

**FORMULASI SEDIAAN HIDROGEL IN SITU  
S-NITROSOGLUTATHIONE MENGGUNAKAN  
PERBANDINGAN KONSENTRASI KARBOKSI METIL  
KITOSAN DAN HIDROKSI PROPIL METIL  
SELULOSA SEBAGAI POLIMER**

**FORMULATION OF S-NITROSOGLUTATHIONE IN  
SITU HYDROGEL PREPARATION USING A  
COMPARISON OF CARBOXYMETHYL CHITOSAN  
AND HYDROXYPROPYL METHYL CELLULOSE  
CONCENTRATIONS AS POLYMER**

**REGINA AULIA PUSPITA  
N011 19 1111**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**FORMULASI SEDIAAN HIDROGEL IN SITU  
S-NITROSOGLUTATHIONE MENGGUNAKAN  
PERBANDINGAN KONSENTRASI KARBOKSI METIL  
KITOSAN DAN HIDROKSI PROPIL METIL  
SELULOSA SEBAGAI POLIMER**

**FORMULATION OF S-NITROSOGLUTATHIONE IN  
SITU HYDROGEL PREPARATION USING A  
COMPARISON OF CARBOXYMETHYL CHITOSAN  
AND HYDROXYPROPYL METHYL CELLULOSE  
CONCENTRATIONS AS POLYMER**

**REGINA AULIA PUSPITA  
N011 19 1111**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**FORMULASI SEDIAAN HIDROGEL IN SITU  
S-NITROSOGLUTATHIONE MENGGUNAKAN PERBANDINGAN  
KONSENTRASI KARBOKSI METIL KITOSAN DAN HIDROKSI PROPIL  
METIL SELULOSA SEBAGAI POLIMER**

**FORMULATION OF S-NITROSOGLUTATHIONE IN SITU HYDROGEL  
PREPARATION USING COMPARISON OF CARBOXY METHYL  
CHITOSAN AND HYDROXY PROPYL METHYL CELLULOSE  
CONCENTRATIONS AS POLYMERS**

**SKRIPSI**

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi  
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**REGINA AULIA PUSPITA  
N011 19 1111**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

FORMULASI SEDIAAN HIDROGEL IN SITU S-NITROSOGLUTATHIONE  
MENGUNAKAN PERBANDINGAN KONSENTRASI KARBOKSI METIL  
KITOSAN DAN HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA SEBAGAI  
POLIMER

REGINA AULIA PUSPITA

N011191111



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Nurhasni Hasan, M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19860116 201012 2 009

Pembimbing Pendamping

Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt.  
NIP. 19900602 201504 2 002

Pada tanggal 25 Oktober 2023

**SKRIPSI**  
**FORMULASI SEDIAAN HIDROGEL IN SITU**  
**S-NITROSOGLUTATHIONE MENGGUNAKAN PERBANDINGAN**  
**KONSENTRASI KARBOKSI METIL KITOSAN DAN HIDROKSI PROPIL**  
**METIL SELULOSA SEBAGAI POLIMER**

**FORMULATION OF S-NITROSOGLUTATHIONE IN SITU HYDROGEL**  
**PREPARATION USING A COMPARISON OF CARBOXYMETHYL**  
**CHITOSAN AND HYDROXYPROPYL METHYL CELLULOSE**  
**CONCENTRATIONS AS POLYMER**

Disusun dan diajukan oleh :

**REGINA AULIA PUSPITA**  
**N011191111**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 25 September 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Nurhasni Hasan, M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19860116 201012 2 009

Pembimbing Pertama,

Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt  
NIP. 19900602 201504 2 002

Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19860116 201012 2 009

v

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, 25 Oktober 2023

Yang menyatakan



Regina Aulia Pupsita  
N011 19 1111

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba yang beriman selain ucapan puji syukur ke hadirat Allah Subhanallah Wata'ala, Tuhan yang Maha Mengetahui, pemilik segala ilmu, karena atas petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan.

Sungguh banyak kendala yang penulis hadapi dalam rangka penyusunan skripsi ini, namun berkat dukungan dan bantuan berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghanturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Ibu Nurhasni Hasan S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaga dalam membimbing, mengarahkan serta memberi motivasi dan masukan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt dan Ibu Rina Agustina, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku penguji atas saran dan masukannya demi hasil penelitian yang maksimal
3. Dekan dan para wakil dekan yang senantiasa memberikan fasilitas serta pendidikan kepada penulis dalam menunjang proses penyelesaian skripsi.

4. Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku dosen penasehat akademik yang senantiasa memberikan dukungan dan motivasi dalam proses studi hingga penyelesaian skripsi.
5. Para Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan ilmu, motivasi, dan fasilitas dalam menunjang proses penyelesaian skripsi.

Demikian pula penulis menyampaikan terima kasih kepada seluruh staf Fakultas Farmasi atas segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.

Terkhusus lagi kepada Elma Fatresia Palembang selaku rekan tim penelitian untuk bantuan tenaga, waktu, doa dan semangat yang telah diberikan. Teman-teman Tems Squad dan teman terdekat selama masa perkuliahan, Putri Ardinasrayanti, Rahma Desti Ayu, Zahra Aranda Rizal, Nurul Azizah Hamid, Titi Payung, Nurul Isnaini, Della Asmayani dan Giska Andinna yang menjadi pendengar keluh kesah penulis, serta bantuan, doa dan semangat yang diberikan. Teman-teman SMA, Aulia Nabila Tambawang, Alya Ramadhanti, Mardhiyyah Salsabila Asholihah dan Omalita Anigomang yang senantiasa memberikan dukungan dan semangat. Kedua adik bungsu, Milo dan Moli yang selalu menemani dan memberikan semangat selama pengerjaan skripsi ini. Demikian pula penulis menyampaikan terima kasih kepada teman-teman angkatan 2019 Farmasi (DEXIGEN) atas dukungan, motivasi, dan bantuan dalam penyusunan skripsi. Serta kepada seluruh pihak yang telah membantu



namun tidak sempat disebutkan namanya satu persatu. Semoga semua kebaikan yang diberikan mendapatkan balasan yang berlipat ganda. Akhirnya semua ini tiada artinya tanpa dukungan moril dari orang tua tercinta, Ibu Syamsuriati dan Bapak Aswar Burhanuddin yang senantiasa memberikan doa, dukungan yang begitu besar dan restu kepada penulis, serta adik tercinta Muhammad Farhan.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan tanggapan dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan kedepannya.

Makassar, 25 Oktober 2023



Regina Aulia Puspita

## ABSTRAK

**REGINA AULIA PUSPITA.** Formulasi Sediaan Hidrogel In Situ S-Nitrosoglutathione Menggunakan Perbandingan Konsentrasi Karboksi Metil Kitosan dan Hidroksi Propil Metil Selulosa Sebagai Polimer (*dibimbing oleh Nurhasni Hasan dan Nana Juniarti Natsir Djide*).

Salah satu jenis pembalut luka ialah hidrogel. Hidrogel merupakan pembalut luka yang ideal untuk luka kronis dikarenakan dapat menyerap eksudat luka dan menjaga lingkungan lembab pada luka sehingga membantu penyembuhan luka. Dalam penelitian ini dibuat *in situ hydrogel* yang dapat berubah dari bentuk spons ke hidrogel setelah menyerap eksudat luka. Dalam penelitian ini digunakan Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Karboksimetil Kitosan (CMCS) sebagai polimer pembentuk *in situ hydrogel*, serta *S-Nitrosoglutathione* (GSNO) sebagai zat aktif. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh perbandingan konsentrasi HPMC dan CMCS yang dapat memberikan karakteristik fisika-kimia sediaan *in situ hydrogel* GSNO yang paling baik. Pada penelitian ini digunakan 4 formula dengan rasio perbandingan konsentrasi HPMC:CMCS:GSNO, yaitu F1 (2,5%:0,5%:1%), F2 (5%:0,5%:1%), F3 (7,5%:0,5%:1%) dan F4 (7,5%:0,5%:0%). Evaluasi yang dilakukan meliputi organoleptis, pH, uji *swelling*, *gelling time* dan kandungan obat. Hasil penelitian menunjukkan pada uji organoleptis diperoleh bentuk sediaan berbentuk spons dan tidak berbau, serta warna merah muda pada sediaan yang mengandung GSNO. Berdasarkan hasil evaluasi lainnya menunjukkan bahwa F3 memiliki karakteristik fisika-kimia terbaik dengan persen *swelling* yaitu  $2700 \pm 593,0\%$ ; pH  $6,22 \pm 0,02$ ; *gelling time* yaitu 5 menit dan kadar GSNO sebesar  $92,15 \pm 0,77\%$ . Dengan demikian, hasil penelitian menunjukkan bahwa perbandingan konsentrasi HPMC dan CMCS dapat mempengaruhi karakteristik fisika-kimia sediaan *in situ hydrogel* GSNO.

Kata kunci: *S-Nitrosoglutathione*, Nitrit Oksida, *in situ hydrogel*, Karboksi Metil Kitosan, Hidroksi Propil Metil Selulosa

## ABSTRACT

**REGINA AULIA PUSPIT.** Formulation of S-Nitrosoglutathione In Situ Hydrogel Preparation Using Comparison of Carboxy Methyl Chitosan and Hydroxy Propyl Methyl Cellulose concentrations as Polymers (*supervised by Nurhasni Hasan and Nana Juniarti Natsir Djide*).

One type of wound dressing is hydrogel. Hydrogel is an ideal wound dressing for chronic wounds because it can absorb wound exudate and maintain a moist environment in the wound, thereby helping wound healing. In this research, an in-situ hydrogel was prepared that can change from a sponge to a hydrogel after absorbing wound exudate. In this study, Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) and Carboxymethyl Chitosan (CMCS) were used as in situ hydrogel-forming polymers, as well as S-Nitrosoglutathione (GSNO) as the active substance. This study aimed to determine the effect of the comparison of HPMC and CMCS concentrations on which can provide the best physicochemical characteristics of GSNO in situ hydrogel preparations. In this study, 4 formulas were used with a concentration ratio of HPMC:CMCS:GSNO, namely F1 (2.5%:0.5%:1%), F2 (5%:0.5%:1%), and F3 (7.5%:0.5%:1%) and F4 (7.5%:0.5%:0%). Evaluations carried out include organoleptic, pH, swelling test, gelling time, and drug content. The results showed that in the organoleptic test, the dosage form was sponge-shaped and odorless, and the preparation containing GSNO had a pink color. Based on other evaluation results, it showed that F3 has the best physicochemical characteristics, with a swelling percentage of  $2700 \pm 593.0\%$ , a pH of  $6.22 \pm 0.02$ , a gelling time of 5 minutes, and a GSNO content of  $92.15 \pm 0.77\%$ . Thus, the research results indicate that comparing the concentrations of HPMC and CMCS can affect the physicochemical properties of GSNO in situ hydrogel preparations.

Key words: S-Nitrosoglutathione, Nitric Oxide, in situ hydrogel, Carboxy Methyl Chitosan, Hydroxy Propyl Methyl Cellulose

## DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Nitrit Oksida (NO)	4
II.2 Donor NO	5
II.3 S-nitrosoglutathione (GSNO)	8
II.4 Pembalut Luka	8
II.5 Pembalut Luka Wafer	11
II.6 Mekanisme Pembentukan Hidrogel	12
II.7 Uraian Bahan	14
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Penelitian	17
III.3 Pengumpulan Data dan Analisis Data	21

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	22
IV.1 Karakterisasi GSNO	22
IV.2 Formulasi <i>In Situ Hydrogel</i> GSNO	25
IV.3 Karakterisasi <i>In Situ Hydrogel</i> GSNO	25
IV.3.1 Uji Organoleptis	26
IV.3.2 Uji pH	27
IV.3.3 Uji <i>Swelling</i>	29
IV.3.4 Uji <i>Gelling Time</i>	31
IV.3.5 Analisis Kandungan Obat	33
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	34
V.1 Kesimpulan	34
V.2 Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN	43

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Formulasi sediaan <i>in situ hydrogel</i> GSNO	18
2. Gugus fungsi hasil analisis FT-IR pada sintesis GSNO	24
3. Hasil uji organoleptis	26

## DAFTAR GAMBAR

Tabel	Halaman
1. Struktur <i>S-Nitrosoglutathione</i>	8
2. Pembalut luka wafer pada dasar luka	11
3. Struktur hidroksi propil metil selulosa	14
4. Struktur karboksi metil kitosan	15
5. Struktur gliserin	16
6. Hasil sintesis GSNO dan hasil pengukuran panjang gelombang GSNO pada 335 nm	23
7. Spektrum FT-IR GSNO	24
8. Sediaan <i>in situ hydrogel</i> dan plester luka <i>in situ hydrogel</i> GSNO	27
9. Diagram uji pH sediaan <i>in situ hydrogel</i>	28
10. Grafik <i>swelling</i> (%)	30
11. Hasil uji <i>gelling time</i>	31
12. Pengiriman obat dari sistem matriks	32
13. Diagram analisis kandungan obat	33
14. Hasil sintesis GSNO	51
15. Uji pH menggunakan pH meter	51
16. Pengukuran drug loading menggunakan spektrofotometer UV-Vis	52
17. Formulasi <i>in situ hydrogel</i> GSNO	52
18. Uji <i>swelling</i>	52

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Uji pH Sediaan <i>In Situ Hydrogel</i>	43
2. Hasil Uji <i>Swelling</i>	44
3. Penetapan Kurva Baku dan Pengukuran Kandungan	46
4. Data Hasil Analisis Statistik	48
5. Dokumentasi Penelitian	51



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### I.1 Latar Belakang

Infeksi pada luka dapat mengakibatkan peradangan dan menghambat proses penyembuhan, sehingga menyebabkan luka menjadi kronis (Lee dkk., 2020). Penggunaan antibiotik berlebih dan tidak tepat dalam manajemen luka kronis dapat mengakibatkan resistensi bakteri (Hurlow & Bowler, 2022). Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2014 menunjukkan sekitar 25.000 kematian di Eropa dan 23.000 kematian di Amerika Serikat terjadi setiap tahunnya akibat patogen yang resistensi terhadap obat. Selain itu, sekitar 50% infeksi yang diakibatkan oleh *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* menunjukkan resistensi terhadap antimikroba paling efektif seperti sefalosporin sehingga perlu dicari antibiotik lain yang lebih efektif (Puca dkk., 2021).

Nitrit Oksida (NO) sebagai agen antibakteri memiliki aktivitas spektrum yang luas, baik terhadap patogen Gram-positif maupun Gram-negatif (Bang dkk., 2014). Mekanisme kerja antimikroba NO dianggap sebagai alternatif potensial untuk antibiotik atau digunakan dalam kombinasi dengan antibiotik lainnya (Ribeiro dkk., 2021). Namun, NO merupakan radikal bebas dengan waktu paruh yang relatif singkat (3-4 detik), stabilitas yang rendah dan pelepasan yang cepat sehingga membatasi aplikasi klinisnya. Maka dari itu, dibutuhkan donor NO eksogen

untuk mengatasi kekurangan tersebut (Qian dkk., 2022; Pelegriano dkk., 2017).

*S-Nitrosoglutathione* (GSNO) merupakan salah satu donor NO dari kelas *S-Nitrosothiols* (RSNOs) yang banyak digunakan dalam beberapa aplikasi biomedis, karena secara signifikan meningkatkan waktu paruh NO dan dapat mengalami dekomposisi spontan yang melepaskan NO bebas (Pelegriano dkk., 2017). Namun, GSNO lebih cepat terdegradasi pada suhu panas dan cahaya, sehingga diperlukan pengembangan sistem penghantaran GSNO untuk penyembuhan luka (Li dkk., 2022).

Sistem *in situ hydrogel* merupakan sistem penghantaran obat, dimana sediaannya akan berubah menjadi hidrogel setelah menyerap eksudat/ cairan tubuh (Garipey & Larioux, 2004). Sediaan hidrogel dipilih karena dapat meningkatkan stabilitas molekul GSNO dan memperpanjang pelepasan NO (Tavares, 2022). Menurut Balakrishnan dkk. (2005), *in situ hydrogel* dianggap lebih menguntungkan dibandingkan bentuk sediaan lain karena dapat menyesuaikan bentuk luka yang tidak beraturan saat diaplikasikan.

Pada penelitian ini digunakan dua polimer, yaitu Karboksimetil kitosan (CMCS) dan Hidroksipropil metilselulosa (HPMC). CMCS merupakan polimer yang efektif dalam penghantaran obat spesifik lokasi dengan kelebihan yang non-toksik, biodegradabilitas terkontrol dan pelepasan obat yang berkelanjutan (Shariatnia, 2018). Namun penggunaannya secara tunggal menghasilkan sediaan yang memiliki

kemampuan *swelling* yang buruk (Yu dkk., 2020). Hal ini dapat diatasi dengan penggunaan polimer HPMC. HPMC merupakan polimer yang cepat dalam membentuk gel dan mampu mengontrol pelepasan obat, serta memiliki kemampuan *swelling* yang baik dan dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan menjaga kelembapan lingkungan (Wu dkk., 2014; Hossain dkk., 2018).

Berdasarkan uraian diatas, maka dilakukan formulasi sediaan *in situ hydrogel* GSNO dengan menggunakan variasi konsentrasi polimer HPMC dan CMCS untuk memperoleh sediaan dengan karakteristik fisika-kimia terbaik.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berapakah perbandingan konsentrasi HPMC dan CMCS yang dapat menghasilkan sediaan *in situ hydrogel* GSNO dengan karakteristik fisika-kimia yang terbaik?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

Untuk menentukan perbandingan konsentrasi HPMC dan CMCS yang dapat memberikan karakteristik fisika-kimia sediaan *in situ hydrogel* GSNO yang terbaik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Nitrit Oksida (NO)**

##### **II.1.1 Definisi**

Nitrit oksida (NO) merupakan radikal bebas endogen yang diproduksi oleh *hemethiolate monooxygenase nitric oxide synthase* (NOS). NOS menghasilkan NO dengan mengoksidasi L-Arg, serta ditemukan pada mamalia dan bakteri (Holden dkk., 2013). Dalam tubuh manusia, NO mengatur homeostatis pembuluh darah, berperan dalam aktivitas trombosit, pencegahan trombosis, proses inflamasi dan proses penyembuhan luka (Poh & Rice, 2022). NO menjadi agen baru untuk pengobatan luka yang terinfeksi karena memfasilitasi proses penyembuhan luka seperti proliferasi sel kulit dan *remodeling* jaringan, serta memberikan efek antibakteri berspektrum luas (Lee dkk., 2019). NO juga telah digunakan untuk implan dan pembalut medis untuk melindungi dari trombosis, infeksi dan peradangan (Li dkk., 2022).

##### **II.1.2 Sifat Antimikroba**

NO memiliki efek antimikroba terhadap berbagai organisme patogen, termasuk virus (seperti SARS-CoV-1, SARS-CoV-2), bakteri dan jamur. Pada konsentrasi rendah (<1  $\mu\text{M}$ ), NO berfungsi dalam transduksi sinyal

antar sel. Sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi, NO dapat meningkatkan tingkat spesies nitrogen oksida reaktif (RNOS) (Wiegand dkk., 2021). NO eksogen merupakan agen antimikroba yang kuat, baik pemakaian tunggal maupun dalam kombinasi dengan antibiotik konvensional. Spesies reaktif yang dihasilkan oleh NO dalam kondisi fisiologis mendegradasi membran sel bakteri, merusak DNA dan mendenaturasi protein. Dalam hal ini, NO mampu mengerahkan aksi bakterisidalnya sendiri dan juga dapat meningkatkan aktivitas antibiotik tradisional (Hall dkk., 2020). Perubahan kimia DNA oleh RNOS merupakan salah satu mekanisme utama aksi antimikroba yang dimediasi NO. NO merusak DNA dengan tiga mekanisme, yaitu melalui reaksi langsung RNOS dengan struktur DNA, penghambatan perbaikan DNA dan peningkatan pembentukan agen alkilasi dan hidrogen peroksida yang bersifat genotoksik (Schairer dkk., 2012).

## **II.2 Donor NO**

Donor NO eksogen merupakan kelas molekul yang dapat meniru kondisi fisiologis NO endogen. Karena ketidakstabilan NO, donor NO telah berhasil digunakan untuk mengirimkan NO secara eksogen ke lokasi target dalam berbagai aplikasi biomedis. Donor NO eksogen terinspirasi oleh fungsi biologis NO endogen, sehingga telah banyak digunakan sebagai agen terapeutik untuk penyakit paru, kardiovaskular, neurologis dan ginjal yang terkait dengan defisiensi NO. Kelas donor NO yang paling umum yaitu nitrit dan nitrat organik, kompleks logam nitrosil, *diazoniumdiolates*

(NONOates) dan *S-Nitrosothiols* (RSNOs) (Pieretti dkk., 2021; Li dkk., 2022).

– Nitrit dan nitrat organik

Nitrat dan nitrit organik merupakan generasi pertama nitrovasodilatator yang diterapkan secara klinis untuk terapi penargetan NO. Nitrat dan nitrit organik utamanya digunakan dalam mengobati gejala angina karena menghasilkan NO dari metabolisme endotel. Meskipun penggunaannya luas, efektivitas nitrat dan nitrit organik terbatas pada pengobatan jangka panjang karena adanya toleransi farmakologis dan disfungsi endotel. Hal ini dapat terjadi karena donor NO mengandalkan aktivitas enzimatik untuk melepaskan NO, khususnya pada kondisi peradangan. Selain itu, disfungsi endotel dan stres oksidatif dapat memperburuk toleransi dan meningkatkan risiko terjadinya kardiovaskular (Wang., dkk 2017).

– Kompleks logam nitrosil

Kompleks logam nitrosil terdiri dari NO yang terikat pada logam transisi. Salah satu donor NO yang mewakili golongan senyawa ini ialah *Sodium Nitroprusside* (SNP) yang banyak digunakan untuk mengobati tekanan darah tinggi dan penyakit kardiovaskular. SNP tidak dapat terlepas secara spontan pada kondisi fisiologis. SNP memerlukan aktivitas cahaya atau model pelepasan spesifik jaringan untuk pelepasan NO secara perlahan. Salah satu kekurangan dari

SNP yaitu kemungkinan terjadinya toksisitas sianida akibat dari pengobatan yang berkepanjangan (Wang., dkk 2017).

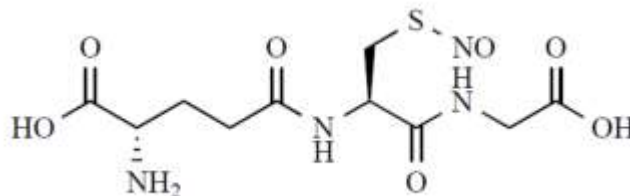
– *Diazeniumdiolates* (NONOates)

NONOates merupakan spesies kimia yang mengandung gugus diolat  $[N(O)NO]^-$  yang berikatan dengan hasil adisi nukleofil amina. NONOates stabil dalam bentuk padat jika disimpan pada suhu 4 °C dibawah argon atau nitrogen kering, juga larut dalam air dan menghasilkan NO secara spontan tanpa memerlukan aktivasi cahaya atau redoks. Namun NONOate belum disetujui secara klinis karena NONOate merupakan mutagen yang kuat. Reaksi selanjutnya dari produk samping yang terurai dapat menginduksi pembentukan nitrosamin karsinogenik (Wang., dkk 2017).

– *S-Nitrosothiols* (RSNOs)

RSNOs merupakan molekul yang mengandung NO yang terikat pada gugus tiol (R-SH). Pelepasan NO terjadi ketika ikatan antara keduanya terputus akibat dari dekomposisi termal atau fotokimia. Beberapa RSNOs seperti GSNO, *S-Nitrosoalbumin* dan *S-nitrosocystein* secara alami terdapat dalam darah dan jaringan, yang berfungsi sebagai pengangkut NO dalam sistem biologis. Keberadaan RSNO secara endogen menunjukkan terbatasnya sitotoksitas yang dimiliki oleh RSNOs, sehingga RSNOs lebih biokompatibel dibandingkan donor NO lainnya (Wang., dkk 2017).

### II.3 S-Nitrosoglutathione (GSNO)



Gambar 1. Struktur *S-Nitrosoglutathione* (Parent dkk., 2013)

GSNO merupakan salah satu donor NO dari kelas *S-Nitrosothiols* (RSNOs) yang banyak digunakan dalam beberapa aplikasi biomedis, karena secara signifikan meningkatkan waktu paruh NO dan dapat mengalami dekomposisi spontan yang melepaskan NO bebas (Pelegriano dkk., 2017). Dibandingkan dengan donor NO yang lain, GSNO merupakan kandidat yang lebih baik dengan toksisitas yang rendah (Ming dkk., 2023). Secara kimia, GSNO dapat disintesis dalam reaksi yang efisien, cepat dan hasil yang tinggi antara glutathione (GSH) dan asam nitrit ( $\text{HNO}_2$ ) dalam suasana asam yang menghasilkan warna merah muda (Antleij, 2014).

## II.4 Pembalut Luka

### II.4.1 Definisi

Pembalut luka merupakan alat yang digunakan untuk melindungi permukaan yang rusak dan mendorong proses penyembuhan luka melalui interaksi langsung dengan luka, menyediakan lingkungan yang lembab dan menyerap eksudat luka. Sehingga pemilihan pembalut luka yang tepat pada jenis luka dan kondisi patofisiologinya merupakan syarat penting untuk penyembuhan luka yang optimal. Pembalut luka memberikan cara yang



efektif untuk mengatasi luka akut dan kronis dengan menciptakan lingkungan yang menguntungkan untuk mencegah infeksi dan meningkatkan penyembuhan luka. Berdasarkan sifatnya, pembalut luka diklasifikasikan menjadi pembalut luka tradisional dan modern (Ahmad, 2023).

Secara historis, balutan basah-ke-kering telah digunakan secara luas untuk luka yang membutuhkan debridemen. Pada tahun 1600 SM, strip linen yang dibasahi minyak atau minyak yang ditutup dengan plester digunakan untuk menutup luka. Pada 2500 SM, tablet tanah liat digunakan untuk pengobatan luka yang berasal dari Mesopotamia, mereka membersihkan luka dengan susu atau air sebelum mengoleskan resin atau madu. Pada 460-370 SM, Hippocrates dari Yunani kuno menggunakan anggur atau cuka untuk membersihkan permukaan luka. Mereka menggunakan wol yang direbus dalam air atau anggur sebagai perban. Bangsa Romawi memperkenalkan empat konsep inflamasi dasar (rubor/kemerahan, tumor/pembengkakan, calor/panas dan dolor/nyeri). Teknik antiseptik meningkat secara signifikan selama abad ke-19, antibiotik diperkenalkan untuk mengendalikan infeksi dan menurunkan angka kematian. Pembalut luka modern mulai dikembangkan pada abad ke-20 dan saat ini terdapat lebih dari 5000 produk perawatan luka yang tersedia (Raju dkk., 2022; Dhivya dkk., 2015).

#### **II.4.2 Pembalut Luka Tradisional**

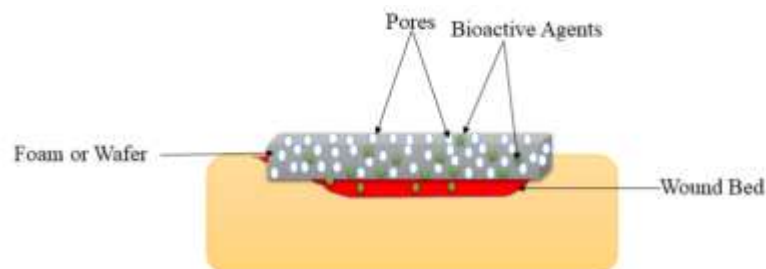
Pembalut luka tradisional atau disebut juga dengan pembalut inert (kasa, kapas, plester dan perban) merupakan pembalut klinis yang paling banyak digunakan sebagai pembalut primer maupun sekunder untuk melindungi luka dari kontaminasi, karena biayanya yang murah dan proses pembuatannya yang sederhana (Shi dkk., 2020; Dhivya dkk., 2015). Secara umum, pembalut tradisional tidak dapat memberikan lingkungan yang lembab dan berperan sebagai bakterostatik pada luka. Pembalut luka tradisional menyerap sebagian besar kelembapan yang terkandung dalam luka dan membuat permukaan luka menjadi kering, sehingga menyebabkan laju penyembuhan menjadi lambat dan rasa sakit saat mengganti pembalut luka (Kong dkk., 2020; Ghomi dkk., 2019).

#### **II.4.3 Pembalut Luka Modern**

Pembalut luka modern adalah pengembangan dari pembalut luka tradisional dengan prinsip menciptakan dan memelihara lingkungan luka yang lembab (Ogunfowokan dkk., 2016). Dibandingkan dengan balutan tradisional, balutan modern dicirikan dengan biokompatibilitas, degradabilitas dan retensi kelembapan yang lebih baik (Shi dkk., 2020). Pembalut luka modern juga dapat mengandung zat aktif farmakologis seperti antibiotik, obat anti-inflamasi nonsteroid, analgesik dan anestesi lokal atau ekstrak alami dengan sifat anti-inflamasi, epitelisasi, antioksidan dan antimikroba (Nguyen dkk., 2023). Pembalut luka modern biasanya didasarkan pada polimer sintetik dan diklasifikasikan sebagai produk pasif,

interaktif dan bioaktif. Produk pasif bersifat non-oklusif seperti pembalut kasa dan *tulle* yang digunakan untuk menutup luka guna mengembalikan fungsi dibawahnya. Pembalut interaktif bersifat semi-oklusif atau oklusif yang tersedia dalam bentuk film, *foam*, hidrogel dan hidrokolid. Pembalut ini bertindak sebagai penghalang terhadap penetrasi bakteri ke lingkungan luka (Dhivya dkk., 2015).

## II.5 Pembalut Luka Wafer



**Gambar 2. Pembalut luka wafer pada dasar luka (Boateng, 2020)**

Wafer merupakan salah satu pembalut luka modern dengan struktur berpori yang meningkatkan pertukaran gas dan penguapan air (Jafari dkk., 2021). Setelah diaplikasikan, pembalut luka wafer akan menyerap eksudat luka dan berubah menjadi gel/larutan kental yang memberikan lingkungan lembab untuk mempercepat proses penyembuhan luka (Alven dkk., 2022). Pembalut luka jenis ini berfungsi sebagai sistem penghantaran obat topikal untuk pengobatan dan pengelolaan berbagai jenis luka eksudatif yang tidak dapat disembuhkan, serta cocok untuk penghantaran antibiotik dan agen penyembuh luka (Gowda dkk., 2016; Jafari dkk., 2021). Pembalut jenis ini memiliki kapasitas pemuatan obat yang lebih tinggi dibandingkan dengan

film tuang pelarut yang tipis dan lebih padat, karena sifat berpori dan luas permukaannya yang luas (Hajhashemi dkk., 2023).

## II.6 Mekanisme Pembentukan Hidrogel

Polimer adalah bahan karbohidrat yang banyak digunakan dalam pembuatan hidrogel secara fisik dan kimia karena terdapat gugus fungsi yang dapat dimodifikasi, biokompatibilitas dan sifat lainnya. Hidrogel dapat dibuat untuk aplikasi tertentu dengan memilih jenis monomer atau polimer, serta reaksi pembentukan tertentu. Hidrogel dibentuk melalui dua metode, yaitu ikatan silang kimia dan ikatan silang fisik. Hidrogel ikatan silang kimia merupakan hidrogel yang dapat berubah dari cair menjadi padat melalui ikatan kovalen. Metode ini juga digunakan dalam sistem *in situ hydrogel*. Sedangkan ikatan silang fisik merupakan hidrogel yang terbentuk dari memodifikasi gaya intramolekul, interaksi hidrofobik dan gaya ion elektrostatik (Chamkouri & Chamkouri, 2021). Berikut beberapa contoh dari kedua metode tersebut:

- Polimerisasi optik

Polimerisasi optik merupakan salah satu pembentukan hidrogel dengan metode ikatan silang kimia yang memiliki kelebihan seperti energi rendah dan tidak membutuhkan pelarut dalam reaksinya. Polimer yang berikatan silang dengan metode ini biasanya memiliki kelompok akrilat dan metakrilat yang dipolimerisasi oleh cahaya. Kecepatan pembentukan hidrogel pada metode ini dapat dikontrol

dan dapat digunakan untuk melepaskan agen terapeutik seperti protein dan obat-obatan (Chamkouri & Chamkouri, 2021).

– Reaksi enzimatik

Reaksi enzimatik merupakan contoh lain dari metode ikatan silang kimia yang terjadi karena adanya enzim dalam lingkungan biologis. Keunggulan utama dari metode ini yaitu substrat enzim khusus yang memiliki kemampuan mencegah masuknya zat beracun akibat dari reaksi samping. *Horseradish peroxidase* (HPR) modifikasi glutamin dan tirosinase merupakan beberapa zat yang digunakan sebagai katalis enzimatik dalam pembuatan hidrogel untuk rekayasa jaringan (Chamkouri & Chamkouri, 2021).

– *Temperature dependent methods*

Pembentukan hidrogel dengan metode yang bergantung pada suhu merupakan salah satu contoh dari ikatan silang fisik. Hidrogel yang peka terhadap suhu menjadi cair pada suhu rendah dan akan menjadi hidrogel pada suhu tubuh. Hidrogel ini tidak membutuhkan stimulan kimia apa pun untuk terbentuk. Suhu titik gelnnya dapat diatur mendekati suhu normal tubuh, sehingga dapat disuntikkan dalam bentuk cairan dan diubah menjadi hidrogel di dalam tubuh (Chamkouri & Chamkouri, 2021).

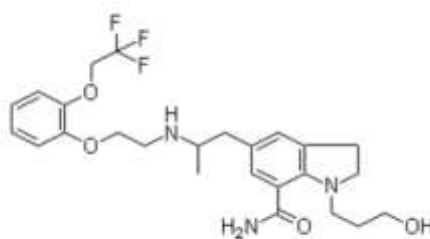
– *pH dependent methods*

Pembentukan hidrogel dengan metode yang bergantung pada pH merupakan contoh lain dari ikatan silang fisik. Hidrogel yang peka

terhadap pH dapat membengkak (*swelling*) karena pH rata-rata disekitarnya. Hidrogel yang peka terhadap pH memiliki ciri umum yaitu terdapat gugus asam samping yang dapat terionisasi pada pH tertentu. Pembentukan hidrogel dengan metode ini banyak digunakan untuk sistem penghantaran obat terkontrol dan katup jantung karena kemampuannya untuk menstimulasi dan merespon perubahan lingkungan (Chamkouri & Chamkouri, 2021).

## II.7 Uraian Bahan

### II.7.1 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)



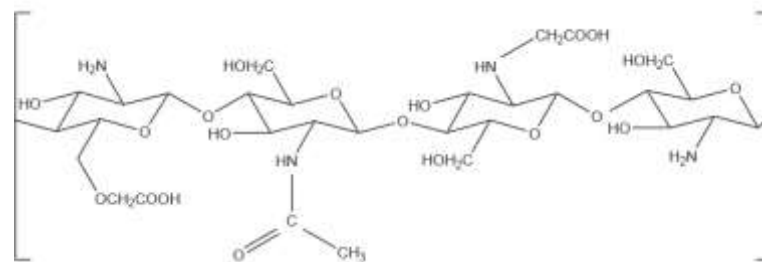
Gambar 3. Struktur HPMC (Noval dkk., 2020)

Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) merupakan *gelling agent* semi sintetik turunan selulosa yang tahan terhadap fenol dan stabil pada pH 3-11. HPMC membentuk gel yang jernih dan memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang (Nugrahaeni dkk., 2022). HPMC berbentuk bubuk berserat atau granular yang tidak berbau dan tidak berasa, serta berwarna putih atau putih krem. HPMC dapat larut dalam air dingin dan praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter (Rowe dkk., 2006). HPMC sering digunakan dalam produksi kosmetik dan obat karena mudah larut dalam air dan memiliki ketoksikan yang rendah. Selain

itu, HPMC juga mempunyai resistensi yang baik terhadap serangan mikroba dan kecepatan pelepasan obat yang baik (Ardana dkk., 2015).

### II.6.2 Karboksi Metil Kitosan (CMCS)

Karboksimetil kitosan (CMCS) merupakan turunan kitin yang larut dalam air dan biomaterial fungsional yang memiliki banyak sifat biologis yang menguntungkan seperti biokompatibilitas, biodegradabilitas dan bioaktivitas (Sari dkk., 2019). CMCS berbentuk bubuk atau serpihan yang tidak berbau, serta berwarna putih atau putih krem (Rowe dkk., 2006).



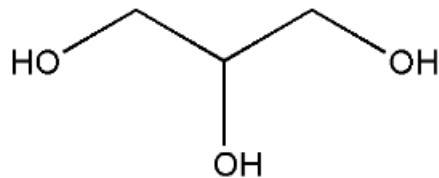
Gambar 4. Struktur Karboksimetil Kitosan (Kurniasih dkk., 2012)

Studi menunjukkan bahwa CMCS dapat secara efektif mempercepat proses penyembuhan luka dan mengurangi pembentukan bekas luka. CMCS adalah agen bakteriostatik yang lebih efektif dibandingkan dengan kitosan dan dapat meningkatkan proliferasi fibroblas kulit dan merangsang aktivitas lisozim ekstraseluler pada kulit (Sari dkk., 2019).

### II.6.3 Gliserin

Gliserin atau gliserol merupakan *plasticizer* hidrofilik yang dapat mengurangi gaya antarmolekul ketika ditambahkan ke kandungan biopolimer pada konsentrasi yang sesuai (Nursal dkk., 2021). Selain

sebagai *plasticizer*, gliserin juga dapat digunakan sebagai pengawet antimikroba, emolien, humektan, pelarut, bahan pemanis dan agen tonisitas (Rowe dkk., 2006).



**Gambar 5. Struktur Gliserin (Rowe dkk., 2006)**

Gliserin berbentuk cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, kental, higroskopis dan memiliki rasa manis 0,6 kali lebih manis dari sukrosa. Gliserin banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi termasuk sediaan oral, oftalmik, topikal dan parenteral, serta sebagai bahan tambahan makanan (Rowe dkk., 2006).