

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI PEMBALUT LUKA YANG
MELEPASKAN *S-NITROSOGLUTATHIONE*
DARI *SELF-HEALING HYDROGEL* POLIVINIL
ALKOHOL/BORAKS YANG DIPERKUAT DENGAN
KARBOKSIMETIL KITOSAN**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF WOUND
DRESSING RELEASING
S-NITROSOGLUTATHIONE FROM POLYVINYL
ALCOHOL/BORAX REINFORCED CARBOXYMETHYL
CHITOSAN SELF-HEALING HYDROGEL**

**JULIANA PALUNGAN
N012211030**



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI PEMBALUT LUKA YANG
MELEPASKAN *S-NITROSOGLUTATHIONE* DARI *SELF-HEALING*
HYDROGEL POLIVINIL ALKOHOL/BORAKS YANG DIPERKUAT
DENGAN KARBOKSIMETIL KITOSAN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

JULIANA PALUNGAN

N012211030

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN**FORMULASI DAN KARAKTERISASI PEMBALUT LUKA YANG
MELEPASKAN S-NITROSOGLUTATHIONE DARI SELF-HEALING
HYDROGEL POLIVINIL ALKOHOL/BORAKS YANG DIPERKUAT DENGAN
KARBOKSIMETIL KITOSAN**

Disusun dan diajukan oleh

JULIANA PALUNGAN**NIM N012211030**

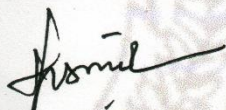
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Magister Program Studi Magister Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin

Pada tanggal

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

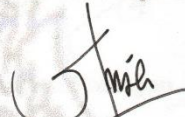
Menyetujui,

Pembimbing Utama



Nurhasni Hasan, S.Si, M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D, Apt
NIP. 19860116 20101 2 2009

Pembimbing Pendamping



Dr. Risfah Yulianty, M.Si, Apt
NIP. 19780716 20031 2 2001

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi

Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D, Apt
NIP. 19800101 20031 2 1004

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau, Apt
NIP. 19670319 199203 2 002

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "FORMULASI DAN KARAKTERISASI PEMBALUT LUKA YANG MELEPASKAN S-NITROSOGLUTATHIONE DARI SELF-HEALING HYDROGEL POLIVINIL ALKOHOL/BORAKS YANG DIPERKUAT DENGAN KARBOKSIMETIL KITOSAN" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Nurhasni Hasan, S.Si, M.Si.,M.Pharm.Sc.,Ph.D,Apt sebagai pembimbing utama dan Dr. Risfah Yulianty, M.Si.,Apt sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 27 Februari 2024



Juliana Palungan

N012211030

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat dan rahmatNya sehingga akhirnya penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai syarat guna memperoleh gelar magister di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Adapun judul tesis yaitu : Formulasi dan Karakterisasi Pembalut Luka yang Melepaskan *S-Nitrosoglutathione* dari *Self-Healing Hydrogel* Polivinil Alkohol/Boraks yang Diperkuat dengan Karboksimetil Kitosan.

Penulis menyadari bahwa dalam menyusun tesis ini begitu banyak kendala yang penulis alami. Namun, karena adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, akhirnya penulis mampu merampungkan tesis ini. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Nurhasni Hasan, M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D, Apt. Selaku pembimbing utama dan dosen penasihat akademik yang telah membimbing, memberikan arahan dan motivasi, serta telah meluangkan waktu kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan masa studinya selama di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
2. Ibu Dr. Risfah Yulianty, M.Si., Apt selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan serta saran dan telah meluangkan waktu kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan Tesis ini.
3. Bapak Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D, Apt, Bapak Prof. Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D, Apt dan Ibu Dr. Aliyah, M.Si., Apt selaku tim Komisi Penguji yang telah memberikan banyak kritik dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan tesis ini.
4. Dekan, Wakil Dekan, Bapak-Ibu dosen serta seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah mendidik, memberikan sarana dan memotivasi penulis dari awal memasuki bangku kuliah hingga saat ini.
5. Orang tua penulis, Ibunda Hermina Limbu dan Ayah Agustinus Tingkan untuk semua doa, serta kasih sayang tulus yang telah diberikan yang tidak akan mampu penulis balas. Kakak dan adik penulis, Hermanto Palungan, Hermin Palungan dan Hendrik Palungan untuk motivasi serta kepada sanak keluarga yang turut mendoakan.
6. Rekan-rekan Pasca sarjana angkatan 2021 dan teman-teman penulis yang telah banyak membantu, khususnya Widya Lutfiyah, Nur Alifah, Nurul Indah

Annisa, Darmi, Feny Andriyani, Ary' Kayu, Susana Dope' dan Dina Sulo semoga kesuksesan menyertai kita semua.

7. Semua pihak yang terlibat, yang tidak sempat tersebut namanya.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Namun, di dunia tak ada satupun yang sempurna karena kesempurnaan hanya milik-Nya. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk menciptakan karya yang lebih bermutu. Akhir kata, semoga karya kecil ini dapat memberi manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya bidang farmasi, Amin.

Makassar, 27 Februari 2024



Juliana Palungan

ABSTRAK

JULIANA PALUNGAN. *Formulasi dan Karakterisasi Pembalut Luka yang Melepaskan S-Nitrosoglutathione dari Self-Healing Hydrogel Polivinil Alkohol/Boraks yang Diperkuat dengan Karboksimetil Kitosan* (dibimbing oleh Nurhasni Hasan dan Risfah Yulianty)

Self-healing hydrogel biasanya memiliki sifat mekanik yang buruk sehingga membatasi aplikasinya sebagai pembalut luka. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi pembalut luka berbasis *self-healing hydrogel* yang melepaskan *S-Nitrosoglutathione* (GSNO). Sifat mekanik *self-healing hydrogel* ditingkatkan dengan mencampurkan beberapa polimer yang memungkinkan digunakan pada lokasi luka yang dapat kembali ke bentuk awalnya setelah terjadi kerusakan mekanik. Penelitian ini mengevaluasi *self-healing hydrogel* berbasis polivinil alkohol (PVA) dengan boraks sebagai agen pengikat silang dan karboksimetil kitosan sebagai peningkat mekanik. Diperoleh tiga formula yang membentuk *self-healing hydrogel* (F1, F4 dan F7) dengan variasi konsentrasi boraks 0,8%; 1,2% dan 1,6%. Analisis FT-IR menunjukkan bahwa *self-healing hydrogel* terbentuk karena adanya ikatan silang ester borat dan ikatan hidrogen antar polimer. Gambar SEM menunjukkan bahwa F4 memiliki struktur pori yang lebih seragam dan teratur. F1 menunjukkan sifat *self-healing* yang lebih cepat dibandingkan formula lainnya dengan waktu $13,95 \pm 1,45$ menit. Semua sediaan memiliki nilai pH mendekati netral sehingga cocok digunakan sebagai pembalut luka. Formula F7 mempunyai kandungan obat tertinggi ($97,34 \pm 1,21$ %) dengan sifat mekanik yang baik meliputi nilai *tensile stress-strain* dan modulus Young yang tinggi. Setelah penyimpanan selama 28 hari pada suhu -20°C , 5°C dan 25°C , kandungan obat dalam *self-healing hydrogel* mengalami penurunan secara signifikan. Pelepasan GSNO mengikuti model pelepasan korsmeyer peppas dengan mekanisme pelepasan mengikuti difusi Fickian. Dengan demikian, hasil penelitian menunjukkan bahwa GSNO dapat diformulasikan dalam *self-healing hydrogel* dengan variasi konsentrasi boraks yang berpengaruh pada karakteristik sifat fisika-kimia *self-healing hydrogel* PVA-B-KmK/GSNO.

Kata kunci : boraks, karboksimetil kitosan, pembalut luka, polivinil alkohol, *self-healing hydrogel*, S-Nitrosoglutathione.

ABSTRACT

JULIANA PALUNGAN. *Formulation and Characterization of Wound Dressing Releasing S-Nitrosoglutathione from Polyvinyl Alcohol/Borax Reinforced Carboxymethyl Chitosan Self-Healing Hydrogel* (supervised by Nurhasni Hasan dan Risfah Yulianty).

Self-healing hydrogel often lack mechanical properties, limiting their wound dressing applications. This study introduced S-Nitrosoglutathione (GSNO) to self-healing hydrogel-based wound dressings. Self-healing hydrogel mechanical properties were improved via polymer blends. Applying this hydrogel to the wound site allows it to self-heal and reattach after mechanical damage. This work evaluated polyvinyl alcohol (PVA)-based self-healing hydrogels with borax as a crosslinking agent and carboxymethyl chitosan as a mechanical property enhancer. Three formulations (F1, F4 and F7) developed self-healing hydrogels. These formulations had borax concentrations of 0.8%, 1.2% and 1.6%. FT-IR study shows that borate ester crosslinking and hydrogen bonding between polymers generate a self-healing hydrogel. F4 has a highly uniform and regular pore structure, as shown by the scanning electron microscope image. F1 exhibited faster self-healing, taking 13.95 ± 1.45 minutes compared to other formulations. All preparations had pH values close to neutrality, making them suitable wound dressing. Formula F7 has a high drug content ($97.34 \pm 1.21\%$). Good mechanical qualities included high tensile stress-strain intensity and Young's modulus. After 28 days of storage at -20°C , 5°C and 25°C , the self-healing hydrogel's drug content dropped significantly. The Korsmeyer peppas release model released the GSNO by Fickian diffusion. Thus, varying the concentration of crosslinking agent and adding a polymer affects self-healing hydrogels physicochemical properties.

Keyword : borax, carboxymethyl chitosan, polyvinyl alcohol, self-healing hydrogel, S-Nitrosoglutathione, Wound dressing.

DAFTAR ISI

	halaman
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. <i>Nitric Oxide</i>	6
B. <i>S-Nitrosoglutathione (GSNO)</i>	10
C. <i>Self-Healing Hydrogel</i>	11
D. <i>Scanning Electron Microscopy (SEM)</i>	15
E. Monografi Bahan	16
F. Kerangka Teori.....	19
G. Kerangka Konsep	20
BAB III METODE KERJA.....	21
A. Rancangan Penelitian.....	21

B. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	21
C. Alat dan Bahan Penelitian.....	21
D. Prosedur Penelitian	22
E. Teknik Analisis Data	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
A. Sintesis GSNO	28
B. Karakterisasi Fisika-Kimia <i>Self-healing hydrogel</i> GSNO	31
C. Uji Pelepasan GSNO dari <i>self-healing hydrogel</i>	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
A. Kesimpulan.....	49
B. Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50
LAMPIRAN	57

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Rancangan formula <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO	23
Tabel 2. Optimasi formula <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO (berdasarkan <i>Taguchi orthogonal array design</i>)	23
Tabel 3. Gugus fungsi hasil analisis FT-IR pada hasil sintesis GSNO.....	29
Tabel 4. Hasil formulasi <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO	31
Tabel 5. Hasil uji pH sediaan <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK dan PVA-B-KmK/GSNO.....	35
Tabel 6. Gugus fungsi hasil analisis FT-IR pada sediaan <i>self-healing hydrogel</i> 37	
Tabel 7 Data rasio swelling sediaan <i>self-healing hydrogel</i>	44
Tabel 8 Model kinetika pelepasan <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO (rata-rata \pm SD, n=3).....	48
Tabel 9. Kurva baku GSNO	58
Tabel 10. Kadar GSNO dalam <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO	58
Tabel 11. Nilai <i>Tensile stress-strain</i> dan modulus Young <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK dan PVA-B-KmK/GSNO.....	59
Tabel 12. Waktu <i>self-healing</i> sediaan <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK dan PVA-B-KmK/GSNO	59
Tabel 13. Persentase rasio swelling sediaan <i>self-healing hydrogel</i> GSNO	60
Tabel 14. Data uji stabilitas kandungan GSNO dalam <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO pada suhu (-20°C)	61
Tabel 15. Data uji stabilitas kandungan GSNO dalam <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO pada suhu (5°C)	62
Tabel 16. Data uji stabilitas kandungan GSNO dalam <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO pada suhu (25°C)	63
Tabel 17. Data uji pelepasan In vitro F1.....	64
Tabel 18. Data uji pelepasan In vitro F4.....	66
Tabel 19. Data uji pelepasan In vitro F7.....	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia GSNO (Melvin et al., 2019).....	10
Gambar 2. Komponen Instrumen SEM (Abdullah & Mohammed, 2019).....	15
Gambar 3. Struktur kimia PVA (Rigved Nagarkar & Jatin Patel, 2019).....	16
Gambar 4. Struktur kimia boraks (Suharyani, 2021).....	17
Gambar 5. Struktur kimia KmK (Gholamali et al., 2020).....	18
Gambar 6. Hasil Sintesis GSNO : Serbuk GSNO (A), panjang gelombang maksimum GSNO menggunakan spektrofotometri UV-Vis (B).	29
Gambar 7. Spektra Hasil FT-IR GSNO. A GSNO Standar (Shah et al., 2016), B GSNO hasil sintesis.....	30
Gambar 8. Sediaan <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO : F1 (A); F4 (B) dan F7 (C)	32
Gambar 9. Morfologi <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO : F1 (A); F4 (B) dan F7 (C) (menunjukkan pori-pori dari <i>self-healing hydrogel</i>) ...	33
Gambar 10. Diagram batang kadar GSNO dalam <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO (Rata-rata \pm SD, n=3).	34
Gambar 11. Diagram batang pengukuran pH <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B- PVA-B-KmK (F1K, F4K, F7K) dan KmK/GSNO (F1, F4, F7) (Rata-rata \pm SD, n=3).....	35
Gambar 12. Spektra hasil FT-IR. GSNO, PVA, boraks dan KmK murni (A), <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK (F4K) dan PVA-B-KmK/GSNO (F1, F4, F7) (B)	37
Gambar 13. Kemampuan <i>self-healing</i> dan <i>stretching</i> dari <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK (F1K, F4K, F7K) dan PVA-B-KmK/GSNO (F1, F4, F7).	39
Gambar 14. Diagram batang uji waktu <i>self-healing</i> dari <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK (F1K, F4K, F7K) dan PVA-B-KmKGSNO (F1, F4, F7) (Rata-rata \pm SD, n=3)	40
Gambar 15. Grafik <i>tensile strain stress-strain</i> PVA-B-KmK (F1K, F4K, F7K) dan PVA-B-KmK/GSNO (F1, F4, F7).....	42
Gambar 16. Grafik modulus Young PVA-B-KmK (F1K, F4K, F7K) dan PVA-B-KmK/GSNO (F1, F4, F7)	43
Gambar 17. Grafik rasio <i>swelling</i> sediaan <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK (F1K, F4K, F7K) dan PVA-B-KmKGSNO (F1, F4, F7) (Rata-rata \pm SD, n=3).	44

Gambar 18. Grafik uji stabilitas <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO (F1, F4, F7) pada penyimpanan suhu : -20°C (A), 5°C (B), 25°C (C)	46
Gambar 19. Grafik uji pelepasan secara in vitro <i>self-healing hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO	47
Gambar 20. Hasil analisis model kinetika orde nol <i>self-healing hydrogel</i> F1	72
Gambar 21. Hasil analisis model kinetika orde satu <i>self-healing hydrogel</i> F1	72
Gambar 22. Hasil analisis model kinetika Higuchi <i>self-healing hydrogel</i> F1	73
Gambar 23. Hasil analisis model kinetika Korsmeyer peppas <i>self-healing hydrogel</i> F1	73
Gambar 24. Hasil analisis model kinetika Hixson-Crowel <i>self-healing hydrogel</i> F1	73
Gambar 25. Formula yang tidak membentuk <i>self-healing hydrogel</i> : F2 (A), F3 (B), F5 (C), F6 (D), F8 (E) dan F9 (F).....	74
Gambar 26. Formulasi <i>self-healing hydrogel</i> . A PVA dilarutkan dengan Oven 90°C, B boraks dilarutkan pada suhu 90°C, C Pencampuran dengan <i>homogenizer</i> PVA, KmK, GSNO dan boraks.	75

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Penelitian	57
Lampiran 2. Penetapan Kurva Baku dan Pengukuran Kadar GSNO dalam <i>Self-Healing Hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO	58
Lampiran 3. Hasil Uji Sifat Mekanik Self-Healing Sediaan <i>Self-Healing Hydrogel</i> PVA-B-KmK dan PVA-B-KmK/GSNO.....	59
Lampiran 4. Hasil Uji Waktu Self-Healing Sediaan <i>Self-Healing Hydrogel</i> PVA-B-KmK dan PVA-B-KmK/GSNO.....	59
Lampiran 5. Hasil Uji <i>Swelling</i> Sediaan <i>Self-Healing Hydrogel</i> PVA-B-KmK dan PVA-B-KmK/GSNO	60
Lampiran 6. Hasil Uji Stabilitas Kandungan Obat <i>Self-Healing Hydrogel</i> PVA-B-KmK/GSNO.....	61
Lampiran 7. Hasil Uji Pelepasan Obat	64
Lampiran 8. Perhitungan.....	70
Lampiran 9. Kinetika Pelepasan <i>Self-healing Hydrogel</i> F1.....	72
Lampiran 10. Dokumentasi	74
Lampiran 11. Data Hasil Analisis Statistika	76

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
NO	<i>Nitric Oxide</i>
GSNO	<i>S-Nitrosoglutathione</i>
GSH	Glutathione
MRSA	<i>Metthicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
PVA	Polivinil Alkohol
KmK	Karboksimetil kitosan
RSNO _s	<i>S-nitrisithiols</i>
RSNO ₂	Nitrat Organik
RSNO ₃	Nitrit organik
NONOates	<i>N-diazeniumdiolates</i>
NOs	<i>Nitric oxide synthase</i>
PVA-B-KmK	Polivinil alkohol boraks yang diperkuat karboksimetil kitosan
PVA-B-KmK/GSNO	Polivinil alkohol boraks yang diperkuat karboksimetil kitosan melepaskan S- <i>Nitroglutathione</i>
FT-IR	<i>Fourier Transform Infra Red</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i>
KBr	Kalium bromida
Nacl	Natrium klorida
HCl	Asam klorida
NaNO ₂	Natrium nitrit
F	Gaya beban
A	Luas permukaan
σ	Tegangan
ε	Regangan
E	<i>Modulus Young</i>
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Infeksi bakteri merupakan penyebab utama tingginya morbiditas (kesakitan) dan mortalitas (kematian) di seluruh dunia (Hasan *et al.*, 2015). Pada beberapa kasus, infeksi bakteri dapat menghambat dalam penyembuhan luka dan apabila tidak diobati akan mengakibatkan luka kronis seperti ulkus pada kulit, amputasi dan bahkan kematian (Heras *et al.*, 2022; Saghazadeh *et al.*, 2019). Hal ini disebabkan oleh bakteri gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*), bakteri gram positif (*Staphylococcus aureus*) dan strain jamur (*Candida albicans*). Bakteri yang menginfeksi dapat bersifat mono maupun polimikroba yang kemudian mengarah pada pembentukan biofilm yaitu komunitas kompleks bakteri yang menempel pada permukaan (Hassan *et al.*, 2022; Sandar *et al.*, 2021).

Pertumbuhan biofilm dapat memicu terjadinya resistensi bakteri yang signifikan terhadap antimikroba, seperti infeksi *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. Pengobatan dengan antibiotik konvensional kurang rasional dikarenakan terjadinya resistensi terhadap antibiotik yang terus meningkat dari tahun ke tahun dan menyebabkan keterlambatan dalam proses penyembuhan (Cai, 2021; Hassan *et al.*, 2022). Selain itu, terjadi peningkatan biaya perawatan kesehatan sehingga beban ekonomi terhadap pengobatan luka kronis berkembang pesat. Oleh karena itu, adanya kebutuhan yang mendesak terhadap penemuan antibiotik generasi baru untuk mengatasi masalah tersebut.

Nitric oxide (NO) adalah radikal bebas dan merupakan salah satu molekul pemberi sinyal terpenting dalam tubuh. Peran fisiologis NO antara lain neurotransmisi, penyembuhan luka, regulasi tekanan darah, adhesi trombosit, respon imun, antibakteri dan antibiofilm (Cao *et al.*, 2020). NO memainkan peran penting sebagai antibakteri kuat baik terhadap bakteri gram negatif maupun gram positif dengan merusak membran sel bakteri, protein dan DNA sehingga mengakibatkan kematian sel bakteri. Selain itu, mencegah dan menghancurkan

biofilm yang terbentuk dengan meregulasi *second messenger bis-(3-5)-cyclic dimeric GMP* (c-di-GMP). Seiring dari efek antibakteri dan antibiofilm, senyawa ini memungkinkan digunakan sebagai penyembuhan luka dengan meregulasi peradangan, vasodilatasi angionesis, proliferasi sel dan deposisi matriks (Cai, 2021; Ma *et al.*, 2021). Namun, NO memiliki kekurangan dalam aplikasi klinisnya karena sifat gasnya dan waktu paruh yang pendek yaitu 3-4 detik sehingga dibutuhkan donor NO eksogen untuk mengatasi sifat NO tersebut (Lee *et al.*, 2019).

Beberapa tipe NO donor yang diketahui seperti nitrat organik (RSNO₂), nitrit organik (RSNO₃), *metal nitrosyl complexes* (M⁽ⁿ⁻¹⁾-NO⁺), *nitrosolthiols* (RSNO) dan *N-diazeniumdiolates* (NONOates). *S-Nitrosoglutathione* (GSNO) adalah golongan RSNO yang paling banyak digunakan sebagai donor NO eksogen karena sifatnya yang biokompatibel dan mudah dimurnikan dengan pengendapan dan pengeringan yang membuatnya relatif stabil jika dibandingkan dengan donor NO lainnya (Oxide *et al.*, 2021). GSNO yang disintesis secara endogen akan berubah menjadi *glutathione* (GSH) dan melepaskan NO secara spontan dan memberikan efek penyembuhan terhadap luka (Martins *et al.*, 2016).

Penelitian tentang pengembangan sistem penghantaran GSNO sebagai pembalut luka telah banyak dilakukan seperti hidrogel, salep, film dan mikro/nanopartikel. Akan tetapi, hidrogel sebagai pembalut luka yang banyak digunakan karena sifatnya yang dapat mempertahankan lingkungan luka tetap lembab sehingga memberikan kondisi optimal dalam penyembuhan luka (Cao *et al.*, 2020). Selain itu, GSNO mudah larut dalam air sehingga aplikasi GSNO secara topikal dan terlokalisasi cocok untuk matriks hidrofilik (Militão *et al.*, 2016). Namun, hidrogel memiliki sifat mekanik yang buruk dan mengalami deformasi dengan adanya gaya eksternal. Sehingga dikembangkan *self-healing hydrogel* yang memiliki kemampuan untuk memperbaiki dirinya sendiri secara otomatis setelah terkena gaya eksternal (Devi *et al.*, 2021). Keuntungan lain dari *self-healing hydrogel* yaitu bersifat biokompatibel, biodegradabel dan mampu menyesuaikan bentuk, ukuran dan ketidakteraturan area pengaplikasian (Xu *et al.*, 2018).

Dengan demikian, akan dilakukan penelitian tentang pengembangan terhadap GSNO dengan *self-healing hydrogel* menggunakan polimer polivinil alkohol (PVA)-boraks yang diperkuat dengan karboksimetil kitosan (Kmk) yang dioptimasi dengan *taguchi orthogonal array design*. Metode *taguchi* merupakan rancangan percobaan yang memungkinkan untuk memilih atau mengontrol produk ataupun

proses yang lebih konsisten dan optimal dalam eksperimen sehingga memberikan variasi yang lebih sedikit dengan meminimalkan efek dan faktor kebisingan (Roy, 2001). PVA merupakan polimer yang banyak digunakan sebagai matriks polimer untuk hidrogel karena sifatnya yang tidak toksik, hidrofilitas tinggi, biodegradabel, biokompatibel sehingga cocok digunakan dalam aplikasi biomedis (Feng *et al.*, 2021). Menurut penelitian Zhang, *et al* (2012) penggunaan PVA tunggal dengan metode pembekuan-pencairan menghasilkan *self-healing hydrogel* yang membentuk ikatan silang. Akan tetapi dibutuhkan konsentrasi PVA dan konsumsi energi yang tinggi, proses pembekuan-pencairan yang lama sehingga diperoleh sediaan hidrogel dengan transparansi rendah. Dengan demikian, pembuatan sediaan *self-healing hydrogel* PVA dengan pengikat reversibel seperti boraks menghasilkan *self-healing hydrogel* dengan kelenturan dan keuletan yang meningkat secara signifikan. Namun memiliki sifat mekanik yang lemah, masa pakai yang terbatas dan stabilitas yang rendah (Lu *et al.*, 2016).

Hidrogel yang berasal dari polimer polisakarida alami seperti kitosan, asam hialuronat, natrium alginat dan dekstran merupakan bahan yang ideal digunakan sebagai pembawa penghantaran obat karena memiliki biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang baik. Penelitian Lin, *et al* (2019) menyatakan bahwa penambahan kitosan pada hidrogel PVA/dekstran meningkatkan sifat mekanik dengan peningkatan kekuatan dan pemanjangan dari hidrogel, sehingga dengan adanya gerakan anggota badan saat hidrogel digunakan tidak akan menyebabkan kerusakan pada sediaan (S. P. Lin *et al.*, 2019; F. Zhang *et al.*, 2023). Akan tetapi, penggunaan kitosan dibatasi oleh kelarutannya yang buruk dalam air. Sehingga digunakan KmK yang merupakan turunan *carboxymethylated* dari polimer kitosan. Polimer ini memiliki biokompatibilitas dan kelarutan yang tinggi dalam air jika dibandingkan dengan kitosan, sehingga penggunaan pelarut organik dapat dihindari (Duan, 2015; Gonçalves *et al.*, 2021). PVA umumnya dicampur dengan polimer lain, seperti karboksimetil kitosan karena kompatibilitasnya yang sangat baik dengan PVA dalam larutan berbasis air (K. Zhang *et al.*, 2023). Penelitian Zhang, *et al* (2023) menyatakan bahwa penambahan karboksimetil kitosan dapat meningkatkan biokompatibilitas dari matriks PVA serta berperan dalam sifat mekanik dari sediaan yang dihasilkan.

Oleh karena itu, telah dilakukan formulasi *self-healing hydrogel* yang melepaskan GSNO dengan PVA/boraks sebagai polimer yang diperkuat dengan

KmK yang diharapkan memiliki sifat mekanik, karakteristik fisika-kimia yang baik serta stabil untuk aplikasi penyembuhan luka.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana memformulasi *self-healing hydrogel* PVA/Boraks yang diperkuat dengan KmK (PVA-B-KmK) ?
2. Bagaimana memformulasi *self-healing hydrogel* PVA-B-KmK yang mengandung GSNO (PVA-B-KmK/GSNO) ?
3. Bagaimana karakteristik fisika-kimia *self-healing hydrogel* PVA-B-KmK dan PVA-B-KmK /GSNO ?
4. Bagaimana profil pelepasan GSNO dari *self-healing hydrogel* PVA-B-KmK/GSNO ?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk memformulasi *self-healing hydrogel* PVA-B-KmK.
2. Untuk memformulasi *self-healing hydrogel* PVA-B-KmK /GSNO.
3. Untuk menentukan karakteristik fisika-kimia *self-healing hydrogel* PVA-B-KmK dan PVA-B-KmK /GSNO.
4. Untuk menentukan profil pelepasan GSNO dari *self-healing hydrogel* PVA-B-KmK /GSNO.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat :

1. Memberikan informasi dan pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan, khususnya dalam bidang teknologi farmasi berupa pengembangan formula *self-healing hydrogel*.
2. Menghasilkan inovasi produk pembalut luka yang berpotensi digunakan dalam pengobatan dan perawatan luka infeksi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Nitric Oxide

1. Kimia dan Biosintesis Nitric Oxide

Nitric oxide (NO) merupakan molekul persinyalan yang sangat penting dalam sel yang terlibat dalam berbagai fungsi biologis. Sintesis NO dicapai secara endogen oleh enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang mengkatalisis konversi dari *L*-arginin ke *L*-sitrulin (Luo & Chen, 2005). *L*-arginin dikatabolisme oleh NOS dengan adanya NADPH dan penghasil oksigen NO, *citrulline* dan NADP⁺. Enzim NOS dapat berupa NOS neuronal (nNOS), eNOS atau NOS yang dapat diinduksi (iNOS). Diantara enzim-enzim tersebut, *sintase nitric oxide neuronal* dan eNOS diekspresikan secara konstitutif, sementara iNOS diekspresikan secara induktif selama infeksi atau respon imun. Studi lebih lanjut menyatakan bahwa iNOS juga diproduksi secara konstitutif dari keratinosit, paru-paru, hati, ginjal, usus besar dan neuron. Pelepasan eNOS menjadi lebih tinggi dalam kondisi stress terutama selama hipertermia, olahraga dan tegangan geser. Ekspresi nNOS meningkat di miokardium, miometrium, otot rangka, sel otot polos pembuluh darah dan macula densa selama situasi stress (Ahmed *et al.*, 2022).

Secara kimiawi, protein heme dalam bentuk dimer terdapat di semua isoform NOS dan setiap unit monomer memiliki massa molekul 126-160 kDa. Semua isoform diproduksi secara terpisah oleh gen yang berbeda dan urutan asam amino dari isoform ini menunjukkan homologi 51-57%. Selain itu, isoform NOS diproduksi dalam situasi yang berbeda. Misalnya, iNOS menghasilkan jumlah NO yang lebih tinggi dan dapat menghasilkan NO untuk waktu yang lama dibandingkan dengan nNOS dan eNOS. Selain itu, NOS dapat dibentuk secara berbeda ke dalam struktur tertentu dan terlokalisasi di tempat tertentu untuk melakukan fungsi tertentu. Dengan demikian, pembentukan NOS diatur pada tingkat transkripsi dan translasi tergantung pada ketersediaan substrat dan lokalisasi subselulernya yang memungkinkan NO untuk melakukan fungsi dengan menargetkan protein tertentu (Ahmed *et al.*, 2022).

2. Sifat Biologis NO

NO memainkan peran penting dalam berbagai proses dalam tubuh termasuk kardiovaskular, neurotransmisi, aktivitas antibakteri dan potensi penyembuhan luka. NO meningkatkan aktivitas penyembuhan luka dengan bekerja pada sel inflamasi seperti makrofag untuk melepaskan NO yang memulai proses kaskade kompleks yang membantu dalam pembentukan pembuluh darah. Peran NO sebagai promotor penyembuhan luka dibuktikan dalam serangkaian laporan eksperimental (Ahmed *et al.*, 2022).

NO adalah radikal bebas kecil dan dapat menyebar yang bertindak sebagai pembawa pesan sekunder ke seluruh tubuh manusia. NO bukan hanya produk akhir dari enzim NOS, tetapi NO yang baru dihasilkan juga dapat berikatan dengan heme sebagai penghambat umpan balik. Hal ini melemaskan otot polos pembuluh darah dengan mengikat bagian heme dari GC sitosol, mengaktifkan *guanylate cyclase* dan meningkatkan kadar guanosin siklik intraseluler 3',5'-monophosphate yang kemudian menyebabkan vasodilatasi. Ketika dihirup, NO menghasilkan vasodilatasi paru sehingga interaksi NO dengan protein heme sGC merupakan contoh paling penting/kritis dari efek biologis langsung NO. Molekul ini dapat berinteraksi dengan sejumlah protein heme lainnya termasuk Hb, siklooksigenase (COX), sitokrom P450 dan sitokrom c oksidase (Nowaczyk *et al.*, 2021).

Perubahan konsentrasi NO dalam tubuh dapat memberikan efek ganda (menguntungkan/merugikan). Pada konsentrasi tinggi menyebabkan efek toksik yang terkait dengan berbagai penyakit pada manusia seperti syok septik, disfungsi jantung, nyeri, diabetes dan kanker. Konsentrasi fisiologis NO memastikan fungsi biologis yang tepat termasuk vasodilatasi, relaksasi otot polos, penghambatan trombosit, transmisi saraf dan respon imun. Pada konsentrasi rendah NO mulai dari 10^{-12} ke 10^{-9} , sirkulasi NO menyebabkan efek perlindungan seperti pengurangan stress oksidatif dan angiogenesis. Misalnya, NO konsentrasi rendah dihasilkan oleh NOS1 dan NOS3 secara langsung berinteraksi dengan molekul tertentu seperti logam, radikal lipid dan radikal DNA. Selain itu, NO juga memiliki efek yang luas pada kanker, dari inisiasi kanker dari transformasi seluler hingga perkembangan kanker dari kaskade metastatik. Oleh karena itu, regulasi produksi dari NO penting untuk mempertahankan fungsi fisiologis normalnya untuk mengontrol efek berbahaya (Nowaczyk *et al.*, 2021).

3. Donor NO

Ada beberapa Tipe dari NO donor antara lain (Ahmed *et al.*, 2022):

a. Nitrogliserin

Nitrogliserin adalah nitrat organik pelepas NO yang berguna untuk menghasilkan efek yang menguntungkan pada pasien yang menderita hipertensi dan nyeri angina. Nitrogliserin menghasilkan sejumlah besar NO (setara 1 mol NO) setelah biotivasi oleh enzim yang dikenal sebagai mitokondria aldehid dehidrogenase (mtALDH). Namun, pasien yang menerima pengobatan nitrogliserin berkepanjangan sering mengalami komplikasi seperti toleransi nitrat. Selain itu, bioavailabilitas nitrogliserin yang rendah merupakan salah satu penghambat dalam efektivitas klinisnya.

b. *Metal Nitric Oxide complexes*

Metal NO complexes (metal nitrosil) merupakan kelas lain dari NO donor yang digunakan dalam beberapa aplikasi farmasi. Metal nitrosil adalah kompleks logam transisi yang mengandung NO yang terikat padanya. Berbagai kompleks nitrosil telah dikembangkan dan digunakan dalam berbagai aplikasi, termasuk yang berbasis logam transisi seperti besi, mangan dan rutenium. Kompleks logam nitrosil umumnya digunakan sebagai vasodilator kuat pada pasien hipertensi. Selain itu, nitrosil logam juga dapat digunakan sebagai agen antimikroba yang responsif terhadap rangsangan untuk penyembuhan infeksi luka. Namun, potensi pelepasan agen toksik seperti sianida dan peroksinitrit dari kompleks nitrosil yang menghasilkan masalah serius yang dipertimbangkan dalam penggunaan klinis.

c. *N-diaseniumdiolates* (NONOates)

N-diaseniumdiolates merupakan NO donor yang banyak digunakan karena memiliki kemampuan untuk melepaskan NO secara alami dan relevan secara fisiologis dengan stabilitas yang baik serta bioavailabilitas yang lebih tinggi. NONOates dianggap sebagai NO donor yang cocok dalam menghantarkan NO secara berkepanjangan ke tempat target. NONOates merupakan sintesis murni yang dibuat dengan nitrosasi gugus fungsi amina dan termasuk dalam senyawa yang sangat tidak stabil dengan menghasilkan dua molekul NO setelah dekomposisi. Selain itu, dapat melepaskan NO dengan adanya rangsangan seperti perubahan suhu, reaksi fitokimia atau dengan bantuan enzim yang sesuai.

NONOates memiliki waktu paruh yang ditentukan oleh struktur prekursor amina serta stabilisasi oleh pembentukan ikatan hidrogen dari amina bebas yang tersedia

dalam NONOates. Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa NO donor ini lebih lipofilik melepaskan NO pada tingkat yang lebih rendah daripada yang kurang lipofilik. Akan tetapi, terlepas dari berbagai aplikasi yang potensial ada kekhawatiran bahwa senyawa ini dapat menyebabkan karsinogenik pada paparan yang lebih tinggi.

d. *S-nitrosothiols* (RSNOs)

RSNOs telah banyak digunakan sebagai donor NO karena kemampuannya untuk melepaskan NO secara alami dan relevan secara fisiologis, stabilitas yang baik dan bioavailabilitas yang lebih tinggi dan dianggap cocok untuk penghantaran NO berkepanjangan ke tempat target. RSNO adalah senyawa yang mengandung tiol dan umumnya ditemukan dalam tubuh tetapi dapat juga disintesis secara artifisial dengan nitrosasi atom belerang dari gugus tiol. Faktor-faktor seperti panas, cahaya, ion tembaga dapat mempengaruhi stabilitas RSNO dan hanya menghasilkan satu molekul per RSNO.

RSNO adalah donor NO yang terjadi secara alami di dalam jaringan dan darah yang dapat dihasilkan oleh reaksi nitrosasi tiol dan termasuk zat seperti *S-nitrisihemoglobin* (SNO-Hb), GSNO, *S-nitrosocysteine* (SNO-Cys) dan *S-nitrosoalbumin* (SNO-Ab). GSNO dan *S-nitroso-N-acetyl-DL-Penicillamine* (SNAP) merupakan dua RSNO yang banyak digunakan di bidang farmasi dan medis. GSNO secara alami diproduksi di dalam tubuh dan dengan demikian secara inheren lebih aman untuk aplikasi medis.

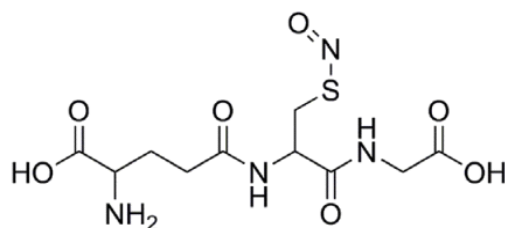
SNAP adalah agen pelepas NO yang umum digunakan merupakan turunan dari RSNO yang digunakan untuk pelepasan NO yang relevan secara fisiologis. SNAP dapat melepaskan NO selama durasi yang lebih lama pada suhu kamar, dan studi menunjukkan bahwa SNAP mengembangkan hubungan kimia dengan gugus fungsi amino dari bahan pembawa lainnya. Selain itu, pelepasan NO dapat dikontrol dengan menggunakan rangsangan eksternal seperti cahaya. Polimer yang mengandung SNAP menunjukkan pelepasan NO yang lambat dan terkontrol yang merupakan salah satu persyaratan utama untuk penerapannya dalam produk terapeutik yang berbeda.

B. S-Nitrosoglutathione (GSNO)

1. Pengertian GSNO

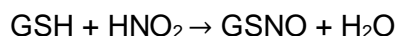
GSNO merupakan turunan *S-nitrosated* dari *cellular thiols* yang paling melimpah. *S-nitrosothiols* seperti GSNO telah dilaporkan menjadi bagian integral dari biologi kimia dan fungsi fisiologis dari transduksi sinyal yang bergantung pada NO. Selain itu, ada minat yang signifikan pada GSNO sebagai agen terapi potensial. Hal ini dikarenakan GSNO mudah dimurnikan dengan pengendapan dan pengeringan sehingga relatif stabil untuk penyimpanan (Broniowska *et al.*, 2013; Oxide *et al.*, 2021).

2. Struktur Kimia dan Sintesis GSNO



Gambar 1. Struktur kimia GSNO (Melvin *et al.*, 2019)

Seperti *S-nitrosothiols* lainnya, GSNO dapat disintesis dari reaksi antara GSH dan asam nitrit. Proses dari reaksi ini lebih efisien, cepat dengan hasil yang tinggi. Pencampuran GSH dengan nitrit yang diasamkan membentuk warna merah muda. Adapun persamaan reaksi dari sintesis GSNO, yaitu :



Tidak seperti *S-nitrosothiol* dengan berat molekul rendah, GSNO dapat diendapkan dengan aseton dan dimurnikan dengan hasil sebagai padatan, dan hasilnya dapat meningkatkan penggunaannya sebagai alat eksperimental (Broniowska *et al.*, 2013).

C. Self-Healing Hydrogel

1. Mekanisme Self-Healing Hydrogel

Mekanisme *self-healing* dari hidrogel diklasifikasikan menjadi ikatan kovalen dan non-kovalen. Ikatan kovalen dinamis meliputi ikatan imina, ikatan borat, reaksi Diels-Alder, ikatan asilhidrazon, ikatan oksim, ikatan disulfida. Sedangkan ikatan non-kovalen meliputi ikatan hidrogen, ikatan ionik, ikatan *host-guest* dan ikatan hidrofobik. Hidrogel yang diperoleh dari ikatan non-kovalen umumnya sangat fleksibel dengan sifat *self-healing* karena kemampuannya dengan mudah untuk memutuskan dan merekonstruksi ikatan silang, sedangkan hidrogel yang diperoleh dari ikatan kovalen sangat stabil (Devi *et al.*, 2021).

1.1 Ikatan Non-Kovalen

Hidrogel ikatan silang non-kovalen telah dikembangkan untuk membuat *self-healing hydrogel* menggunakan berbagai mekanisme. Ketika hidrogel dikenai gaya eksternal, interaksi non-kovalen dalam jaringan akan terdisosiasi dan bergabung sehingga hidrogel akan mengalami histeresis dalam proses deformasi dan pemulihan. Dengan demikian, hidrogel menunjukkan sifat yang dapat direproduksi dan kemampuan *self-healing*. Namun, hidrogel ini memiliki respon terhadap rangsangan dan struktur mekanik yang kurang kuat (J. Zhang *et al.*, 2021). Ikatan non-kovalen terdiri atas :

a. Ikatan Hidrogen

Hidrogel dengan ikatan silang yang didasarkan pada ikatan hidrogen diperoleh melalui ikatan silang reversibel dari jaringan polimer dimana atom hidrogen berinteraksi dengan atom yang sangat elektronegatif seperti nitrogen, oksigen dan flour. Hidrogel ini menunjukkan peningkatan kekuatan ikatan dan kemampuan *self-healing*. Akan tetapi, *self-healing hydrogel* yang dibuat dengan mekanisme ikatan hidrogen relatif kurang stabil dibandingkan dengan hidrogel yang dibuat dengan *self-healing* yang dibuat menggunakan ikatan ionik dan kovalen (Devi *et al.*, 2021).

b. Ikatan Ionik

Sifat *self-healing* dari ikatan ionik dalam polimer terjadi ketika interaksi elektrostatik reversibel dari ion bermuatan berlawanan terjadi antara rantai polimer. Hal ini melibatkan rantai bermuatan baik ikatan silang polaritas dengan rantai polimer bermuatan berlawanan. Setelah jaringan terganggu, rantai-rantai

dengan polaritas berlawanan akan terhubung kembali, sehingga menyebabkan *self-healing* dari hidrogel (Malik *et al.*, 2022).

c. Ikatan *Host-guest*

Ikatan *Host-guest* adalah jenis interaksi non-kovalen yang dibentuk oleh penyisipan fisik bagian tamu ke dalam bagian tuan rumah. Umumnya, molekul *host* yang digunakan termasuk sikoldekstrin (CDs), *pillar[n]arenes*, *crown ether*, *calix[n]arenes*, *cucurbituril* dan *adamantane*. Sedangkan molekul *guest* yang umum digunakan termasuk *ferrocene*, *azobenzene*, asam kolat dan turunan *N-vinylimidazole*. Diantara molekul *host*, CDs paling sering digunakan yang memiliki rongga dalam lipofilik dan permukaan luar hidrofilik yang memungkinkan interaksi afinitas tinggi dengan gugus *guest* hidrofobik tertentu (J. Zhang *et al.*, 2021).

d. Ikatan Hidrofobik

Ikatan silang hidrofobik adalah interaksi non-kovalen reversibel yang menjelaskan hubungan antara air dan monomer hidrofobik. Ikatan ini dapat digunakan untuk membuat *self-healing hydrogel* melalui mekanisme perakitan monomer dalam media berair. Polimerisasi misel merupakan metode yang banyak digunakan untuk membuat *self-healing hydrogel* berbasis ikatan hidrofobik. Reaksi ini terjadi dengan bantuan empat komponen penting yang dikenal sebagai bagian hidrofobik, bagian hidrofilik, surfaktan dan elektrolit. Dalam mekanisme ini, surfaktan digunakan untuk melarutkan senyawa hidrofobik dan larutan elektrolit membantu dalam kopolimerisasi bersama dengan senyawa hidrofilik. Bagian hidrofobik berfungsi sebagai titik ikatan silang dinamis dari hidrogel. ketika hidrogel diregangkan, titik-titik yang terhubung secara fisik dapat terdisosiasi untuk mengatur kembali rantai polimer, mendistribusikan tegangan yang diterapkan secara seragam di seluruh jaringan. Sementara itu, titik-titik yang saling terkait secara fisik menghilangkan energi dengan histeresis besar (Devi *et al.*, 2021; J. Zhang *et al.*, 2021).

1.2 Ikatan Kovalen Dinamis

Sifat *self-healing* dari hidrogel juga dapat diperoleh dengan membentuk ikatan kovalen dinamis yang dapat dibalik dalam jaringan hidrogel, karena ikatan kovalen dinamis lebih tinggi daripada ikatan non-kovalen, sehingga hidrogel akan memiliki kekuatan mekanik yang lebih baik. Selain itu, hidrogel juga memiliki beberapa sifat yang lebih unggul seperti sensitivitas pH, sensitivitas redoks, dan sensitivitas suhu (J. Zhang *et al.*, 2021). Ikatan kovalen dinamis terdiri atas :

2. Obligasi Imine

Ikatan imine (basa schiff) berasal dari kondensasi gugus karbonil dengan amina yang digunakan sebagai salah satu kekuatan pendorong untuk *self-healing hydrogel*. Reaksi basa schiff dimediasi oleh serangan nukleofilik atom N dari gugus amino pada atom karbon elektrofilik aldehida atau keton yang berlangsung dalam larutan berair dalam kondisi fisiologis dan menghasilkan produk non-toksik, biokompatibilitas yang baik untuk hidrogel berbasis basa schiff. Selain itu, memiliki selektivitas reaksi kimia yang tinggi dan kecepatan reaksi yang cepat. Setelah ikatan basa schiff dalam struktur jaringan terganggu, gugus amino atau hidrazida pada permukaan rekahan dengan cepat bereaksi dengan gugus aldehida dan membentuk ikatan imina atau asilhidrazon lagi, sehingga mengkonfigurasi ulang matriks hidrogel untuk sifat *self-healing* (J. Zhang *et al.*, 2021).

3. Ikatan Disulfida

Ikatan sulfida merupakan ikatan kovalen dinamis yang didasarkan pada reaksi pertukaran dinamis tiol/disulfida yang sensitif terhadap banyak faktor, seperti asam, alkali dan sinar ultraviolet. Dengan adanya tiolat nukleofilik, terjadi proses pertukaran tiol/disulfida membentuk ikatan disulfida dalam lingkungan netral atau basa dan terjadi pada pH basa. Biasanya, ikatan disulfida digabungkan dengan ikatan kovalen atau non-kovalen lainnya untuk meningkatkan sifat mekanik dan efisiensi *self-healing* dari hidrogel (Devi *et al.*, 2021; J. Zhang *et al.*, 2021).

4. Ikatan Asilhidrazon

Ikatan arilhidrazon terbentuk ketika gugus aldehida atau keton bereaksi dengan gugus hidrazin untuk membentuk ikatan kovalen dinamis pada pH asam. Ikatan ini dapat terbentuk dari hasil hidrolisis atau reaksi pertukaran (Devi *et al.*, 2021).

5. Reaksi Diels-Alder

Reaksi Diels-Alder (DA) dikenal juga sebagai adisi diena, merupakan reaksi diena terkonjugasi dan dienofil untuk menghasilkan sikloheksena tersubstitusi. Reaksi DA sebagai salah satu reaksi "*click chemistry*" yang memainkan peran penting dalam pembuatan berbagai hidrogel yang fungsional karena efisiensi dan selektivitasnya yang tinggi dan kurangnya reaksi samping dan produk sampingan. Selain itu, reaksi DA memiliki ekonomi atom dan umumnya tidak memerlukan katalis atau inisiator. Akan tetapi, reaksi DA bersifat reversibel dalam kondisi tertentu (misalnya pada suhu tinggi atau dalam pelarut organik). Oleh karena itu, reaksi DA digunakan untuk pembuatan hidrogel dengan sifat *self-healing* karena pembentukan reversibel dan pemutusan ikatan kovalen pada pemanasan. Hidrogel

yang mengalami kerusakan menyebabkan ikatan Diels-Alder akan putus karena adanya panas dan rantai menjadi elastis pada suhu tinggi. Rantai elastis bergerak ke lokasi fraktur untuk membentuk kembali ikatan Diels-Alder pada penurunan suhu dan *self-healing* terjadi saat jaringan direformasi (J. Zhang *et al.*, 2021).

6. Obligasi Boronat

Ikatan kovalen reversibel yang dibentuk oleh kombinasi diol dan asam boronat akan membentuk ikatan boronat. Hidrogel yang responsif terhadap pH dibuat dari polimer cPEG dengan asam 1,3-benzena diboronat pada kondisi basa melalui pembentukan ikatan ester boron. Ikatan diol borat ester antara ion borat dengan gugus-OH guar gum pada hidrogel berbasis kolagen untuk bahan pembalut luka dibuat secara sistematis (Devi *et al.*, 2021).

7. Obligasi Oksim

Salah satu cara ideal untuk sintesis hidrogel yang memiliki efisiensi reaksi tinggi adalah ikatan oksim yang terbentuk dari reaksi antara hidrosilaminasi dengan gugus aldehida atau keton. Konjugat protein-polimer dan permukaan sel biasanya menggunakan formasi ikatan oksim (Devi *et al.*, 2021).

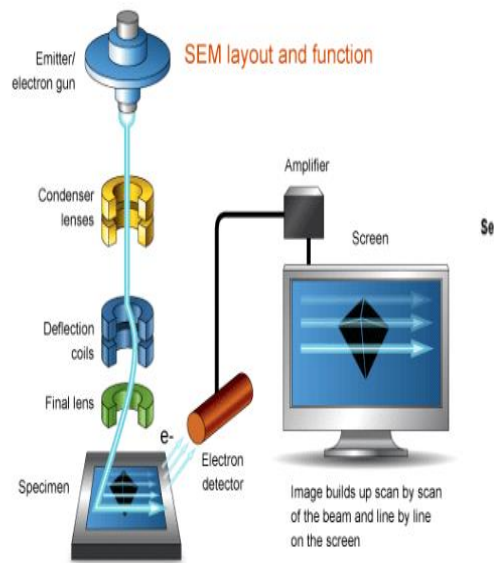
2. Pengujian *Self-Healing Hydrogel*

Hidrogel diuji kemampuannya untuk mengetahui sifat *self-healing* yaitu dengan menyuntikkannya ke dalam air maka hidrogel akan kembali ke bentuk aslinya. Selain itu, dua potongan yang sama dari sampel hidrogel berbentuk cakram diletakkan bersama di sepanjang ujung potongannya pada kondisi sekitar. Potongan akan bergabung pada waktu tertentu karena adanya ikatan dinamis. Pengujian ini menggunakan sejumlah kecil pewarna seperti rhodamin B digunakan untuk membedakan satu bagian dari yang lain dan kemampuan *self-healing* diamati secara visual.

Tes sederhana lainnya yang digunakan untuk menunjukkan sifat *self-healing* adalah dengan menggunakan pinset untuk meregangkan hidrogel yang bertujuan untuk mengetahui ketahanan terhadap peregangan dan pemisahan sehingga menunjukkan kekuatannya untuk menahan gaya tarik. Kemudian dilanjutkan dengan metode *scratch and heal* dengan menaburkan larutan buffer dengan pH 7,4 dan dibiarkan selama 10 menit dan divisualisasikan dengan mikroskop optik (Devi *et al.*, 2021).

D. Scanning Electron Microscopy (SEM)

Scanning Electron Microscopy (SEM) merupakan salah satu instrumen yang paling serbaguna yang digunakan untuk pemeriksaan dan analisis morfologi struktur mikro dan karakterisasi komposisi kimia (Zhou *et al.*, 2007). SEM bekerja pada perbesaran tinggi mencapai 300,000x dan bahkan 1000000 (dalam beberapa model modern) dalam menghasilkan gambar dengan sangat tepat dari berbagai bahan (Abdullah & Mohammed, 2019).



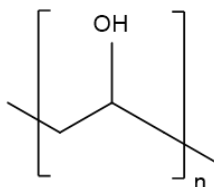
Gambar 2. Komponen Instrumen SEM (Abdullah & Mohammed, 2019).

Komponen-komponen dari instrumen SEM, yaitu :

- Electron gun digunakan untuk menghasilkan elektron berenergi tinggi
- Kolom bawah yang berfungsi sebagai perjalanan elektron melalui dua atau lebih lensa elektromagnetik.
- Sistem defleksi yang terdiri dari kumparan pindai (*scan coils*)
- Detektor elektron untuk hamburan balik dan elektron sekunder.
- Chamber* untuk tempat sampel.
- Sistem komputer yang terdiri dari layar tampilan untuk menampilkan gambar yang dipindai keyboard untuk mengontrol berkas elektron (Abdullah & Mohammed, 2019).

E. Monografi Bahan

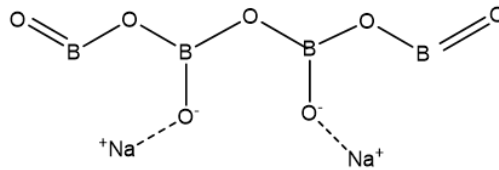
1. PVA



Gambar 3. Struktur kimia PVA (Rigved Nagarkar & Jatin Patel, 2019).

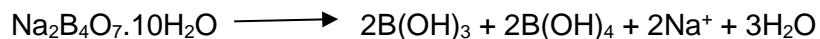
PVA adalah polimer sintesis semikristalin yang larut dalam air, sedikit larut dalam etanol dan tidak larut dalam pelarut organik lainnya. Polimer ini tidak berasa, tidak berbau, memiliki sifat mekanik yang baik (kekuatan tarik), kemampuan tinggi untuk membentuk film dan kompatibilitas yang baik serta biodegradabilitas dalam jaringan dan cairan manusia. PVA tersedia secara komersial dengan berbagai kelas sesuai dengan tingkat hidrolisis dan viskositas. Selain itu, tersedia pula dengan kombinasi bahan lain untuk aplikasi tertentu. Kadar terhidrolisis sebagian berkisar antara 84,2 hingga 89,0% (viskositas 3,4 hingga 52,0 mPas), kadar terhidrolisis sedang berkisar antara 92,5 hingga 96,5% (viskositas 14,5 hingga 30,0 mPas) dan kadar terhidrolisis sempurna berkisar antara 98,0 hingga 99,0% (viskositas 4,0 hingga 60,0 mPas). Karena penyerapan gastrointestinalnya yang buruk dan LD₅₀ yang tinggi (15 hingga 20 g/kg) maka bahan ini dianggap tidak beracun setelah pemberian oral. Oleh karena itu, tidak terakumulasi dalam tubuh setelah pemberian oral, tidak menimbulkan efek samping, tidak mutagenik, sehingga cocok untuk aplikasi farmasi dan biomedis (Marin *et al.*, 2014).

2. Boraks



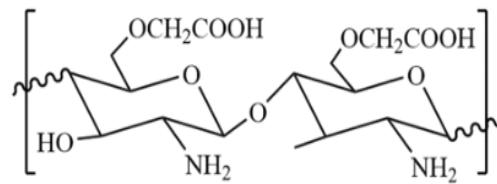
Gambar 4. Struktur kimia boraks (Suharyani, 2021)

Disodium tetraborate dehydrate ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) dengan sinonim boraks, sodium baborate, sodium borate decahydrate. Boraks merupakan senyawa kimia yang berbentuk serbuk putih yang dapat larut dalam air, alkohol, cukup larut dalam piridin dan sangat sedikit larut jika dilarutkan dalam aseton. Senyawa ini adalah monobasa dari asam lewis lemah yang memiliki bentuk segitiga datar (Dwynda & Zainul, 2018). Boraks yang terhidrolisis dalam air akan membentuk asam borat dan ion borat. Bentuk anionik $\text{B}(\text{OH})_4^-$ yang terhidrolisis dapat membentuk ikatan B-O yang disebut sebagai ester boronat. Boraks dapat digunakan sebagai katalis dan agen pengikat silang (Cho *et al.*, 2021). Pada konsentrasi yang sesuai, boraks yang terdisosiasi menjadi asam borat dan ion borat dengan persamaan :



Larutan PVA dalam air dapat membentuk hidrogel dengan mudah melalui ikatan silang dengan ion boraks. Mekanisme cross-linking dibagi menjadi dua langkah, kompleksasi monodiol dan diikuti oleh reaksi ikatan silang untuk membentuk kompleks didiol-boraks. Dengan adanya kompleksasi didiol-boraks dinamis antara rantai sehingga ikatan hidrogen antara gugus hidroksil pada rantai PVA menyebabkan gelas larutan PVA (Lu *et al.*, 2016). Penambahan boraks pada PVA sebagai pengikat silang dapat secara signifikan meningkatkan kelenturan pada hidrogel (M. Huang *et al.*, 2017).

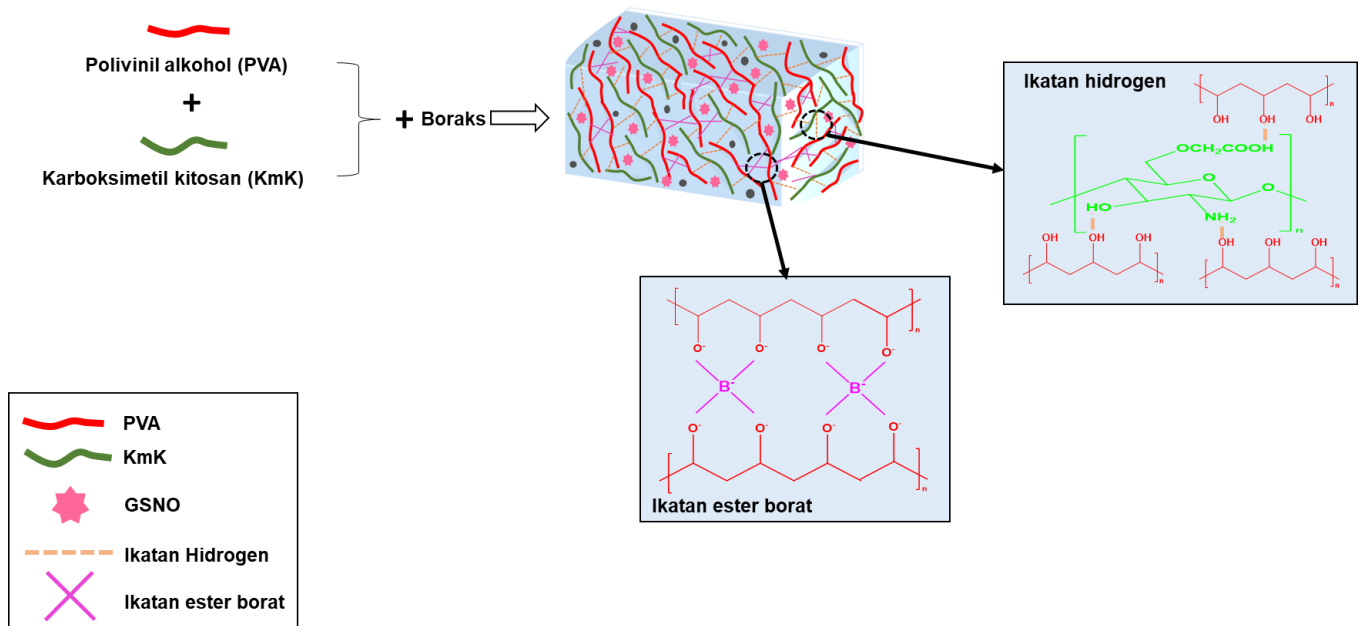
3. KmK



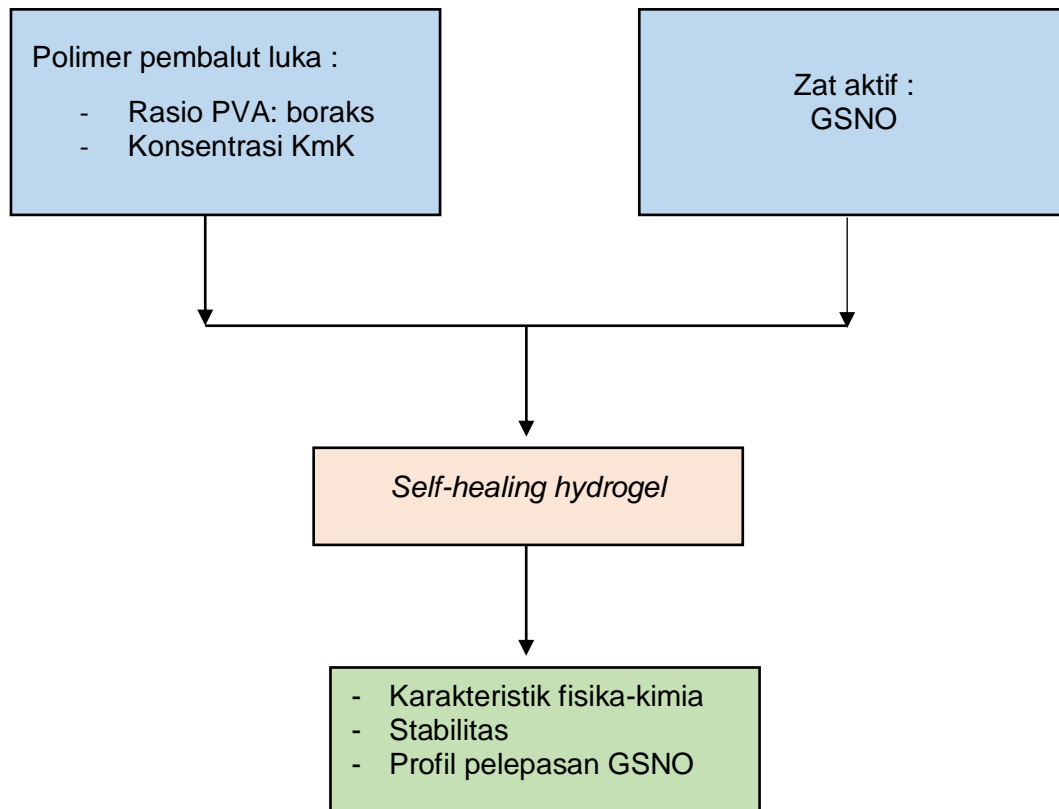
Gambar 5. Struktur kimia KmK (Gholamali *et al.*, 2020).

KmK merupakan biopolimer amfoter baru yang disintesis dengan mencangkok gugus karboksimetil ke rantai kitosan (polisakarida amino yang berasal dari kitin alami). Polimer ini mengandung hidroksil aktif (-OH), karboksil (-COOH) dan amina (-NH₂). Polimer ini memiliki viskositas tinggi, volume hidrodinamik besar, kemampuan pembentukan film dan gel dan sifat lainnya, seperti biokompatibilitas, biodegradabilitas, efek antimikroba, toksisitas rendah dan memiliki kelarutan air yang baik pada berbagai kondisi pH (S. Huang *et al.*, 2017). Kelarutan dalam air yang meningkat dibandingkan kitosan karena adanya gugus karboksimetil. Pendorong lainnya yang membuat KmK larut dalam air yaitu ikatan -H antara air dan polimer dan adanya COO⁻ pada rantainya. Dalam pengaplikasiannya KmK seringkali digunakan dalam kosmetik sebagai agen penyerapan-retensi kelembaban, agen antimikroba, agen antioksidan, sistem pengiriman dan stabilisasi emulsi (Jimtaisong & Saewan, 2014; H. Wang *et al.*, 2020).

F. Kerangka Teori



G. Kerangka Konsep



Keterangan :

 : Variabel bebas

 : Variabel antara

 : Variabel terikat