

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka eksisi terjadi karena benda tajam seperti pisau bedah yang membelah jaringan menyebabkan kehilangan volume cairan, luka eksisi seperti luka kronis (ulkus diabetik, *pressure ulcer*, ulkus vaskular) merupakan tantangan yang besar karena proses penyembuhannya terjadi lebih lambat akibat infeksi, dan inflamasi kronis (Kalonias *et al.*, 2023). Proses penyembuhan luka eksisi terjadi mengalami fase proliferasi dilihat dari pembentukan jaringan granulasi, terjadi peningkatan vaskularisasi, dan terjadi proses remodeling (Y.H *et al.*, 2016). Meskipun tubuh mempunyai mekanisme alami untuk memperbaiki jaringan yang rusak, ada beberapa faktor seperti infeksi, *dehiscence* (terbukanya kembali luka), dan pembentukan jaringan parut berlebihan dapat memperlambat penyembuhan dan meningkatkan risiko komplikasi (Wasitaatmadja, 2010). Karena takut terjadi komplikasi pada daerah yang luka, dibutuhkan sejenis pembalut luka yang efektif untuk mempercepat proses regenerasi jaringan. Pembalut luka yang ideal harusnya dapat mempertahankan kelembapan pada daerah yang luka, melindungi dari infeksi, dan menyerap cairan eksudat (Jayakumar *et al.*, 2011).

Pembalut luka konvensional seperti kasa steril, katun, dan perban masih sering dipakai karena mudah didapatkan dan harganya yang terjangkau, namun pembalut jenis ini memiliki kelemahan yaitu mudah menempel pada luka sehingga menimbulkan rasa nyeri sehingga merusak jaringan baru saat dilepaskan, yang pada akhirnya memperlambat proses penyembuhan, sementara itu, pembalut luka modern seperti film, foam,

hydrocolloid mempunyai keunggulan tersendiri, akan tetapi memiliki keterbatasan salah satunya daya serap eksudat yang kurang optimal dan ketebalan lapisan film yang mengganggu pengamatan pada daerah yang luka, oleh karena itu, berbagai jenis formula topikal dikembangkan termasuk hidrogel untuk mempercepat proses penyembuhan luka.

Hidrogel merupakan sistem penghantaran bahan bioaktif yang sering digunakan dalam bidang farmasi dan kosmetik karena sifat mekanis yang mudah diatur, biokompatibilitas yang tinggi, dan kemampuan menyerap air yang tinggi (Ahmed, 2015). Hidrogel merupakan bahan berbasis polimer dengan kemampuan menyerap air yang tinggi, sehingga bisa menjaga kelembaban area luka, dan mengurangi risiko infeksi, serta memberikan lingkungan yang maksimal untuk regenerasi jaringan dan mempunyai kemampuan untuk mencegah terhadap mikroorganisme patogen. Berdasarkan bahan penyusun hidrogel dapat dibagi menjadi dua jenis utama, pertama bahan berbasis polimer alami yang biasanya digunakan selulosa, kitosan, gelatin, asam hyaluronat, pati, gum, agarosa, dan alginat (Zhao *et al.*, 2023). Dan bahan berbasis polimer sintesis. Hidrogel merupakan bahan berbasis polimer yang membentuk matriks tiga dimensi (3D matrix) dengan kemampuan tinggi dalam menyerap air, menjaga kelembapan luka, dan menunjang lingkungan fisiologis yang sesuai untuk regenerasi jaringan. Matriks hidrogel mampu menyerupai matriks ekstraseluler (ECM) alami, sehingga sangat cocok sebagai sistem penghantaran bioaktif (Chen *et al.*, 2018).

Salah satu bentuk sediaan hidrogel yang populer akhir-akhir ini adalah bentuk *peel-off*, karena mampu melekat pada kulit dan memberikan efek sejuk pada daerah yang luka. *Peel-off* sendiri adalah sediaan yang membentuk lapisan film pada permukaan kulit yang dapat dikelupas setelah

kering, memberikan kenyamanan dan kemudahan dalam penggunaannya (Sumiyati&Ginting, 2017).

Akhir-akhir ini sekretom sel punca menjadi fokus penelitian baru dalam bidang regenerasi kulit, karena sekretom terdiri atas berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, serta vesikel ekstraseluler yang dihasilkan oleh sel punca, yang memiliki efek mempercepat penyembuhan luka dan regenerasi jaringan, selain memiliki proliferasi dan regenerasi jaringan yang tinggi didalam sekretom sel punca terdapat protein-protein faktor pertumbuhan yang sensitif terhadap suhu tinggi selama proses formulasi yang dapat mengakibatkan terjadinya denaturasi protein, dan degradasi struktur sel sehingga terjadi penurunan aktivitas biologis sekretom sel punca, oleh karena itu sangat penting dalam formulasi ini tidak menggunakan proses pemanasan dengan suhu tinggi dengan waktu yang lama, penggabungan antara sekretom sel punca dengan matriks hidrogel berpotensi untuk meningkatkan efektivitas sediaan. Hidrogel disini berperan sebagai *carrier* yang melindungi komponen zat aktif dari degradasi dan sekaligus mengatur pelepasan zat aktif (Reddy *et al.*, 2020). Namun keberhasilan aplikasi hidrogel sekretom sel punca bergantung pada optimasi formula, antara lain rasio antar polimer, plasticizer, viskositas, daya sebar, dan kemampuan *swelling* dari sediaan. Faktor-faktor tersebut memengaruhi karakteristik fisik dan kestabilan sediaan hidrogel *peel-off* yang dihasilkan.

Dalam penelitian ini polimer yang digunakan ada empat macam polimer, pertama glukomanan struktur glukomanan tersusun atas β -1,4-D manosa, D-glukosa, dan gugus asetil yang terikat secara acak pada unit sakarida dalam molekulnya. Salah satu fungsi glukomanan merupakan polimer yang memiliki karakteristik sebagai obat dan struktur molekul glukomanan mengandung banyak gugus hidroksil dan karbonil sehingga dapat menyebabkan kemampuan absorpsi air yang tinggi meskipun

glukomanan memiliki kemampuan absorpsi air (menyerap air dan membentuk gel) yang tinggi, optimasi tetap diperlukan agar karakteristik fisikokimia sediaan yang dihasilkan memenuhi kriteria yang diinginkan. absorpsi air yang terlalu besar dapat menyebabkan tekstur sediaan menjadi terlalu lunak, tidak stabil, atau bahkan terlalu kental sehingga sulit diaplikasikan secara merata, penggunaan glukomanan sebagai bahan dalam sediaan hidrogel masih terbatas karena sifat mekaniknya yang kurang optimal (Zhou *et al.*, 2022). Karena sifat dari glukomanan yang masih kurang optimal, diperlukan upaya untuk dioptimalkan konsentrasinya dan dikombinasikan dengan bahan polimer lain seperti xanthan gum dan sodium alginat. Xanthan gum, merupakan heteropolisakarida mengandung D-glukosa dan D-manosa dimana berfungsi untuk membentuk konformasi yang beda saat bertemu dengan cairan, pada suhu rendah membentuk struktur untai heliks ganda yang tetap dan pada suhu tinggi membentuk struktur kumparan yang tidak tetap dan fleksibel (Nur, 2020). Dikombinasikan karena xanthan gum digunakan tunggal kurang elastis dan mudah terdeformasi. Sodium alginat merupakan polisakarida sebagai agen penstabil dari pembentuk gel dapat berikatan silang dengan ion divalen sehingga menghasilkan struktur gel yang lebih kuat. Agent *film forming* pada penelitian ini menggunakan polimer *polivinil alkohol* (PVA) adalah satu bahan yang bisa membuat sediaan menjadi *peel-off*, PVA merupakan polimer sintesis yang larut air dikombinasikan dapat meningkatkan karakteristik fisik dari hidrogel, termasuk kekuatan mekanik, elastisitas, dan kestabilan bentuk sediaan *peel-off* serta mempercepat waktu pengeringan sediaan hidrogel (Zhao *et al.*, 2023). Tetapi konsentrasi PVA yang terlalu tinggi dapat juga meningkatkan viskositas dan sulit saat diratakan pada permukaan kulit, serta lapisan film yang terbentuk cenderung tebal dan kaku dan membuat sediaan yang

dihasilkan memberikan warna tidak jernih. Oleh karena itu sangat penting untuk melakukan optimasi konsentrasi PVA yang diinginkan.

Mekanisme *cross-linking* yang dihasilkan oleh polimer diatas Glukomanan memiliki banyak gugus hidroksil (-OH) yang mampu membentuk ikatan hidrogen dengan polimer lain, juga dapat mengalami ikatan silang kimia jika ditambahkan agen pengikat seperti glutaraldehid yang akan memperkuat struktur jaringan hidrogel (Wang et al., 2019).

Xanthan gum, yang merupakan polisakarida bermuatan negatif karena mengandung gugus karboksilat (-COO^-), dapat berinteraksi dengan ion logam seperti Ca^{2+} atau dengan gugus hidroksil dari glukomanan melalui ikatan hidrogen. Interaksi ini menghasilkan struktur jaringan yang kuat dan stabil secara fisik (Silva et al., 2020).

Sementara, sodium alginat berperan penting dalam pembentukan ikatan silang ionik. Gugus karboksilat pada residu guluronat dari alginat dapat berikatan dengan ion kalsium membentuk struktur *egg-box*, yang berfungsi sebagai jembatan penghubung antar rantai polimer. Mekanisme ini meningkatkan kekuatan dan elastisitas hidrogel (Lee & Mooney, 2012). Ketika ketiga polimer tersebut dikombinasikan, terjadi interaksi sinergis antara ikatan hidrogen, ionik, dan elektrostatis yang menghasilkan jaringan tiga dimensi yang stabil, elastis, serta mampu menyerap air dalam jumlah besar.

Pada penelitian ini juga menggunakan dua plastisizer yaitu gliserin dan propilen glikol, untuk menghasilkan sediaan hidrogel *peel-off* dengan sifat fisik dan mekanik yang seimbang. Gliserin memiliki kemampuan menyerap air yang tinggi sehingga dapat menjaga kelembapan sediaan dan membuat lapisan film menjadi lebih lentur serta tidak mudah retak saat mengering (Sari et al., 2020). Namun jika pakai tunggal dapat menyebabkan film menjadi terlalu lembek atau lengket (Dash et al., 2029).

Oleh karena itu, ditambahkan proilen glikol yang memiliki kemampuan plastisasi sedang dan dapat meningkatkan kekuatan tarik dapat memperkuat laisan film, mudah dilepaskan tanpa robek. Selain itu, karena formulasi ini mengandung empat jenis polimer maka dibutuhkan dua plastisizer untuk melarutkan semua polimer dan menyesuaikan sifat masing-masing polimer (hariyadi & Rosita, 2021).

Dalam beberapa tahun belakangan ini, terapi sel punca menjadi tren utama dalam regenerasi jaringan karena kemampuannya untuk merangsang proliferasi sel, dan regenerasi jaringan serta berdiferensiasi ke berbagai sel, kombinasi sekretom sel punca kedalam hidrogel *peel-off* dipercaya mampu meningkatkan efektivitas proses penyembuhan luka secara signifikan (Guo, J *et al.*, 2021). Namun untuk mencapai efek yang maksimal dibutuhkan formulasi hidrogel *peel-off* yang stabil *dan* mampu menjaga viabilitas serta aktivitas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan formula hidrogel berbasis sekretom sel punca yang dapat digunakan sebagai terapi topikal untuk mempercepat penyembuhan luka eksisi, dengan mempertimbangkan aspek fisikokimia, bioaktivitas, dan keamanan dari formulasi tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang yang telah dipaparkan maka didapatkan tiga rumusan masalah dalam penelitian ini, antara lain:

1. Bagaimana pengaruh variasi komposisi bahan penyusun hidrogel, glukomanan dan *polivinil alkohol* (PVA) terhadap karakteristik fisikokimia formula hidrogel berbasis sekretom sel punca?
2. Formula manakah yang paling optimal terhadap kontrol kualitas *swelling capacity*, absorpsi air, kecepatan pengeringan, daya sebar, dan viskositas?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi komposisi bahan penyusun terhadap sifat fisikokimia dan stabilitas formula hidrogel berbasis sekretom sel punca.
2. Menentukan formula hidrogel *berbasis* sekretom sel punca yang optimal terhadap kontrol kualitas *swelling capacity*, absorpsi air, kecepatan pengeringan, daya sebar dan viskositas.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Variasi komposisi bahan penyusun hidrogel glukomanan dan *polivinil alkohol* (PVA) secara signifikan memengaruhi karakteristik fisikokimia formula hidrogel berbasis sekretom sel punca.
2. Formulasi hidrogel berbasis sekretom sel punca yang dioptimasi mampu memberikan hasil yang optimal terhadap kontrol kualitas *swelling capacity*, absorpsi air, kecepatan pengeringan, daya sebar, dan viskositas.

1.5 Manfaat penelitian

1. Bagi Peneliti
Optimal formula hidrogel yang mengandung sekretom sel punca membantu dalam pengembangan formulasi sediaan transdermal dan topikal.
2. Bagi Masyarakat
Menambahkan pengetahuan mengenai optimasi formula hidrogel berbasis sekretom sel punca yang mengandung sekretom.