

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kulit sebagai organ terbesar pada tubuh manusia akan menghadapi masalah terkait penuaan yang merupakan proses terjadinya perubahan struktural dan fungsional pada lapisan kulit (Wu et al., 2022). Penuaan pada kulit dapat disebabkan oleh kombinasi faktor intrinsik, seperti bertambahnya usia dan hormon, serta faktor ekstrinsik, seperti paparan sinar ultraviolet dan faktor lingkungan (Widowati et al., 2022). Penuaan kulit ditandai dengan hilangnya elastisitas kulit, pigmentasi yang tidak teratur, kulit menjadi keriput, kering, dan mengalami kekenduran (Amirkhani et al., 2016).

Teknologi terapi berbasis *stem cell* terus berkembang hingga saat ini, terutama dalam perawatan kulit untuk menghambat proses penuaan. *Stem cell*, salah satunya *mesenchymal stem cell* (MSC) dapat mensekresikan berbagai faktor pertumbuhan yang berperan dalam meregenerasi jaringan dan memperbaiki kerusakan jaringan (Damayanti et al., 2021). Penggunaan MSC untuk perawatan kulit dapat meningkatkan regenerasi kulit dan mengurangi jaringan parut melalui migrasi ke tempat kerusakan kulit, menekan peradangan, dan meningkatkan kemampuan diferensiasi fibroblas, sel epidermis, dan sel endotel (Margiana et al., 2022). Penelitian Liu et al., (2022) menunjukkan perbaikan pada gejala yang berkaitan dengan penuaan pada tikus setelah dilakukan perawatan dengan MSC (Liu et al., 2022).

Faktor pertumbuhan yang disekresikan oleh MSC atau disebut juga dengan sekretom memiliki potensi terapeutik yang dapat digunakan dalam pengobatan regeneratif dan sebagai bahan kosmetik (Amirthalingam et al., 2019). Hasil penelitian Kwon et al., (2015) menunjukkan sekretom MSC yang bersumber dari sumsum tulang manusia mampu meningkatkan kelembapan kulit dan mengurangi kerutan (Kwon et al., 2015). Sekretom yang diperoleh dari *adipose-derived mesenchymal stem cell* (AD-MSC) dapat memberikan efek fotoproteksi. Hal ini disebabkan karena adanya kandungan faktor biologis yang berperan khusus dalam meningkatkan *remodelling* matriks ekstraseluler. Efek ini juga

berkaitan dengan *fibroblast growth factor-2* (FGF-2) yang diberikan melalui injeksi langsung secara intradermal pada kulit dan menunjukkan peningkatan kehalusan kulit, ketebalan kulit yang berhenti berkembang, dan peningkatan elastisitas kulit (Ono, 2011).

AD-MSC mensekresikan FGF-2 bersama faktor pertumbuhan lainnya dan menunjukkan adanya pemulihan ketebalan, memperbaiki tekstur, dan mengurangi kerutan pada kulit manusia (Jayaraman et al., 2013). Penggunaan FGF-2 secara topikal dapat merangsang perbaikan jaringan, mengatur migrasi dan diferensiasi, serta angiogenesis vaskular (Petit et al., 2022). Hasil penelitian Noverina et al. (2019) menunjukkan FGF-2 merupakan faktor pertumbuhan yang memiliki konsentrasi lebih tinggi diantara faktor pertumbuhan lainnya yang disekresikan yaitu VCAM1, VEGF, EGF, TGF- β 1, TGF- β 2 (Noverina et al., 2019). Yang et al., (2023) memformulasikan *patch microneedle* berbasis asam hialuronat dengan kombinasi FGF-2 dan FGF-21 yang menunjukkan terjadinya pengurangan kerutan pada kulit tikus yang telah diinduksi sinar UV dalam waktu dua minggu (Yang et al., 2023).

Penelitian Pradifta, et al (2023) menunjukkan sekretom AD-MSC dapat diformulasikan dalam sediaan krim dengan konsentrasi 5%. Uji efektivitas *anti aging* menunjukkan adanya peningkatan sebum, elastisitas, kolagen dan penurunan pigmen (Marlina et al., 2023). Penelitian oleh Salsabila (2022) dilakukan untuk mengetahui keberadaan faktor pertumbuhan FGF-18 dan EGF pada sediaan krim, namun terjadinya penurunan konsentrasi setelah diformulasikan dalam sediaan krim (Salsabila, 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Fitri (2024) juga menunjukkan penurunan konsentrasi TGF- β 1 setelah diformulasikan dengan sediaan krim. Hasil pengujian sekretom 5% menunjukkan adanya TGF- β 1 sebesar 3,465 ng/mL sedangkan pada sediaan krim dengan sekretom 5% terdapat 0,574 ng/mL (Fitri, 2024).

Dalam formulasi sediaan krim berbasis sekretom, pemilihan eksipien menjadi aspek penting karena dapat memengaruhi stabilitas dan aktivitas biologis faktor pertumbuhan yang terkandung dalam sekretom. Meskipun eksipien yang digunakan umumnya bersifat inert atau tidak aktif secara farmakologis, beberapa diantaranya memiliki gugus fungsional yang dapat berinteraksi dengan zat aktif

dan memengaruhi kestabilannya (Alfaridz & Musfiroh, 2020). Eksipien seperti gula pereduksi, PEG 6000, polysorbate 20 dan 80 dilaporkan dapat meningkatkan proses oksidasi sehingga menyebabkan degradasi pada *epidermal growth factor* (EGF) (Eskens & Amin, 2021). Penggunaan surfaktan juga diketahui dapat memengaruhi kestabilan bahan aktif dan efektivitas sediaan (Sharma et al., 2021). Pada produk kosmetik berupa emulsi, sistem formulasi umumnya menggunakan kombinasi surfaktan untuk menjaga kestabilan sediaan (Xiao et al., 2021).

Selain pemilihan eksipien, penyimpanan sediaan krim berbasis sekretom juga memerlukan perhatian karena dapat memengaruhi stabilitas dan efektivitas bahan aktif di dalam sediaan. Selama masa penyimpanan memungkinkan terjadinya peningkatan agregasi protein dimana protein berinteraksi membentuk kompleks multimer yang disebabkan karena ketidakstabilan koloid atau perubahan konformasi dan dapat menurunkan aktivitas biologis bahan aktif (Tarar et al., 2014). Untuk meminimalkan terbentuknya agregat sehingga dibutuhkan formulasi yang tepat untuk menjaga stabilitas dan masa simpan sediaan (Wood et al., 2020). Pengujian stabilitas terhadap suhu dan waktu penyimpanan diperlukan untuk menilai sejauh mana sediaan dapat mempertahankan sifat yang sama seperti saat awal pembuatan (Bajaj et al., 2012). Sediaan krim stabil jika parameter seperti bau, viskositas, pH, dan konsentrasi bahan aktif tetap dipertahankan dan dapat diterima selama periode penyimpanan (Erwiyani et al., 2018).

Molecular docking merupakan salah satu pendekatan komputasi yang dapat memprediksi interaksi spesifik antara eksipien sediaan krim dengan protein dalam suatu sediaan dan berinteraksi pada *hotspot* permukaan protein (Wood et al., 2020). Metode ini memungkinkan untuk mengidentifikasi posisi dan energi ikatan antara protein dengan senyawa kimia, termasuk eksipien yang digunakan dalam sediaan krim (Prasetyaningrum et al., 2024). *Molecular docking* bekerja dengan memodelkan struktur kompleks yang terbentuk dari interaksi dua atau lebih molekul dan memiliki keunggulan yaitu efisiensi waktu dan biaya yang lebih terjangkau (Dnyandev et al., 2021). Melalui simulasi *molecular docking*, interaksi protein dengan eksipien dapat diprediksi untuk mendapatkan formulasi yang baik dan stabil sehingga diperoleh sediaan yang stabil dan memiliki masa simpan yang optimal (Tarar et al., 2014).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sekretom MSC memiliki potensi sebagai *anti aging* namun setelah diformulasikan dalam bentuk sediaan krim, terjadinya penurunan konsentrasi faktor pertumbuhan seperti FGF-18, EGF, dan TGF- β 1 (Fitri, 2024; Salsabila, 2022). Penurunan ini menunjukkan tantangan dalam mempertahankan stabilitas faktor pertumbuhan sekretom MSC setelah diformulasikan yang diduga dipengaruhi oleh interaksi antara faktor pertumbuhan dengan excipien sediaan krim. Meskipun demikian, hingga saat ini belum banyak penelitian secara mendalam yang membahas terkait mekanisme interaksi molekuler antara faktor pertumbuhan dengan excipien sediaan krim.

Dengan mempertimbangkan hal tersebut, penelitian ini perlu dilakukan dengan tujuan untuk menganalisis interaksi yang terjadi antara excipien sediaan krim dengan FGF-2 yang disekresikan oleh *mesenchymal stem cell* (MSC) serta mengevaluasi kestabilan konsentrasi FGF-2 setelah diformulasikan dalam sediaan krim. Evaluasi ini mencakup pengaruh suhu dan waktu penyimpanan terhadap konsentrasi FGF-2. Penelitian ini memiliki kebaharuan dengan menggabungkan pendekatan *in silico* dengan pendekatan eksperimental. Pendekatan *in silico* melalui pemodelan *molecular docking* digunakan untuk memprediksi potensi interaksi protein dengan excipien sediaan krim, serta pendekatan eksperimental dilakukan untuk mengukur konsentrasi FGF-2 dengan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) pada berbagai kondisi penyimpanan. Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman terkait formulasi sediaan krim berbasis sekretom MSC yang stabil dan efektif dalam berbagai kondisi penyimpanan.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana prediksi interaksi molekuler excipien sediaan krim dengan FGF-2 yang terkandung pada sekretom *mesenchymal stem cell*?
2. Bagaimana pengaruh suhu penyimpanan terhadap konsentrasi FGF-2 pada sediaan krim berbasis sekretom *mesenchymal stem cell*?
3. Bagaimana pengaruh waktu penyimpanan terhadap konsentrasi FGF-2 pada sediaan krim yang mengandung sekretom *mesenchymal stem cell*?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui prediksi interaksi molekuler eksipien sediaan krim dengan FGF-2 yang terkandung pada sekretom *mesenchymal stem cell*
2. Mengetahui pengaruh suhu penyimpanan terhadap konsentrasi FGF-2 pada sediaan krim berbasis sekretom *mesenchymal stem cell*
3. Mengetahui pengaruh waktu penyimpanan terhadap konsentrasi FGF-2 pada sediaan krim berbasis sekretom *mesenchymal stem cell*

D. Hipotesis Penelitian

1. Adanya prediksi interaksi molekuler eksipien sediaan krim dengan FGF-2 yang terkandung pada sekretom *mesenchymal stem cell*
2. Perbedaan suhu penyimpanan memiliki pengaruh terhadap konsentrasi FGF-2 pada sediaan krim berbasis sekretom *mesenchymal stem cell*
3. Perbedaan waktu penyimpanan memiliki pengaruh terhadap konsentrasi FGF-2 pada sediaan krim berbasis sekretom *mesenchymal stem cell*

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan gambaran terkait prediksi interaksi molekuler eksipien sediaan krim dengan FGF-2 yang terkandung pada sekretom *mesenchymal stem cell* serta pengaruh suhu dan waktu penyimpanan terhadap konsentrasi FGF-2 pada sediaan krim berbasis sekretom *mesenchymal stem cell*.