

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperpigmentasi merupakan kondisi penggelapan kulit yang terjadi akibat peningkatan sintesis melanin sebagai respon terhadap aktivasi melanosit atau adanya akumulasi pigmen melanin di jaringan kulit¹. Kondisi ini umumnya terjadi pada tipe kulit *fitzpatrick* IV - V yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk paparan radiasi sinar ultraviolet dan proses inflamasi pada kulit yang memicu aktivasi melanosit^{2,3}. Pada penelitian yang dilakukan Hanna dan Gupta (2024) bahwa populasi global sebesar 50% mengalami *pigment disorder* (PD) dengan prevalensi lebih tinggi pada wanita yang berdampak terhadap *quality of life* (QOL)⁴. Hiperpigmentasi memiliki beberapa tipe diantaranya melasma, *lentigo solaris*, dan *post inflammatory hyperpigmentation* (PIH)^{5,6}.

Periorbital hyperpigmentation (POH) atau mata panda merupakan masalah umum pada kulit di sekitar mata yang ditandai dengan diskolorasi kulit berwarna cokelat hingga cokelat tua, berbentuk bulat atau setengah lingkaran bersifat bilateral tidak merata di daerah periorbital⁷. *Periorbital hyperpigmentation* terjadi karena adanya akumulasi melanin yang meningkat dan terdistribusi luas, serta efek bayangan yang ditimbulkan lemak orbital. Faktor resiko lain disebabkan oleh faktor genetik keluarga terhadap hiperpigmentasi, alergi pada pasien atopik, kulit tipis dan semi-transparan pada kelopak bawah mata, gangguan tidur, paparan sinar matahari yang berlebihan, penurunan berat badan, merokok, dan penggunaan obat-obatan tertentu⁸. Secara etiologi POH dibagi menjadi tipe primer (idiopatik) dan tipe sekunder, dengan klasifikasi klinis mencakup tiga tipe utama yaitu *pigmented* (berwarna cokelat) *vascular* (berwarna biru hingga ungu), dan *structural* (sesuai warna kulit)⁷. Berdasarkan penelitian Goldman et al., 2021 terhadap 74 pasien di India yang terdiri dari 64 wanita (86,5%) dan 10 pria (13,3%)

pada rentang usia 18 – 57 tahun, dimana 39 responden diantaranya memiliki riwayat keluarga POH menunjukkan bahwa penatalaksanaan kondisi ini dapat dilakukan melalui terapi topikal seperti penggunaan tabir surya, prosedur peeling, serta senyawa depigmentasi seperti hidrokuinon, niacinamide, asam azaleat, asam traneksamat, asam kojat dan alfa arbutin yang mampu menurunkan kadar melanin pada kulit⁹.

Asam kojat *5-hydroxy-2-hydroxymethyl-γ-pyrone* termasuk dalam kelompok asam organik yang diperoleh pada proses fermentasi aerobik dari jamur *Aspergillus oryzae*¹⁰. Larutan asam kojat 3% dalam larutan saline yang diujikan pada 12 relawan perempuan yang berusia 25 – 35 tahun diaplikasikan pada pipi selama 2 minggu didapatkan perubahan pada setiap orang yakni kecerahan kulit meningkat hingga 75% serta terdapat efek penurunan kecerahan kulit wajah sebesar 25%¹¹. Pada penelitian lain yang melibatkan 55 subjek menunjukkan bahwa penggunaan serum topikal dengan kombinasi asam kojat 1%, asam traneksamat 3% dan 5% niacinamide selama 12 minggu menghasilkan penurunan rata-rata PIH sebesar 81%, perbaikan melasma dan hiperpigmentasi hingga 60%, serta peningkatan warna dan homogenitas kulit masing-masing sebesar 54% dan 59%, yang menunjukkan efektivitas kombinasi bahan aktif tersebut dalam terapi hiperpigmentasi¹².

Asam kojat sebagai agen pencerah kulit mampu mengurangi perubahan warna dengan menghambat aktivitas *tyrosinase* sehingga mencegah pembentukan melanin¹³. Asam kojat tergolong molekul hidrofilik yang mengandung cincin gamma-piron reaktif dengan tingkat keasaman lemah¹¹. Senyawa ini bersifat hidrofilik dengan nilai koefisien partisi log P = -2,45 yang menunjukkan kelarutan yang tinggi dalam air namun memiliki kemampuan penetrasi yang rendah. Karakteristik tersebut menyebabkan asam kojat sulit menembus stratum korneum, sehingga efisiensinya bergantung pada sistem penghantaran yang digunakan¹⁴. Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, berbagai sistem penghantaran modern dikembangkan seperti liposom, etosom, *transfersome*, nanoemulsi,

nanopartikel, solid lipid nanopartikel, *nanostructured lipid carriers* (NLCs), dan *microneedle patch* yang dirancang untuk meningkatkan penetrasi melalui stratum korneum¹⁵. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Zilles et al., 2023 bahwa 1mg/ml nanoemulsi yang mengandung asam kojat dipalmitat mampu menunjukkan potensi penghambatan tirosinase hingga 20%¹⁶.

Dibandingkan dengan sistem penghantaran modern lainnya, *microneedle patch* memiliki keunggulan mampu menembus lapisan stratum korneum secara fisik dengan cara minimal invasif, sehingga tidak menimbulkan rasa nyeri yang signifikan¹⁷. *Microneedle* terdiri dari ratusan jarum berukuran mikrometer yang mampu meningkatkan penghantaran obat dengan menciptakan pori-pori berukuran mikron di seluruh kulit jalur berongga¹⁸. *Microneedle patch* merupakan sistem penghantaran obat yang dikembangkan sebagai teknologi transdermal, karena banyak obat tidak dapat menembus kulit dengan kecepatan yang dibutuhkan untuk aksi terapeutik, yang mana memungkinkan senyawa hidrofilik dengan berat molekul tinggi mampu masuk ke dalam stratum korneum, sehingga memungkinkan lebih banyak molekul obat untuk masuk kedalam kulit dengan onset aksi yang lebih cepat, dan peningkatan permeabilitas¹⁹. Sistem penghantaran ini memungkinkan peningkatan penetrasi zat aktif hidrofilik seperti asam kojat langsung ke lapisan stratum basal, sehingga meningkatkan bioavailabilitas dan efek depigmentasi²⁰. Terdapat berbagai macam jenis *microneedle patch* berdasarkan penghantaran diantaranya *solid microneedle*, *coated microneedle*, *dissolving microneedle*, dan *hollow microneedle*²¹.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai formulasi sediaan *microneedle patch* asam kojat dengan menggunakan kombinasi polimer *polyvinylpyrrolidone*, *polyvinyl alcohol*, *hydroxypropyl methylcellulose*, dan kitosan yang diharapkan mampu mengatasi masalah *periorbital hyperpigmentation* atau mata panda.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana formula *microneedle patch* asam kojat yang tepat untuk mendapatkan pelepasan obat yang baik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui formula *microneedle patch* asam kojat yang memiliki pelepasan obat yang baik.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui jenis dan konsentrasi polimer yang tepat untuk mendapatkan formula *microneedle patch* asam kojat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

- 1) Memperoleh formula *microneedle patch* asam kojat memiliki pelepasan obat yang baik.
- 2) Memperoleh jenis dan konsentrasi polimer yang tepat untuk diformulasikan kedalam sediaan *microneedle patch* asam kojat.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi

Memberikan pengembangan ilmu pengetahuan dan informasi baru serta data ilmiah khususnya pada bidang formula sediaan *microneedle patch*.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Memberikan pengetahuan dan informasi kepada Masyarakat mengenai pengembangan sediaan *microneedle patch* asam kojat sebagai pencerah pada *periorbital hyperpigmentation*.

1.5 Ruang Lingkup

Penelitian ini dilakukan dengan skala laboratorium, dibatasi pada formulasi dan evaluasi sediaan *microneedle patch* asam kojat untuk mengatasi *periorbital hyperpigmentation* dengan tujuan utama pada formula yang memiliki pelepasan obat yang paling baik. Dilakukan evaluasi karakteristik fisik sediaan organoleptik, keseragaman bobot, pH, ketebalan patch, daya tahan

lipat, morfologi bentuk jarum, pelepasan kumulatif dan profil penetrasi asam kojat. Fokus penelitian ini membandingkan pelepasan kumulatif asam kojat dari setiap formula untuk menentukan formula dengan pelepasan terbaik serta profil penetrasi pada formula terbaik.