

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang**

Teratogenisitas mengacu pada sifat patologis yang mengganggu proses reproduksi, memengaruhi materi genetik (DNA atau kromosom), dan menyebabkan kelainan pada mekanisme perkembangan embrio atau janin (Permata Agung, 20203). Selama tahap perkembangan embrio atau janin, dapat terjadi kelainan bawaan (cacat lahir). Trimester pertama kehamilan dianggap sebagai periode dengan tingkat kerentanan tertinggi bagi janin yang sedang berkembang. Periode ini mencakup 10 minggu pertama, yang sangat penting bagi pembentukan organ secara keseluruhan (organogenesis). Karena etiologi sebagian besar kelainan bawaan masih belum dipahami dengan baik, penting untuk mempertimbangkan kemungkinan bahwa beberapa cacat lahir bersifat genetik, disebabkan oleh paparan lingkungan selama fase perkembangan awal atau bahkan selama tahap awal masa hidup mamalia (Mulyani et al., 2020).

Efek teratogenik dari agen farmakologis dapat menimbulkan berbagai konsekuensi, tergantung pada tahap perkembangan janin pada saat terpapar teratogen, lamanya paparan, dan dosis yang diberikan. Jendela waktu yang paling rentan terhadap cacat lahir yang disebabkan oleh teratogen adalah sekitar 14 hingga 60 hari setelah pembuahan. Kerentanan ini muncul karena periode ini terjadi setelah implantasi zigot dan bertepatan dengan dimulainya proses perkembangan kritis pada janin, termasuk pembelahan dan proliferasi sel, yang sangat penting untuk pembentukan struktur dasar yang diperlukan untuk pertumbuhan janin selanjutnya (Abadie et al., 2023).

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), lebih dari 8 juta bayi di seluruh dunia lahir setiap tahun dengan kelainan bawaan. Di Amerika Serikat, sekitar 120.000 bayi lahir setiap tahun dengan kelainan bawaan. Kelainan bawaan merupakan salah satu penyebab utama kematian neonatal. Data WHO menunjukkan bahwa dari 2,68 juta kematian bayi, 11,3% disebabkan oleh kelainan bawaan. Di Indonesia, hasil Survei Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 menunjukkan bahwa kelainan bawaan berkontribusi signifikan terhadap angka kematian bayi. Di antara bayi baru lahir berusia 0–6 hari, angka kematian akibat kelainan bawaan mencapai 1,4%, sedangkan di antara mereka yang berusia 7–28 hari, persentase ini meningkat menjadi 18,1%.

Kementerian Kesehatan telah melaksanakan surveilans sentinel terhadap kelainan bawaan di rumah sakit sejak September 2014. Hingga saat ini, surveilans ini melibatkan 28 rumah sakit di 18 provinsi. Hasil surveilans menunjukkan bahwa antara September 2014 dan Maret 2018, dilaporkan 1.085 kasus bayi dengan kelainan bawaan, di mana 956 kasus di antaranya memenuhi kriteria inklusi. Delapan kategori utama kelainan bawaan yang tercatat selama periode tersebut, berdasarkan urutan prevalensi tertinggi, meliputi talipes (kaki bengkok), celah orofasial (bibir sumbing dan langit-langit mulut), defek tabung

saraf, defek dinding perut, atresia anorektal, hipospadia, epispadia, kembar siam, dan mikrosefali.

Pemberian agen farmakologis kepada wanita hamil berpotensi menyebabkan komplikasi tidak hanya bagi ibu tetapi juga bagi janin. Sekitar 50% wanita hamil dan menyusui mengonsumsi obat-obatan atau produk herbal, terutama selama trimester pertama kehamilan. Penggunaan berulang obat-obatan atau produk herbal ini dapat menyebabkan penumpukan zat dalam janin, yang sistem metabolismenya belum sepenuhnya berkembang. Komponen kimia atau zat aktif dari obat dapat menembus ke dalam aliran darah janin, sehingga mengganggu proses organogenesis dan berpotensi menyebabkan efek teratogenik (Mulyani et al., 2020).

Vitamin A termasuk dalam golongan mikronutrien hidrofobik. Selama proses pencernaan, ester vitamin A mengalami hidrolisis untuk membentuk retinol melalui aksi enzim pankreas dan usus; selanjutnya, senyawa ini diemulsikan oleh garam empedu untuk membentuk misel yang dapat diserap oleh sel-sel mukosa usus. Setiap gangguan pada fungsi enzim pankreas dan usus akan mengganggu penyerapan vitamin A. Selain itu, vitamin A rentan terhadap oksidasi, isomerisasi, dan polimerisasi saat berada dalam larutan, terutama di lingkungan yang terpapar cahaya dan oksigen, khususnya pada suhu tinggi (Adi et al., 2019).

Sistem pengantaran obat berbasis nanoemulsi menawarkan pendekatan inovatif dalam pemberian dan peningkatan bioavailabilitas obat-obatan hidrofobik serta komponen makanan bioaktif dalam aliran darah. Sebagian besar agen terapeutik bersifat hidrofobik (lipofilik), yang menimbulkan tantangan terkait kelarutan dan bioavailabilitasnya. Sistem pengantaran berbasis nanoemulsi merupakan formulasi berbasis lipid yang mengoptimalkan kelarutan dan bioavailabilitas obat-obatan hidrofobik serta komponen makanan bioaktif (Ode et al., 2023).

Nanoemulsi memiliki karakteristik stabilitas termodinamika yang tinggi dan transparansi; nanoemulsi merupakan dispersi minyak dalam air yang distabilkan oleh lapisan antarmuka molekuler yang terdiri dari surfaktan dan kosurfaktan, dengan ukuran tetesan sesuai dengan persyaratan. Formulasi ini berpotensi meningkatkan profil obat melalui peningkatan bioavailabilitas, stabilitas fisik, dan penyerapan yang lebih baik, yang dimungkinkan berkat ukuran partikel yang lebih kecil dan luas permukaan yang lebih besar (Redhita et al., 2022). Sistem nanoemulsi ini memiliki ciri khas berupa luas permukaan antarmuka yang besar dan stabilitas yang tinggi, yang membantu melindungi senyawa aktif dari kondisi lingkungan yang merusak sekaligus meningkatkan stabilitasnya. Sistem ini memfasilitasi pengiriman obat melalui jalur transmukosa dan transdermal. Akibatnya, sistem ini berpotensi meningkatkan bioavailabilitas secara signifikan (Ode et al., 2023)

Formulasi nanoemulsi pada dasarnya dirancang untuk meningkatkan penyerapan vitamin A melalui mukosa usus, terutama melalui penggunaan

surfaktan dan kosurfaktan. Hal ini disebabkan oleh kemampuan surfaktan dan kosurfaktan untuk mengubah permeabilitas sel-sel mukosa usus serta berfungsi serupa dengan garam empedu dalam proses emulsifikasi, sehingga memfasilitasi penyerapan vitamin A meskipun aktivitas enzim pankreas dan usus terganggu(Adi et al., 2019)

Masalah utama lainnya adalah sifat hidrofobik vitamin A, yang menghambat penyerapannya. Selain itu, vitamin A sangat rentan terhadap oksidasi dan isomerisasi, serta bergantung pada enzim pankreas dan usus agar dapat diserap secara efektif oleh tubuh. Hal ini menegaskan urgensi pengembangan sistem pengiriman yang lebih efektif untuk meningkatkan bioavailabilitas vitamin A.

Teknologi nanoemulsi menawarkan pendekatan potensial untuk mengatasi berbagai tantangan tersebut. Sistem pengiriman berbasis nanoemulsi dapat meningkatkan ketersediaan hayati vitamin A, melindungi dari degradasi, dan memfasilitasi penyerapan melalui mekanisme pengiriman yang lebih efisien. Dengan ukuran partikel yang kecil dan stabilitas yang tinggi, nanoemulsi diprediksi akan menjadi kemajuan signifikan dalam mengurangi risiko teratogenik dan insiden kelainan bawaan pada bayi. Oleh karena itu, penelitian ini sangat penting untuk merumuskan formulasi vitamin A yang lebih efektif dan aman bagi wanita hamil dan janin yang sedang berkembang.

## **1.2 Rumusan masalah**

1. Apakah stabilitas nanoemulsi vitamin A dapat mencegah kejadian teratogenik?
2. Apakah difusi nanoemulsi vitamin A dapat mencegah kejadian teratogenik?

## **1.3 Tujuan umum**

Evaluasi formulasi nanoemulsi vitamin A untuk mencegah kejadian teratogenik melalui karakterisasi fisikokimia dan uji efikasi sediaan.

## **1.4 Tujuan khusus**

1. Untuk membuktikan stabilitas nanoemulsi vitamin A dapat mencegah kejadian teratogenic.
2. Untuk membuktikan difusi nanoemulsi vitamin A dapat mencegah kejadian teratogenic

## **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

1. Memberikan informasi ilmiah tentang pengembangan sistem penghantaran vitamin A berbasis nanoemulsi
2. Mengurangi risiko efek samping dari suplemen vitamin A konvensional

3. Memberikan alternatif pemberian vitamin A yang lebih aman untuk ibu hamil
4. Pengurangan kejadian kelainan bawaan pada neonatus.