

TESIS

**UJI EFEKTIVITAS FUCOIDAN SEBAGAI ANTI-AGING
DALAM FORMULASI PENGHANTARAN TRANSDERMAL
*DISSOLVING MICRONEEDLE***

**ANTI-AGING EFFECTIVENESS STUDY OF FUCOIDAN IN
TRANSDERMAL DISSOLVING MICRONEEDLE
FORMULATION**

ALGHIFARY ANAS ACHMAD

N012221037



PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TESIS

**UJI EFEKTIVITAS FUCOIDAN SEBAGAI *ANTI-AGING*
DALAM FORMULASI PENGHANTARAN TRANSDERMAL
*DISSOLVING MICRONEEDLE***

ANTI-AGING EFFECTIVENESS STUDY OF FUCOIDAN IN
TRANSDERMAL DISSOLVING MICRONEEDLE
FORMULATION

ALGHIFARY ANAS ACHMAD

N012221037



PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**UJI EFEKTIVITAS FUCOIDAN SEBAGAI ANTI-AGING DALAM
FORMULASI PENGHANTARAN TRANSDERMAL *DISSOLVING*
*MICRONEEDLE***

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister



Program Studi Magister Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

ALGHIFARY ANAS ACHMAD

N012221037

kepada

PROGRAM STUDI MAGISTER FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

TESIS

UJI EFEKTIVITAS FUCOIDAN SEBAGAI ANTI-AGING DALAM FORMULASI
PENGHANTARAN TRANSDERMAL *DISSOLVING MICRONEEDLE*

Yang disusun dan diajukan oleh

ALGHIFARY ANAS ACHMAD

NIM N012221037

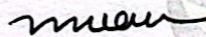
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal 1 Maret
tahun 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada
Program Studi Magister Farmasi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

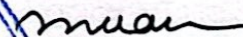
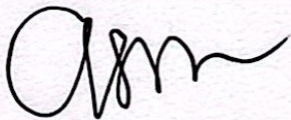


Prof. Dr. rer. nat. Marianti A Manggau., Apt
NIP. 19670319 199203 2 002

Prof. Andi Dian Permana., M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 19890205 201212 1 002

Ketua Program Studi
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,



Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 19800101 200312 1 004

Prof. Dr. rer. nat. Marianti A Manggau., Apt
NIP. 19670319 199203 2 002



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Uji efektivitas fucoidan sebagai anti-aging dalam formulasi penghantaran transdermal dissolving microneedle" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof. Dr.rer.nat. Marianti A Manggau., Apt dan Prof. Andi Dian Permana., M.Si., Ph.D., Apt). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di Jurnal (European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, -, 26, dan -) sebagai artikel dengan judul "Development of dissolving microneedles loaded with fucoidan for enhanced anti-aging Activity: An In vivo study in mice animal model". Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 1 Maret 2024

Yang Menyatakan



Alghifary Anas Achmad

N012221037

Ucapan Terimakasih

Pujian dan terima kasih tertinggi kepada Allah Yang Maha Pengasih, karena berkat rahmat dan petunjuk-Nya, saya berhasil menyelesaikan tesis ini sebagai persyaratan untuk meraih gelar magister di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Saya juga ingin mengirimkan salam dan doa kepada Rasulullah Muhammad saw, sebagai sumber pencerahan dan tauladan yang memberi manfaat.

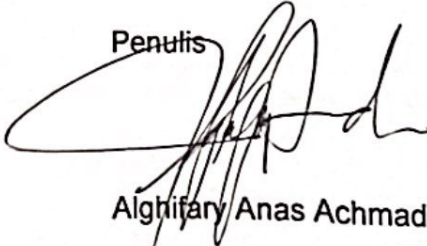
Dalam proses penyusunan tesis ini, saya mengakui menghadapi banyak tantangan yang mempengaruhi jalannya penulisan. Namun, berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, akhirnya saya berhasil menyelesaikan tesis ini. Meskipun ada berbagai hambatan yang muncul selama penelitian dan penulisan tesis, saya bersyukur bahwa semua dapat diatasi berkat bantuan yang diberikan oleh berbagai pihak..

Dengan ini, penulis ingin menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang besar kepada:

1. Prof. Dr.rer.nat. Marianti A. Manggau., Apt dan Prof. Andi Dian Permana., M.Si., Ph.D., Apt sebagai pembimbing dalam penelitian dan penulisan tesis ini. Mereka telah memberikan arahan, bimbingan, serta dukungan materi yang tak ternilai harganya.
2. Prof. Elly Wahyudin, DEA., Apt, Prof. Yusnita Rifai, M.Pharm., Ph.D., Apt, dan Ibu Aliyah Aliyah, MS., Apt sebagai tim penguji. Kritik, saran, dan masukan yang mereka berikan sangat berharga bagi kemajuan tesis ini.
3. Dekan, Wakil Dekan, para dosen, dan seluruh staf Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Dukungan, bimbingan, dan sarana yang telah diberikan sejak awal perjalanan kuliah hingga saat ini sungguh luar biasa.
4. Terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua, Ayahanda Nasruddin dan Ibunda Sukmawati, atas doa, dukungan, dan kasih sayang tanpa batas. Adik-adik penulis juga menjadi sumber inspirasi untuk terus maju.

5. Seluruh laboran di Fakultas Farmasi UNHAS, terutama Ibu Syamsia dan Ibu Sumiati, atas bantuan yang sangat berarti dalam proses penelitian.
6. Bapak Habibi., S.Si., M. Pharm. Sc., Ph.D., Apt atas bantuan dan masukkannya demi kelancaran penelitian ini.
7. Rekan-rekan seangkatan, seperti Stephani, Sulis, Cindy, Rasma, kak Habib, dan adik-adik asisten laboratorium, Dika dan Mahfud. Bantuan mereka sungguh tak terlupakan. Semoga segala perjuangan kita di masa depan akan terus diberkahi.
8. Frederika Tangdilintin yang terus mengingatkan penulis agar disiplin, tidak mengeluh, banyak bersabar serta senantiasa menemani penulis agar mampu melalui keseharian dengan menyenangkan.
9. Semua pihak yang terlibat, yang tidak sempat tersebut namanya.

Dengan tekad untuk terus menjadi lebih baik, tesis ini lahir dengan harapan mampu berkontribusi dalam peningkatan ilmu pengetahuan. Setiap masukan konstruktif akan menjadi pondasi bagi peningkatan kualitas karya di masa mendatang. Semoga tesis ini dapat menjadi sumber inspirasi yang membuka jalan bagi pemahaman yang lebih dalam di ranah farmasi, mendorong eksplorasi baru, dan mewujudkan kemajuan yang lebih luas bagi ilmu pengetahuan.

Penulis

Alghifary Anas Achmad

ABSTRAK

ALGHIFARY ANAS ACHMAD. *“Uji Efektivitas Fucoidan Sebagai Anti-Aging dalam Formulasi Penghantaran Transdermal Dissolving Microneedle”* (dibimbing oleh Marianti A. Manggau dan Andi Dian Permana).

Latar Belakang. Penuaan kulit adalah proses alami yang menyebabkan berkurangnya komponen-komponen penting pada kulit. Hal ini mengakibatkan pembentukan garis halus, keriput, dan pigmentasi. Fucoidan memiliki potensi untuk mengatasi masalah kulit yang muncul akibat proses penuaan. Namun, sifat hidrofilik dan bobot molekul yang besar menyebabkan fucoidan sulit terabsorpsi ke dalam kulit sehingga mengurangi bioaktivitasnya. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji formulasi *Dissolving Microneedle* Fucoidan (DMN-F) dalam menghantarkan fucoidan dan efektivitasnya untuk mengatasi tanda-tanda penuaan. **Metode.** Formulasi DMN-F disiapkan dan dikarakterisasi/diuji; kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi, kelarutan, *Moisture Absorbance Ability* (MAA) pada kelembaban tertentu, uji permeasi dan retensi DMN-F dilakukan secara *ex vivo*, uji hemolisis dilakukan terhadap sel darah merah, dan uji *in vivo* dilakukan pada mencit untuk mengetahui aktivitas DMN-F terhadap parameter-parameter penuaan. **Hasil.** Formulasi DMN-F secara visual menunjukkan struktur yang konsisten dengan bentuk kerucut, runcing dan ukuran yang seragam. DMN-F memiliki ketahanan terhadap tekanan yang baik dan penetrasi hingga kedalaman 630 μm . Nilai MAA DMN-F yang baik pada kelembaban relatif 33% (RH). Uji permeasi menunjukkan bahwa DMN-F mampu menghantarkan hingga 95,03% dari total konsentrasi fucoidan ke dalam kulit dengan retensi yang lebih rendah. DMN-F efektif mengurangi keriput, meningkatkan elastisitas kulit, meningkatkan kelembaban kulit, dan meningkatkan ketebalan epidermis. Hasil histologi memperkuat temuan tentang efek positif DMN-F pada parameter penuaan kulit tersebut. **Kesimpulan.** Formulasi DMN-F secara efektif menghantarkan fucoidan ke dalam kulit dan menunjukkan aktivitas yang baik dalam mengatasi tanda-tanda penuaan.

Kata Kunci: Fucoidan, *Dissolving Microneedle*, *Anti-aging*, Penghantaran *Transdermal*, Uji *In vivo*

ABSTRACT

ALGHIFARY ANAS ACHMAD. *“anti-aging effectiveness study of fucoidan in transdermal dissolving microneedle formulation”* (Supervised by Marianti A. Manggau and Andi Dian Permana).

Background. Skin aging is a natural process that results in the depletion of essential skin components, leading to the development of fine lines, wrinkles, and pigmentation issues. Fucoidan holds potential to address skin problems associated with aging. However, the hydrophilic nature and high molecular weight hinder fucoidan absorption into the skin, reducing its bioactive properties. **Aim.** This study aims to examine the formulation of Dissolving Microneedle Fucoidan (DMN-F) in delivering fucoidan and its effectiveness to address signs of aging. **Methods.** DMN-F was formulated and assessed for mechanical strength and penetration capability, solubility, and Moisture Absorbance Ability (MAA) at specific humidity levels, permeation and retention studies were conducted in an ex vivo experiment, hemolysis assays were performed using red blood cells, and in vivo studies on mice were carried out to assess the effectiveness of DMN-F on aging parameters. **Results.** The visual examination of the DMN-F formulation consistently exhibits a cone-shaped structure with a sharp and uniform size. DMN-F demonstrates good resistance to pressure and penetration up to a depth of 630 μm . The excellent MAA value of DMN-F is observed at a relative humidity of 33% (RH). Permeation studies reveal that DMN-F is capable of delivering up to 95.03% of the total fucoidan concentration into the skin with lower fucoidan retention. DMN-F effectively reduces wrinkles, enhances skin elasticity, improves skin moisture, and increases epidermal thickness. Histological results reinforce the findings on the positive effects of DMN-F on these skin aging parameters. **Conclusion.** The DMN-F formulation effectively delivers fucoidan into the skin and demonstrates promising effectiveness in addressing signs of aging.

Keywords: Fucoidan, *Dissolving Microneedle*, *Anti-aging*, *Transdermal Delivery*, *In vivo assay*

DAFTAR ISI

	Halaman
Ucapan Terimakasih	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Penuaan Kulit.....	5
2.2 Jenis-jenis Penuaan.....	6
2.2.1 Penuaan intrinsik.....	6
2.2.2 Penuaan ekstrinsik	6
2.3 Penuaan Kulit.....	7
2.4 Fisiologi Kulit.....	10
2.5 Penghantaran Obat Melalui Rute Transdermal	14
2.6 <i>Microneedle</i>	15
2.7 Fucoidan.....	17
2.8 Kerangka Teori.....	22
2.9 Kerangka Konsep.....	22

BAB III METODE PENELITIAN	24
3.1 Rancangan dan Lokasi Penelitian.	24
3.2 Alat dan Bahan.....	24
3.3 Metode Kerja.....	25
3.3.1 Pembuatan formula <i>dissolving microneedle</i> fucoidan (DMN-F)	25
3.3.2 Morfologi <i>microneedle</i>	26
3.3.3 Uji kekuatan mekanik dan penetrasi.....	26
3.3.4 Uji kelarutan	26
3.3.5 <i>Water loss on drying</i> (LOD) dan konsentrasi teoritis fucoidan	27
3.3.6 Analisis fucoidan menggunakan spektrofotometer UV-Vis	27
3.3.7 Penentuan kandungan fucoidan dalam sistem DMN-F.....	28
3.3.8 <i>Water vapour transmission</i> (WVT).....	29
3.3.9 <i>Moisture absorption ability</i> (MAA).....	29
3.3.10 <i>Surface pH</i>	29
3.3.11 Uji permeasi dan retensi secara <i>ex vivo</i>	30
3.3.12 Uji Hemolisis darah.....	30
3.3.13 Penyiapan hewan uji	31
3.3.14 Jumlah Kerutan Kulit	31
3.3.15 Uji elastisitas kulit	32
3.3.16. Ketebalan epidermis.....	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Morfologi <i>Microneedle</i>	33
4.2 Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi.....	34
4.3 Uji Kelarutan.....	36
4.4 <i>Water loss on drying</i> (LOD) dan Konsentrasi Teoritis Fucoidan	37

4.5 Pengukuran Konsentrasi Fucoidan dalam DMN-F.....	37
4.6 <i>Water Vapour Transmission (WVT)</i>	38
4.7 Surface pH	39
4.8 <i>Moisture Absorption Ability (MAA)</i>	40
4.9 Uji Permeasi dan Retensi Secara Ex Vivo.....	41
4.10 Uji Hemolisis Darah	43
4.11 Profil Punggung dan Jumlah Kerutan Kulit	44
4.12 Uji Elastisitas Kulit	46
4.13 Kelembapan Kulit	47
4.14 Pengukuran Ketebalan Epidermis secara Histologi.....	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	51
5.1 Kesimpulan	51
5.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	58

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Tabel 1. Rancangan Formulasi DMN-F	25
Tabel 2. Data hasil permeasi DMN-F	43
Tabel 3. Hasil Pengujian hemolisis darah.....	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur kulit manusia	10
2. Struktur utama fucoidan	18
3. Bentuk DMN-F yang diamati dibawah mikroskop.....	34
4. Diagram hasil Uji kekuatan Mekanik DMN-F	35
5. Kurva kemampuan penetrasi DMN-F	35
6. Profil kelarutan DMN-F.....	36
7. Bobot yang hilang dari setiap formulasi DMN-F setelah pengeringan.....	37
8. Diagram hasil pengujian WVT DMN-F.....	39
9. Diagram hasil uji Surface pH DMN-F	39
10. Profil MAA formulasi DMN-F	40
11. Tingkat permeasi formulasi dan diagram hasil uji retensi DMN-F.....	42
12. Hasil uji hemolisis DMN-F	44
13. Tampilan punggung mencit dan jumlah Kerutan kulit.....	46
14. Elastisitas kulit berdasarkan waktu	47
15. Tingkat kelembapan kulit pada punggung mencit.....	48
16. Tebal epidermis kulit mencit.....	49
17. Tampilan kulit secara histologi dengan pewarnaan H&E	50

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Alur Penelitian.	58
2. Dokumentasi Penelitian.	59
3. Data Statistik.	60
4. Perhitungan.	64
5. Tabel Data.	67
6. Izin Kode Etik Penelitian.	76

DAFTAR ISTILAH SINGKATAN DAN LAMBANG

Lambang/Singkatan	Arti/Penjelasan
M	: <i>mikro</i>
b/b	: Bobot dalam bobot
CaCl ₂	: Calcium chloride
DMN	: Dissolving Microneedle
DMN-F	: Dissolving Microneedle Fucoidan
HR	: <i>Height Reduction</i>
H ₂ SO ₄	: Asam sulfat
LOD	: Loss on Drying
MAA	: <i>Moisture absorption ability</i>
PBS	: Phospate Buffer Saline
PVP	: <i>Polyvinyl Pyrolidon</i>
PVA	: <i>Polyvinyl Alcohol</i>
RH	: <i>Relative Humidity</i>
RPM	: Rotation per minute
UV	: <i>Ultra-Violet</i>
WVT	: <i>Water vapour transmission</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Selama masa kehidupan, manusia mengalami perubahan secara fisik maupun fisiologis pada tubuh, mulai dari bayi, anak-anak, dewasa hingga lanjut usia. Seiring dengan bertambahnya usia, jaringan dan organ tubuh secara perlahan mengalami penurunan kemampuan dalam memperbaiki dan mempertahankan strukturnya. Hal ini dapat ditandai dari penurunan fungsi otak, pengelihatn, pendengaran, rambut beruban, serta menurunnya fungsi dan tampilan estetik dari kulit. Sebagai organ terbesar dan terluar pada manusia, proses perubahan yang terjadi pada kulit akibat dari penuaan lebih mudah untuk diamati dari penampakan dan strukturnya. Kulit akan terlihat lebih kusam, kendur, dan berkeriput, sedangkan dari strukturnya akan terasa lebih kasar, kering dan tipis (Tobin., 2017).

Penuaan pada kulit dipengaruhi oleh kombinasi dari faktor intrinsik dan ekstrinsik. Pengaruh dari kedua faktor ini mengarah pada perubahan secara struktural dan fungsional yang progresif pada setiap lapisan kulit terutama pada area kulit yang terpapar polusi atau sinar matahari yang menyebabkan kulit mengalami penuaan lebih cepat dari pada yang seharusnya atau yang lebih dikenal dengan istilah penuaan dini (Gu dkk., 2020). Penuaan belum mampu untuk dicegah namun laju penuaan dapat diperlambat. Pemahaman tentang faktor-faktor penyebab terjadinya penuaan yang semakin mendalam mendorong munculnya riset-riset terkait treatment anti-aging. Sejauh ini ada beberapa jenis treatment anti-aging yang dapat menjadi pilihan seperti penggunaan produk kecantikan kulit termasuk tabir surya dan agen farmakologi topikal, prosedur invasif, Prosedur instrumental non-invasif, injeksi neurotoksin, dan terapi hormon (Ganceviciene dkk., 2012).

Produk kecantikan menjadi pilihan awal bagi setiap orang terutama perempuan untuk menjaga kesehatan dan tampilan kulit. Produk topikal memiliki kelebihan dalam pengaplikasian yang lebih mudah serta relatif lebih aman karena sifatnya yang mudah untuk dibersihkan jika dibandingkan dengan metode treatment lainnya terutama prosedur invasif dan injeksi neurotoksin (Ganceviciene dkk., 2012). Produk kosmetik topikal umumnya mengandung micronutrient, vitamin atau *cell regulator agent* sebagai senyawa aktif. Zat aktif dalam produk anti-aging umumnya bertujuan untuk menjaga dan melindungi terjadinya kerusakan pada kulit secara lebih lanjut sehingga laju penuaan akan menurun. Saat ini pilihan terhadap bahan aktif yang efektif sebagai anti-aging masih sangat terbatas sehingga penelitian terhadap senyawa yang berpotensi sebagai perawatan anti-aging masih terus dilakukan. Salah satu senyawa saat ini yang banyak diteliti terkait bioaktivitasnya terhadap kulit yaitu fucoidan (Ding dkk., 2017).

Fucoidan adalah senyawa alami yang ditemukan dalam alga coklat seperti *Fucus*, *Undaria*, dan *Laminaria*. Fucoidan tersusun dari monomer gula seperti fukosa, galaktosa, dan asam uronat yang membentuk rantai polimer dengan gugus sulfat. Penelitian menunjukkan bahwa fucoidan memiliki potensi aktivitas anti-inflamasi dengan menghambat produksi mediator inflamasi. Selain itu, fucoidan juga memiliki sifat antitumor yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dan merangsang apoptosis, serta efek imunomodulatornya meningkatkan aktivitas sel-sel kekebalan tubuh dan produksi sitokin imunomodulator (Manggau dkk., 2022). Fucoidan juga dapat bertindak sebagai antikoagulan dan fibrinolitik yang berguna dalam pengobatan penyakit kardiovaskular. Sifat antioksidannya melindungi sel dari kerusakan oksidatif sehingga berpotensi digunakan sebagai antiaging (Farris dan Valacchi., 2022, Manggau dkk., 2019). Sejauh ini pemanfaatan fucoidan sebagai anti-aging belum mengalami perkembangan, hal ini dikarenakan sifat fisika kimia dari fucoidan yaitu bobot molekul yang besar serta sifatnya yang hidrofilik menyebabkan rendahnya absorpsi fucoidan pada penggunaan topikal (Fernando dkk., 2020). Oleh karena itu, metode penghantaran non-konvensional diperlukan untuk mengatasi kekurangan ini.

Microneedle merupakan salah satu bentuk sediaan yang diberikan melalui rute transdermal yang terdiri atas jarum-jarum dengan ukuran mikro dan tersusun dalam

bentuk patch. Sediaan ini dikembangkan untuk memfasilitasi penghantaran senyawa aktif melalui kulit. Pemberian obat atau senyawa aktif melalui rute ini memungkinkan senyawa dengan sifat hidrofilik dan ukuran molekul yang besar mampu melewati stratum korneum dan terabsorpsi ke dalam lapisan yang lebih dalam pada kulit namun tanpa disertai dengan rasa sakit, karena panjang dari *microneedle* tidak mencapai saraf yang terdapat pada kulit (Waghule dkk., 2019).

Microneedle memiliki beberapa jenis yaitu *solid microneedle*, *coated microneedle*, *hollow microneedle* dan *dissolving microneedle*. Formulasi fucoidan dalam bentuk sediaan *dissolving microneedles* (DMN) dianggap paling cocok untuk tujuan penggunaan sebagai anti-aging karena pengaplikasiannya yang lebih mudah dibandingkan bentuk sediaan *microneedle* yang lain serta loading dose yang besar sehingga diharapkan mampu untuk menghantarkan dosis yang cukup ke dalam lapisan kulit (Sartawi dkk., 2022).

Berdasarkan uraian diatas maka telah dilakukan riset dengan mendesain sistem penghantaran fucoidan dalam sediaan *dissolving microneedle* fucoidan (DMN-F) yang kemudian akan dilanjutkan dengan evaluasi berupa karakterisasi formula, studi permeasi dan retensi secara *ex vivo*, dan studi *in vivo*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana memformulasi sediaan *dissolving microneedle* fucoidan (DMN-F) yang optimal?
2. Bagaimana profil permeasi dan retensi sediaan *dissolving microneedle* fucoidan (DMN-F) yang diuji secara *ex vivo*?
3. Apakah sistem penghantara *dissolving microneedle* fucoidan (DMN-F) efektif dalam mengatasi penuaan kulit pada pengujian secara *in vivo*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui dan melakukan teknik formulasi *dissolving microneedle* fucoidan (DMN-F) yang memiliki karakteristik evaluasi yang baik.
2. Menentukan formula terbaik *dissolving microneedle* fucoidan (DMN-F) berdasarkan hasil pengujian secara *ex vivo*.
3. Mengevaluasi efektivitas sediaan *dissolving microneedle* fucoidan (DMN-F) terhadap parameter penuaan yang diuji secara *in vivo*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memperkuat landasan ilmiah dan inovatif pada bidang kesehatan dalam penggunaan fucoidan sebagai salah satu alternatif treatment antiaging melalui rute penghantaran transdermal *dissolving microneedle*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penuaan Kulit.

Angka harapan hidup terus meningkat di seluruh dunia. Menurut data WHO, jumlah populasi yang berusia 60 tahun keatas pada tahun 2020 berkisar 1 miliar orang dan diperkirakan meningkat menjadi 1.4 milyar ditahun 2030 (WHO., 2022). Kemajuan dalam perawatan medis menjadi hal yang paling berpengaruh secara signifikan dalam peningkatan angka harapan hidup. Meskipun begitu, misteri tentang penuaan sebagian besar masih belum dipahami dan dipecahkan, hal ini dikarenakan banyaknya faktor yang terlibat dalam prosesnya, baik secara langsung maupun tidak langsung (Puizina-Ivic., 2014).

Penuaan merupakan proses biologis yang menyebabkan terjadi penurunan fungsi sel dan organ organ seiring dengan berjalannya waktu (Pyo dkk., 2020). Tanda-tanda penuaan dapat terlihat dengan jelas dari perubahan struktur yang terjadi pada kulit seiring dengan bertambahnya usia seseorang (Makrantonaki and Zouboulis., 2007). Kulit sebagai organ terbesar dan terluar dari tubuh secara langsung terpapar pengaruh dari lingkungan luar tubuh yang menyebabkan kulit mengalami proses penuaan baik secara intrinsik maupun ekstrinsik (Zhang dan Duan., 2018).

Sama seperti organ tubuh secara umum, kulit mengalami proses penuaan yang terjadi secara kronologis seiring berjalannya waktu. Jenis penuaan ini dikenal sebagai penuaan intrinsik atau endogen karena hanya dipengaruhi oleh faktor dari dalam tubuh seperti genetika, hormon, dan proses metabolisme. Penuaan kulit secara intrinsik dapat teramati pada bagian kulit yang terlindungi dari polusi atau sinar matahari langsung area pada kulit ini dapat dianggap sebagai model dari proses penuaan yang terjadi pada organ dalam manusia (Flatt., 2012).

2.2 Jenis-jenis Penuaan.

2.2.1 Penuaan intrinsik

Penuaan intrinsik kulit terjadi secara lambat dan tanpa disadari. Pada dasarnya, penuaan ini hanya dapat diamati pada usia cukup tua dimana tanda-tanda penuaan seperti kerutan halus, tekstur kulit yang kering dan kasar, garis ekspresi wajah lebih jelas, elastisitas kulit menurun dan banyak tanda lainnya. Penuaan intrinsik ini terjadi akibat faktor dari jaringan itu sendiri dimana produksi kolagen, fibroblas, sel mast yang menurun serta faktor-faktor lainnya yang diakibatkan oleh menurunnya regenerasi sel (Makrantonaki dan Zouboulis., 2007).

Pada penuaan kulit secara intrinsik, produksi prokolagen tipe 1 di kulit mengalami penurunan yang diakibatkan oleh berkurangnya pensinyalan TGF- β /Smad. Selain itu, terjadi degenerasi di komponen matriks ekstraseluler (elastin, kolagen, fibrilin) dan oligosakarida yang mempengaruhi struktur, tampilan dan kemampuan kulit menahan air. (Zhang dan Duan., 2018).

2.2.2 Penuaan ekstrinsik

Fungsi kulit untuk melindungi organ atau jaringan yang berada pada lapisan lebih dalam menyebabkan kulit secara langsung mengalami pengaruh dari lingkungan seperti polusi udara, sinar matahari dan zat kimia berbahaya lainnya yang mempercepat terjadinya proses penuaan pada bagian yang terpapar secara terus menerus sehingga menyebabkan tampilan dan struktur kulit mengalami penuaan dini jika dibandingkan dengan bagian kulit yang terlindungi. Proses penuaan ini dikenal sebagai penuaan ekstrinsik (Makrantonaki dan Zouboulis., 2007).

Apabila dibandingkan dengan intervensi yang dapat dilakukan dalam pencegahan penuaan secara intrinsik, intervensi penuaan yang diakibatkan oleh faktor ekstrinsik secara umum dapat dikatakan lebih sederhana. Penuaan ekstrinsik pada kulit tidak dapat dipisahkan sepenuhnya dari respon kulit akibat penuaan yang terjadi seiring berjalannya waktu. Sejauh ini, sumber pemicu terjadinya penuaan

secara ekstrinsik yang dianggap paling berpengaruh adalah sinar matahari. Paparan sinar matahari pada daerah-daerah yang umumnya tidak terlindungi seperti wajah, leher, tangan dan kaki akan memiliki kondisi yang berbeda apabila dibandingkan dengan kulit yang terlindungi. Dampak pemicu penuaan ekstrinsik tidak dapat sepenuhnya dipisahkan dari cara kulit merespons penuaan kronologis (Tobin., 2017).

Lebih dari 80% penuaan kulit wajah disebabkan oleh paparan sinar UV yang kronis. Paparan sinar UV terus menerus juga dapat menyebabkan kulit terbakar, immunosupresi, dan kerusakan jaringan ikat pada dermis. Karakteristik kulit yang menua secara ekstrinsik meliputi kerutan, tekstur kasar, kulit pucat dengan pigmentasi berupa bintik-bintik, dan hilangnya elastisitas kulit.

Penuaan akibat paparan sinar matahari dikenal dengan istilah *photoaging*, dimana sinar matahari sebagian besar terdiri dari sinar inframerah (52-55%), sinar tampak (44%) dan sinar UV 3%. Sinar UV dari matahari terbagi atas UV-A (315-400 nm), UV-B (280-315 nm) dan UV-C (100-280 nm). UV-A menembus sangat dalam pada lapisan kulit sehingga merusak jaringan ikat di dermis dan juga meningkatkan risiko kanker kulit, sedangkan UV-B menembus hanya sejauh epidermis yang dapat menyebabkan kulit terbakar, kulit kering, dan foto-karsinogenesis. UV-B adalah penyebab utama kerusakan DNA langsung dan menginduksi peradangan dan immunosupresi (Tobin, 2017., Pyo dkk., 2020).

2.3 Penuaan Kulit.

Penuaan kulit adalah proses kompleks yang melibatkan beberapa mekanisme yang berinteraksi secara bersamaan. Teori-teori yang menjelaskan penuaan kulit mencakup berbagai aspek, mulai dari penuaan seluler hingga faktor genetik. Penuaan seluler, yang melibatkan kerusakan DNA akibat paparan sinar UV dan faktor lingkungan, serta pemendekan telomer saat pembelahan sel, merupakan salah satu aspek yang menjadi sorotan dalam penuaan kulit. Namun, teori stres oksidatif juga mendapat perhatian serius, dimana ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan tubuh untuk menetralkannya dapat merusak struktur kulit seperti

kolagen dan elastin, menyebabkan keriput, kekenduran, dan kehilangan elastisitas kulit (Zhang dan Duan., 2018).

2.3.1 Penuaan seluler

Teori penuaan seluler menggambarkan hilangnya potensi proliferasi setelah pembelahan sel secara terbatas. Tiap sel memiliki “jam biologis” yang akan memberi sinyal pada akhir replikasi. Konsekuensinya, sel tidak dapat distimulasi untuk memasuki fase S1 oleh mitogen dan berhenti pada fase G1 karena represi pada gen pengatur pertumbuhan. Pada kultur sel kulit pasien yang mengalami penuaan dini menunjukkan penurunan kemampuan proliferasi sehingga terdapat penumpukan sel tua. Hal ini mendukung teori terjadinya penuaan pada tingkat seluler (Pyo dkk., 2020).

2.3.2 Stres oksidatif

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara (*Reactive Oxygen Species*) ROS yang terbentuk dengan antioksidan. ROS merupakan senyawa oksigen reaktif dan produk sekunder metabolisme aerobik. Ketidakseimbangan ROS disebabkan oleh produksi ROS yang meningkat, berkurangnya produksi antioksidan atau keduanya. Stres oksidatif menimbulkan kerusakan oksidatif di berbagai komponen seluler sehingga mengganggu proses komunikasi antar sel, merangsang apoptosis, dan terlibat pada berbagai penyakit yang berhubungan dengan penuaan (Ganceviciene dkk., 2012).

Hampir 90% oksigen dipakai mitokondria untuk menghasilkan energi di tubuh manusia. Pada proses tersebut menyebabkan terbentuknya ROS sebagai hasil dari pengolahan O_2 yang tidak sempurna. ROS adalah radikal bebas yang tidak stabil karena memiliki elektron tidak berpasangan di orbit terluar. Senyawa tersebut menarik elektron dari molekul sekitarnya untuk melengkapi elektron di orbit terluar dan menghasilkan reaksi berantai radikal bebas yang sangat berbahaya. Contoh ROS adalah anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (-OH), dan peroksinitrat ($ONOO^-$). Hidrogen peroksida (H_2O_2) dan nitrit oksida (NO) (Gu dkk., 2020).

Efek negatif ROS dicegah dengan antioksidan non-enzimatik atau enzimatik, namun kecepatan produksi antioksidan tidak sebanding kecepatan produksi ROS sehingga terjadi penumpukan ROS. ROS berperan sebagai penyebab penuaan kulit melalui proses oksidasi selular, aktivasi nuklear faktor kappa B, aktivasi mitogen-activated pathway (MAP) kinase, dan stimulasi sitokin proinflamasi. Peningkatan ROS akan merusak protein, lipid, dan DNA sel yang mengakibatkan penuaan kulit (Zhang dan Duan., 2018).

2.3.3 DNA Mitokondria

DNA mitokondria, yang dikenal sebagai mtDNA, memiliki peran yang signifikan dalam proses penuaan. Mitokondria adalah organel sel yang bertanggung jawab atas produksi energi dalam bentuk ATP melalui respirasi seluler. Salah satu fitur unik mtDNA adalah bahwa ia memiliki tingkat mutasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan DNA inti sel. Akumulasi mutasi dalam mtDNA seiring waktu dapat mengganggu fungsi mitokondria, menyebabkan penurunan efisiensi produksi energi dan meningkatkan produksi radikal bebas. Radikal bebas ini dapat merusak sel dan biomolekul, yang pada gilirannya menyebabkan kerusakan seluler dan penuaan (Tobin., 2017, Makrantonaki dan Zouboulis., 2007).

2.3.4 Kerusakan DNA

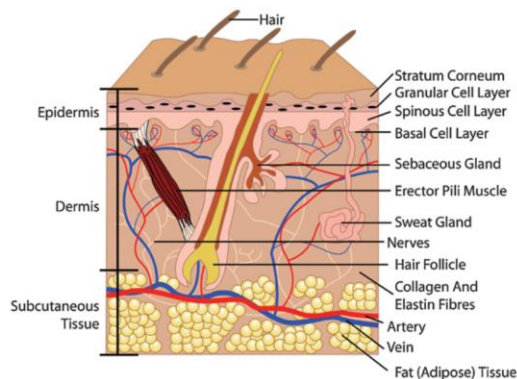
Paparan sinar ultraviolet (UV) dalam jangka panjang menjadi faktor utama yang menyebabkan kerusakan dan mutasi DNA, yang kemudian berkontribusi pada proses penuaan kulit dan bahkan karsinogenesis. Ketika DNA menyerap foton dari UV, terjadi penyusunan ulang nukleotida yang merusak struktur DNA. Meskipun tubuh memiliki mekanisme perbaikan DNA, seperti jalur perbaikan nukleotida atau basis (NER atau BER), pada lansia, fibroblas di dermis mengalami gangguan pada proses perbaikan DNA. Respons terhadap stres oksidatif juga menurun seiring bertambahnya usia, yang berdampak pada ketidakstabilan kromosom, apoptosis, dan dermatitis kronis (Zhang dan Duan.,, 2018, Gruber dkk., 2020).

Selain paparan UV, penurunan hormon seperti hormon pertumbuhan dan *insulin-like growth factor* (IGF-I), serta hormon seks seperti androgen dan estrogen, juga berperan dalam penuaan kulit. Penelitian menunjukkan bahwa hormon-hormon ini memiliki dampak signifikan pada proses biologis dalam kulit manusia, termasuk perbaikan DNA, fungsi mitokondria, stres oksidatif, siklus sel, apoptosis, dan regulasi transkripsi (Ganceviciene dkk., 2012, Pyo dkk., 2020).

2.4 Fisiologi Kulit.

2.4.1 Struktur kulit

Kulit manusia terdiri atas empat lapisan utama, dimulai dari lapisan terluar hingga terdalam, yaitu epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. selain itu, terdapat beberapa komponen-komponen lain pada kulit seperti folikel rambut, kelenjar keringat ektrin dan apokrin. Setiap lapisan kulit memiliki struktur yang berbeda dengan lapisan lainnya (Krug., 2005).



Gambar 1. Struktur kulit manusia (Roger, 2013)

A) Epidermis

Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang paling tebal berukuran 1 milimeter, misalnya pada telapak kaki dan telapak tangan, dan lapisan yang tipis berukuran 0,1 milimeter terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi, dan perut. Sel-sel epidermis disebut keratinosit (Ng dkk., 2015).

1) Stratum Korneum

Terdiri atas beberapa lapis sel yang pipih, mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna, dan sangat sedikit mengandung air. Lapisan ini sebagian besar terdiri atas keratin, jenis protein yang tidak larut dalam air, dan sangat resisten terhadap bahan-bahan kimia. Hal ini berkaitan dengan fungsi kulit untuk memproteksi tubuh dari pengaruh luar. Secara alami, sel-sel yang sudah mati di permukaan kulit akan melepaskan diri untuk beregenerasi. Permukaan stratum korneum dilapisi oleh suatu lapisan pelindung lembab tipis yang bersifat asam, disebut mantel asam kulit (Ng dkk., 2015).

2) Stratum Granulosum

Tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk poligonal, berbutir kasar, berinti mengkerut. Di dalam butir keratohyalin terdapat bahan logam, khususnya tembaga yang menjadi katalisator proses keratinisasi kulit (Schommer dan Gallo., 2013).

3) Stratum Spinosum

Memiliki sel yang berbentuk kubus dan seperti berduri. Intinya besar dan oval. Setiap sel berisi filamen-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein. Cairan limfe masih ditemukan mengitari sel-sel dalam lapisan malphigi ini (Krug., 2005).

4) Stratum Germinativum

Adalah lapisan terbawah epidermis. Di dalam stratum germinativum juga terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel-sel yang tidak mengalami keratinisasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin dan memberikannya kepada sel-sel keratinosit melalui dendrit-dendritnya. Satu sel melanosit melayani sekitar 36 sel keratinosit. Kesatuan ini diberi nama unit melanin epidermal (Schommer dan Gallo., 2013).

B) Dermis

Dermis memiliki peran integral dalam fungsi dan integritas kulit. Secara komposisional, dermis didominasi oleh serat kolagen dan elastin yang membentuk matriks ekstraseluler berbasis gelatin mukopolisakarida. Kolagen, dengan kontribusinya yang signifikan mencapai sekitar 72% dari berat kulit bebas lemak,

memberikan kekuatan struktural sementara elastin memberikan karakteristik elastisitas yang krusial bagi integritas kulit. Selain kedua serat utama tersebut, dermis juga memuat berbagai struktur kompleks lainnya. Ini meliputi folikel rambut, papila rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, serta jaringan vaskular dan saraf.

Fungsi dermis sangat beragam. Selain memberikan dukungan struktural yang penting bagi kulit, dermis juga berperan dalam penyediaan nutrisi bagi sel-sel kulit. Keberagaman komposisi strukturalnya memberikan kulit fleksibilitas yang diperlukan, sambil mendukung fungsi vital seperti pertumbuhan rambut, pengaturan suhu melalui pelepasan keringat, dan sensitivitas sensorik (Liu dkk., 2016, Krug, 2005).

C) Hipodermis

Hipodermis, atau lapisan subkutan merupakan lapisan terdalam pada struktur kulit manusia. Komposisinya terdiri atas jaringan ikat dan jaringan adiposa yang membentuk *fasia superficial* yang dapat diamati secara anatomi. Lapisan ini terdiri atas sejumlah elemen penting, termasuk sel-sel lemak, ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan pembuluh getah bening. Salah satu karakteristik utama hipodermis adalah keberadaan jaringan adiposa. Sel-sel lemak yang melimpah dalam lapisan ini berfungsi sebagai tempat penyimpanan energi dalam bentuk lemak. Selain itu, hipodermis juga memiliki peran dalam menjaga suhu tubuh. Lapisan lemak di dalamnya berperan sebagai isolator termal, membantu dalam mempertahankan suhu tubuh yang stabil.

Selain itu, hipodermis juga memiliki peran penting dalam memberikan dukungan struktural dan perlindungan terhadap organ tubuh bagian dalam. Fungsi ini meliputi peran sebagai penahan terhadap benturan fisik yang mungkin terjadi pada tubuh, membantu dalam memberikan bentuk pada tubuh, dan menyerap tekanan dari aktivitas sehari-hari. Secara keseluruhan, hipodermis tidak hanya berperan sebagai penyimpan energi, melainkan juga memiliki peran yang signifikan dalam menjaga keseimbangan suhu tubuh serta memberikan dukungan struktural dan perlindungan terhadap organ-organ internal tubuh. (Schommer dan Gallo, 2013).

2.4.2 Fungsi kulit

A) Termoregulasi

Kulit berkontribusi pada termoregulasi tubuh dengan dua cara, yaitu dengan cara melepaskan keringat dari permukaan dan menyesuaikan aliran darah di dermis. Sebagai respon pada lingkungan bersuhu tinggi atau karena panas yang disebabkan oleh olahraga, produksi keringat dari kelenjar ekrin akan meningkat, hal ini menyebabkan menguapnya keringat dari permukaan kulit dan menjadikan temperatur tubuh menurun. Pembuluh darah di dermis akan mengalami dilatasi sehingga aliran darah mengalir ke dermis yang menyebabkan meningkatnya panas yang keluar dari tubuh. Pada keadaan lingkungan dingin, maka sebaliknya, produksi dari kelenjar keringat ekrin akan menurun dan aliran darah di dermis akan mengalami konstiksi untuk mengurangi pengeluaran panas dari tubuh (Ng dkk., 2015).

B) Proteksi

Kulit melindungi tubuh dengan berbagai cara. Keratin membantu proteksi jaringan di bawahnya dari mikroba, abrasi, panas, dan kimia. Lipid dilepaskan oleh *lamellar granules* menghambat penguapan air dari permukaan kulit, sehingga menjaga tubuh dari dehidrasi. Minyak sebum dari kelenjar sebacea membantu kulit dan rambut kering dan mengandung bakterisida yang dapat membunuh bakteri di permukaannya. Keringat bersifat asam membantu memperlambat tumbuhnya beberapa mikroba. Pigmen melanin membantu melindungi dari efek berbahaya sinar ultraviolet (Puizina-Ivic, 2014).

C) Ekskresi & Absorpsi

Sekitar 400 mL air menguap melalui stratum korneum setiap hari baik berupa uap maupun keringat. Keringat berperan dalam melepas air dan panas dari tubuh. Selain itu, keringat juga berfungsi sebagai media transportasi untuk ekskresi garam, karbon dioksida, dan molekul organik yang dihasilkan oleh pemecahan protein, seperti amonia dan urea. Penyerapan zat-zat yang larut dalam air, beberapa vitamin yang larut lemak (A, D, E, & K), beberapa obat, serta gas oksigen dan karbon dioksida dapat menembus kulit. Beberapa bahan beracun seperti aseton dan karbon

tetraklorida, serta garam logam berat seperti timah, arsenik, dan merkuri juga dapat diserap oleh kulit (Puizina-Ivic, 2014).

D) *Cutaneous Sensations*

Cutaneous sensations adalah sensasi yang timbul di kulit, termasuk sensasi taktil seperti sentuhan, tekanan, dan getaran, dan sensasi termal seperti panas dan dingin. *Cutaneous sensations* yang lain adalah rasa sakit, biasanya sakit adalah indikasi adanya jaringan yang akan atau rusak. Di kulit ada banyak susunan akhiran saraf dan reseptor, seperti korpuskel di dalam dermis, dan pleksus akar rambut di setiap folikel rambut (Schommer dan Gallo, 2013).

2.5 Penghantaran Obat Melalui Rute Transdermal

Sediaan transdermal merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat dengan cara ditempel atau dioleskan melalui kulit. Rute penghantaran obat secara dermal merupakan rute pilihan alternatif untuk pemberian obat tertentu. Beberapa obat didesain secara dermal dengan tujuan memberikan efek lokal pada kulit, meningkatkan penetrasi obat secara sistemik, meningkatkan efisiensi obat pada target jaringan bawah kulit, dan menghindari penyerapan yang tidak diinginkan (Gomaa dkk., 2010). Namun, stratum korneum pada lapisan epidermis menjadi penghalang yang membatasi penetrasi zat melalui topikal. Beberapa konsep penetrasi obat melalui kulit dijelaskan sebagai berikut :

A) Rute trans-appendageal

Rute ini merupakan penghantaran obat melalui pori-pori pada kelenjar keringat dan folikel rambut. Meskipun demikian, beberapa penelitian menganggap bahwa jalur transappendageal bukanlah jalur transdermal yang signifikan karena folikel rambut dan kelenjar keringat menempati 0,1% permukaan kulit manusia. Namun, rute ini memberikan konsep penetrasi yang penting untuk obat molekul besar dan senyawa polar yang hampir tidak dapat melewati Stratum Corneum.

B) Rute Intercellular

Rute ini adalah rute penetrasi obat melalui jalur antarsel, yang merupakan jalur masuk utama untuk obat bersifat lipofilik. karena kemasakan matriks protein di dalam korneosit berupa gugus lipofilik, membuat lapisan stratum corneum bersifat

impermeabel. Rute ini menandakan secara langsung perjalanan obat melintasi keratinosit dan lapisan ganda lipid interselular lamelar ke lapisan kulit yang lebih dalam. Jalur ini berpengaruh terhadap penetrasi molekul yang relatif kecil (<500 Da) dan cukup lipofilik ($\log p = 1-3$) (Serrano-Castañeda dkk., 2018)

C) Rute Intracelluler/Transcelluler

pada jalur intraseluler, penetrasi obat bergantung oleh koefisien partisi ($\log P$). Obat hidrofilik dapat berdifusi melalui jalur intraseluler. Sebaliknya, obat lipofilik lebih dominan melewati stratum korneum melalui celah antar sel (Serrano-Castañeda dkk., 2018).

2.6 *Microneedle*

2.6.1 Definisi *microneedle*

Microneedle merupakan jarum yang memiliki ukuran 100-500 μm . Strukturnya berupa piramida atau kerucut, dimana bagian ujung jarum harus tajam agar dapat menembus kulit (Gomaa dkk., 2010). Jarum dari sediaan *microneedle* hanya menembus sampai epidermis sehingga tidak menimbulkan rasa sakit. *Microneedle* membentuk jalur untuk dilewati oleh obat ke dalam kulit, obat yang dilepaskan kemudian menuju ke dermis. Terdapat lima jenis *microneedle*, antara lain solid *microneedle* (membentuk pori pada kulit dan biasanya digunakan sebagai *pre-treatment*), *coated microneedle* (obat disalut pada permukaan jarum), *dissolving microneedle* (terlarut dalam epidermis) dan *hollow microneedle* (Sartawi dkk., 2022).

2.6.2 Jenis Jenis *Microneedle*

A) *Solid microneedle*

Jarum silikon atau logam yang tidak mengandung obat diaplikasikan terlebih dahulu ke dalam kulit lalu kemudian obat dioleskan di permukaan kulit. Jalur yang telah terbentuk oleh jarum mikro akan memudahkan obat untuk masuk melewati stratum korneum sehingga lebih banyak obat yang terabsorpsi ke dalam kulit (Dharadhar dkk., 2019, Waghule dkk., 2019)

B) *Coating Microneedle*

Solid microneedle yang disalut dengan larutan penyalut yang mengandung obat. Setelah diaplikasikan ke dalam kulit, obat yang tersalut pada jarum akan terabsorpsi oleh kulit (Dharadhar dkk., 2019)(Waghule dkk., 2019)

C) *Hollow Microneedle*

Hollow microneedle adalah jarum dengan celah kosong ditengah sebagai tempat untuk obat. Obat akan dilepaskan ketika jarum sudah mencapai ujung dalam epidermis sehingga obat dapat langsung masuk ke dermis (Dharadhar dkk., 2019, Waghule dkk., 2019)

D) *Dissolving Microneedles*

Dissolving microneedle dibuat dari polimer larut air yang dicampur obat kemudian dicetak membentuk jarum ukuran mikro. Ketika masuk ke dalam kulit maka jarum tersebut akan terlarut seluruhnya (Dharadhar dkk., 2019b). Difusi obat terjadi oleh adanya kelembaban yang berasal dari cairan interstisial kulit. Microneedle yang penetrasi ke dalam kulit akan membentuk rongga sebagai jalur masuk obat dan jalur keluar cairan interstisial. Difusi obat terjadi oleh adanya kelembaban yang berasal dari cairan interstisial kulit (Lee dkk., 2008).

E) *Gel-Forming Microneedle*

Polimer *microneedle* akan menyerap cairan interstisial kulit dan mengembang menjadi transisi gel (in situ gel), yang akan mengeluarkan dan melepaskan bahan aktif obat. Beberapa keuntungan sediaan ini peningkatan jumlah dan permeasi obat, kapasitas jumlah obat dalam jumlah banyak, dan mudah di produksi, serta memungkinkan untuk penggunaan rutin, dengan residu polimer obat yang minim (Waghule dkk., 2019).

2.6.3 Landasan pemilihan sediaan *dissolving microneedle* (DMN-F)

Formulasi sistem DMN lebih menguntungkan dibandingkan dengan *microneedle* yang terbuat dari bahan silikon dan logam dalam sistem *microneedle* yang lain. DMN tidak menghasilkan limbah benda tajam karena polimer yang digunakan dapat terdegradasi di dalam kulit. DMN secara lembut berpenetrasi ke

dalam kulit sehingga mencegah kerusakan jaringan akibat tekanan mekanik saat pemberian. DMN juga dapat digunakan secara mandiri tanpa pelatihan medis terlebih dahulu (Waghule dkk., 2019).

Beberapa aspek yang perlu diperhatikan dalam sistem formulasi *Dissolving microneedle* yaitu keseragaman distribusi jarum serta pemilihan material jarum yang tepat untuk pembuatan DMN. Kriteria material polimer yang dipilih antara lain larut dalam air, kemampuan menembus kulit, kemudahan proses, serta material yang aman.

DMN harus memiliki kekuatan mekanik yang mencukupi untuk membuat rongga pada stratum korneum. Kekuatan mekanik jarum dapat ditingkatkan dengan mengurangi aspek rasio geometri sehingga mudah menembus kulit. Pengurangan aspek rasio geometri akan menambah ketajaman jarum sehingga jarum semakin kuat menembus epidermis. DMN memerlukan waktu agar dapat terlarut secara sempurna dan masuk ke dalam kulit (J. W. Lee dkk., 2008, Waghule dkk., 2019)

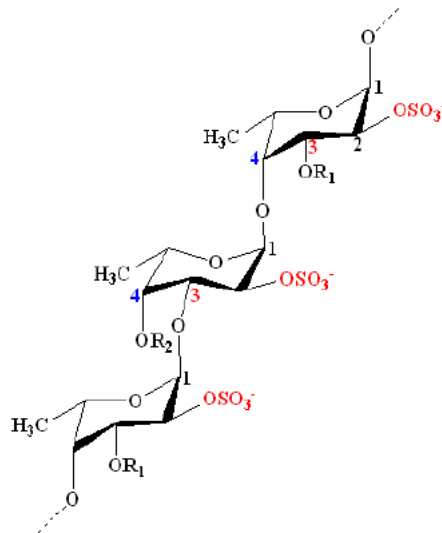
2.7 Fucoidan.

Fucoidan adalah salah satu jenis polisakarida dengan kandungan fucose yang tinggi. Fucoidan diisolasi dari *Ascophyllum spp.*, *Fucus spp.*, *Laminaria spp.*, *Undaria spp.*, dan ganggang coklat lainnya (Manggau dkk., 2022). Serangkaian aktivitas biologis telah dipelajari seperti antikoagulan, antitrombotik, antivirus, antitumor, imunomodulator, antiinflamasi, menurunkan lemak darah, antioksidan, antikomplementer, aktivitas melawan hepatopati, uropati, renalpathy dan efek perlindungan pada lambung (Luthuli dkk., 2019, Fitton dkk., 2015, Li dkk., 2008). Dibandingkan dengan polisakarida sulfat lainnya, fucoidan tersedia secara luas dari berbagai jenis sumber yang lebih murah, sehingga penelitian terhadap fucoidan semakin banyak dilakukan dalam beberapa tahun terakhir untuk mengembangkan obat atau makanan fungsional (Kim ., 2018, Manggau dkk., 2019).

2.7.1 Struktur fucoidan

Fucoidan pertama kali berhasil diisolasi pada tahun 1913, sejak penemuan pertama kali ini, struktur fucoidan dari berbagai jenis sumber telah diselidiki. Fucoidan memiliki komponen penyusun sederhana yang sebagian besar terdiri atas fucose dan sulfat. Selain fucose dan sulfat, fucoidan juga mengandung monosakarida lain (mannosa, galaktosa, glukosa, xilosa, dll.), asam uronat, bahkan gugus asetil dan protein (Li dkk., 2008).

Fucoidan terdiri atas 44,1% fucose, 26,3% sulfat dan 31,1% abu, ditambah sedikit aminoglucose. Model struktural fucoidan dari pankter menyatakan bahwa stuktur inti fucoidan merupakan polimer yang terdiri dari ikatan α -(1 \rightarrow 3) fucose dengan sulfat tersubstitusi pada posisi C-4 di beberapa residu fukosa, fukosa juga melekat pada polimer ini untuk membentuk titik bercabang, satu untuk setiap 2-3 residu fukosa dalam rantai .



Gambar 2. Struktur utama fucoidan (Zayed dkk., 2020)

2.7.2 Bioaktivitas fucoidan

Aktivitas antitumor dari polisakarida sulfat telah dilaporkan dalam beberapa tahun terakhir. Fucoidans dilaporkan efektif melawan sarcoma. Fucoidan diketahui menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada garis sel limfoma manusia

dan menghambat adhesi sel karsinoma payudara MDA-MB-231 ke trombosit, hal ini merupakan suatu efek yang mungkin memiliki implikasi penting dalam metastasis tumor (Li dkk., 2008). Fucoidan menghambat adhesi sel tumor ke berbagai substrat, tetapi mekanisme kerjanya tidak sepenuhnya dipahami. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh (Liu dkk., 2019) fucoidan berikatan dengan fibronektin sehingga menghambat adhesi sel MDA-MB-231 ke fibronektin. (Luthuli dkk., 2019) (Kim dkk., 2018).

Selain menghambat pertumbuhan sel tumor secara langsung, fucoidan juga dapat menahan perkembangan dan difusi sel tumor melalui peningkatan aktivitas imunomodulator tubuh (Li dkk., 2008). Fucoidan dapat membunuh sel tumor secara langsung, dikarenakan efek anti kankernya yang bekerja langsung pada sel HS-Sultan manusia melalui jalur caspase dan ERK. Fucoidan meningkatkan jumlah makrofag, dan memediasi penghancuran tumor melalui sel T-helper (Th1) tipe 1 dan respons sel NK (Pangestuti dkk., 2018).

Fucoidan dapat menjadi pilihan sebagai antioksidan alami yang sangat baik dan memiliki potensi besar untuk mencegah penyakit yang dimediasi radikal bebas. Banyak penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa fucoidan memiliki efek antioksidan yang signifikan. Fucoidan dari *L. japonica* dapat mencegah peningkatan lipid peroksida (LPO) dalam serum, hati dan limpa tikus yang diinduksi oleh diabetes. Fucoidan juga memiliki *Scavenging effect* yang kuat pada superoksida radikal (Pangestuti dkk., 2018). Pada uji hemolisis eritrosit tikus yang diinduksi H_2O_2 , fucoidan secara efektif dan menunjukkan efek perlindungan yang signifikan dari lipid peroksidasi terhadap homogenat hati pada tikus yang diinduksi oleh $FeSO_4$ (Kim dkk., 2018).

Aktivitas antioksidan berkaitan dengan berat molekul dan kandungan sulfat fucoidan. Fucoidan fraksi dari *L. japonica* memiliki *Scavenging effect* yang sangat baik pada radikal superoksida dan hipoklorit asam. Dalam sistem oksidasi LDL, fucoidan dengan berat molekul rendah menunjukkan efek penghambatan yang besar pada oksidasi LDL yang diinduksi oleh Cu^{2+} . Keduanya jenis massa molekul dan kandungan sulfat fucoidan memainkan peran yang sangat penting dalam efek pada azo radikal 2-

2'-Azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH) menginduksi oksidasi LDL. Korelasi antara kandungan sulfat dan *sacavenging effect* superoksida menunjukkan nilai positif yang mengartikan bahwa rasio konten sulfat/fucose merupakan indikator yang efektif untuk mengetahui aktivitas antioksidan dari fucoidan (Fernando dkk., 2020).

Sistem komplemen adalah komponen utama dari imunitas dan terutama terlibat dalam respon bawaan dan humoral. Sistem ini memungkinkan hubungan antara kekebalan bawaan dan pertahanan adaptif. Aktivasi yang tidak terkontrol dari sistem ini dapat berbahaya bagi organisme inang, seperti yang dapat diamati pada syok iskemik dan anafilaksis atau penolakan xenograft. Fucoidan yang diperoleh dari *A. nodosum* pertama kali dideskripsikan sebagai molekul antikomplementer. Sejak laporan pertama ini, fucoidan dari sumber lainnya (Luthuli dkk., 2019) dilaporkan memiliki aktivitas yang sama sebagai penghambat komplemen.

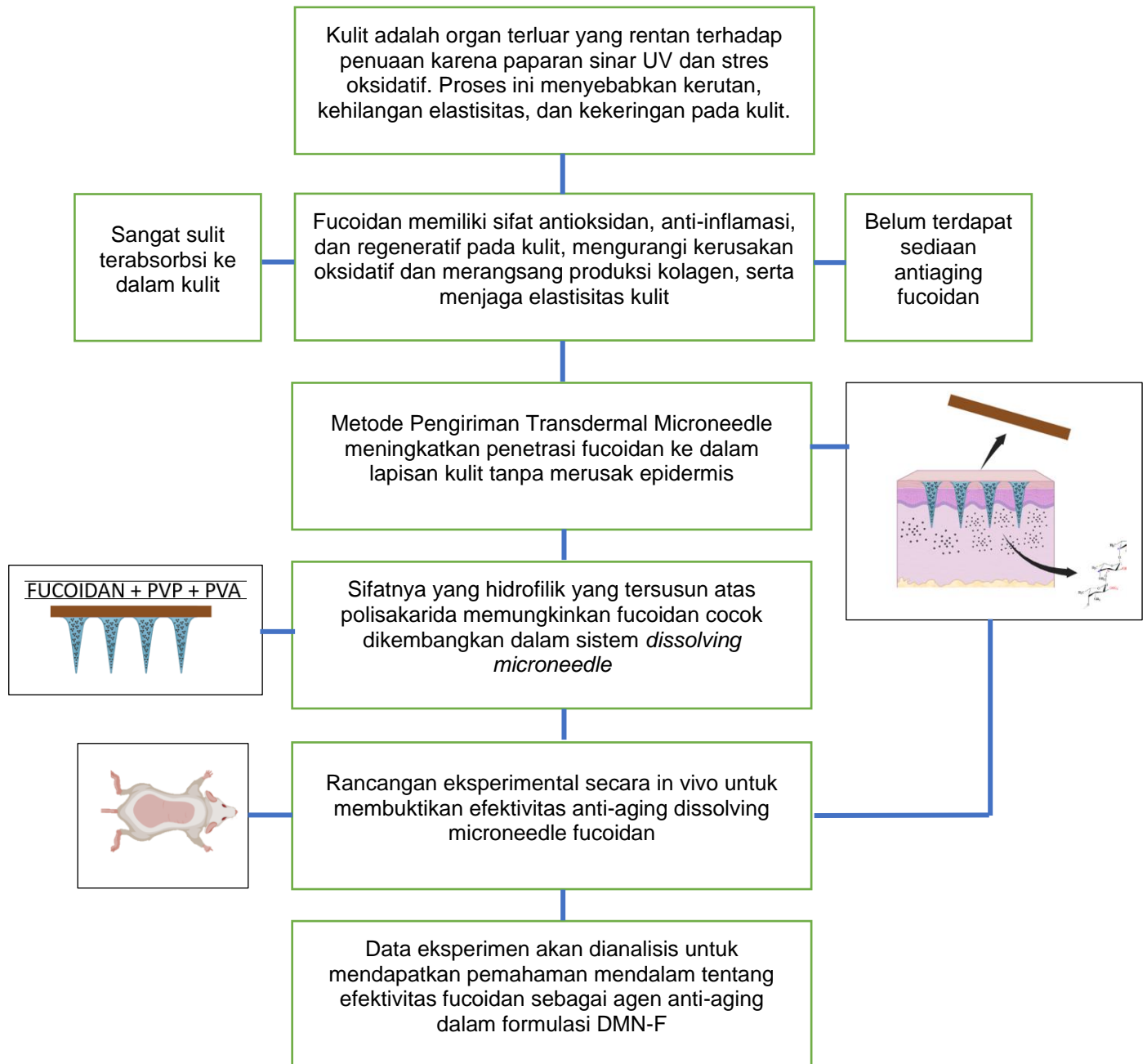
Pengujian pada fucoidan dilaporkan menunjukkan efek penghambatan pada perekrutan leukosit dalam model peradangan pada tikus, dan baik kandungan fucose dan sulfat maupun fitur struktural lainnya dari tulang punggung polisakarida mereka secara signifikan mempengaruhi kemanjuran fucoidans dalam model ini. Mekabu fucoidan dapat meredakan peradangan paru dan respons yang didominasi Th2 yang diatur ke bawah, yang mungkin berguna untuk mengobati peradangan alergi. Yang dkk. mengevaluasi efek fucoidan pada ekspresi inducible nitric oxide synthase (iNOS) dalam garis sel makrofag, RAW2647. Konsentrasi fucoidan 10 µg/ml diketahui meningkatkan level ekspresi basal iNOS dalam makrofag. Mereka menemukan untuk pertama kalinya bahwa fucoidan menghambat pelepasan oksida nitrat (NO) dalam sel RAW264 yang dirangsang dengan lipopolisakarida (LPS). Efek penghambatan ini pada aktivator protein aktivator 1 (AP-1) oleh fucoidan mungkin terkait dengan penghambatan NO dan efek anti-inflamasi (Luthuli dkk., 2019).

Efek anti-penuaan fucoidan dianggap terkait dengan sifat antioksidan dan anti-inflamasinya. Fucoidan telah terbukti mengikat radikal bebas, yang merupakan senyawa penyebab menyebabkan kerusakan sel dan berkontribusi terhadap

penuaan. Selain itu, fucoidan dapat menghambat produksi sitokin inflamasi, yang juga dapat menyebabkan penuaan dan penyakit terkait usia (Fernando dkk., 2020).

Fucoidan juga dapat meningkatkan produksi kolagen, protein yang memberikan elastisitas pada kulit dan membantu mencegah keriput. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa fucoidan dapat meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam produksi kolagen, menghasilkan kulit yang lebih halus dan tampak lebih muda. Fucoidan menunjukkan potensi sebagai agen anti-penuaan, akan tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk sepenuhnya memahami efeknya dan untuk menentukan dosis dan metode pemberian yang optimal (Pangestuti dkk., 2018, Fernando dkk., 2020).

2.8 Kerangka Teori



2.9 Kerangka Konsep

