



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506



Pendekatan Nanoteknologi Untuk Penghantaran Bahan Aktif Farmasi

Dalam Terapi *Acne Vulgaris*

Dilla Anggraeni, Marita Kaniawati, Garnadi jafar*

Universitas Bhakti Kencana

*E-mail: dilaanggraeni51@gmail.com

(Submit 20/02/2023, Revisi 09/03/2023, Diterima 31/03/2023, Terbit 23/05/2023)

Abstrak

Jerawat (*Acne vulgaris*) adalah kelainan kulit yang terjadi akibat penumpukan sebum yang dihasilkan oleh kelenjar minyak yang ada di kulit. Penumpukan sebum tersebut akan menstimulus pertumbuhan *P. acne* yang akan menyebabkan pertumbuhan jerawat. Terapi untuk jerawat telah banyak dikembangkan untuk berbagai bahan aktif dan metode yang digunakan sudah beragam dari yang konvensional hingga teknologi terbaru. Penghantaran terbaru seperti nanoteknologi dipilih karena dapat meningkatkan stabilitas bahan aktif, meningkatkan penetrasi pada kulit serta dapat menghantarkan zat aktif ke daerah terapi yang tertarget. **Tujuan:** review yang disusun untuk menjadi bahan acuan komprehensif mengenai jerawat. **Metode:** metode yang digunakan adalah pengumpulan artikel ilmiah dari sumber nasional dan internasional. **Hasil:** hasil yang didapatkan adalah metode nanopartikel adalah metode yang paling baik dalam penghantaran sediaan topikal khususnya untuk terapi jerawat. Adapun berbagai pengembangan terbaru yaitu lipid nanopartikel, polimer nanopartikel dan metal nanopartikel. Review ini akan mengulas secara lengkap berbagai studi mengenai penghantaran terbaru zat aktif dalam penghantaran nano teknologi untuk terapi jerawat.

Kata Kunci: Jerawat, Kulit, Nanopartikel,

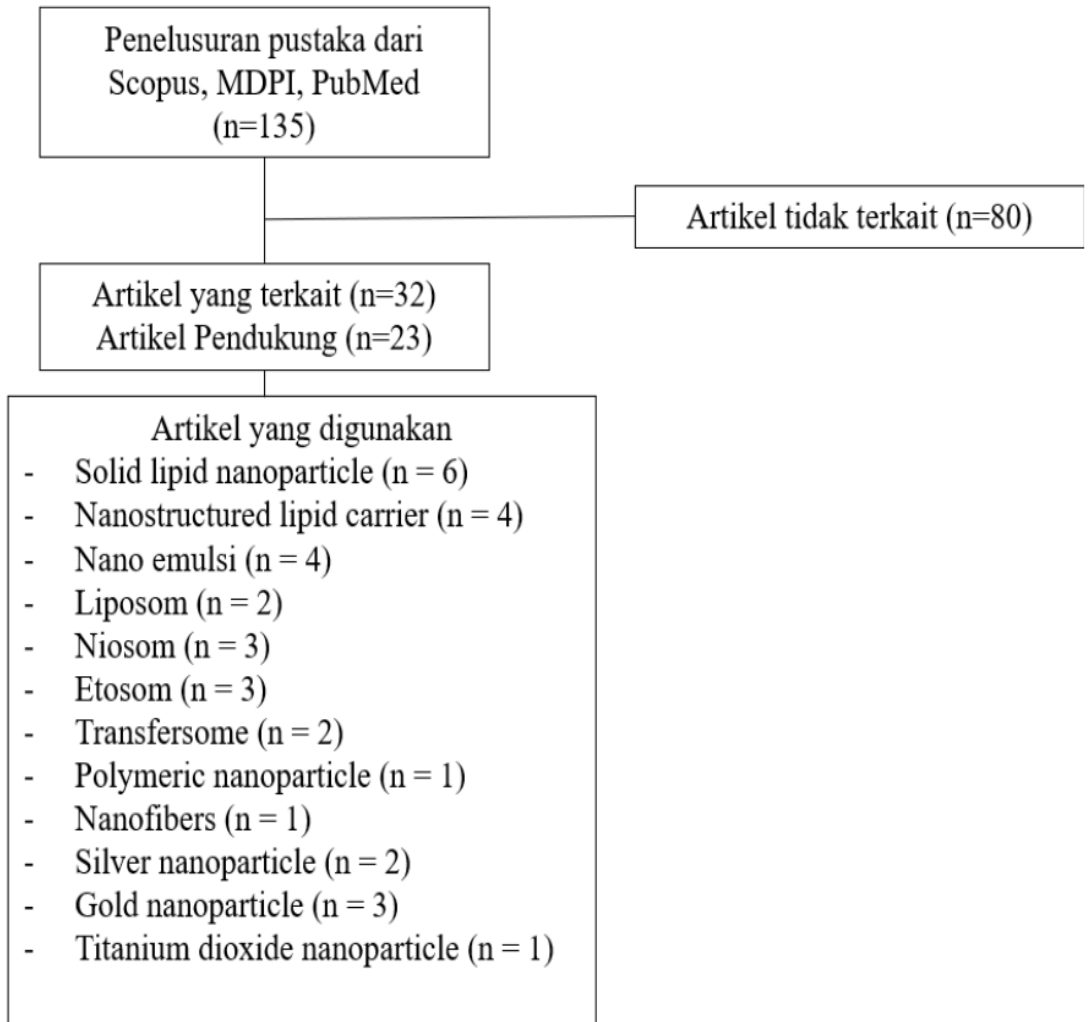
Pendahuluan

Kulit adalah lapisan jaringan terluar yang melapisi seluruh permukaan tubuh. Kulit menjadi bagian yang melindungi tubuh dari paparan lingkungan. Kulit memiliki ciri yang khas dan tersendiri tergantung pada jenis kelamin, usia, ras dan iklim. Kulit memiliki beberapa lapisan yaitu epidermis, dermis dan subkutan. Pada lapisan epidermis yang menjadi lapisan terluar terdapat kelenjar keringat yang mengeluarkan produk limbah melalui pori-pori yang disebut dengan keringat [1]. Lapisan keringat yang menyumbat pori akan menjadi gangguan pada kulit yang disebut dengan jerawat (*Acne vulgaris*). *Acne vulgaris* atau yang biasa disebut dengan jerawat adalah gangguan yang terjadi pada kulit akibat produksi sebum yang meningkat sehingga menyebabkan terjadinya lesi, inflamasi, papul dan kemerahan pada kulit [2]. Jerawat juga distimulus dengan adanya pertumbuhan bakteri *P. acne* karena adanya penumpukan sebum pada pori-pori. Jerawat ditandai juga dengan area kulit merah bersisik, timbulnya komedo, papula, nodul hingga jaringan parut. Lesi tersebut sering terjadi pada wajah, leher dan punggung. Jerawat menjadi salah satu penyakit kulit yang paling banyak diderita oleh kalangan masyarakat. Jerawat mempengaruhi hampir 9.4% dari populasi global sehingga menjadi salah satu penyakit kelainan kulit yang paling banyak diderita di dunia. Jerawat dianggap sebagai salah satu penyakit kulit yang ekstrim keparahan jerawat mengakibatkan depresi dan gangguan mental pada penderita. Terbukti penderita jerawat memiliki kecemasan dua kali lebih tinggi dari yang bukan penderita jerawat. Keparahan jerawat dipengaruhi oleh kondisi fisiologis penderita dan kondisi lingkungan [3]. Beberapa bahan aktif telah dikembangkan untuk terapi jerawat seperti asam salisilat, sulfur hingga golongan retinoid [4]. Bahan aktif ini dapat mengurangi produksi sebum dan mempercepat pematangan jerawat. Beberapa cara konvensional dalam terapi jerawat seperti topikal menggunakan krim dan gel yang mengandung bahan aktif untuk terapi jerawat. Namun cara konvensional ini sudah mendapat pembaruan tentang pendekatan sebagai terapi anti jerawat seperti pendekatan nanoteknologi untuk dapat meningkatkan efisiensi dan efektivitas dari bahan aktif yang digunakan. Pendekatan nanoteknologi untuk pengantaran bahan aktif jerawat dianggap dapat mempercepat penetrasi ke dalam lapisan kulit serta dapat meningkatkan stabilitas zat aktif. Pada review ini akan diulas secara lengkap mengenai faktor penyebab jerawat, terapi jerawat serta pendekatan terbaru nanoteknologi sebagai anti jerawat. Review artikel ini dapat digunakan sebagai acuan dalam pemilihan metode untuk preparasi berbagai bahan aktif untuk anti jerawat khususnya dalam penghantaran nanopartikel sehingga artikel review ini harus menjadi salah satu riset pendukung.

Metode

Review artikel ini disusun berdasarkan artikel ilmiah mengulas tentang penghantaran nanoteknologi untuk terapi jerawat dalam rentang 10 tahun terakhir (2012-2023). Original artikel yang didapatkan berjumlah 135 dengan 33 artikel pokok dan 23 artikel pendukung. Referensi yang digunakan diambil dari Scopus, PubMed, Elsevier, NCBI dengan kata kunci "*solid lipid nanoparticle for acne*", "*nanostructured lipid carrier for acne*", "*nano emulsion for acne*", "*liposom for acne*", "*niosom for acne*", "*etosom for*

acne”, “*transfersome for acne*”, “*polymeric nanoparticle for acne*”, “*nanofibers for acne*”, “*silver nanoparticle for acne*”, “*gold nanoparticle for acne*”. Gambar 1. Bagan Alir Studi Literatur.



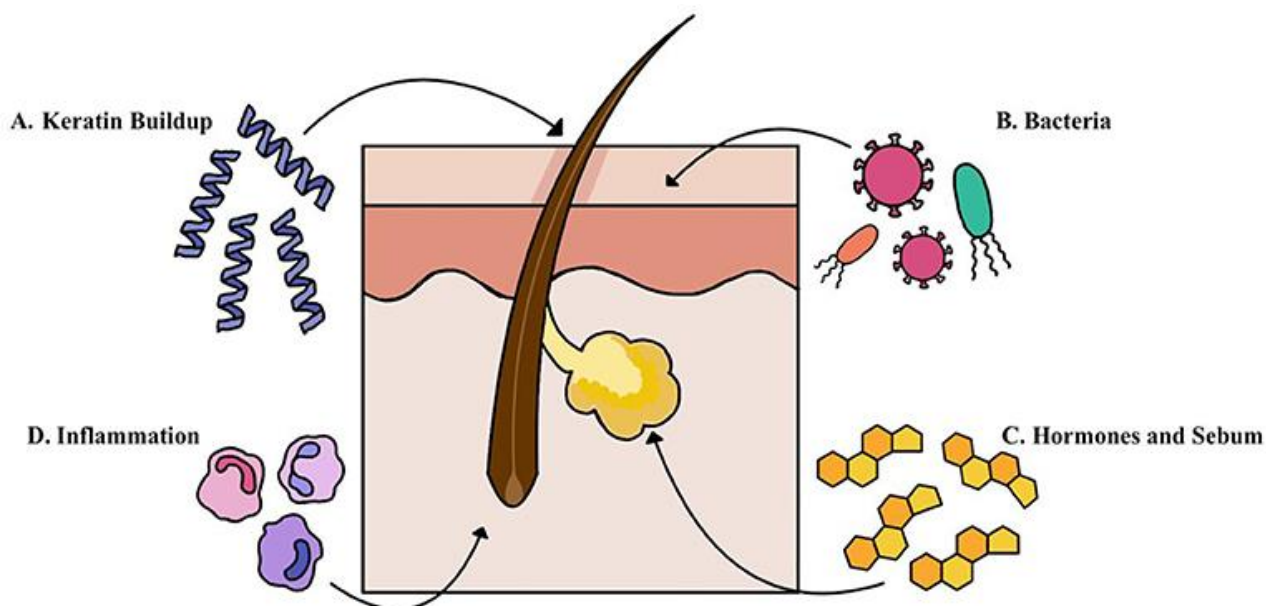
Gambar 1. Bagan alir literatur

Pembahasan

1. Etiologi *Acne vulgaris*

Faktor penyebab jerawat bisa terbagi menjadi dua yaitu faktor internal dan faktor eksternal. Faktor internal yang menyebabkan terjadinya jerawat adalah peningkatan sekresi sebum, hiperkeratosis, penyumbatan folikel serta koloni bakteri (*Propionibacterium acnes*). Faktor eksternal berupa inflamasi karena radikal, stres, iklim, suhu, kelembaban, kosmetik dan makanan. Penyebab pasti jerawat masih belum jelas namun faktor internal dan eksternal tersebut dianggap sebagai agen pencetus jerawat dan dapat memperparah jerawat [5]. Jerawat juga terjadi karena hipersensitivitas kelenjar *sebaceous* ke tingkat androgen dalam sirkulasi normal yang diperburuk oleh bakteri *P. acnes* dan peradangan. Penyebab jerawat juga dari

penggunaan obat-obatan seperti litium, steroid, dan antikonvulsan serta pengaruh lainnya seperti terpapar sinar matahari berlebih, penggunaan pakaian yang oklusif serta gangguan endokrin dan keturunan [3]. Jerawat berkembang karena penyumbatan folikel karena produksi sebum yang berlebih, terbetuknya kreatinin secara berlebih hingga terjadi penyumbatan pada bagian pori kulit oleh kotoran. Dengan meningkatnya produksi androgen sehingga menyebabkan kelenjar sebaceous membesar dan meningkatkan sekresi sebum [3], [6], [7].



Gambar 1 Etiologi *Acne vulgaris*

2. Patofisiologi *Acne vulgaris*

Peningkatan hormon androgen ini dapat memicu produksi sebum yang berlebih sehingga dapat memicu pertumbuhan papula berisi nanah yang biasa dikenal dengan jerawat. Pada saat pubertas juga menjadi faktor terjadinya jerawat [8]. Hal ini karena pada saat masa pubertas hormon androgen terjadi reuptake membentuk kompleks reseptor androgen di sitoplasma kemudian memasuki nukleus melalui nukleoporida mengubah urutan gen tertentu yang dapat meningkatkan produksi sebum oleh sebosit [9]. Ketika produksi sebum berlebih maka sebum akan mengalir melalui saluran *pilosebaceous* dan akan menumpuk di permukaan kulit. Selama menumpuk pada permukaan kulit, sebum akan menghasilkan asam linoleat yang akan menyebabkan penyumbatan folikel rambut hal ini menjadi tahapan awal terbentuknya jerawat. Selain asam linoleat yang terbentuk karena produksi sebum ada pula asam lemak bebas yang dibentuk oleh bakteri *P. acnes*. Asam lemak ini terbentuk dari mekanisme pembentukan trigliserida yang juga akan menghambat folikel rambut [1]. Penghambatan folikel ini juga terjadi dari tekanan oksigen dan pembentukan radikal bebas oleh fagosit sebagai respon terhadap infeksi mikroorganisme. Asam lemak yang menghambat bersifat kemotaktik dan akan mengarah pada produksi sitokin yang merupakan agen inflamasi seperti IL-8 dan IL-1 α [10]. Agen inflamasi ini akan menyebabkan peradangan dan pembentukan keratin. Pembentukan keratin ini ketika berlebih akan menyebabkan hiperkeratosis yang akan menyebabkan hiperkornifikasi dan pembentukan duktus dari

lamela. Hiperkeratosis ini akan menjadi mikro komedo yang selanjutnya akan menjadi komedo dan semakin berkembang menjadi jerawat [11], [12].

3. *Bahan Aktif Untuk Acne vulgaris*

Tabel 1 Bahan Aktif dan Bentuk Sediaan yang Beredar di Pasaran

Bahan Aktif	Sediaan
Asam Salisilat	Krim
Asam salisilat, Alantoin	Gel
Tretinoin	Krim
Ekstrak <i>soproha angustifolia</i>	Lotio
Tretinoin, Klindamisin Fosfat	Krim
Isopropil Metilphenol, asam salisilat dan sulfur	Gel
Benzoil Peroksida	Gel
Asam Retinoad	Krim
Kombinasi <i>lavender oil, aloe vera, silanediol salicylates, humulus lupulus extract</i>	Gel

a. **Benzoil Peroksida**

Penggunaan benzoil peroksida bisa memperkecil resiko resistensi antibiotik pada bakteri hal ini dibuktikan dengan kombinasi benzoil peroksida dengan topikal antibiotik seperti klindamisin dapat memperkecil iritasi kulit dengan menurunkan konsentrasi klindamisin tanpa menurunkan efektivitasnya [13]. Namun aktivitas benzoil peroksida akan meningkat jika digunakan bersamaan dengan eritromisin topikal yang artinya benzoil beroksida dan eritromisin memiliki aktivitas yang sinergis dan dapat meningkatkan efek terapi jika digunakan bersama. Sediaan yang mengandung benzoil peroksida sudah beredar di pasaran dan banyak digunakan sebagai agen anti jerawat dengan konsentrasi 2.5% sampai 10%. Kombinasi dari benzoil peroksida dan antibiotik topikal [14]. Kombinasi antara benzoil peroksida, adapalen dan retinoid dapat mengobati jerawat rendah hingga sedang dengan durasi kurang dari 12 minggu [4]. Efek samping utama yang terkait dengan benzoil peroksida adalah iritasi sementara pada kulit, kontak alergi seperti dermatitis. Dalam jangka panjang atau bersamaan dengan antibiotik oral mereka dapat digunakan dalam penyembuhan tipe sedang [15].

b. **Asam Azaleat**

Asam azaleat adalah turunan dari asam karboksilat. Zat ini memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dan bersifat keratolitik. Sifat dari asam azaleat adalah menyebabkan perubahan komposisi asam lemak bebas dari permukaan kulit sehingga mengurangi penghambatan pada folikel rambut tetapi asam azaleat ini menyebabkan iritasi lokal dan fotosensitivitas [16]. Perawatannya umumnya

terbatas hingga 6 bulan. Asam azaleat ini dapat digunakan dalam konsentrasi 20% dan dapat digunakan dua kali sehari. Asam azaleat memiliki efektivitas sebagai anti inflamasi, anti infeksi, dan agen antioksidan [17]. Asam azalea dapat menurunkan hiperpigmentasi dengan menghambat enzim tirosinase dan menekan produksi melanin. Studi membuktikan 15% asam azaleat dapat memberikan efektivitas dalam penyembuhan jerawat [18]. Studi lain menyatakan bahwa konsentrasi 10 hingga 20% asam azaleat dapat menghambat inflamasi pada tikus percobaan dalam 8 minggu. Selain itu asam azaleat dengan konsentrasi 15% dikombinasikan dengan tretinoin dapat memberikan penyembuhan scars bekas jerawat dengan efektif [2], [19], [20].

c. Retinoid

Retinoid adalah bahan aktif yang penggunaannya luas dalam dermatologis. Retinoid memiliki aktivitas sebagai anti jerawat, anti aging dan agen depigmentasi. Penggunaan retinoid terkhusus pada jerawat ringan hingga sedang pada penggunaan 2 sampai 3 kali sehari [2]. Bahan aktif golongan retinoid tersedia dalam bentuk gel dan krim yang telah banyak digunakan di pasaran. Pada sediaan krim lebih disarankan untuk formulasi sediaan dengan kandungan retinoid karena bersifat oklusi dan dapat memperlama kontak retinoid pada kulit. Selain itu formulasi krim retinoid memiliki aktivitas komedolitik atau penghancur komedo [16]. Retinoid menjadi lini pertama terapi untuk pengobatan jerawat sedang hingga parah, tunggal ataupun dikombinasi. Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan retinoid adalah gejala iritasi ringan dan dapat ditanggulangi dengan mengurangi frekuensi pemberian dan kuantitas pemberian. Golongan retinoid tidak disarankan pada penggunaan ibu hamil karena dapat menyebabkan malformasi janin [21]. Turunan dari retinoid yang juga sering digunakan adalah isotretinoin. Isotretinoin atau yang dikenal retinol adalah bahan aktif yang digunakan sebagai terapi anti jerawat parah. Isotretinoin menurunkan aktivitas produksi asam lemak, yang dapat menyebabkan penurunan dalam produksi sebum sehingga menghasilkan penurunan yang signifikan dalam populasi *P. acnes*. Konsentrasi retinol meningkat pada daerah kulit dan dapat mengganggu metabolisme dengan vitamin A endogen. Sebagian besar pasien memerlukan terapi minimal 4 bulan tetapi pada 15% dari kasus diperlukan periode waktu yang lebih lama. Dari semuanya, 40% dari pasien sembuh dan tidak memerlukan perawatan lebih lanjut, dan lebih lanjut 21% membutuhkan pengobatan topikal saja. Sekitar 39% kekambuhan terjadi di dalam 3 tahun. Dari semuanya, 16% membutuhkan antibiotik oral dan 23% membutuhkan lebih lanjut kursus isotretinoin. Terlepas dari tingginya biaya isotretinoin relatif murah untuk mengobati jenis jerawat sedang atau parah dengan itu dibandingkan dengan antibiotik lain yang tersedia [22].

d. Terapi Hormon

Peradangan pada lapisan epidermis menghasilkan pembentukan jerawat. Hormon sangat mempengaruhi proses tumbuhnya jerawat karena menyangkut pematangan hormon androgen pada tubuh. Ada beberapa studi yang dilakukan

menyatakan bahwa usia sangat berpengaruh pada resiko terjadinya jerawat hal ini karena pada usia 18-32 tahun manusia mengalami masa pubertas dengan perkembangan dan perubahan fisik yang cukup signifikan yang disebabkan perubahan hormon yang cukup signifikan pula [23]. Sekitar 46% populasi wanita yang menderita jerawat memiliki sedikit kadar testosteron dan juga penghambatan globulin yang merupakan peningkat hormon seks [24]. Untuk itu penyembuhan bisa dilakukan dengan antiandrogen seperti cyproterone acetate 2 mg bersama dengan etinil estradiol 35 mg yang sama efektifnya dengan tetrasiklin oral tetapi durasi pengobatan adalah 3-6 bulan bila digunakan tunggal[24]. Cyproterone asetat (50 atau 100 mg) dari hari ke 5-15 dari siklus menstruasi di samping 35 mg etinil estradiol dari hari ke 5-26 menunjukkan lebih banyak efek terapi yang baik. Pil kontrasepsi kombinasi dapat memperparah jerawat, misalnya itu mengandung norethisterone atau levonorgestrel, tapi ini tidak sama untuk keseluruhan kasus, misalnya yang mengandung desogestrel atau gestodena [22].

4. Pendekatan Nanoteknologi

Tabel 2. Pendekatan Nanoteknologi untuk Terapi Acne

Zat aktif	Sistem Penghantaran	Metode	Ref
Asam azaleat	Etosom	Menggunakan metode panas, zat aktif, etanol dan propilenglikol dipanaskan hingga 40 C dan campuran ditambahkan pada fosfolipid dan air dengan pengadukan 700 RPM	[25]
Cryptotanshinone (CPT)	Etosom	Menggunakan metode pelarutan, CPT dilarutkan dalam etanol dan dicampurkan dengan fosfatidilkolin kemudian air ditambahkan perlahan sambil diaduk kecepatan 700 Rpm	[26]
Thymoquinone (THQ)	Etosom	Menggunakan metode lami drasi lapis tipis, THQ dan fosfolipid dilarutkan dalam kloroform dan air (2:1). Campuran di evaporasi di bawah tekanan sehingga terbentuk lapisan tipis	[27]

Asam azaleat	Etosom	Menggunakan metode dingin dan hidrasi lapis tipis, campuran asam azaleat fosfolipid, etanol, propilenglikol dan buffer fosfat disonikasi hingga membentuk lapisan tipis	[28]
Eritromisin	Cubosom	Menggunakan metode emulsifikasi. Gliserin, poloxamer, dicampurkan pada pemanasan 60 C. pada campuran ditambahkan eritromisin	[29]
Cryptotanshinone (CTS)	Liposom	Menggunakan metode injeksi etanol. CTS, kolesterol dan lesitin dicampurkan dengan etanol anhidrat	[30]
Adapalene	<i>Nanostructured Lipid Carrier (NLC)</i>	Menggunakan metode homogenisasi dengan ultrasonic	[31]
Dapsone	Niosom	Menggunakan metode <i>D-Optional mixture design</i> (DOMD). Span 20, kolesterol dan cremophor Ph dicampur kemudian ditambahkan dalam larutan zat aktif	[32]
Rhodomyrtone (Antibiotik alami)	Liposom	Metode yang digunakan adalah injeksi etanol. Rhodomyrtone dilarutkan dalam etanol murni kemudian ditambahkan fosfatidilkolin dan kolesterol yang dilarutkan terlebih dahulu dalam 10 ml etanol murni	[33]
Mellitin	Nanofiber	Metode yang digunakan adalah pencampuran dimana mellitin dengan kitosan dalam perbandingan (0,001 dan 0.003)	[34]
Doksisiklin hycilate	Niosom	Menggunakan metode hidrasi lapis tipis dimana campuran span 60, kolesterol dan total lipid dievaporasi hingga membentuk lapisan tipis	[35]

Rifampisin	Niosom	Menggunakan metode injeksi dengan kombinasi metode pencampuran. DMSO dipanaskan menggunakan ultrasonic, dicampurkan propilenglikol dan span 60 kemudian sonikasi 15 menit kemudian tambahkan rifampisin dan larutan DMSO	[36]
Asam azaleat	Nanopartikel polimer	Menggunakan polimer PLGA dan poloxamer sebagai stabilizer dengan metode emulsifikasi spontan	[17]
Isotretinoin	Nanopartikel Polimer	Menggunakan metode pencampuran dengan menggunakan polimer delonix	[37]
Eritromisin	Cubosom	Menggunakan metode emulsifikasi dengan menggunakan sentrifugasi	[29]
Eritromisin	Lipid nanopartikel	Menggunakan metode difusi emulsifikasi pelarut dimana etanol dan kloroform sebagai fase minyak dicampukan dengan surfaktan dan zat aktif dengan sonikasi selama 4 menit	[38]
Gold Nanorod (GNR)	Gold Nanopartikel	Menggunakan metode <i>seed mediated surfactant assisted wet chemical</i> .	[39]
Ekstrak <i>Lantana camara</i>	Gold Nanopartikel	Menggunakan metode <i>photochemical</i> . Campuran ekstrak dan eksipien di papir dengan xenon light ($\lambda = 550 \text{ nm}$) pada waktu 5, 10, 20 dan 30 menit	[40]
<i>Plectranthus aliciae</i> , <i>Rosmarinic Acid</i> , dan tetrakisiklin	Gold Nanopartikel	Metode yang digunakan adalah metode pencampuran. Ekstrak dipanaskan kemudian ditambahkan gum arab dan larutan HauC14 dibiarkan bereaksi hingga terbentuk nanopartikel	[41]
<i>P. acnes lipase-sensitive transfersome</i> (DSPE-	Transfersom	transfersom DPP dibuat dari 1,2-distearoyl-sn-	[42]

PEGPheo A (DPP transfersome)		glycero-3- fosfoetanolin-N- [amino(polietilen glikol)- 2000], feoforbida A (Pheo A), kolesterol, dan Tween- 80.
Ekstrak <i>Chenopodium album</i> L	Silver Nanopartikel	Dibuat dengan cara <i>green</i> [43] <i>synthesis</i> dengan mereduksi AgNO ₃ dengan bireduktor dalam iradiasi microwave

a. Lipid Nanopartikel

Nanopartikel lipid adalah pengantaran terbaru dari pengobatan jerawat. Nanopartikel lipid memiliki ukuran 50-100 nm dimana lipid sebagai pembawa utama dan distabilkan oleh surfaktan dan polimer tambahan. nanopartikel lipid ini merupakan golongan besar dimana didalamnya termasuk *solid lipid nanoparticle*, *nanostructured lipid carriers*, *nanoemulsion* dan *vesicular nanosystem*. Nanopartikel lipid memiliki penetrasi lebih baik pada membran kulit karena mengandung lipid sebagai pembawanya yang akan lebih mudah terpenetrasi di lapisan epidermis [44]. Beberapa kelebihan dari nanopartikel pembawa lipid yaitu pelepasan bahan aktif berkelanjutan dan memiliki durasi yang lama, mempertahankan stabilitas bahan aktif dan juga menghindari degradasi [45]. Pembawa lipid juga dapat membentuk lapisan tipis pada permukaan kulit yang dapat meningkatkan retensi air sehingga kulit dapat terhidrasi lebih lama dan dapat meningkatkan daya serap zat aktif [2].

b. Solid Lipid Nanoparticle

Solid lipid nanoparticle (SLN) adalah sistem pengantaran dengan ukuran partikel 50-1000 nm. Komponen pembawa utama adalah lipid dengan konsentrasi 0.1%-30% (w/w). Komponen penstabilnya adalah surfaktan golongan amfifilik dengan konsentrasi 0.5% hingga 5% (w/w). Konsentrasi demikian dianggap sudah dapat menstabilkan nanopartikel [46]. Selain sebagai pembawa utama, lipid juga merupakan komponen yang memberikan kontribusi pada pengecilan ukuran partikel, mengontrol pelepasan dan meningkatkan penetrasi pada kulit [47]. Beberapa golongan lipid yang sering digunakan dalam nanopartikel yakni golongan asam lemak, gliserol dan wax. Dalam terapi jerawat penghantaran SLN memiliki kapasitas enkapsulasi yang baik, tidak hanya pada bahan aktif nonpolar namun juga pada bahan aktif polar. Pada beberapa penelitian yang menyatakan bahwa tambahan pembawa dalam nanopartikel lipid juga memberikan kontribusi dalam terapi. Kitosan yang merupakan

polimer yang biasa digunakan dalam nanopartikel memberikan percepatan dalam anti inflamasi [45]. Pada bahan aktif neem oil digunakan lechitin sebagai pembawa lipid di nanopartikel hal ini menunjukkan pelepasan yang terkontrol dari bahan aktif dengan adanya variasi konsentrasi dari lechitin [48]. Pengembangan dan optimasi juga dilakukan pada golongan antibiotik eritromisin yang dikehendaki memiliki durasi pelepasan terkendali. Eritromisin diformulasi dalam sediaan gel berbasis SLn. SLn yang memuat eritromisin dianggap memiliki stabilitas yang baik berdasarkan uji PDI, zeta potensial dan efisiensi penyerapan yang man hasil memenuhi syarat. Berdasarkan uji ini juga didapatkan rilis in-vitro SLn eritromisin lebih tinggi yaitu 90.94% dibandingkan gel eritromisin biasa 87.94% [38].

c. **Nanostructured lipid carriers**

Nanostructured lipid carriers (NLC) adalah pengantaran dengan menggunakan lipid cair yang terperangkap dalam matriks lipid padat. Daya penyerapan zat aktif dalam matriks lebih unggul dan dapat mempertahankan stabilitas lebih baik dari pada pengantaran solid lipid nanopartikel. Hal ini karena pada NLC tidak memungkinkan terjadinya rekristalisasi padatan lipid sehingga stabilitas dan ukuran partikel dapat dipertahankan dalam durasi penyimpanan [45]. NLC umumnya terdiri dari kombinasi lipid cair dan padatan yang memebentuk matriks kompleks nanopartikel dengan ukuran 50 nm hingga 1000 nm. Lipid padat yang digunakan sama dengan yang digunakan pada SLN dan lipid cair yang digunakan adalah trigliserida rantai menengah, trigliserida asam kaprilat dan kaprat, serta asam oleat [13]. Metode NLC memiliki keunggulan dari model nanopartikel lainnya dalam skala *scale up* karena memiliki tingkat degradasi lebih rendah serta penyerapan zat aktif dalam matriks yang maksimal [45]. Pada masa kini NLC lebih banyak dikembangkan untuk zat aktif yang memiliki kelarutan rendah seperti isotretinoin. Gel isotretinoin yang diformulasikan dalam sediaan gel dengan penghantaran NLC menunjukkan onset cepat dan efek yang berkepanjangan. Gel ini juga memiliki resiko iritasi yang kecil dan penerimaan yang baik dalam penggunaan topikal [45]. NLC dengan zat aktif klindamisin untuk terapi acne juga menunjukkan 90% efisiensi pada enkapsulasi yang menunjukkan stabilitas yang optimum [49], [50]. Pada penelitian lain mengembangkan, mengkarakterisasi dan mengevaluasi potensi (NLC) dengan zat aktif dapsone sebagai pengobatan topikal untuk jerawat. Formulasi NLC dengan berhasil dengan menggunakan metode emulsifikasi/sonikasi. Ukuran partikel berkisar dari $106,2 \pm 5,6$ nm hingga $151,3 \pm 7,4$ nm, dan NLC memiliki muatan permukaan yang stabil, tergantung pada pengemulsi yang digunakan (Tween 80, Transcutol P, atau cetyltrimethylammonium bromide). Efisiensi penyerapan berkisar antara $76,5 \pm 3,8$ % hingga $91,1 \pm 3,9$. Berdasarkan pelepasan in-vitro, permeasi kulit ex-vivo, khasiat dan keamanan farmakologis yang dibandingkan dengan larutan hidroalkohol menunjukkan dapsone dengan pembawa

matriks lipid NLC dan memiliki sistem pelepasan terkontrol dengan efek oklusif yang lebih baik [7]. Pada zat aktif adapalane yang memiliki efektivitas untuk jerawat diformulasi dengan pembawa NLC terbukti dapat meningkatkan kelarutan, penghantaran tertarget, pelepasan terkontrol, dan stabilitas yang dapat dipertahankan [13].

d. Nano Emulsi

Nano emulsi adalah bentuk penghantaran nanoteknologi yang terdiri dari fase minyak dan fase air serta bahan aktif. Bahan aktif hidrofilik dipertahankan dalam fase air dan lipofilik pada fase minyak. Nanoemulsi memiliki berbagai keuntungan seperti meningkatkan kelarutan bahan aktif dalam minyak dengan mendispersikan dahulu pada air, memudahkan penetrasi bahan aktif hidrofilik pada kulit [50]. Nano emulsi juga merupakan penghantaran tertarget yang digunakan dalam terapi jerawat. Aktivitas anti bakteri dan anti inflamasi dari *Thymus vulgaris* meningkat setelah di formulasi dalam penghantaran nano emulsi hal ini telah diuji dalam secara in-vivo serta studi in-vitro dimana menunjukkan bahwa *Thymus vulgaris* memiliki aktivitas antimikroba paling kuat, dengan fenolat dan terpenoid sebagai konstituen antimikroba utama [51]. Selain itu minyak atsiri dari *Origanum vulgare* L. juga diformulasi dalam penghantaran nano emulsi serta diuji secara in-vitro dan in-vivo. Didapatkan hasil penyembuhan yang unggul dibandingkan dengan antibiotik kontrol, serta secara kolektif menunjukkan bahwa nano emulsi minyak atsiri *Origanum vulgare* L. memiliki efek potensial dalam terapi jerawat dan mengatasi resistensi antibiotik [21]. Zat aktif isotretinoin juga diformulasi dalam penghantaran nanoemulsi menunjukkan efek yang optimum sebagai anti jerawat secara in-vivo [37]. Karakterisasi Nanoemulsi juga dilakukan pada zat aktif rifampisin dengan penghantaran nano emulsi dan melakukan evaluasi efek antibakterinya pada *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis* yang di isolasi dari jerawat dimana hasil yang didapatkan bahwa sediaan dengan penghantaran nano emulsi mendapat hasil anti bakteri yang signifikan [36].

e. Liposom

Liposom adalah bentuk penghantaran vesikular yang paling awal dikembangkan. Liposom terdiri dari beberapa lapisan yang mengandung fosfolipid dan kolesterol. Kombinasi keduanya dikhususkan untuk meningkatkan stabilitas dengan membentuk lapisan ganda. Liposom dicirikan berdasarkan ukuran dan jumlah lapisan. Vesikel multilamellar memiliki ukuran lebih besar dari 0.5 μm , sedangkan vesikel unilamellar kecil memiliki ukuran 20 nm hingga 100 nm dan unilamellar besar memiliki ukuran lebih dari 100 nm. Fosfolipid yang banyak digunakan adalah fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin dan fosfatidilkolin. Fosfolipid ini

merupakan komponen terbesar dalam vesikel liposom dengan konsentrasi hingga 30%. Bagian fosfolipid ini dipisahkan oleh air sehingga liposom tidak hanya penghantaran untuk bahan aktif lipofilik namun juga bisa untuk hidrofilik [33]. Formulasi liposom dikembangkan pada ekstrak *Rhodomyrtone tomentosa* dan secara klinis telah diuji dengan membandingkan bersama gel klindamisin 1%. Hasil yang didapatkan adalah liposom ekstrak *Rhodomyrtone tomentosa* terbukti efektif dan aman untuk pengobatan lesi dan inflamasi jerawat. Pada akhir uji klini menunjukkan pada kelompok ekstrak *Rhodomyrtone tomentosa* berkurang secara signifikan 36.36% dan 34.70% untuk gel klindamisin [33]. Pada antibiotik klindamisin juga telah diuji dengan penghantaran liposom efektif dalam pengobatan dan penghambatan jerawat. Selain itu juga dikembangkan teh hijau yang dijerap dalam liposom. Dibandingkan gel liposom klindamisin (77,5%) dan teh hijau (74,8%) menunjukkan penghambatan dalam waktu 24 jam [52].

f. Niosom

Niosom adalah penghantaran vesikular yang terdiri dari surfaktan nonionik, kolesterol dan agen penginduksi muatan. Kolesterol digunakan untuk memperkuat lapisan bilayer vesikular, surfaktan seperti polioksietilen alkil eter dan ester dapat meningkatkan stabilitas dan mencegah degradasi kimia serta penginduksi muatan seperti dichetil fosfat dan stearylamine berkontribusi terhadap tolakan elektrostatis untuk menjaga stabilitas antar vesikular. Niosom memiliki keunggulan yaitu memiliki waktu kontak lama terhadap kulit, mengurangi penyerapan sistemik serta komponen yang lebih stabil untuk bahan aktif hidrofilik dari pada liposom namun niosom juga memiliki kekurangan seperti stabilitas fusi, agregasi dan kebocoran dalam penyimpanan jika tidak tepat dalam penentuan perbandingan konsentrasi penyusun vesikular [32]. Beberapa zat aktif diformulasikan dengan penghantaran niosom. Doksisisiklin sebagai antibiotik terapi jerawat diformulasi menggunakan lipid kolesterol dan surfaktan span 60. Uji toksisitas niosom doksisisiklin dilakukan pada *Human Dermal Fibroblast* (HDF) dengan metode MTT setelah 72 jam, dan uji aktivitas anti bakteri penyebab utama jerawat melalui uji antibiogram serta pengaruhnya terhadap kulit tikus Wistar diukur. Didapatkan hasil terjadi peningkatan viabilitas sel, peningkatan aktivitas antibakteri, dan tiga kali lipat peningkatan deposisi obat dalam formulasi niosom. Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan kemampuan niosom mengandung doksisisiklin efektif untuk mengatasi jerawat [53]. Gel anti jerawat niosom dengan bahan aktif ekstrak *Piper betl* L. telah dilakukan pengembangan dengan variasi surfaktan pada dua formula dimana hasil menunjukkan formula dengan konsentrasi surfaktan lebih tinggi menghasilkan stabilitas yang lebih baik [54]. Pada penelitian lain menunjukkan efektifitas niosom rifampisin efektif terhadap penghambatan

Staphylococcus aureus dan *Staphylococcus epidermidis* yang diisolasi dari jerawat [36].

g. Etosom

Etosom adalah bentuk penghantaran vesikular yang terdiri dari fosfatidilkolin, kolesterol dan etanol serta air. Penggunaan etanol menjadi ciri khusus dari etosom. Jumlah etanol yang tinggi mencapai 20%-50% digunakan untuk meningkatkan penetrasi bahan aktif di kulit. Penggunaan fosfatidilkolin dan kolesterol dapat memperkuat lapisan vesikular dan dapat meningkatkan elastisitas penetrasi pada kulit [25]. Pengantaran dengan sistem etosom telah banyak dikembangkan untuk zat aktif salah satunya adalah asam azaleat. Pada formulasi ini mendapatkan hasil vesikel bulat, unilamellar dengan permukaan halus, menunjukkan ukuran $4,25 \pm 1,35 \mu\text{m}$ dan efisiensi penjeratan $91,86 \pm 2,25\%$. Formulasi ini menunjukkan peningkatan aktivitas anti jerawat dibandingkan dengan gel konvensional dan krim yang dipasarkan [25]. Pada penelitian lain juga mengembangkan etosom asam azaleat dimana hasil juga menunjukkan bahwa etosom asam azaleat efektif dalam penghantaran obat anti jerawat [28]. Optimasi etosom juga dilakukan pada thymoquinon untuk terapi jerawat. Didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa formulasi etosom yang dikembangkan telah menunjukkan efek yang cukup besar pada unit kelenjar sebaceous dengan mengurangi jumlah dan ukuran kelenjarnya. Studi iritasi kulit lebih lanjut mengungkapkan bahwa formulasi yang dikembangkan ini aman, tidak mengiritasi dan formulasi yang dapat ditoleransi dengan baik untuk penggunaan topikal [27]. Studi lain mengembangkan etosom dengan zat aktif cryptotanshinone dan diformulasikan dalam sediaan gel topikal untuk pengobatan jerawat. Studi ini menunjukkan formulasi etosom adalah sistem pengiriman dermal yang efektif untuk cryptotanshinone, dan etosom cryptotanshinone gel efektif dalam perawatan jerawat [30].

h. Transfersom

Transfersom adalah bentuk penghantaran vesikular yang pada komponennya ditambahkan surfaktan sehingga memiliki sifat yang ultra fleksibel dan elastis. Vesikel transfersom terdiri dari bilayer fosfolipid kompleks dan aktivator tepi yakni surfaktan seperti natrium deoksikolat, natrium cholate, span 60, span 65 dan span 80. Penggunaan surfaktan tersebut yang membuat vesikel transfersome ultra fleksibel dan dapat melewati pori yang kecil [42]. Pada penelitian terbaru dikembangkan terapi jerawat *photodynamic* menggunakan *P. acnes lipase-sensitive transfersome* (DSPE-PEGPheo A (DPP) transfersome). Untuk meningkatkan selektivitas dan penetrasi kulit serta efisiensi, transfersom DPP dibuat dari 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin-N-[amino(polietilen glikol)-2000], feoforbida A (Pheo A), kolesterol, dan Tween-80. Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa DPP terapi

fotodinamik yang dimediasi transfersome dapat digunakan sebagai alternatif untuk mengobati infeksi bakteri kulit seperti jerawat [42].

i. Nanopartikel Polimer

Nanopartikel polimer adalah penghantaran nanopartikel dengan menggunakan polimer sebagai pembungkus vesikular yang membawa zat aktif mencapai targetnya. Nanopartikel yang menggunakan polimer sebagai bahan vesikel termasuk dalam golongan *nanosphere*, *nanocapsule* dan *lipid based nanocapsules*. Nanopartikel yang menggunakan polimer memiliki ukuran rentang antara 20-1500 nm dimana matriks polimer ini dapat mengabsorpsi bahan aktif lipofilik dan menstabilkan pada permukaannya. Nanopartikel polimer tersusun dari beberapa lapisan dimana terdapat inti hidroflik dan inti lipofilik. Inti hidroflik akan menjerap zat aktif polar sedang untuk zat aktif nonpolar akan terjerap pada inti lipofilik [17]. Pada zat aktif asam azaleat diformulasikan menggunakan polimer PLGA (poly(lactide-co-glycolide)) diuji berpotensi meningkatkan aktivitas anti jerawat (catarina pablo). Polimer delonix digunakan sebagai penghantaran isotretinoin untuk terapi jerawat. Hasil yang didapatkan adalah polimer delonix berhasil mempertahankan stabilitas dan meningkatkan efektivitas anti jerawat dari isotretinoin (Reis et al., 20s14).

j. Nanofiber

Nano fibers adalah penghantaran vesikular dengan susunan fiber atau serat yang berukuran 50 hingga 100 nm. Fiber yang memiliki ukuran nano dapat mempertahankan sifat fisik dari vesikular serta memiliki fleksibilitas yang baik. Komponen utama dari racun lebah yang memiliki aktivitas antibakteri dan antiinflamasi diformulasi dalam nano fiber menggunakan polimer kitosan. Kitosan merupakan polisakarida biodegradable yang juga memiliki aktivitas antiinflamasi, antimikroba, dan sifat regeneratif. Pada penelitian ini kitosan memiliki serat nano 0,001 dan 0,003% yang memiliki efek dalam pengobatan topikal jarawatb [46], [55]

k. Silver nanopartikel

Nanopartikel dengan menggunakan silver sebagai penghantarnya. Keunggulan dari nanopartikel silver adalah memiliki konduktivitas listrik yang besar, sifat optik, biologis dan sifat termal yang dapat mempertahankan stabilitas dari nanopartikel [56]. Nanopartikel siler juga digunakan sebagai agen tunggal yang dapat membantu efektivitas bahan aktif khususnya sebagai antibakteri. Pada penelitian yang telah dilakukan yaitu sintesis *silver nanoparticle* dengan bahan aktif saponin dari ekstrak *Chenopodium album* L. Peningkatan konsentrasi berbanding lurus dengan peningkatan aktivitas dalam proses optimasi. Studi pendahuluan ini menunjukkan potensi anti jerawatnya, yang dapat digunakan dalam terapi

di masa depan [43]. *Silver nanoparticle* juga disintesis dari ekstrak *Coriandrum sativum* memiliki aktivitas anti jerawat, anti ketombe dan anti kanker payudara [41].

I. Gold nanopartikel

Gold nanopartikel merupakan jenis nanopartikel dengan menggunakan emas sebagai salah satu penyusun vesikel. Nanopartikel emas ini dianggap sebagai bahan yang ideal untuk aplikasi biosensing dan biomedis. Nanopartikel jenis ini memiliki sifat yang unik seperti dispersibilitas yang tinggi dalam air, mudah disintesis dan dapat memiliki sifat yang spesifik sesuai dengan ukuran dan bentuknya serta dapat mempunyai fungsi melapisi permukaan bahan dan mempertahankan tegangan antar muka dari vesikel [57]. Berdasarkan tinjauan yang telah dilakukan nanopartikel dengan penghantaran emas ini telah banyak dikembangkan khususnya sebagai penghantarab agen anti bakteri [40]. Dalam penelitian dilakukan uji terhadap bakteri *P. acnes* menggunakan metode lempeng dan metode difusi hasilnya menunjukkan nanopartikel dengan pembawa emas menjadi agen prospektif untuk menggantikan antibiotik sebagai anti bakteri penyebab jerawat [58]. Aktivitas antibakteri suspensi nanopartikel emas dari fungsi permukaan berbeda diselidiki terhadap strain standar *Staphylococcus aureus* dan *Propionibacterium acnes*, dengan mempertimbangkan dua faktor yang umumnya "diabaikan": stabilitas koloid suspensi setelah dicampur dengan media pertumbuhan bakteri dan kemungkinan kontribusi "kotoran/molekul" dalam suspensi terhadap aktivitas antibakteri yang diamati [39]. Penelitian lain dilakukan untuk mengetahui aktivitas antibakteri dan potensi penyembuhan luka dari nanopartikel emas dengan zat aktif ekstrak tanaman *Plectranthus aliciae* yang merupakan tanaman endemik Afrika Selatan senyawa utamanya asam rosmarinic. Studi ini menyimpulkan bahwa nanopartikel emas dengan asam rosmarinic berpotensi digunakan untuk mengobati luka dengan aktivitas antibakteri [12].

m. Titanium dioxide nanopartikel

Titanium dioxide TiO_2 dan ZnO banyak dikembangkan sebagai penghantaran nanopartikel. Pada penggunaan sebagai penghantaran bahan aktif anti jerawat kombinasi keduanya akan menghasilkan sifat |katalitik yang kuat, aktivitas termodinamika yang stabil serta dapat memberikan perlindungan terhadap radiasi matahari. Aplikasi dalam bentuk sediaan juga memiliki keuntungan seperti transparansi, kemudahan dalam aplikasi, tekstur yang menyenangkan, dapat jauh ditoleransi oleh kulit dalam segi toksisitasnya. Adapun nilai tambah dalam terapi jerawat adalah perlindungan terhadap UV hal ini karena kulit berjerawat harus mendapat proteksi lebih dari sinar UV [57].

Kesimpulan

Pengembangan nanoteknologi untuk pengobatan jerawat telah banyak dilakukan pada berbagai zat aktif sintesis maupun alami. Pengembangan tersebut untuk dapat mempertahankan dan meningkatkan stabilitas zat aktif, meningkatkan penetrasi ke membran kulit, menghantarkan obat tertarget serta memperpanjang waktu kontak. Berdasarkan ulasan yang telah dilakukan didapatkan bahwa macam penghantaran nanopartikel cenderung menggunakan lipid untuk menstabilkan zat aktif serta mempertahankan stabilitas zat aktif. Penggunaan surfaktan dan etanol juga digunakan untuk menstabilkan tegangan antar muka dari partikel. Pengembangan nanoteknologi ini diharapkan dapat menjadi alternatif untuk zat aktif yang memiliki kelarutan buruk serta stabilitas yang buruk.

Daftar Pustaka

- [1] A. H. S. Heng, Y. H. Say, Y. Y. Sio, Y. T. Ng, and F. T. Chew, "Epidemiological Risk Factors Associated with Acne Vulgaris Presentation, Severity, and Scarring in a Singapore Chinese Population: A Cross-Sectional Study," *Dermatology*, vol. 238, no. 2, pp. 226–235, 2022, doi: 10.1159/000516232.
- [2] E. Touitou and H. Natsheh, "Topikal administration of drugs incorporated in carriers containing phospholipid soft vesicles for the treatment of skin medical conditions," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 12, 2021, doi: 10.3390/pharmaceutics13122129.
- [3] F. A. Khamdan, M. A. Shah, M. A. Khamdan, and E. Albasri, "Acromegaly Presenting with Resistant Acne Vulgaris," *Case Rep. Dermatol.*, vol. 14, no. 2, pp. 151–156, 2022, doi: 10.1159/000525069.
- [4] J. Tan, R. Bissonnette, D. Gratton, N. Kerrouche, and J. M. Canosa, "The safety and efficacy of four different fixed combination regimens of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for the treatment of acne vulgaris: results from a randomised controlled study," *Eur. J. Dermatology*, vol. 28, no. 4, pp. 502–508, 2018, doi: 10.1684/ejd.2018.3367.
- [5] M. Bertolani *et al.*, "The influence of Mediterranean diet in acne pathogenesis and the correlation with insulin-like growth factor-1 serum levels: Implications and results," *Dermatology Reports*, vol. 14, no. 1, pp. 11–14, 2022, doi: 10.4081/dr.2022.9143.
- [6] N. Afshari, M. Amirnia, D. Ahmadi, S. Kashefi, and V. Aghamohammadi, "Comparing the efficacy of intense pulsed light combined with oral azithromycin versus oral azithromycin alone in the treatment of moderate to severe papulopustular acne vulgaris," *Med. J. Tabriz Univ. Med. Sci.*, vol. 42, no. 6, pp. 621–626, 2021, doi: 10.34172/mj.2021.001.

- [7] M. Elmowafy *et al.*, "Impact of nanostructured lipid carriers on dapsons delivery to the skin: in vitro and in vivo studies," *Int. J. Pharm.*, vol. 572, p. 118781, 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118781.
- [8] S. Pena, D. Hill, and S. R. Feldman, "Use of topical retinoids by dermatologists and non-dermatologists in the management of acne vulgaris," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 74, no. 6, pp. 1252–1254, 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.011.
- [9] W. Sonyot *et al.*, "In vitro antibacterial and anti-inflammatory effects of novel insect fungus polycephalomyces phaothaiensis extract and its constituents against propionibacterium acnes," *Antibiotics*, vol. 9, no. 5, 2020, doi: 10.3390/antibiotics9050274.
- [10] A. M. O'Neill *et al.*, "Antimicrobial production by perifollicular dermal preadipocytes is essential to the pathophysiology of acne," *Sci. Transl. Med.*, vol. 14, no. 632, 2022, doi: 10.1126/scitranslmed.abh1478.
- [11] N. Kirsten, N. Mohr, and M. Augustin, "Prevalence and cutaneous comorbidity of acne vulgaris in the working population," *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, vol. 14, pp. 1393–1400, 2021, doi: 10.2147/CCID.S322876.
- [12] P. Mawardi, I. Ardiani, P. P. Primisawitri, and A. Nareswari, "Dual role of cutibacterium acnes in acne vulgaris pathophysiology," *Bali Med. J.*, vol. 10, no. 2, pp. 486–490, 2021, doi: 10.15562/bmj.v10i2.2358.
- [13] S. Ahmad Nasrollahi, F. Koohestani, A. Naeimifar, A. Samadi, A. Vatanara, and A. Firooz, "Preparation and evaluation of adapalene nanostructured lipid carriers for targeted drug delivery in acne," *Dermatol. Ther.*, vol. 34, no. 2, pp. 1–10, 2021, doi: 10.1111/dth.14777.
- [14] R. Pugashetti and K. Shinkai, "Treatment of acne vulgaris in pregnant patients," *Dermatol. Ther.*, vol. 26, no. 4, pp. 302–311, 2013, doi: 10.1111/dth.12077.
- [15] N. Hayashi *et al.*, "Clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel versus topical combination therapy of adapalene 0.1% gel and clindamycin phosphate 1.2% gel in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: A multicenter, randomized, invest," *J. Dermatol.*, vol. 45, no. 8, pp. 951–962, 2018, doi: 10.1111/1346-8138.14497.
- [16] A. Bisht *et al.*, "Hydrogel composite containing azelaic acid and tea tree essential oil as a therapeutic strategy for Propionibacterium and testosterone-induced acne," *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 12, no. 10, pp. 2501–2517, 2022, doi: 10.1007/s13346-021-01092-4.
- [17] C. P. Reis, N. Martinho, C. Rosado, A. S. Fernandes, and A. Roberto, "Design of polymeric nanoparticles and its applications as drug delivery systems for acne treatment," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 40, no. 3, pp. 409–417, 2014, doi: 10.3109/03639045.2013.767826.

- [18] V. D. Callender, H. Baldwin, F. E. Cook-Bolden, A. F. Alexis, L. Stein Gold, and E. Guenin, "Effects of Topikal Retinoids on Acne and Post-inflammatory Hyperpigmentation in Patients with Skin of Color: A Clinical Review and Implications for Practice," *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 23, no. 1, pp. 69–81, 2022, doi: 10.1007/s40257-021-00643-2.
- [19] K. Chilicka, A. M. Rogowska, R. Szyguła, I. Dzieńdziora-Urbińska, and J. Taradaj, "A comparison of the effectiveness of azelaic and pyruvic acid peels in the treatment of female adult acne: a randomized controlled trial," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-69530-w.
- [20] S. St. Surin-Lord and J. Miller, "Topikal Treatment of Truncal Acne with Tretinoin Lotion 0.05% and Azelaic Acid Foam," *Case Rep. Dermatol. Med.*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/5217567.
- [21] K. Balighi, M. Daneshpazhooh, V. Lajevardi, S. Talebi, and A. Azizpour, "Cheilitis in acne vulgaris patients with no previous use of systemic retinoid products," *Australas. J. Dermatol.*, vol. 58, no. 3, pp. 211–213, 2017, doi: 10.1111/ajd.12476.
- [22] M. Yaldiz, A. Kara, M. Guven, B. Solak, R. Kara, and M. T. Erdem, "Assessment of auditory function and lipid levels in patients receiving oral isotretinoin (13-cis retinoid) therapy for acne vulgaris," *Postep. Dermatologii i Alergol.*, vol. 37, no. 3, pp. 360–363, 2020, doi: 10.5114/ada.2018.79566.
- [23] S. E. Koçyiğit, M. Şahin, Y. Houshyar, F. S. Dost Günay, and D. Çorapçioğlu, "Effects of isotretinoin treatment on levels of hormones involved in the etiopathogenesis of acne," *Turkish J. Endocrinol. Metab.*, vol. 24, no. 3, pp. 237–246, 2020, doi: 10.25179/tjem.2020-75230.
- [24] E. Soebakti, M. Y. Listiawan, and E. Ervianti, "Kadar Hormon 17A - Hydroxyprogesteron (17- OHP) Serum pada Pasien Pria dengan Akne Vulgaris Sedang-Berat dan tanpa Akne Vulgaris (Hormone Levels of 17 α - Hydroxyprogesterone (17-OHP) Serum in Male Patients with Acne Vulgaris Moderate-Severe and Withou," *Berk. Ilmu Kesehat. Kulit dan Kelamin*, vol. 30, no. 1, p. 1, 2018.
- [25] A. Mistry and P. Ravikumar, "Development and evaluation of azelaic acid based ethosomes for topikal delivery for the treatment of acne," *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, vol. 50, no. 3, pp. S232–S243, 2016, doi: 10.5530/ijper.50.3.34.
- [26] Z. Yu, H. Lv, G. Han, and K. Ma, "Ethosomes Loaded with cryptotanshinone for acne treatment through topikal gel formulation," *PLoS One*, vol. 11, no. 7, pp. 1–11, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0159967.
- [27] H. Kausar *et al.*, "Optimization of ethosomes for topikal thymoquinone delivery for the treatment of skin acne," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 49, pp. 177–187, 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2018.11.016.

- [28] R. R. Mustofa and Iskandarsyah, "Preparation and characterization of anti-acne ethosomes using cold and thin-layer hydration methods," *Int. J. Appl. Pharm.*, vol. 10, no. Special Issue 1, pp. 338–342, 2018, doi: 10.22159/ijap.2018.v10s1.75.
- [29] A. Jain, "Topikal Delivery of Erythromycin Through Cubosomes For Acne," *Pharm. Nanotechnol.*, vol. 06, pp. 38–47, 2018, doi: 10.2174/2211738506666180209100222.
- [30] T. Zuo *et al.*, "Cryptotanshinone-loaded cerasomes formulation: In vitro drug release, in vivo pharmacokinetics, and in vivo efficacy for topical therapy of acne," *ACS Omega*, vol. 1, no. 6, pp. 1326–1335, 2021, doi: 10.1021/acsomega.6b00232.
- [31] G. Jafar, M. Abdassah, T. Rusdiana, and R. Khairunisa, "Development and characterization of precinol at 88 base in nanostructured lipid carriers (Nlc) formulation with the probe sonication method," *Int. J. Appl. Pharm.*, vol. 13, no. special issue 3, pp. 43–46, 2021, doi: 10.22159/IJAP.2021.V13S3.08.
- [32] B. A. Habib, N. F. Abdeltawab, and I. Salah Ad-Din, "D-optimal mixture design for optimization of topical dapsone niosomes: in vitro characterization and in vivo activity against *Cutibacterium acnes*," *Drug Deliv.*, vol. 29, no. 1, pp. 821–836, 2022, doi: 10.1080/10717544.2022.2048131.
- [33] S. Wunnoo *et al.*, "Rhodomertone as a new natural antibiotic isolated from rhodomertus tomentosa leaf extract: A clinical application in the management of acne vulgaris," *Antibiotics*, vol. 10, no. 2, pp. 1–12, 2021, doi: 10.3390/antibiotics10020108.
- [34] S. Rahnama *et al.*, "Development and characterization of the electrospun melittin-loaded chitosan nanofibers for treatment of acne vulgaris in animal model," *J. Ind. Text.*, vol. 52, pp. 1–24, 2022, doi: 10.1177/15280837221112410.
- [35] A. Hadjizadeh, "Niosome encapsulated doxycycline-hyclate for potentiation of acne therapy : formulation and characterization," 2021.
- [36] M. Dominic, R. Joseph, P. M. S. Begum, P. Kanoth, J. Chandra, and S. Thomas, "ur na l P of," *Carbohydr. Polym.*, p. 115620, 2019, doi: 10.1016/j.hermed.2021.100453.
- [37] A. T. OGUNJIMI, "Isotretinoin-loaded Delonix polymeric nanoparticles prospects as a delivery tool in the treatment of acne," 2018.
- [38] P. Dhillon, M. A. Mirza, M. K. Anwer, A. S. Alshetaili, S. M. Alshahrani, and Z. Iqbal, "Development and optimization of erythromycin-loaded lipid-based gel by Tdesign: In vitro characterization and antimicrobial evaluation," *Brazilian J. Pharm. Sci.*, vol. 55, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1590/s2175-97902019000217395.

- [39] N. N. Mahmoud, A. M. Alkilany, E. A. Khalil, and A. G. Al-Bakri, "Antibacterial activity of gold nanorods against staphylococcus aureus and propionibacterium acnes: Misinterpretations and artifacts," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 12, pp. 7311–7322, 2017, doi: 10.2147/IJN.S145531.
- [40] H. Hidayat *et al.*, "Antibacterial and photocatalytic activity of visible-light-induced synthesized gold nanoparticles by using Lantana camara flower extract," *Green Process. Synth.*, vol. 11, no. 1, pp. 1072–1082, 2022, doi: 10.1515/gps-2022-0091.
- [41] I. A. Lambrechts *et al.*, "Targeting Acne Bacteria and Wound Healing In Vitro Using Plectranthus aliciae, Rosmarinic Acid, and Tetracycline Gold Nanoparticles," *Pharmaceuticals*, vol. 15, no. 8, 2022, doi: 10.3390/ph15080933.
- [42] H. Park *et al.*, "Lipase-Sensitive Transfersomes Based on Photosensitizer/Polymerizable Lipid Conjugate for Selective Antimicrobial Photodynamic Therapy of Acne," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 5, no. 24, pp. 3139–3147, 2016, doi: 10.1002/adhm.201600815.
- [43] J. K. Sharma, P. Srivastava, S. Ameen, M. S. Akhtar, S. K. Sengupta, and G. Singh, "Phytoconstituents assisted green synthesis of cerium oxide nanoparticles for thermal decomposition and dye remediation," *Mater. Res. Bull.*, vol. 91, pp. 98–107, 2017.
- [44] N. Karimi, B. Ghanbarzadeh, H. Hamishehkar, and B. Mehramuz, "Antioxidant , Antimicrobial and Physicochemical Properties of Turmeric Extract-Loaded Nanostructured Lipid Carrier (NLC)," vol. 22, no. November 2017, pp. 18–24, 2018, doi: 10.1016/j.colcom.2017.11.006.
- [45] S. L. Patwekar, S. R. Pedewad, and S. Gattani, "Development and evaluation of nanostructured lipid carriers-based gel of isotretinoin," *Part. Sci. Technol.*, vol. 36, no. 7, pp. 832–843, 2018, doi: 10.1080/02726351.2017.1305026.
- [46] R. Goyal, L. K. Macri, H. M. Kaplan, and J. Kohn, "Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery," *J. Control. Release*, vol. 240, pp. 77–92, 2016, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.10.049.
- [47] M. Maria Leena, L. Mahalakshmi, J. A. Moses, and C. Anandharamakrishnan, *Nanoencapsulation of nutraceutical ingredients*. Elsevier Inc., 2020. doi: 10.1016/B978-0-12-816897-4.00014-X.
- [48] E. Algin Yapar, "Skin whiteners an overview," *Marmara Pharm. J.*, vol. 21, no. 1, pp. 48–53, 2017, doi: 10.12991/marupj.259880.
- [49] N. Fatima, S. Rehman, B. Nabi, S. Baboota, and J. Ali, "Harnessing nanotechnology for enhanced topical delivery of clindamycin phosphate," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 54, no. September, p. 101253, 2019, doi: 10.1016/j.jddst.2019.101253.

- [50] S. Tolentino, M. N. Pereira, M. C. de Sousa, M. Cunha-Filho, G. M. Gelfuso, and T. Gratieri, "The influence of sebaceous content on the performance of nanosystems designed for the treatment of follicular diseases," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 59, p. 101895, 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101895.
- [51] M. A. Hossain, K. A. S. AL-Raqmi, Z. H. AL-Mijizy, A. M. Weli, and Q. Al-Riyami, "Study of total phenol, flavonoids contents and phytochemical screening of various leaves crude extracts of locally grown *Thymus vulgaris*," *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, vol. 3, no. 9, pp. 705–710, Sep. 2013, doi: 10.1016/S2221-1691(13)60142-2.
- [52] F. Li and A. V. Singh, "Recent advancements to enhance the therapeutic efficacy of antiepileptic drugs," *Acta Pharm.*, vol. 71, no. 4, pp. 527–544, 2021, doi: 10.2478/acph-2021-0041.
- [53] M. S. Adel Mehraban *et al.*, "Effect of rose oil on Gastroesophageal Reflux Disease in comparison with omeprazole: A double-blind controlled trial," *Complement. Ther. Clin. Pract.*, vol. 43, no. March, p. 101361, 2021, doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101361.
- [54] M. Jufri, M. Muthaharrah, E. Humairah, and E. H. Purwaningsih, "Stability of anti-acne niosome gels containing betel leaf (*Piper betle* L.) essential oil," *Int. J. Appl. Pharm.*, vol. 9, pp. 130–134, 2017, doi: 10.22159/ijap.2017.v9s1.72_79.
- [55] F. Tuğcu-Demiröz, S. Saar, A. A. Kara, A. Yıldız, E. Tunçel, and F. Acartürk, "Development and characterization of chitosan nanoparticles loaded nanofiber hybrid system for vaginal controlled release of benzydamine," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 161, no. March, 2021, doi: 10.1016/j.ejps.2021.105801.
- [56] S. Gurusamy *et al.*, "Environmental friendly synthesis of TiO₂-ZnO nanocomposite catalyst and silver nanomaterials for the enhanced production of biodiesel from *Ulva lactuca* seaweed and potential antimicrobial properties against the microbial pathogens," *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 193, no. February, pp. 118–130, 2019, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.02.011.
- [57] S. V. Sheen Mers, E. T. Deva Kumar, and V. Ganesh, "Gold nanoparticles-immobilized, hierarchically ordered, porous TiO₂ nanotubes for biosensing of glutathione," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 10, pp. 171–182, 2015, doi: 10.2147/IJN.S80054.
- [58] P. T. Huynh *et al.*, "One-Pot, Surfactant-Free Synthesis of Gold Nanostars and Evaluation of Their Antibacterial Effects against *Propionibacterium acnes*," *J. Nanomater.*, vol. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/6650661.

