BAB I
PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Luka kronis menjadi salah satu permasalahan kesehatan global yang dialami oleh sekitar 20 juta orang di seluruh dunia dan menimbulkan beban ekonomi yang besar, dengan biaya perawatan serta pengobatan diperkirakan melebihi 31 miliar dolar setiap tahunnya. Proses penyembuhan luka dapat terhambat oleh berbagai faktor, seperti penyakit metabolik kronis (misalnya diabetes), gangguan neurologis, insufisiensi vaskular, kekurangan nutrisi, penuaan, serta adanya infeksi. Di antara berbagai faktor tersebut, infeksi merupakan penyebab utama keterlambatan penyembuhan luka dan memerlukan penanganan segera (Li et al., 2021). Infeksi pada luka terbuka merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi akibat replikasi mikroba yang menyebabkan kolonisasi mikroba pada jaringan yang rusak. Pertumbuhan mikroba ini dapat memperlambat proses penyembuhan akibat fase inflamasi yang berkepanjangan, serta menyebabkan pembentukan biofilm atau pelindung kompleks yang membuat luka sulit dideteksi dan diobati (Li et al., 2021).

Berbagai antibiotik digunakan untuk mengatasi infeksi pada luka kronis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yousefian et al. (2023), beberapa antibiotik yang umum digunakan untuk pengobatan luka kronis meliputi mupirosin, metronidazol, dan golongan aminoglikosida, beta-laktam, glikopeptida, kuinolon, sulfonamida, serta tetrasiklin. Antibiotik berperan penting dalam proses penyembuhan luka kronis karena mampu menekan pertumbuhan dan kolonisasi mikroorganisme patogen pada area luka, sehingga mencegah infeksi sekunder yang dapat menghambat regenerasi jaringan. Dengan menurunkan beban mikroba lokal, antibiotik menciptakan lingkungan yang lebih bersih dan kondusif bagi proses re-epitelisasi, pembentukan jaringan granula, serta pemulihan integritas kulit secara optimal (Yousefian et al., 2023).

Kloramfenikol merupakan salah satu antimikroba spektrum luas yang biasa digunakan untuk infeksi pada kulit. Kloramfenikol memiliki mekanisme menghambat sintesis protein pada bakteri sehingga dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Kloramfenikol memiliki nilai log P sebesar 0,73, yang menunjukkan bahwa obat ini bersifat moderately *lipophilic* (lipofilik sedang) (Sathya et al., 2020), sehingga obat dapat menembus stratum korneum yang kaya akan lipid dan dapat berdifusi ke jaringan dibawah stratum korneum yang bersifat hidrofilik (Christinne et al., 2023).

Salah satu bentuk sediaan yang umum digunakan dalam perawatan luka adalah hidrogel. Pendekatan terapi lokal menggunakan hidrogel banyak dipilih dalam penanganan luka terinfeksi karena mampu memberikan efek terapeutik secara langsung pada area luka. Hidrogel merupakan jaringan polimer tiga dimensi yang bersifat hidrofilik dan mampu menyerap air dalam jumlah besar tanpa mengalami pelarutan. Sifat biokompatibilitas serta kemampuannya dalam mempertahankan kelembapan menjadikan hidrogel sebagai media yang efektif dalam mempercepat proses regenerasi jaringan, dengan menjaga lingkungan luka tetap lembap serta memungkinkan difusi nutrisi dan oksigen ke jaringan luka (Ramadhani et al., 2021).

Namun demikian, hidrogel konvensional masih memiliki beberapa keterbatasan, sehingga dikembangkan sistem hidrogel yang bersifat pH-responsif. Sistem ini dirancang untuk menyesuaikan pembentukan gel dan pelepasan obat berdasarkan kondisi pH lingkungan luka yang umumnya bersifat basa. Dengan demikian, proses pembengkakan atau pembentukan gel dapat berlangsung secara selektif pada kondisi pH yang sesuai dengan karakteristik luka kronis (Haidari et al., 2021).

Pengembangan hidrogel yang responsif terhadap perubahan pH, khususnya pada kondisi basa seperti lingkungan luka terbuka, memerlukan penggunaan polimer yang mampu mengalami pembengkakan (*swelling*) pada rentang pH tersebut. Kombinasi polimer kitosan dan carbopol diketahui memiliki potensi yang besar dalam pengembangan sistem hidrogel pH-responsif. Kitosan merupakan polimer kationik yang memiliki sifat biokompatibel serta memiliki sifat bioadhesif (Rajinikanth et al., 2024). Sementara itu, carbopol merupakan polimer anionik berbasis poliakrilat yang mampu menghasilkan stabilitas fisik gel yang baik, serta sifat pembengkakan yang optimal di pH basa (Diaconu et al., 2020), kombinasi antara kitosan dan carbopol sebagai polimer hidrogel dapat memberikan struktur hidrogel yang lebih kuat saat pengaplikasian pada pH basa namun tetap memiliki sifat gel yang baik pada pH asam (sebelum pengaplikasian) (Gupta et al., 2010).

Selain jenis polimer, penentuan variasi konsentrasi kitosan dan carbopol juga menjadi faktor penting dalam formulasi hidrogel. Perubahan proporsi polimer akan memengaruhi sifat fisik dan karakteristik hidrogel, meliputi viskositas, kekuatan struktur gel, serta stabilitas gel (Bendas et al., 1994). Sebelumnya telah dilakukan penelitian yang mengkombinasikan kedua polimer ini salah satunya yakni penelitian Gupta et al. (2010) yang memformulasikan untuk obat gel mata yang mengandung timolol namun penelitian yang membahas pengaruh variasi konsentrasi dari kitosan dan carbopol terhadap stabilitas hidrogel kloramfenikol. Selain itu, berdasarkan data awal salah satu tim penelitian kami (data belum dipublikasikan), telah dilakukan pengujian pelepasan obat pada formula yang sama pada kondisi pH asam, netral, dan basa untuk mengevaluasi kemungkinan adanya perubahan perilaku hidrogel akibat perbedaan pH lingkungan. Hasil pengujian tersebut menunjukkan perlunya kajian lebih lanjut mengenai pengaruh komposisi polimer terhadap karakteristik dan stabilitas hidrogel yang dihasilkan. Oleh karena itu, penelitian mengenai optimasi variasi konsentrasi kitosan dan karbopol dalam formulasi hidrogel kloramfenikol perlu dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi kitosan dan karbopol terhadap stabilitas fisik sediaan hidrogel.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi polimer kitosan dan carbopol terhadap stabilitas fisik dipercepat hidrogel kloramfenikol?
2. Bagaimana pengaruh penambahan kloramfenikol terhadap parameter fisik seluruh formula hidrogel?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi polimer kitosan dan carbopol terhadap stabilitas fisik dipercepat hidrogel yang mengandung kloramfenikol
2. Mengetahui pengaruh penambahan kloramfenikol terhadap parameter fisik seluruh formula hidrogel

BAB II
METODE PENELITIAN

II.1 Alat dan Bahan

II.1.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi *beaker glass* (*Iwaki*) 100 ml, botol penyimpanan 100 ml, cawan porselen, corong 50 ml (*Iwaki*), gelas ukur(*Iwaki*) 50 ml dan 10 ml, pH meter, pipet tetes (*OneMed)*, mikropipet, *stopwatch*, viskometer *Brookfield* (*Amatek*), timbangan analitik (*B-One*), seperangkat alat daya lekat dan daya sebar.

II.1.2 Bahan

Bahan yang digunakan terdiri atas air suling (aquadest), asam asetat 1%, Carbopol 940, kloramfenikol base, kitosan, propilen glikol, trietanolamin (TEA)

II.2 Metode Kerja

Tabel 1. Formula Hidrogel

Bahan	**Fungsi**	**Formula (b/v%)**							
		F1	**F2**	**F3**	**F4**	**F5**	**F1***	**F2***	**F3***
Kloramfenikol	Bahan aktif	-	-	-	-	-	2	2	2
Kitosan	Polimer	0,5	0,75	1	1,25	1,5	0,5	0,75	1
Carbopol 940	polimer	0,5	0,75	1	1,25	1,5	0,5	0,75	1
Propilen glikol	kosolven	15	15	15	15	15	15	15	15
Asam asetat 1%	Pelarut	30	30	30	30	30	30	30	30
TEA	Pengatur pH	Secukupnya hingga pH 5±0,5							
Aquadest	pelarut	Hingga 100							

Pembuatan hidrogel dimulai dengan ditimbang carbopol, kemudian dimasukkan ke dalam gelas beker yang telah berisi 30 ml *aquadest,* selanjutnya dibiarkan terhidrasi selama 60 menit hingga terbentuk fase pertama. Pada tahap berikutnya, fase kedua disiapkan dengan dilarutkan kitosan dalam 30 ml larutan asam asetat encer 1% (v/v) hingga diperoleh larutan homogen, kemudian disisihkan, lalu kloramfenikol ditimbang dan dilarutkan dalam propilen glikol di dalam gelas Erlenmeyer dengan pengadukan hingga zat aktif larut sempurna, sehingga terbentuk fase ketiga.

Fase kedua ditambahkan secara bertahap ke dalam fase pertama dan diaduk hingga homogen. Setelah itu, fase ketiga dimasukkan sedikit demi sedikit kemudian diaduk kembali hingga homogen. Volume sediaan selanjutnya dicukupkan hingga 100 ml akhir menggunakan sisa *aquadest*, lalu diaduk kembali hingga homogen. Dilakukan penyesuaian pH hingga mencapai pH 5 ± 0,5 pada setiap formula. Kemudian dilakukan uji evaluasi fisik pada masing-masing formula dan dilakukan uji stabilitas dipercepat selama 15 hari pada suhu 40˚±2˚C/ 75%RH±5%RH, dan evaluasi fisik kembali setelah 15 hari penyimpanan (untuk basis tanpa zat aktif) dan 3 formula terbaik akan ditambahkan kloramfenikol dan dievaluasi kembali stabilitasnya setelah 7 hari penyimpanan.

II.2.1 Uji Organoleptik

Pemeriksaan organoleptik dilakukan dengan mengamati perubahan warna, bau, dan kejernihan sediaan secara visual. Pengujian ini bertujuan mengamati stabilitas fisik secara visual terhadap warna, bau, dan bentuk sediaan selama penyimpanan. Gel yang baik memiliki warna bening, tidak berbau, dan konsistensi kental yang stabil (Kurniawansyah et al., 2018).

II.2.2 Uji pH

Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi, dengan cara mencelupkan elektroda pH ke dalam sampel hidrogel hingga diperoleh pembacaan yang stabil. Pengukuran dilakukan pada hari pembuatan dan diukur kembali pada saat penyimpanan. Target pH yang diinginkan adalah 5±0,5. Pengukuran dilakukan pada suhu ruang (*room temperature*), hasil pengukuran dicatat (Kurniawansyah et al., 2018).

II.2.3 Uji Viskositas

Uji viskositas dilakukan menggunakan *Viscometer Brookfield* tipe RV. Sebanyak 100 mL gel dimasukkan ke dalam wadah tabung, kemudian dipasang *spindle* nomor 6 hingga seluruh bagian spindle terendam dalam sampel. Alat dihidupkan dan dijalankan pada kecepatan 10 rpm. Setelah jarum penunjuk menunjukkan angka yang stabil pada skala viskositas, nilai tersebut dicatat dan kemudian dikalikan dengan faktor 1000 untuk memperoleh nilai viskositas akhir. Kriteria viskositas gel yang memenuhi standar adalah 3.000–50.000 cP sesuai SNI (Wahidah et al., 2024).

II.2.4 Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan untuk mengukur kemampuan gel menyebar di permukaan kulit, yang berpengaruh terhadap efektivitas penyampaian obat. Uji ini dilakukan dengan sejumlah 0,5 g gel ditempatkan di antara dua kaca, kemudian diberikan beban 100 g diukur diameter sebarannya setelah 1 menit. Daya sebar yang baik berada pada kisaran 5–7 cm (Wahidah et al., 2024).

II.2.5 Uji Reologi

Dilakukan dengan menggunakan alat viskometer dan dipasang spindel nomor 6 kemudian ditentukan viskositas pada masing-masing formula mulai dari kecepatan 1; 2,5; 5; 10; 20 hingga 50 rpm. Dilakukan sebanyak 3 replikasi lalu hasil dicatat (Harliatika dan Noval., 2021).

II.2.6 Uji Daya Lekat

Sebanyak 0,25 g gel ditempatkan di atas kaca objek dan ditutup dengan kaca objek kedua. Kedua kaca kemudian diberi beban 1 kg selama 5 menit untuk memastikan gel melekat sempurna. Setelah beban dilepas, waktu yang diperlukan hingga kedua kaca terpisah dicatat sebagai waktu daya lekat. Sediaan dinyatakan memenuhi syarat apabila waktu lekat lebih dari 1 detik (Thomas et al., 2023).

II.2.7 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan mengumpulkan data menggunakan microsoft Excel, dan di analisis dengan Graphpad Prism. Analisis dilakukan dengan tes normalitas (*shapiro wilk*) dari data untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal kemudian jika data terdistribusi normal dilanjutkan dengan analisis data dengan *two way* anova untuk mengetahui perbedaan nilai parameter fisik sebelum dan sesudah penyimpanan pada masing-masing formula dalam uji stabilitas. Nilai perbedaan signifikan ditandai dengan nilai p-value <0,05 (Woolson., 2011).