

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peningkatan jumlah penduduk lanjut usia merupakan fenomena demografis global yang semakin mendapat perhatian dalam satu dekade terakhir. Indonesia, sebagai negara dengan jumlah penduduk terbesar keempat di dunia laju pertumbuhan lansia yang cukup signifikan. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (2024), persentase penduduk lanjut usia di Indonesia meningkat hampir 4% dalam rentang waktu 2015-2024, mencapai angka 12%. Bahkan, jumlah lansia diperkirakan akan mencapai 65,82 juta jiwa atau sekitar 20,31% dari total populasi penduduk pada tahun 2045 (Badan Pusat Statistik, 2024). Berdasarkan data tersebut, potensi peningkatan penyakit Parkinson di Indonesia diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan bertambahnya jumlah penduduk lansia (Lister *et al.*, 2022). Terutama penyakit Parkinson umumnya menyerang individu berusia antara 55 hingga 65 tahun, dengan prevalensi sekitar 1–2% pada kelompok usia di atas 60 tahun, dan meningkat hingga 3,5% pada kelompok usia 85–89 tahun (Susanti *et al.*, 2024).

Penyakit Parkinson merupakan gangguan degeneratif pada sistem saraf pusat yang disebabkan oleh degenerasi sel dopaminergik pada *substansia nigra* di otak tengah, dan menjadi penyakit neurodegeneratif terbanyak kedua setelah Alzheimer (Alia *et al.*, 2022). Penyakit ini secara perlahan merusak fungsi otak, terutama memengaruhi kemampuan motorik dan nonmotorik penderitanya dengan gejala muncul secara bertahap selama bertahun-tahun dan orang yang terdiagnosis tetap dapat bertahan hidup dalam jangka waktu lama meskipun mengalami gejala tersebut (Susanti *et al.*, 2024). Penanganan untuk gejala penyakit Parkinson dapat dilakukan melalui kombinasi terapi farmakologis dan nonfarmakologis guna mengoptimalkan efektivitas pengobatan secara keseluruhan (DeMaagd & Philip, 2015a).

Penanganan penyakit Parkinson secara farmakologis biasanya menjadi pilihan utama yang berfokus pada pengendalian gejala dan perbaikan kualitas hidup

pasien. Sedangkan intervensi nonfarmakologis, seperti psikoterapi, yoga, akupunktur, hingga *Deep Brain Stimulation* (DBS) diberikan sebagai terapi tambahan yang dapat dipertimbangkan sebagai pilihan awal untuk pasien dengan gejala ringan (Angelopoulou *et al.*, 2023). Sementara itu, menurut berbagai sumber ilmiah, pilihan pengobatan secara farmakologis yang paling sering digunakan untuk penderita Parkinson meliputi penggunaan levodopa (L-Dopa), inhibitor monoamine oksidase B (MAOB inhibitors), agonis dopamin, inhibitor katekol-O-metiltransferase (COMT inhibitors), dan amantadin (Alia *et al.*, 2022; Dahodwala *et al.*, 2017; Willis, 2013). Obat-obat tersebut bekerja dengan mekanisme yang beragam, tetapi secara garis besar berfokus pada peningkatan aktivitas dopamin di sistem saraf pusat. Sebagian besar obat ini dirancang agar mampu menembus blood–brain barrier (BBB, sehingga dapat langsung bekerja di area otak yang kekurangan dopamin (Alia *et al.*, 2022; Fujita *et al.*, 2021). Dari berbagai pengobatan untuk Parkinson, L-Dopa tetap menjadi pilihan utama dan terapi paling banyak digunakan bahkan lebih dari lima dekade untuk memperbaiki kualitas hidup penderita Parkinson hingga saat ini. Selain terbukti lebih efektif dibandingkan terapi dopaminergik lain, bahkan dianggap sebagai “*gol standard*”. Namun, meski pernah ada kekhawatiran mengenai potensi toksisitas dan efek sampingnya, hingga kini L-dopa tetap diakui sebagai standar terbaik dalam penanganan penyakit Parkinson. L-Dopa juga terus dikembangkan dalam berbagai bentuk baru untuk mengurangi fluktuasi gejala dan memperbaiki kontrol dosis (Jost *et al.*, 2023; Lewitt, 2015).

Dalam mengatasi berbagai kendala efektivitas pengobatan, suatu pengembangan inovatif terapi L-Dopa pada penderita Parkinson dapat memanfaatkan teknologi penghantaran berbasis nanopartikel dengan berskala nanometer (10–200 nm) yang dibentuk dari komponen organik maupun anorganik. Nanopartikel anorganik umumnya tersusun dari logam dan *quantum dots* yang mudah dikontrol ukurannya dan sering dimanfaatkan untuk bidang pencitraan medis daripada sebagai pengantaran obat (van Vliet *et al.*, 2023). Sedangkan, nanopartikel organik berbasis lipid, polimer, atau protein lebih sesuai untuk

menghantarkan obat karena bersifat biokompatibel dan rendah toksisitas (S. Silva *et al.*, 2021). Dengan pendekatan ini, L-Dopa dapat dienkapsulasi terlindungi dari degradasi sistemik, memperpanjang waktu sirkulasi, serta mengoptimalkan penghantaran obat ke sistem saraf pusat untuk memaksimalkan pengobatan Parkinson (Hernández-Parra *et al.*, 2022). Enkapsulasi L-Dopa dapat memanfaatkan beragam sistem penghantaran berbasis nanoteknologi khususnya nanopartikel organik, seperti nanoemulsi, liposom, nanopartikel polimer, *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN), dan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) (Sharma *et al.*, 2020; S. Silva *et al.*, 2021).

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) sebagai pengembangan dari *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN), memiliki matriks lipid yang tidak sempurna sehingga mampu meningkatkan kapasitas muatan dan stabilitas formulasi. Selain NLC, berbagai sistem penghantaran nanoteknologi lainnya juga menawarkan keunggulan serupa, seperti biokompatibilitas dan toksisitas yang rendah (Karthivashan *et al.*, 2020). Namun, masing-masing sistem tetap memiliki keterbatasan, contohnya nanoemulsi yang memerlukan konsentrasi surfaktan dan kosurfaktan yang cukup tinggi dan stabilitasnya sangat dipengaruhi oleh faktor lingkungan (Bhosale *et al.*, 2014). Selanjutnya, liposom tidak menjadi pilihan utama untuk pemuatan obat hidrofilik (seperti, L-Dopa) karena efisiensi enkapsulasinya yang terbatas dan perlunya metode kompleks untuk memaksimalkan pemuatan tersebut. Sementara itu, SLN memiliki kapasitas muatan yang lebih rendah akibat struktur kristalnya yang teratur dan nanopartikel polimer memerlukan produksinya lebih kompleks dengan potensi menimbulkan toksisitas dari komponen polimer yang digunakan (Karthivashan *et al.*, 2020). Berdasarkan pemahaman terhadap keunggulan dan keterbatasan berbagai sistem penghantaran obat, NLC dapat menjadi pilihan yang menjanjikan untuk penghantaran L-Dopa. Struktur NLC yang menggabungkan lipid padat dan cair menciptakan ruang dalam matriks lipid yang memungkinkan tingginya efisiensi pemuatan obat, stabilitas yang baik, serta pelepasan obat yang terkontrol dan berkelanjutan. Selain itu, sifat amfifilik NLC memungkinkan pemuatan baik senyawa lipofilik maupun hidrofilik (seperti, L-Dopa) dan

meningkatkan bioavailabilitas untuk menembus *Blood–Brain Barrier* (BBB) (Karthivashan *et al.*, 2020; S. Silva *et al.*, 2021).

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) merupakan sistem penghantaran obat yang dibuat melalui kombinasi antara lipid padat dan lipid cair. Pemilihan komponen lipid sangat berpengaruh terhadap sifat fisikokimia nanopartikel yang dihasilkan, termasuk ukuran partikel dan distribusi obat. Rasio antara lipid padat dan lipid cair menjadi faktor kunci dalam mengoptimalkan formulasi dan efektivitas NLC (Suryawijaya *et al.*, 2022). Salah satu lipid padat yang umum digunakan dalam formulasi NLC adalah asam stearat, yang terbukti dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air serta efektivitas zat aktif. Asam stearat merupakan asam lemak jenuh dengan 18 atom karbon dan sering dimanfaatkan dalam formulasi farmasi karena sifat biokompatibilitasnya yang baik, kestabilan terhadap oksidasi yang lebih tinggi dibanding lipid tak jenuh, serta toksisitasnya yang rendah dibandingkan lemak sintetis (Aspadih *et al.*, 2020; Rochman *et al.*, 2022). Sementara itu, lipid cair berbasis minyak sawit menunjukkan potensi besar dalam sistem penghantaran obat karena mampu meningkatkan biokompatibilitas, bioavailabilitas, dan kelarutan obat, serta berfungsi sebagai agen penstabil. Formulasi nano berbasis lipid minyak sawit juga terbukti dapat memperbaiki permeabilitas dan umur simpan obat, serta mengatasi permasalahan toksisitas tinggi, bioavailabilitas rendah, dan kelarutan yang buruk dari beberapa jenis obat (Maluin *et al.*, 2020).

Pada penelitian Elsewedy *et al.*, 2023, mengenai formulasi *Date Palm-Nanostructured Lipid Carrier-hydrogel* (DP-NLC-hydrogel) dengan bahan aktif berupa ekstrak buah kurma Khalas menunjukkan hasil yang menjanjikan. Sistem NLC dikembangkan menggunakan asam stearat sebagai lipid padat dan minyak sawit sebagai lipid cair dengan rasio 2:8. Formulasi ini menghasilkan partikel berukuran rata-rata $266,9 \pm 3,99$ nm dan tingkat pelepasan obat sebesar $77,9 \pm 2,2\%$. Kombinasi tersebut terbukti menghasilkan sistem *nanocarrier* yang stabil secara fisik serta memiliki karakteristik yang sesuai untuk penghantaran obat berbasis lipid alami (Elsewedy *et al.*, 2023). Sementara itu, peneliti lain mengenai

pengembangan *Red Ginger–Nanostructured Lipid Carrier* (RG-NLC) yang menggunakan Lipoid S75® sebagai lipid padat serta kombinasi minyak sawit dan minyak zaitun sebagai lipid cair menunjukkan ukuran partikel optimal sebesar 154.30 ± 5.38 nm, indeks polidispersitas (PDI) sebesar 0,172 dan nilai zeta potensial sebesar $-46,53 \pm 0,38$ mV yang menunjukkan kestabilan formulasi yang baik. Formulasi ini menunjukkan efisiensi pemuatan yang tinggi, khususnya terhadap senyawa aktif (6)-gingerol yang mencapai 98,68% (Sadiah *et al.*, 2017).

Dengan demikian, penelitian ini mengembangkan inovasi enkapsulasi L-Dopa menggunakan sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) berbasis asam stearat dan minyak sawit (NLC-DPS). Formulasi ini diharapkan dapat mengoptimalkan karakteristik fisikokimia, meningkatkan efisiensi pemuatan dan pelepasan L-Dopa, serta mendukung bioavailabilitas, stabilitas, dan efektivitasnya sebagai kandidat obat Parkinson.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini difokuskan pada proses optimasi dan karakterisasi sistem penghantaran obat L-Dopa berbasis *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dengan kombinasi asam stearat dan minyak sawit (NLC-DPS). Adapun pertanyaan penelitian yang dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana kondisi optimum formulasi NLC-DPS berdasarkan variasi perbandingan lipid, waktu dan *power rate* ultrasonikasi?
2. Bagaimana karakteristik fisikokimia dari produk NLC-DPS?
3. Berapa nilai efisiensi penjebakan (*entrapment efficiency*) dan pemuatan obat (*drug loading*) pada produk NLC-DPS?
4. Bagaimana profil *drug release* dari produk NLC-DPS?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menentukan kondisi optimum formulasi NLC-DPS variasi perbandingan lipid, waktu dan *power rate* ultrasonikasi.

2. Mengetahui karakteristik fisikokimia NLC-DPS, seperti ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), dan zeta potensial (ZP).
3. Menentukan nilai efisiensi penjebakan (*entrapment efficiency*) dan pemuatan obat (*drug loading*) L-Dopa dalam sistem NLC-DPS.
4. Mengetahui profil pelepasan (*drug release*) dari L-Dopa dalam sistem NLC-DPS.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini di antaranya sebagai berikut:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai potensi *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) berbasis asam stearat dan minyak sawit (NLC-DPS) dalam meningkatkan stabilitas dan efektivitas L-Dopa sebagai kandidat obat Parkinson.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya dalam pengembangan formulasi NLC untuk terapi penyakit neurodegeneratif, khususnya Parkinson.
3. Penelitian ini diharapkan bermanfaat bagi bidang kesehatan dan farmasi dalam pengembangan produk berbasis nanoteknologi untuk sistem penghantaran obat yang lebih efisien dan berkelanjutan.

1.5 Ruang Lingkup Penelitian

Dalam penelitian ini, fokus utama adalah optimasi dan karakterisasi *Nanostructured Lipid Carrier L-Dopa-Palm Oil-Stearic Acid* (NLC-DPS) sebagai kandidat sistem penghantaran obat pada terapi penyakit Parkinson. Proses formulasi dilakukan dengan memvariasikan komposisi lipid padat, lipid cair, waktu, dan *power rate* ultrasonikasi. Optimasi bertujuan memperoleh karakteristik fisikokimia yang sesuai, khususnya ukuran partikel dan indeks polidispersitas (PDI) yang stabil dan homogen. Karakterisasi NLC-DPS dilakukan menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer* (PSA), *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), *Scanning Electron Microscopy-Energy Dispersive Spectroscopy* (SEM-EDS), serta *Transmission Electron Microscopy* (TEM) untuk mengidentifikasi

ukuran, morfologi, dan interaksi antar komponen penyusun. Selain itu, penelitian ini juga mencakup pengujian efisiensi penjebakan atau *entrapment efficiency*, pemuatan obat atau *drug loading*, serta profil pelepasan obat untuk mengevaluasi efektivitas sistem penghantaran L-Dopa dengan membandingkan hasil pelepasan terhadap model kinetika obat yang relevan.