

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peradangan adalah permasalahan utama dari banyak penyakit umum, seperti penyakit jantung, penyakit radang usus, gangguan autoimun, dll. Saat ini strategi pengobatan didasarkan pada sistematis dosis obat yang tinggi hingga menyebabkan resistensi obat dan menimbulkan efek samping (Lima-Tenório *et al.*, 2015). Berdasarkan permasalahan tersebut, hal yang berhubungan dengan pelepasan obat terkontrol menjadi salah satu perhatian yang menarik dalam bidang aplikasi biomedis. Secara umum, penargetan inflamasi dapat dicapai dengan sistem penghantaran obat yang memanfaatkan area jaringan target (Zhang *et al.*, 2015). Desain sistem penghantaran obat sebagian besar didasarkan pada farmakokinetik dan fisikokimia dari obat. Sistem pelepasan obat terkontrol adalah suatu bentuk pendekatan dalam pengendalian frekuensi pemberian obat disertai efek samping yang sistematis obat pada konsentrasi tinggi (Pakulska *et al.*, 2016). Salah satu metode yang paling efisien untuk sistem pelepasan obat terkontrol adalah enkapsulasi obat dalam matriks polimer. Metode ini diyakini dapat memperlambat proses difusi, dimana obat dilepaskan dengan cara yang terkontrol pada variasi kepadatan ikatan silang jaringan polimer, yang selanjutnya mengontrol porositas hidrogel (Kim & Cha, 2018).

Hidrogel merupakan material polimer dengan *crosslinker* dan struktur jaringan tiga dimensi dimana menjadi hal yang patut untuk dikembangkan dalam aplikasi spesifik seperti *tissue engineering* (El-Husseiny *et al.*, 2022), adsorben untuk aplikasi lingkungan (Yu *et al.* 2021), *wound dressing*, *controlled drug delivery* (Kalaithong *et al.*, 2021), dan kemasan makanan (Huang & Wang, 2022). Seiring dengan perkembangan material biomedis yang semakin meningkat, para peneliti fokus pada pengembangan dan modifikasi struktur, sifat, dan fungsi terhadap hidrogel berbasis biopolimer (Shi *et al.*, 2014). Saat ini, komposit biohidrogel telah banyak dikembangkan sehingga dapat disintesis dari polisakarida atau polimer sintesis (Ding

et al., 2021). Biopolimer yang umum digunakan sebagai basis hidrogel diantaranya selulosa (Hu *et al.*, 2021), kitosan (Zhang *et al.*, 2021), pati (Wei *et al.*, 2021), dan pullulan (Sonmez & Celikkol, 2021). Sementara itu, sintetik polimer yang umum digunakan diantaranya *poly(vinyl alcohol)* (PVA) (Kamoun *et al.*, 2021), *poly(ethylene glycol)* (PEG), dan *poly(vinyl pyrrolidone)* (PVP) (Ghaeds *et al.*, 2022). Kitosan sebagai biopolimer potensial digunakan sebagai material hidrogel untuk aplikasi biomedis dan *drug delivery system* (Pellá *et al.*, 2018).

Kitosan dapat menjadi biomaterial alternatif ditinjau dari karakteristik fisikokimia, stabilitas kimia, reaktifitas yang tinggi, agen pengkhelet logam berat, dan selektifitas yang tinggi terhadap polutan. Kitosan merupakan polimer alami yang bersifat *biocompatible*, *biodegradable*, hidrofilik, dan tidak beracun (Samoila *et al.*, 2020). Penggabungan kitosan dengan polimer hidrofilik adalah salah satu strategi untuk mengembangkan sifat fungsional dari hidrogel. Poli (vinil priolidon) (PVP) merupakan salah satu contoh kopolimer sintetik yang umum digunakan dalam farmasi dan industri biomedis dalam aplikasinya sebagai *drug delivery* dan *wound dressing*, karena sifatnya yang tidak beracun serta bersifat biokompatibel (Contardi *et al.*, 2021). Pembentukan ikatan hidrogen antara cincin pirolidon dari PVP dengan gugus hidroksil dan amina dalam kitosan dapat memodifikasi sifat hidrogel, dimana interaksi tersebut akan meningkatkan sifat termal dan mekanik dari hidrogel yang dihasilkan (Sizílio *et al.*, 2018).

Terdapat dua jenis metode sintesis hidrogel berbasis kitosan, yaitu: hidrogel kimia dan fisik. Metode fisik telah dilaporkan sebelumnya oleh beberapa penelitian (Moradi *et al.*, 2020; Khorasani *et al.*, 2018; Shamloo *et al.*, 2021; Ipate, 2021), namun metode tersebut diketahui memiliki kelemahan seperti disabilitas mekanik yang lemah serta *fast release* untuk obat yang terenkapsulasi di dalam matriks hidrogel (Ding *et al.*, 2021; Soares *et al.*, 2016). Dari hasil kajian tersebut, metode sintesis kimia dipilih karena merupakan metode yang mudah dan praktis untuk penyiapan hidrogel komposit. Selain itu, metode kimia banyak dipilih karena

memiliki beberapa keuntungan diantaranya memiliki sensitifitas terhadap degradasi dan sifat mekanik yang lebih baik (Soares *et al.*, 2016)

Dalam metode sintesis kimia terjadi pembentukan ikatan kovalen untuk memperoleh struktur jaringan tiga dimensi melalui ikatan silang kimia oleh agen pengikat silang (*crosslinker*) seperti formaldehida, glutaraldehida, dan genipin (Wang *et al.*, 2021). Glutaraldehid dipilih menjadi agen *crosslinker* karena memiliki beberapa keunggulan, diantaranya harga yang murah, derajat *crosslinking* yang dihasilkan tinggi, serta dapat menjadi agen *crosslinker* pada banyak jenis polimer (Oryan *et al.*, 2018). Permasalahan yang ditemui dalam sistem pelepasan obat secara umum yaitu ketika obat tidak dapat dilepaskan dalam jumlah yang signifikan untuk diserap tubuh. Maka dari itu, perlu suatu sistem yang dapat mempertahankan jumlah obat untuk selalu menghasilkan efek *therapeutic* serta menjaga agar tetap dalam rentang dosis yang ditentukan (Lima-Tenório *et al.*, 2015; Qu *et al.*, 2017).

Banyak penelitian mengkaji tentang hidrogel berbasis kitosan sebagai agen *drug delivery*. Studi sebelumnya melaporkan bahwa hidrogel komposit berbasis kitosan/poli(vinilpirolidon)/ aminopropyl etriethoxy silane (APTES) digunakan sebagai pengantar obat penyakit infeksi dengan Cefixime trihidrat sebagai model obat (Ata *et al.*, 2020), hidrogel komposit berbasis kitosan/poli(vinilalkohol)/ZnO yang digunakan sebagai pengantar obat antikoagulan dengan Heparine sebagai model obat (Khorasani *et al.*, 2018), serta hidrogel komposit kitosan/poli(vinilpirolidon)/Alginat yang digunakan sebagai pengantar obat antiinflamasi non-steroid dengan Ibuprofen sebagai model obat telah dilakukan (Afriani & Tri, 2020). Namun, diketahui kelemahan penggunaan hidrogel dalam aplikasinya sebagai *wound dressing* diantaranya semi-transparan, semi-permeabel terhadap gas dan uap air, rentan terserang oleh bakteri (memiliki aktivitas antibakteri yang buruk), serta memiliki stabilitas mekanik yang buruk (Kamoun *et al.*, 2015)

Berdasarkan berbagai permasalahan di atas, maka penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk memberikan solusi atas permasalahan tersebut, dimana hidrogel merupakan suatu material yang memiliki kemampuan sebagai matriks yang dapat

mengendalikan proses *drug release* dengan dosis dan waktu yang dapat dikendalikan serta memiliki aktivitas antibakteri yang baik. Telah banyak penelitian yang mengembangkan jenis *inflammation targeted hydrogels (ITHs)* dengan berbagai jenis aspek, diantaranya jenis *crosslinker*, jenis polimer, teknis sintesis, serta perbedaan sifat yang dipelajari. Namun, kombinasi antara poli(vinilpirolidon) (PVP) dengan kitosan (CS) yang digabungkan menggunakan glutaraldehid sebagai sistem *controlled drug delivery* dimana natrium diklofenak (DS) sebagai model obatnya belum pernah dilakukan atau dilaporkan. DS dipilih karena merupakan salah satu jenis model obat untuk aplikasi anti-inflamasi serta termasuk ke dalam jenis obat yang mudah diserap (Atzeni *et al.*, 2018; Abou-Okeil *et al.*, 2019; Kucukturkmen *et al.*, 2017)

Berdasarkan kajian di atas, maka penelitian ini akan melakukan sintesis hidrogel dengan metode kimia yang melibatkan CS dan PVP sebagai basis polimer dengan agen *crosslinker* berupa glutaraldehid (GA) untuk menguji pelepasan obat anti-inflamasi (DS). Hidrogel yang telah disintesis dilanjutkan dengan proses karakterisasi menggunakan beberapa instrumentasi seperti FTIR, SEM-EDX, XRD, dan TG/DTA. Selain itu dilakukan analisis pada hidrogel dengan analisis swelling, hidrofilitas (*water contact angle*), dan porositas. Uji performa pun dilakukan melalui pengujian aktivitas antibakteri, serta uji *drug release* secara *in vitro* pada variasi pH media.

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan permasalahan dalam latar belakang penelitian, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana kondisi optimum sintesis komposit hidrogel CS/PVP/GA/DS dengan metode kimia?
2. Bagaimana karakteristik morfologi dan fisiko-kimia komposit hidrogel CS/PVP/GA/DS hasil sintesis?
3. Bagaimana aktivitas *drug release* dan aktivitas antibakteri komposit hidrogel CS/PVP/GA/DS?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang diajukan, tujuan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Kondisi optimum sintesis komposit hidrogel CS/PVP/GA/DS dengan metode kimia
2. Karakteristik morfologi dan fisiko-kimia komposit hidrogel CS/PVP/GA/DS
3. Aktivitas *drug release* dan aktivitas antibakteri komposit hidrogel CS/PVP/GA/DS

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi pada pengembangan material *drug delivery* untuk aplikasi biomedis khususnya dalam sistem penghantaran obat antiinflamasi. Secara khusus, temuan dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan metode sintesis hidrogel komposit CS/PVP/GA/DS yang ekonomis, sederhana dan mudah, namun disisi lain memiliki karakteristik serta performa dalam aktivitas *drug release* dan aktivitas antibakteri.

1.5 Struktur Organisasi Tesis

Struktur tesis organisasi ini terdiri dari: bab I pendahuluan, bab II kajian pustaka, bab III metode penelitian, bab IV hasil dan pembahasan, serta bab V simpulan dan rekomendasi. Bab I membahas mengenai latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan struktur organisasi tesis. Bab II berisi tentang kajian pustaka meliputi obat antiinflamasi, hidrogel, hidrogel sebagai agen *drug delivery*, metode sintesis hidrogel, ikat silang, *swelling behavior*, kitosan, PVP, glutaraldehid, karakterisasi hidrogel, uji performa hidrogel, kajian dengan penelitian-penelitian sebelumnya, serta kerangka berpikir. Bab III berisi tentang metode, alat, bahan, dan cara kerja penelitian. Bab IV berisi mengenai temuan dan pembahasan. Bab V berisi mengenai simpulan dan rekomendasi dari penelitian. Pada tesis ini juga berisi lampiran yang menyertakan data-data serta gambar yang tidak ditampilkan pada bab sebelumnya.