

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka infeksi kronis masih menjadi tantangan kesehatan yang besar di seluruh dunia, terutama di negara-negara berkembang seperti Indonesia yang memiliki keterbatasan dalam pelayanan kesehatan. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa infeksi pada luka berkontribusi terhadap sekitar 10-20% kasus resistensi antimikroba di tingkat global, dan diperkirakan menyebabkan sekitar 4,95 juta kematian pada tahun 2019. Secara global, luka kronis termasuk ulkus diabetikum dan luka tekan memengaruhi sekitar 1-2% orang dewasa, dengan infeksi bakteri memperburuk kondisi hingga 60% kasus. Hal ini menimbulkan beban ekonomi sangat besar karena biaya perawatan mencapai angka miliaran dolar setiap tahunnya (Sen et al., 2010).

Di Indonesia, Kementerian Kesehatan mencatat bahwa prevalensi luka kronis berada pada kisaran 2-4% populasi, dengan infeksi sebagai komplikasi yang muncul pada sekitar 30-50% kasus. Faktor risiko seperti diabetes (dengan prevalensi 10,8% pada tahun 2023) serta luka akibat bencana alam turut memperparah situasi, hingga menyebabkan sekitar 1 juta kasus rawat inap setiap tahunnya. Selain itu, pandemi COVID-19 menyebabkan meningkatnya angka kejadian luka infeksi kronis hingga 15-20% karena keterlambatan penanganan medis. Tantangan terbesar saat ini adalah meningkatnya resistensi antibiotik sehingga terapi konvensional menjadi kurang optimal dan waktu penyembuhan semakin panjang (Kementerian Kesehatan RI, 2023).

Salah satu antimikroba dengan spektrum luas yang digunakan pada luka terinfeksi adalah kloramfenikol, yang bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri melalui pengikatan pada subunit ribosom 50S. Namun, sediaan topikal kloramfenikol konvensional masih memiliki beberapa keterbatasan dalam aplikasi pada luka kronik, antara lain kurang optimalnya penetrasi obat terhadap jaringan luka yang mengalami perubahan fisikokimia, ketergantungan pada pengulangan aplikasi karena ketiadaan sistem pelepasan bertahap, serta kemungkinan perubahan aktivitas obat akibat fenomena metamorfosis fisik dari sediaan semisolid ketika diaplikasikan, seperti penguapan pelarut, perubahan viskositas, supersaturasi atau kristalisasi zat aktif yang dapat memengaruhi pelepasan, stabilitas, dan efektivitas terapi (Jin et al., 2022). Dengan demikian, diperlukan pendekatan formulasi yang mampu mempertahankan bioavailabilitas, stabilitas, dan efektivitas antibakteri dari kloramfenikol saat diaplikasikan pada area luka kronik.

Hidrogel menjadi salah satu kandidat sistem penghantaran obat yang ideal untuk terapi luka karena kemampuannya menyediakan lingkungan lembab yang mendukung penyembuhan, sifat pendinginan alami, daya serap eksudat, serta kemampuan melepas obat secara bertahap dan merata. Pengembangan hidrogel berbasis pH-responsif merupakan strategi inovatif karena dapat memanfaatkan perubahan pH pada lingkungan luka, di mana pembengkakan (*swelling*) struktur gel

dan pelepasan obat dapat menjadi lebih optimal saat pH berada pada rentang tertentu sesuai karakteristik jaringan luka yang terinfeksi (Ergashev et al., 2021).

Polimer kitosan dan carbopol 940 merupakan kombinasi potensial dalam pengembangan sistem hidrogel pH-responsif. Kitosan merupakan polimer kationik yang memiliki biokompatibilitas, bioadhesivitas, dan aktivitas antibakteri alami. Sedangkan carbopol 940 merupakan polimer anionik berbasis poliakrilat yang mampu menghasilkan viskositas tinggi, stabilitas fisik gel, serta sifat *film-foaming* yang baik (Ergashev et al., 2021). Kedua polimer ini akan mengalami perubahan *swelling* akibat interaksi elektrostatis yang dipengaruhi oleh pH dan tingkat ionisasi gugus fungsional, sehingga memungkinkan terjadinya pelepasan kloramfenikol secara terkontrol dan efektif.

Selain itu, penentuan variasi konsentrasi kitosan dan carbopol 940 diperlukan karena perubahan proporsi polimer akan memengaruhi sifat fisik dan karakteristik hidrogel termasuk viskositas, kekuatan struktur gel, laju pelepasan obat, permeasi, kapasitas *swelling*, serta kenyamanan aplikasi klinis. Mekanisme pelepasan obat pada sistem hidrogel juga sangat dipengaruhi oleh komposisi dan fenomena transport dalam matriks gel, termasuk difusi, pelarutan dalam sistem pelarut hidrofilik, serta perubahan struktur jaringan gel akibat absorpsi air dan evaporasi pelarut (Bendas et al., 1994).

Oleh karena itu, penelitian mengenai optimasi variasi konsentrasi kitosan dan carbopol 940 dalam formulasi hidrogel pH-responsif untuk penghantaran kloramfenikol sangat diperlukan sebagai upaya menciptakan sistem terapi lokal yang lebih efektif, stabil, biokompatibel, serta adaptif terhadap kondisi fisiologis luka kronik yang terinfeksi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh perbandingan tetap dari variasi konsentrasi kitosan dan carbopol 940 terhadap profil pelepasan kloramfenikol dari hidrogel pH-responsif.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan dari rumusan masalah tersebut, tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji pengaruh variasi konsentrasi kitosan dan carbopol 940 terhadap profil pelepasan kloramfenikol dari hidrogel pH-responsif.

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

2.1.1 Alat

Pada penelitian ini, alat yang digunakan meliputi *Franz diffusion cell*, *hotplate*, *homogenizer*, *magnetic stirrer*, mikropipet dan tip, pH meter, spektrofotometer UV-Vis, dan timbangan analitik.

2.1.2 Bahan

Pada penelitian ini, bahan yang digunakan meliputi asam asetat 1%, *aquadest*, *fosfat buffer saline* (PBS) pH 5,5; 7,4; dan 8,5, carbopol 940, kitosan, kloramfenikol, propilen glikol, dan trietanolamin.

2.2 Metode Penelitian

2.2.1 Pembuatan hidrogel pH-responsif

Formulasi hidrogel pH-responsif disusun dengan menggunakan polimer utama kitosan dan carbopol 940 dengan kloramfenikol sebagai zat aktif. Variasi konsentrasi kitosan dan carbopol 940 dibuat untuk memperoleh formula optimal yang memiliki sifat mekanik dan karakteristik fisikokimia dalam aplikasi topikal. Komposisi masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi formula *hydrogel pH-responsif*

Bahan	Fungsi	Formula (%)		
		F1	F2	F3
Kloramfenikol base	Zat aktif	2	2	2
Kitosan	<i>Gelling agent</i>	0,5	0,75	1
Carbopol 940	<i>Gelling agent</i>	0,5	0,75	1
Propilen glikol	Humektan & Co-solvent	15	15	15
Trietanolamin (TEA) 1%	<i>Alkalizing agent</i>	q.s.	q.s.	q.s.
Asam Asetat 1%	Pelarut	30	30	30
<i>Aquadest</i>	Pelarut	Ad 100	Ad 100	Ad 100

Tahap awal dilakukan dengan menimbang carbopol sesuai konsentrasi formula, kemudian carbopol 940 dimasukkan ke dalam gelas *beaker* yang berisi 40 ml *aquadest* dan dihidrasi selama 60 menit (Fase A). Selanjutnya larutan kitosan (Fase B) dibuat dengan dilarutkan kitosan dalam 30 ml asam asetat 1%. Kloramfenikol kemudian ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang telah berisi propilen glikol, kemudian campuran digojok hingga kloramfenikol larut (Fase C). Fase B selanjutnya dimasukkan ke dalam Fase A sambil diaduk hingga homogen. Setelah itu, Fase C ditambahkan ke dalam campuran Fase A dan Fase B sambil terus diaduk. pH sediaan kemudian diukur dan disesuaikan hingga mencapai pH $5,5 \pm 0,5$. Larutan TEA 1% ditambahkan secara bertahap untuk meningkatkan pH sediaan hingga mencapai rentang yang $5,5 \pm 0,5$. Dicukupkan dengan menggunakan *aquadest* hingga mencapai bobot akhir. Setelah sediaan dihomogenkan, sediaan didiamkan selama 1 kali 24 jam pada suhu ruang untuk menghilangkan gelembung udara yang terbentuk selama proses pembuatan.

2.2.2 Prosedur Uji

2.2.2.1 Pembuatan larutan stok

Larutan stok 1000 ppm dibuat dengan dilarutkan 10 mg kloramfenikol dengan PG 15% dan PBS pH 5,5; 7,4; dan 8,5 ke dalam labu tentukur 10 ml dan dicukupkan hingga tanda batas. Larutan stok kloramfenikol kemudian digojok hingga diperoleh larutan jernih (Jannah et al., 2024)

2.2.2.2 Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan diencerkan larutan stok 1000 ppm menjadi 100 ppm dengan mencuplik 1 ml stok 1000 ppm dan dicampurkan dengan PBS pH 5,5; 7,4; dan 8,5 hingga tanda batas. Larutan kemudian dianalisis menggunakan instrumen spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200-400 nm (Jannah et al., 2024).

2.2.2.3 Pembuatan kurva baku

Larutan standar kurva baku kloramfenikol dibuat dengan cara diencerkan larutan stok 100 ppm menjadi 5 seri konsentrasi, yaitu 5, 10, 15, 20, dan 25 ppm dengan penambahan PBS pH 5,5; 7,4; dan 8,5. Kemudian dilakukan pengukuran absorbansi pada setiap seri konsentrasi menggunakan instrumen spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (Jannah et al., 2024). Persamaan regresi linear ($y = a + bx$) akan diperoleh dari analisis regresi hubungan antara absorbansi dan konsentrasi larutan standar.

2.2.2.4 Pengujian pH

Pengujian pH hidrogel dilakukan dengan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi dengan larutan buffer standar pH 4,00 dan 7,00. Elektroda pH meter dicelupkan secara langsung ke dalam sampel hidrogel dan dibiarkan hingga pembacaan stabil. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali pada masing-masing formula dan hasil dinyatakan sebagai nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (Garg et al., 2002).

2.2.2.5 Uji Pelepasan

Uji pelepasan dilakukan dengan menggunakan *Franz diffusion cell* dengan membran selofan sebagai pengganti kulit. Metode ini mengacu pada penelitian sebelumnya dengan beberapa modifikasi (Jannah et al., 2024). Membran selofan terlebih dahulu direndam dalam medium dapar dengan variasi pH 5,5; 7,4; dan 8,5 selama ± 24 jam untuk mensimulasikan kondisi pH kulit normal dan luka. Kompartemen reseptor diisi dengan 20 ml media PBS 7,4 dan dijaga pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ serta diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 100 rpm untuk mempertahankan homogenitas. Membran selofan dipasang di antara kompartemen donor dan kompartemen reseptor. Selanjutnya, sebanyak 0,5 ml sediaan hidrogel dari masing-masing formula (F1, F2, dan F3) ditempatkan pada kompartemen donor. Pengujian dilakukan untuk setiap formula pada ketiga kondisi pH yang berbeda. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 0,5 ml pada interval waktu tertentu, yaitu menit ke-0, 15, 30, 60, 120, 240, dan 480. Setiap pengambilan sampel diikuti dengan penggantian volume yang sama menggunakan medium segar untuk menjaga *sink condition*. Sampel yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan instrumen spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kloramfenikol. Data

hasil pengukuran digunakan untuk menghitung jumlah kumulatif obat yang terlepas per satuan luas membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) serta persen pelepasan obat terhadap waktu.

2.2.2.6 Pengumpulan dan statistik data

Penelitian ini menggunakan pendekatan analisis kuantitatif untuk mengevaluasi hasil pengujian yang diperoleh. Data hasil evaluasi sediaan diolah menggunakan Microsoft Excel® untuk perhitungan nilai persen pelepasan, sedangkan penyajian grafik dilakukan menggunakan GraphPad Prism® (Mitteer & Greer, 2022).