asam linoleat dengan senyawa aktif resuvastatin memiliki kestabilan dan penetrasi yang baik dalam membran.

Berdasarkan paparan diatas, penelitian dilakukan nanoformulasi L-Dopa dengan sistem NLC berbasis Asam Laurat dan Minyak kedelai (NLC-DSL, NLC-L-Dopa-Soybean Oil-Lauric Acid) yang bertujuan agar L-Dopa dapat larut dalam air dan lipid sehingga mempermudah penyerapan pada sistem pencernaan secara maksimal. Nanoformulasi juga harus memiliki kemampuan untuk menembus BBB yang bertujuan agar produksi dopamin di otak meningkat dan terapi farmakologis berjalan dengan berkelanjutan. Menggunakan metode homogenisasi panas dan ultrasonikasi Produk NLC-DSL kemudian dikarakterisasi menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer* (PSA), *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR), dan *Transmission Electron Microscope* (TEM). Kemudian aktivitas antiparkinson dari produk NLC-DSL ditinjau dengan pengujian nilai *entrapment efficiency* dan profil *drug release*.

1.2 Rumusan Masalah

Masalah umum dari penelitian ini adalah mengetahui proses membuat nanoformulasi L-Dopa menggunakan NLC berbasis asam laurat dan minyak kedelai dengan rumusan masalah khusus sebagai berikut.

1. Bagaimana kondisi optimal proses nanoformulasi NLC-DSL berdasarkan variasi perbandingan lipid padat dan lipid cair, konsentrasi surfaktan, dan waktu ultrasonikasi?
2. Bagaimana karakteristik produk NLC-DSL?
3. Bagaimana nilai *entrapment efficiency* produk NLC-DSL?
4. Bagaimana profil *drug release* produk NL-DSL?

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah diatas, tujuan penelitian ini antara lain:

1. Mengetahui kondisi optimum proses nanoformulasi NLC-DSL berdasarkan variasi perbandingan lipid padat dan lipid cair, konsentrasi surfaktan, dan waktu ultrasonikasi.

2. Mengetahui karakteristik produk NLC-DSL berdasarkan analisis TEM, FTIR, dan zeta potensial.
3. Mengetahui nilai *entrapment efficiency* produk NLC-DSL.
4. Mengetahui profil *drug release* yang dihasilkan dari NLC-DSL.

1.4 Manfaat

Manfaat yang diharapkan dari penelitian yang dilakukan di antaranya sebagai berikut:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi peneliti untuk menjelaskan optimasi formulasi NLC-DSL.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat bagi peneliti lain untuk menjadi referensi penelitian selanjutnya terkait dengan NLC.
3. Hasil penelitian diharapkan dapat bermanfaat bagi bidang farmasi dan kedokteran terkait pengembangan obat untuk penanganan penyakit parkinson.

1.5 Struktur organisasi skripsi

Skripsi yang berjudul “Optimasi dan Karakterisasi *Nanostructured Lipid Carrier* dari L-Dopa-Asam Laurat-Minyak Kedelai (NLC-DSL) Sebagai Kandidat Obat Parkinson” terdiri dari lima bab, yaitu bab I berisi pendahuluan, bab II berisi tinjauan pustaka, bab III berisi metodologi penelitian, bab IV berisi hasil dan pembahasan, dan bab V berisi simpulan dan saran.

Bab I pendahuluan, berisi latar belakang penelitian menjelaskan alasan pemilihan topik dan dasar pemikiran mengenai masalah yang ingin dicapai, rumusan masalah penelitian berisi beberapa masalah yang akan diselesaikan, tujuan penelitian berisi tujuan yang ingin dicapai untuk memecahkan masalah, manfaat penelitian berisi kegunaan penulisan penelitian ini bagi masyarakat luas, dan struktur organisasi skripsi.

Bab II tinjauan pustaka, membahas teori-teori dasar dan temuan penelitian sebelumnya yang digunakan sebagai dasar pemikiran dan acuan dalam melaksanakan penelitian. Tinjauan pustaka mencakup penjelasan penyakit parkinson, dopamin dan L-Dopa, nanostructured lipid carrier, asam laurat,

minyak kedelai, karakterisasi produk berupa ukuran partikel, potensial zeta dan *polydispersity indeks*, serta instrumen kimia seperti TEM, dan FTIR, nilai *entrapment efficinecy*, serta profil *drug release*

Bab III metode penelitian merupakan tahapan penelitian yang akan dilaksanakan untuk menyelesaikan masalah di dalamnya memuat informasi waktu dan tempat penelitian, alat dan bahan, tahapan penelitian, dan prosedur kerja yang akan dilaksanakan.

Bab IV membahas bagaimana data yang dikumpulkan diproses yang kemudian hasil dianalisis dan dibahas secara lebih rinci.

Bab V simpulan dan saran, di dalamnya memuat interpretasi dan pemaknaan peneliti terhadap hasil analisis penelitian dan mengajukan hal-hal penting yang dapat dimanfaatkan dari hasil temuan penelitian. Bagian akhir skripsi terdapat daftar pustaka dan lampiran-lampiran.