

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Luka

2.1.1 Fase Penyembuhan Luka

Proses dalam penyembuhan luka terdiri dari 4 tahapan. Proses penyembuhan luka ini bertujuan untuk mengembalikan integritas jaringan yang rusak. Adapun fase dalam penyembuhan luka :

1. Fase inflamasi: tahap inflamasi dimulai pada saat luka itu terjadi. Pada fase ini akan mengalami pendarahan, penyempitan pembuluh darah dan pelepasan berbagai zat kimia ke dalam luka yang akan memulai proses penyembuhan. Terdapat sel-sel khusus yang membersihkan luka selama beberapa hari.
2. Fase proliferasi: pembentukan matriks dari sel untuk membentuk sel kulit baru dan pembuluh darah. Pembuluh darah yang baru ini akan membantu pertumbuhan sel-sel baru melalui suplai oksigen dan nutrisi. Selain itu, juga berperan dalam produksi protein (terutama kolagen).
3. Fase *remodeling*: fase ini dimulai setelah dua sampai tiga minggu. Jaringan yang terbentuk lebih kuat seiring meningkatnya produksi kolagen. Luka mulai kehilangan warna merah mudanya. Kurang lebih selama enam bulan, dapat mengembalikan 70 persen dari kekuatan kulit yang terluka.
4. Epitelisasi: proses terbentuknya kulit baru atau sel epitel untuk melindungi kulit (Delancey, 2010).

Pada awalnya para ahli medis berpendapat bahwa penyembuhan luka akan sangat baik apabila luka dibiarkan tetap kering. Para ahli medis

beranggapan bahwa infeksi bakteri dapat dicegah apabila seluruh cairan yang keluar dari luka terserap oleh pembalutnya. Akibatnya sebagian besar luka dibalut oleh bahan kapas pada posisi kering. Namun, pada awal tahun 60-an, diketahui konsep *wound healing*, dimana penyembuhan luka akan dipercepat apabila kondisi pada area luka tetap berada pada keadaan lembap. Tujuan dari pembalutan luka adalah mengatur uap air dan gas yang keluar dari luka, agar daerah sekitar luka menjadi lembap sehingga proses penyembuhan dapat lebih cepat (Mutia, 2009).

Pada perawatan luka, terdapat empat prinsip dasar yaitu mengangkat jaringan mati dan membersihkannya, memberikan kondisi lingkungan yang lembab, mencegah cedera lebih lanjut serta memberikan suplai nutrisi untuk membantu penyembuhan luka (Delancey, 2010). Sediaan yang cukup banyak digunakan untuk penyembuhan luka adalah hidrogel. Sediaan hidrogel cocok untuk penyembuhan luka dikarenakan dapat menyerap eksudat luka, perlindungan terhadap infeksi, memberikan kondisi yang lembap pada luka serta tidak sakit saat diaplikasikan (Hartmann, 2007).

Pada Gambar 2.1 menunjukkan pasien dengan luka bakar berusia lima hari. Diagnosisnya luka bakar derajat 2, kakinya melepuh dan merusak bagian epidermis dan sebagian dari dermis. Pasien merasakan sangat kesakitan. Setelah dilakukan pembersihan luka, pasien diberikan sediaan hidrogel yang diganti setiap 6 hari. Lalu, luka pada kaki pasien mengalami perbaikan setelah 30 hari, tanpa pembentukan bekas luka yang terlihat.



Gambar 2.1 Pasien dengan luka pada kaki yang diterapi dengan Hidrogel (Hartmann, 2007)

Keterangan Gambar :

Gambar 2.1 a Luka selama 5 hari,

Gambar 2.1 b. Luka yang diterapi dengan hidrogel dan

Gambar 2.1 c. Hasil luka pasien setelah diterapi selama 30 hari.

2.1.2 Pembalut Luka

Pembalut luka dapat diklasifikasikan dalam beberapa kategori. Pembalut luka jika digolongkan menurut fungsinya dalam luka, dapat berfungsi sebagai debridement, antibakteri dan penyerap. Jika berdasarkan jenis bahan yang digunakan untuk produksi pembalut luka yaitu hidrokoloid, alginat dan kolagen. Jika digolongkan dari bentuk fisiknya terdiri dari salep, film, busa dan gel. Selain itu, ada juga penggolongan pembalut luka primer dan sekunder. Pembalut primer yaitu yang melakukan kontak langsung dengan permukaan luka sedangkan pembalut sekunder yang melapisi pembalut primer. Kriteria klasifikasi lainnya yaitu pembalut tradisional dan modern. Pembalut luka tradisional terdiri dari kapas, perban alami atau sintetis. Sedangkan perbalut modern terdiri dari hidrogel, hidrokoloid dan alginat (Boateng, 2007).

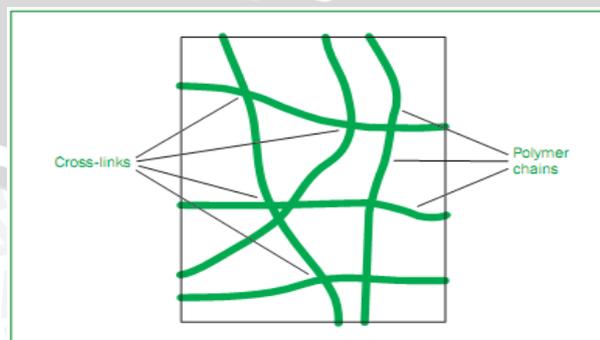
Kulit merupakan pelindung terhadap lingkungan eksternal. Penyembuhan luka melibatkan respon yang mengintegrasikan jenis sel yang berbeda dan faktor

pertumbuhan untuk mencapai pemulihan yang cepat. Fungsi dari pembalut meliputi perlindungan dari lingkungan eksternal, membantu penyembuhan luka, mempertahankan kelembaban. Pembalut yang ideal dapat memastikan bahwa luka tetap lembab, tetapi tidak menyebabkan terjadinya maserasi (kulit yang terlalu lama terendam dalam air hingga melunak dan keriput) pada kulit. Selain itu, bebas dari infeksi dan biokompatibel (Singh, 2012).

2.2 Hidrogel

2.2.1 Pengertian Hidrogel

Hidrogel merupakan jaringan rantai polimer tiga dimensi dengan ikatan silang dan memiliki kapasitas mengembang (*swelling*) dengan menyerap air atau cairan biologis dan tidak larut serta tetap mempertahankan struktur tiga dimensinya. Interaksi antar rantai polimer bisa membentuk ikatan kovalen atau pun non kovalen dan dimediasi oleh molekul yang ikat silang dengan rantai yang berdekatan. Berikut ini representasi diagram dari interaksi kovalen pada hidrogel yang ditunjukkan pada Gambar 2.2 berikut.



Gambar 2.2 Diagram representasi dari interaksi polimer-polimer pada hidrogel (Jones, 2008)

Hidrogel menunjukkan sifat fisikokimia yang unik, seperti mempunyai kemampuan untuk menyerap massa cairan (100 kali massa asli) dengan tetap mempertahankan struktur tiga dimensinya. Karena kemampuan ini hidrogel secara klinis sering digunakan sebagai pembalut luka. Selain itu, hidrogel juga menunjukkan sifat mekanik yang kuat, yang tahan terhadap tekanan sampai dengan 1 kPa. Hidrogel menunjukkan fleksibilitas yang sangat baik (Jones, 2008).

Hidrogel dapat tersusun atas homopolimer atau kopolimer disertai dengan keberadaan ikatan silang baik secara fisik maupun kimia. Homopolimer adalah polimer yang terdiri dari monomer-monomer sejenis, sedangkan kopolimer adalah polimer yang terbentuk lebih dari satu jenis monomer, setidaknya tersusun dari dua jenis monomer (Wijayanti, 2012).

Gel yang dibuat secara fisik mempunyai rantai-rantai polimer yang dihubungkan melalui ikatan non kovalen seperti gaya elektrostatis, ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Gel ini sifatnya tidak permanen dan dapat berubah menjadi larutan polimer kembali jika dipanaskan. Pada suatu penelitian disebutkan bahwa suhu berpengaruh terhadap hidrogel, dimana disebutkan pada suhu diatas 60°C , ikatan antar molekul pecah yang menyebabkan hidrogel mengecil dan mengalami penurunan nilai *swelling* (Trimulyadi, 2007). Lain halnya dengan gel yang bersifat kimia. Gel ini bersifat permanen, antara rantainya dihubungkan dengan ikatan kovalen. Gel kimia dapat dibuat dengan cara mengikat silang polimer larut air atau dengan mengubah polimer hidrofobik menjadi polimer hidrofilik yang kemudian diikat silang membentuk jaringan. Pada gel kimia daerah pengikatan tidak tersebar merata sehingga terdapat daerah yang memiliki densitas ikat silang tinggi dan densitas ikat silang rendah di

beberapa bagian tertentu. Hal ini mungkin karena adanya agregasi hidrofobik dari agen pengikat silang (Wijayanti, 2012).

Hidrogel dapat digunakan untuk luka kering atau luka dengan eksudat ringan. Hidrogel sesuai jika digunakan untuk formula dalam penyembuhan luka karena dapat meningkatkan penyembuhan luka, tidak bereaksi secara biologi, tidak mengiritasi, memberikan sensasi dingin pada permukaan luka. Hidrogel dapat digunakan dalam bentuk amorf dan lembaran atau film. Hidrogel dalam bentuk lembaran dapat menyerap dan mempertahankan volume air cukup besar setelah kontak dengan luka. Penggunaan gel pada luka biasanya membutuhkan pembalut sekunder seperti kain kasa dan perlu sering diganti. Namun, bentuk lembaran seperti pada Gambar 2.3 tidak diperlukan pembalut sekunder dan juga dapat mengontrol transmisi uap air melalui pembalut. Selain itu, bentuk lembaran dapat dipotong sesuai dengan area luka karena sifatnya fleksibel (Boateng, 2007).



Gambar 2.3 Contoh Sediaan Hidrogel (Boateng, 2007)

Hidrogel secara luas diklasifikasikan ke dalam dua kategori :

1. Permanen / *chemical gel*

Dikatakan permanen atau *chemical gel* ketika terjadi ikatan silang kovalen (menggantikan ikatan hidrogen dengan ikatan kovalen yang

kuat dan stabil). Dimana hidrogel yang permanen ini akan mencapai keadaan *swelling* atau mengembang pada keadaan setimbang tergantung pada interaksi polimer dengan air.

2. Reversibel /*physical gel*

Dikatakan reversibel ketika terjadi ikatan molekul dengan atau tanpa kekuatan sekunder seperti ion, ikatan hidrogen atau interaksi hidrofobik (Gulrez, 2011).

Sifat hidrofilik dari hidrogel dipengaruhi oleh adanya gugus hidroksil, gugus karboksil, gugus amida, sedangkan sifat ketidak-larutan dalam air dipengaruhi oleh struktur tiga dimensi dari hidrogel. Walaupun hidrogel mampu menyerap air hingga 99%, hidrogel tetap berada pada fase padat karena hidrogel mempunyai kekuatan mekanik yang kuat dan mampu mempertahankan struktur tiga dimensinya. Hidrogel dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok berdasarkan :

- a. Muatan : netral atau ionik
- b. Struktur fisik jaringan : semikristalin , struktur ikatan hidrogen
- c. Metode preparasi : jaringan homopolimer atau kopolimer
- d. Ikatan silang : fisika atau kimia (Wijayanti, 2012).

Hidrogel telah menunjukkan fleksibilitas yang besar dan kinerja yang sangat baik bila digunakan dalam aplikasi biomaterial karena biokompatibel dengan tubuh manusia. Pembalut luka hidrogel memberikan beberapa keuntungan diantaranya bahan yang lembut dan mengandung sejumlah besar air. Hidrogel juga memiliki kemampuan untuk menyerap sejumlah besar cairan serta dapat menjaga struktur tiga dimensinya. Kelebihan hidrogel dibandingkan dengan pembalut luka lainnya adalah sifat mekanik yang baik, permeabilitas

oksigen, penyerapan cairan, hidrasi area luka. Hidrogel secara permanen tetap lembab dan dapat diambil dengan mudah setelah digunakan tanpa rasa sakit dan resiko iritasi luka (Singh, 2012).

2.2.2 Metode Pembuatan Hidrogel

Reaksi pembentukan polimer dinamakan polimerisasi. Untuk mengubah keadaan polimer sehingga tak dapat larut dalam air, rantai-rantai harus membentuk ikatan silang. Akan tetapi, kemampuan polimer untuk mengembang (*swelling*) turun selagi derajat ikatan silang meningkat. Untuk itu, yang diharapkan bahwa setiap rantai sepanjang mungkin dan tersambung-silang hanya di beberapa tempat.

Terbentuknya hidrogel terjadi pada saat interaksi antara polimer-polimer dengan jumlah yang telah memadai atau disebut *junction zones*. Mekanisme pembentukan gel ini dipengaruhi oleh faktor fisikokimia dan lingkungan, seperti yang akan diuraikan di bawah ini :

1. Konsentrasi polimer hidrofilik

Pada konsentrasi rendah, larutan polimer hidrofilik menunjukkan aliran newton karena terbatasnya jumlah polimer-polimer yang berinteraksi. Apabila konsentrasi polimer meningkat, jumlah interaksi polimer-polimer meningkat maka sifat alirannya menjadi non-newton (disebut titik gel).

2. Berat molekul dari polimer

Apabila berat molekul polimer hidrofilik meningkat (diartikan sebagai konsentrasi polimer) maka akan menyebabkan viskositas sediaan meningkat.

3. Sifat pelarut

Pelarut yang baik akan membuat rantai polimer lebih luas. Sebaliknya, pelarut yang jelek membuat rantai polimer berada dalam keadaan yang tidak luas (melingkar). Viskositas larutan polimer tergantung pada perluasan rantai polimer. Oleh karena itu, konsentrasi polimer yang menghasilkan pembentukan gel dan sifat fisikokimia gel tergantung pada pelarut saat polimer hidrofilik dilarutkan.

4. pH pelarut

pH pelarut secara langsung mempengaruhi ionisasi dari polimer, dimana nantinya juga akan mempengaruhi konformasi (perluasan) dari rantai polimer. Pada keadaan tidak terionisasi, polimer dalam keadaan melingkar (tidak luas) dan gelasi tidak akan terjadi. Sifat reologi yang baik yaitu pada polimer ion, di mana ekspansi maksimum dari rantai polimer terjadi.

5. Kekuatan ionik fase pelarut

Reologi dari polimer ion dan non-ion dipengaruhi oleh kekuatan ionik dari pelarut. Pada konsentrasi elektrolit tinggi (kekuatan ion yang besar), polimer non-ionik dapat terjadi "*salting out*" dari larutan karena *desolvation* dari rantai polimer. Sebaliknya, jika konsentrasi pada elektrolit lebih rendah, akan mengurangi kapasitas polimer untuk berinteraksi dengan pelarut.

6. Suhu

Suhu berpengaruh pada terbentuknya polimerisasi. Polimer hidrofilik tertentu dapat mengalami transisi termal yang menyebabkan peningkatan sifat reologi. Sebagai contoh adalah larutan hidroksipropilselulosa yang

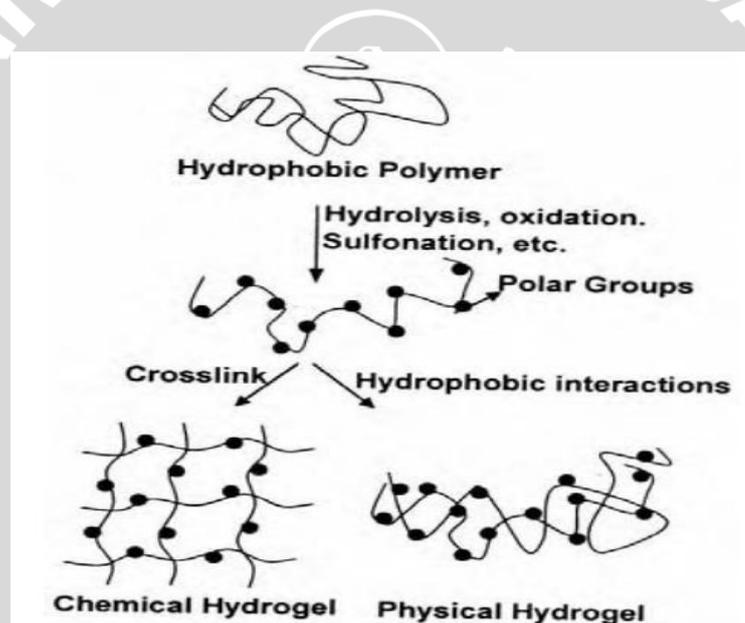
dapat mengalami gelasi pada temperatur tinggi (sekitar 50-60°C). Contoh lain seperti poli(oksietilena)-poli (oksipropilena) yang mengalami transisi termal pada kisaran suhu (37°C). Pada suhu di bawah suhu transisi, larutan polimer ini adalah newton dan memiliki viskositas rendah. Sebaliknya, diatas suhu transisi larutan polimer akan diubah menjadi gel yang elastis diucapkan dan viskositas yang baik.

7. Ionic gelasi

Polimer hidrofilik tertentu dapat menjalani gelasi dengan adanya ion logam anorganik. Contohnya seperti pembentukan gel dari polyhydroxypolymers, misalnya polivinil alkohol dapat terjadi dengan adanya anion yang cocok, misalnya borat, permanganat. Gel ini dibentuk oleh mekanisme kekuatan mekanik yang sangat baik, karena anion dengan borat dimediasi oleh *cross-link* (Jones, 2008).

Hidrogel adalah jaringan polimer. Hal ini berarti harus ada ikatan silang untuk menghindari pelepasan rantai polimer hidrofilik dalam larutan air. Diperlukan pertimbangan dalam pemilihan metode pembuatan hidrogel, terdapat metode silang secara fisika dan kimia yang digunakan saat ini untuk membuat hidrogel yang biokompatibel. Gel kimia silang memiliki ikatan ionik atau kovalen antara rantai polimer. Meskipun pembuatan kimia menyebabkan sifat gel lebih mekanis, beberapa zat pengikat silang yang digunakan dapat menjadi racun dan memberikan reaksi yang tidak diinginkan, sehingga menjadikan hidrogel yang tidak cocok untuk penggunaan biologis. Efek samping ini dapat dihilangkan dengan menggunakan gel silang secara fisik. Dalam pembuatan gel silang secara fisik, terputusnya ikatan dapat dicegah dengan interaksi fisik antara rantai

polimer yang berbeda. Pada Gambar 2.4 dapat dilihat pembentukan ikat silang secara fisik maupun kimia. Gel fisik adalah jaringan tiga dimensi dimana ikatan rantai polimernya memiliki interaksi non kovalen. Cara untuk membentuk ikat silang secara fisik yaitu dengan interaksi hidrofobik, dimana dengan adanya interaksi hidrofobik ini akan memberikan kekuatan hubungan antara molekul-molekul hidrofobik. Pada ikat silang secara kimia tidak adanya interaksi hidrofobik tetapi dibutuhkan agen pengikat silang yang mungkin dapat bereaksi dengan zat-zat lain (Datta, 2007).



Gambar 2.4 Pembentukan Hidrogel secara Fisika dan Kimia (Datta, 2007)

2.2.2.1 Metode Kimia

Pembuatan hidrogel silang secara kimia seperti dinyatakan sebelumnya, hidrogel silang kimia secara mekanik cukup stabil karena terdiri dari ikatan ion dan kovalen. Namun, penambahan zat pengikat silang menyebabkan efek samping yang toksik, dimana pada penggunaan dalam

tubuh menjadi sangat berbahaya. Berbagai metode untuk silang kimia adalah sebagai berikut :

1. Ikatan silang polimer

Dalam metode ini gel dibentuk melalui polimerisasi radikal dengan berat molekul monomer yang rendah, atau homopolimer bercabang, atau kopolimer dengan adanya zat pengikat silang.

2. Kopolimerisasi

Pada metode ini dibutuhkan inisiator yang digunakan dalam reaksi radikal dan anionik. Berbagai inisiator yang digunakan, seperti Azobisisobutyronitrile (AIBN), Pelarut benzoil peroksida dapat ditambahkan selama reaksi.

3. Radiasi Energi Tinggi

Radiasi energi tinggi, seperti gamma dan radiasi sinar elektron dapat digunakan untuk polimerisasi senyawa tak jenuh. Air larut dalam polimer diderivatisasi dengan kelompok vinil dapat dikonversi menjadi hidrogel menggunakan radiasi energi tinggi. Karakteristik *swelling* dan permeabilitas gel tergantung pada tingkat polimerisasi, fungsi dari polimer dan dosis radiasi. Keuntungan menggunakan proses ini untuk pembentukan gel adalah bisa dilakukan dalam air dalam kondisi ringan tanpa penggunaan zat pengikat silang. Namun, ada beberapa kelemahan dalam menggunakan metode ini yaitu bahan bioaktif harus dimasukkan setelah pembentukan gel, karena iradiasi dapat merusak agen. Dalam beberapa kasus pada gel seperti PEG dan PVA, sambung silang terdiri dari obligasi ikatan C-C, yang tidak biodegradabel.

4. Menggunakan Enzim

Metode ini menggunakan enzim untuk mensintesis polimer hidrogel. Contohnya pada tetrahidroksi PEG difungsikan dengan penambahan kelompok glutaminil dan jaringan yang dibentuk oleh penambahan transglutaminase ke dalam larutan PEG dan poli (lisin-co-fenilalanin). Reaksi dikatalisis enzim antara γ -carboxamide kelompok PEG dan ϵ -amina kelompok lisin untuk mendapatkan hubungan amida dengan polimer. Sifat gel dapat disesuaikan dengan mengubah rasio PEG dan lisin.

2.2.2.2 Metode Fisik

Pembuatan hidrogel silang kimia menyiratkan penggunaan zat pengikat silang, yang sering beracun. Ini mensyaratkan bahwa zat pengikat silang sebaiknya tidak digunakan pada hidrogel karena dapat mempengaruhi integritas gel. Untuk alasan ini, pembuatan gel silang secara fisik sekarang ini lebih menonjol. Beberapa metode yang dapat digunakan dalam pembuatan gel silang secara fisik. Di bawah ini disebutkan beberapa metode yang paling banyak digunakan :

1. Interaksi ionik

Pembentukan silang ini dapat dilakukan pada suhu dan pH normal. Selain itu, dapat digunakan pada hidrogel berbasis chitosan, serta hidrogel berbasis dekstran yang berikatan silang dengan ion kalium juga gel lain yang disintesis dengan interaksi ionik. Selain polimer anionik yang sambung silang dengan ion logam, hidrogel juga dapat diperoleh dengan kompleksasi polyanions dan polycations.

2. Ikatan Hidrogen

Contohnya pada poli (asam akrilat) dan poli (asam metakrilat) membentuk kompleks dengan polietilen glikol melalui ikatan hidrogen antara oksigen dari polietilen glikol dan asam karboksilat kelompok poli (asam (met)akrilat). Ikatan hidrogen hanya terbentuk ketika gugus asam karboksilat diprotonasi. Hal ini menunjukkan bahwa *swelling* pada gel tergantung pada pH. Akhir-akhir ini juga telah dikembangkan sistem hidrogel dengan menggunakan prinsip hibridisasi DNA melalui ikatan hidrogen.

3. Interaksi Protein

Biasanya digunakan pada rekayasa genetik. Keuntungannya adalah pada urutan peptida. Hidrogel ini juga dapat digunakan untuk pengiriman obat dengan pelepasan obat dipengaruhi oleh konsentrasi, komponen polimer, dan suhu. Ikatan silang pada interaksi antigen-antibodi juga telah dilakukan.

4. Kristalisasi

Pada metode kristalisasi ini terdiri dari proses *freezing* dan *thawing* yang menghasilkan gel yang sangat elastis yang kuat. Pembentukan gel ini menghasilkan pembentukan kristal yang digunakan sebagai ikatan silang secara fisik dalam jaringan. Sifat gel dapat dimodifikasi dengan memvariasikan konsentrasi polimer, suhu, dan siklus pembekuan dan pencairan. Gel ini telah terbukti berguna untuk pelepasan obat (Datta, 2007).

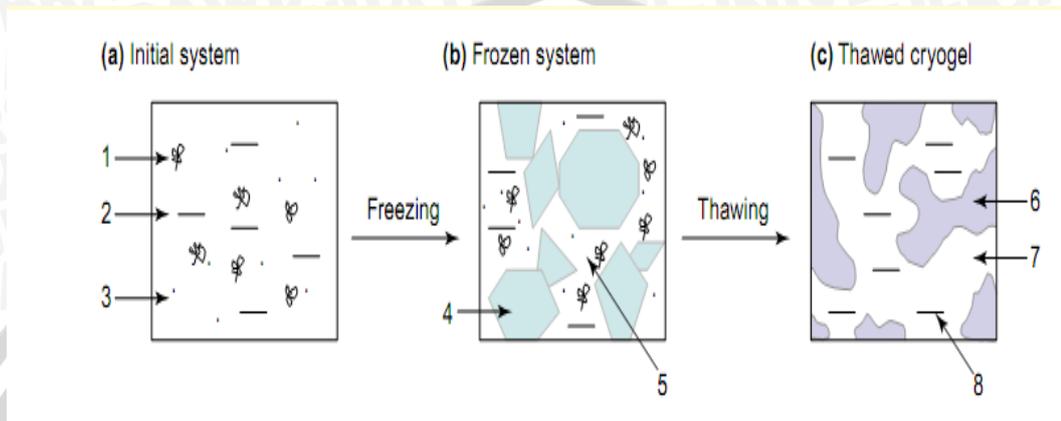
2.2.2.2.1 Metode *Freezing and Thawing Cycle*

Metode *freezing and thawing cycle* atau siklus pembekuan-pencairan merupakan metode pembuatan hidrogel secara fisik. Hidrogel yang dibuat secara fisik ini mempunyai rantai polimer yang dihubungkan melalui ikatan non kovalen dan mempunyai sifat yang tidak permanen. Penggunaan metode ini dapat meminimalkan masalah yang berhubungan dengan ikatan silang secara kimia. Metode pembekuan dan pencairan ditandai dengan tidak adanya bahan kimia sebagai agen *cross linker*, dimana adanya agen *cross linker* ini dapat bermasalah pada biokompatibilitasnya. Selain itu, pada penggunaan radiasi gamma dapat merusak substrat biologis. Umumnya, perlakuan secara fisik pada molekul enzim dalam membran polimer merupakan salah satu metode yang memiliki keuntungan karena cepat, sederhana dan aktivitas polimer tetap tinggi (Aziz, 2007).

Pada proses pembekuan dan pencairan, kristal akan terbentuk pada saat pembekuan. Rantai ikatan silang secara fisik dihubungkan oleh ikatan yang semi-permanen, molekul atau kristal. Pembentukan kristal berfungsi sebagai ikatan silang secara fisik untuk membuat bahan tidak larut dalam air (Aziz, 2007). Sebagai metode silang fisik, *freezing and thawing cycle* menghasilkan gel yang kuat ketika digunakan dalam beberapa siklus. Ketika suatu larutan yang mendapatkan beberapa siklus, maka cenderung membentuk kristal lebih banyak yang menentukan sifat dari hidrogel (Vrana, 2009).

Gambar 2.5 menunjukkan pembentukan polimerisasi dengan metode *freezing and thawing cycle*. Awalnya campuran reaksi yang mengandung agen pembentuk gel dibekukan pada suhu beberapa derajat celcius dan terjadi kristalisasi pelarut. Ketika kristal terbentuk, akan terbentuk pori atau rongga, pori

ini diisi dengan pelarut. Ketika pencairan sistem pori-pori saling berhubungan muncul di dalam gel. Begitulah yang terjadi pada metode *freezing and thawing cycle*, dan pada akhirnya micropori terbentuk di antara rantai polimer.

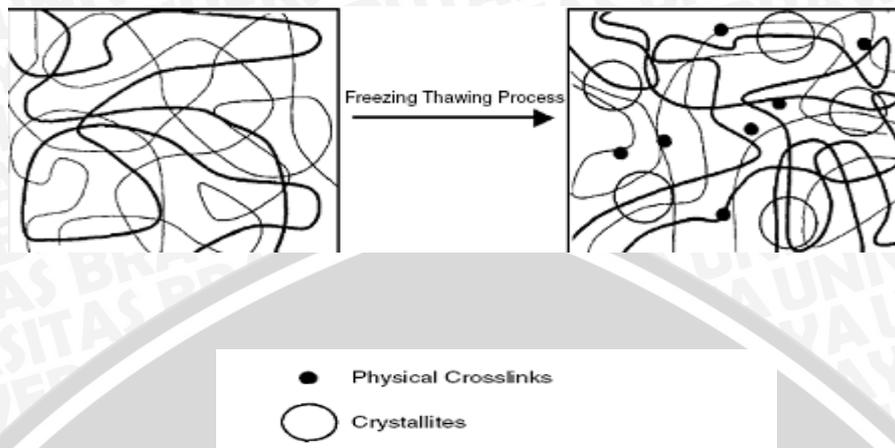


Gambar 2.5 Tahapan Metode *freezing and thawing cycles* (Lozinsky, 2003)

Keterangan Gambar :

1. makromolekul dalam larutan, 2. pelarut, 3. zat terlarut molekul rendah, 4. polikristal pelarut beku 5, pelarut dicairkan 6. kerangka polimer 7. pori makro dan 8. Pelarut.

Metode *freezing and thawing cycle* terbentuk dalam keadaan beku, dimana pelarut yang beku menyebabkan pemisahan fasa. Gelasi dapat terjadi pada proses pembekuan-pencairan, pembekuan, penyimpanan dalam keadaan beku atau selama pencairan. Tegangan permukaan antara pelarut yang dilarutkan dan fase gel menyebabkan pembentukan pori. Gelasi fisik terjadi melalui pembentukan struktur tiga dimensi ikatan non-kovalen, baik ikatan hidrogen atau pun interaksi hidrofobik tergantung pada sifat zat terlarut. Pembentukan hidrogel melalui belitan ikatan, ikatan hidrogen dan pembentukan kristalit. Adapun contoh pembentukan ikatan pada siklus pembekuan dan pencairan dapat dilihat pada Gambar 2.6 (Vrana, 2009).



Gambar 2.6 Contoh Metode Siklus Pembekuan dan Pencairan (Vrana,2009)

Lama waktu pembekuan tergantung dari banyaknya sampel yang dibuat. Kekristalan polimer ini dapat meningkat dengan menambahkan waktu pembekuan. Selama proses pencairan, kekristalan yang awalnya meningkat kemudian terjadi penurunan. Banyaknya siklus pembekuan dan pencairan ini memungkinkan menentukan derajat kekristalan sampel yang dibuat. Secara umum, hidrogel pada polimer PVA meningkat dengan penambahan siklus pembekuan dan pencairan (Sari, 2011).

Penelitian yang menggunakan polimer PVA dengan metode siklus pembekuan dan pencairan, hasil dari hidrogel sangat tergantung pada jenis polimer dan jumlah siklus pembekuan dan pencairan. Jadi, polimer dengan nilai berat molekul rendah dapat membentuk gel yang buruk atau tidak membentuk gel sama sekali. Sebaliknya, polimer dengan berat molekul yang lebih tinggi dapat meningkatkan pembentukan gel disertai dengan penambahan jumlah siklus pembekuan dan pencairan (Stasko, 2009).

Ikatan silang yang diharapkan dari hidrogel adalah ikatan silang dengan jumlah ikatan yang memadai. Ikatan silang yang terlalu sedikit akan membuat hidrogel rapuh atau tidak kuat, sedangkan jika ikatan silang dibentuk terlalu banyak maka pori hidrogel yang terjadi semakin rapat atau ukuran pori semakin kecil sehingga air yang diserap semakin sedikit (Rahman, 2002).

2.2.3 Karakterisasi Hidrogel

2.2.3.1 Fraksi Gel

Fraksi Gel merupakan pengukuran derajat ikat silang dari suatu hidrogel yang merupakan suatu ukuran apakah hidrogel benar-benar terbentuk, dimana ditandai dengan adanya jaringan-jaringan yang mengikat rantai polimer sehingga tidak mudah larut dalam cairan. Derajat terbentuknya ikatan silang ini erat kaitannya dengan kemampuan atau seberapa besar potensi hidrogel merespon keadaan atau kondisi tertentu yang diberikan lingkungannya, seperti misalnya dalam lingkungan air, apakah hidrogel cenderung mengembang atau larut (Wijayanti, 2012).

Pengukuran derajat ikatan silang dapat diukur dengan beberapa cara, salah satunya dengan dilakukan perendaman dengan pelarutnya, sehingga monomer yang tidak ikut bereaksi dan tidak terikat silang menjadi hidrogel larut kembali bersama pelarutnya (Wijayanti, 2012).

2.2.3.2 Rasio Swelling

Rasio *swelling* merupakan perbandingan berat hidrogel saat kering dibandingkan dengan berat hidrogel saat mengembang. Hasil dari rasio swelling ini mengindikasikan ukuran banyaknya air atau pelarut lain yang dapat masuk ke

dalam kerangka jaringan hidrogel Rasio *swelling* merupakan salah satu parameter utama dari absorben. Rasio *swelling* juga dapat diartikan sebagai banyaknya air yang diabsorpsi hidrogel setelah dilakukan perendaman didalam medium. Kemampuan hidrogel mengabsorpsi air ini tergantung kepada sifat elastis rantai polimer yang membentuk jaringan serta kompatibilitas polimer dengan molekul air (Wijayanti, 2012).

Hidrogel sebuah jaringan polimer tiga dimensi tidak akan benar-benar terlarut, tetapi dapat menyerap sejumlah besar pelarut yang sesuai. Teori kesetimbangan *swelling* merupakan studi teoritis dari suatu jaringan hidrogel yang dapat digunakan untuk menentukan struktur dan konfigurasi dari rantai serta menganalisis kinetika suatu hidrogel. Jika polimer mengembang (*swelling*) dalam mediumnya, ini menunjukkan bahwa hidrogel mampu mengabsorpsi medium cairnya tanpa larut di dalamnya (Virgian, 2012).

Apabila suatu polimer yang terikat silang dimasukkan ke dalam suatu pelarut, maka polimer ini akan mengembang (*swelling*) tanpa larut di dalamnya sehingga total volumenya bertambah. Sedangkan fraksi yang larut dari bahan polimer tersebut akan larut dan berdifusi keluar dari polimer yang mengembang (Virgian, 2012).

Kemampuan polimer untuk mengembang (*swelling*) turun selagi derajat sambung-silang meningkat. Apabila ikatan silang yang terbentuk terlalu banyak akan membuat pori hidrogel yang terjadi semakin rapat atau ukuran pori semakin kecil sehingga air yang diserap semakin sedikit, dengan kata lain *swelling* nya pun semakin kecil (Rahman, 2002).

2.2.3.3 Analisa Struktur Permukaan

Analisa struktur hidrogel merupakan evaluasi untuk melihat pori atau rongga menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Hasil SEM yang berpori menunjukkan mudahnya penembusan air kedalam jaringan polimer. *Scanning Electron Microscopy* (SEM) juga dapat digunakan untuk memberikan informasi tentang topografi permukaan sampel. Pembesaran di SEM dapat dikontrol selama rentang mulai dari 20-500.000 kali. Teknik ini penting dan banyak digunakan untuk mendapatkan karakteristik struktur jaringan dalam hidrogel (Gulrez, 2011). Pada hidrogel analisa SEM digunakan untuk mengetahui homogenitas material dalam hidrogel atau morfologi dari hidrogel (Anah, 2010).

Pada SEM, berkas elektron ditembakkan pada permukaan sampel, sedangkan *imaginya* diperoleh berdasarkan hasil deteksi elektron yang di hamburbalikkan atau berdasarkan elektron sekunder. Elektron sekunder berasal dari permukaan sampel dan memiliki energi yang rendah sekitar 5-50 Ev. Sedangkan elektron yang di hamburbalikkan berasal dari bagian sampel yang lebih dalam dan memberikan informasi tentang komposisi sampel karena elektron yang lebih berat menghamburbalikkan secara lebih kuat dan tampak lebih terang pada *image* yang dihasilkan. Analisa dengan elektron mikroskopi telah banyak digunakan, misalnya untuk mempelajari morfologi permukaan suatu material. SEM dapat menghasilkan karakteristik bentuk 3 dimensi yang berguna untuk memahami struktur permukaan dari suatu sampel. SEM juga banyak digunakan untuk mengidentifikasi fase berdasarkan analisis kimia kualitatif atau pun struktur kristal (Virgian, 2012).

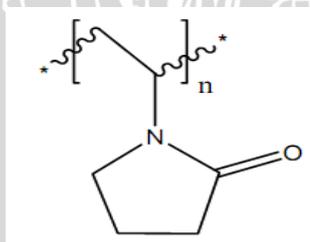
Sampel dalam pengukuran menggunakan SEM harus merupakan zat yang dapat menghantarkan arus listrik atau dilapisi dengan logam yang dapat

menghantarkan arus listrik. Dua alasan utama untuk melapisi sampel yang tidak dapat menghantarkan arus listrik adalah untuk mengurangi artifak yang disebabkan oleh beban elektrik dan muatan termal. Logam emas lebih disukai sebagai lapisan penghantar listrik karena emas merupakan logam lembam sehingga tidak turut bereaksi (Karfeny, 2011).

2.2.4 Polimer Hidrogel

2.2.4.1 Poly-N-vinylpyrrolidone

Poli (N-vinil pirolidon) (PVP) merupakan polimer sintetik yang disebut juga dengan Povidone, dan akronimnya PNVP atau PVP. PVP merupakan polimer yang non-toksik yang dapat sambung silang, sehingga bagus untuk pembuatan hidrogel. Aplikasi medis hidrogel PVP telah cukup banyak ditemukan. Hal ini karena PVP mempunyai kompatibilitas yang baik, sehingga banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat, pembalut luka dan rekayasa jaringan (Aziz, 2010). PVP juga merupakan polimer yang larut air dan pelarut polar lainnya. Pada Gambar 2.7 dapat dilihat struktur PVP (Datta, 2007).



Gambar 2.7 Struktur Poly-N-vinylpyrrolidone (Jacobs, 2012)

PVP memiliki struktur molekul khusus dan juga beberapa sifat khusus. Pertama, sifatnya yang larut dalam air dan juga dalam pelarut organik. Kedua,

memiliki imunogenisitas dan antigenisitas yang kecil, yang merupakan dasar dari aplikasi dalam bidang yang berkaitan dengan kesehatan manusia. Selain itu, PVP juga memiliki biokompatibilitas positif dan sifat hidrofilik, yang telah baik sebagai matriks jaringan yang efektif (Jiau, 2005).

Polimer yang paling banyak digunakan untuk aplikasi biomedis harus lulus uji sitotoksitas dan uji toksisitas in-vivo. Masalah toksisitas yang paling sering pada hidrogel biasanya karena monomer yang tidak bereaksi, oligomer dan inisiator yang lepas atau keluar selama aplikasi. Dengan demikian uji terhadap potensi toksisitas semua bahan yang digunakan untuk pembuatan gel merupakan bagian integral untuk menentukan dapat digunakan untuk aplikasi biologis atau tidak (Datta, 2007).

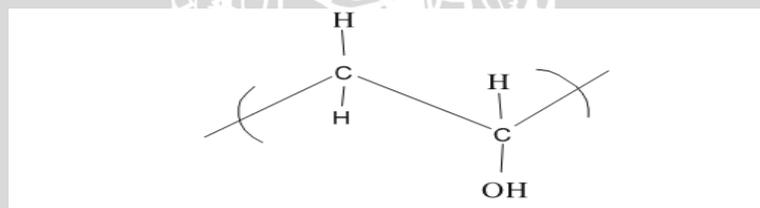
Pada suatu penelitian disebutkan bahwa penggunaan PVP sebagai polimer mempunyai sifat yang tidak toksik (Aziz, 2010). Selain itu, pada penelitian lain juga disebutkan bahwa sampel hidrogel PVP yang dilakukan uji analisis sitotoksitas menunjukkan biokompatibilitas yang baik. Hasil uji antibakteri pun juga menunjukkan biokompatibilitas lebih baik (Biazar, 2012).

2.2.4.2 Polivinil Alkohol

Polivinil alkohol (PVA) adalah polimer hidrofilik yang sering digunakan untuk aplikasi dalam bidang kedokteran karena biokompatibilitas yang sangat baik. PVA merupakan suatu resin yang dibuat dari penggabungan molekul-molekul polimerisasi yang diperoleh dari hidrolisis polimer vinil ester dengan menggunakan material awal polyvinyl asetat. Selain itu, PVA juga merupakan salah satu dari beberapa polimer sintetik yang biodegradabel. Alasan PVA sering digunakan dalam bidang kedokteran terutama sebagai pembalut luka adalah

karena tidak toksik, steril, transparan sehingga lebih memungkinkan dalam pengontrolan pada proses penyembuhan serta mampu menyerap air secara efisien (Stasko, 2009).

Pada suatu penelitian telah disebutkan bahwa penggunaan PVA dengan metode *freezing and thawing cycle* dapat membantu dalam pembentukan kristal yang memungkinkan untuk pembentukan struktur ikatan silang melalui kristal yang berfungsi sebagai ikatan silang fisik untuk membuat bahan tidak larut dalam air (Peppas, 2001). Selain itu juga disebutkan apabila PVA digunakan pada hidrogel dengan metode *freezing and thawing cycle* memberikan potensi besar untuk berbagai aplikasi. Sifat yang paling menonjol yaitu resiko toksisitas rendah dan meningkatkan kekuatan mekanik dari hidrogel. Namun, penggunaan bahan semikristal ini, masih bisa terjadi perubahan yang signifikan dalam struktur kristal selama proses *swelling* (Hassan, 1999). Pada Gambar 2.8 dapat dilihat struktur dari PVA.

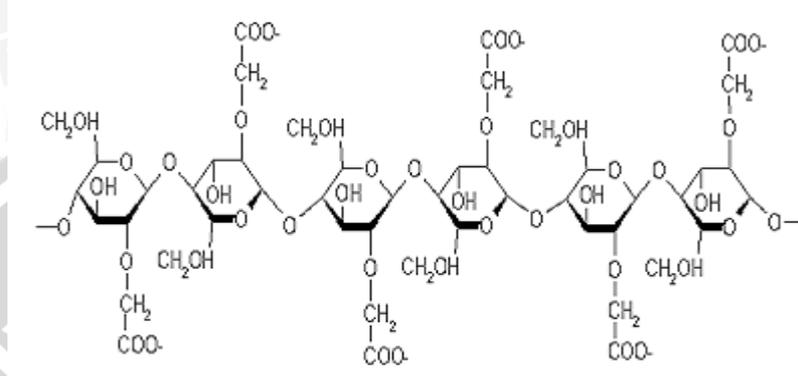


Gambar 2.8 Struktur Polivinil Alkohol (Rowe,2009)

2.2.4.3 Karboksimetil Selulosa

Karboksimetil selulosa (CMC) merupakan turunan dari selulosa yang dikarboksimetilasi. CMC dibuat dengan menggunakan bahan baku selulosa. Selain itu, CMC juga merupakan eter polimer linier dan berupa senyawa anion yang bersifat biodegradabel, tidak berbau, tidak berwarna, tidak beracun, butiran

atau bubuk yang larut dalam air, memiliki rentang pH sebesar 6,5-8,0 dan stabil pada rentang pH 2-10. Adapun struktur karboksimetil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.9.



Gambar 2.9 Struktur Karboksimetil Selulosa (Saha, 2011)

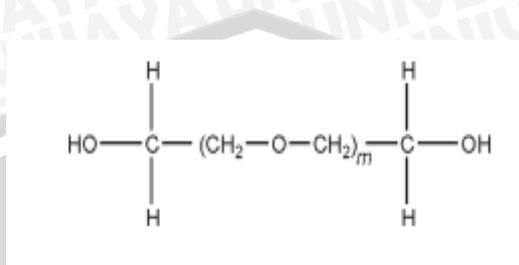
Pada suatu penelitian disebutkan penggunaan CMC dan PVP pada sediaan hidrogel dapat digunakan sebagai pembalut luka yang baik. Selain itu, juga disebutkan CMC dapat membentuk ikatan silang yang bisa menyerap air atau cairan fisik sampai berkali-kali berat keringnya dalam waktu singkat, tetapi tidak larut ketika berada dalam air (Saha, 2011).

2.2.5 Eksiipien Hidrogel

2.2.5.1 Polietilen glikol

Polietilen glikol atau PEG adalah salah satu bahan sintesis yang banyak digunakan untuk aplikasi biomedis. PEG mempunyai biokompatibilitas dan fleksibilitas yang baik. PEG sifatnya tidak toksik, sehingga ideal untuk aplikasi biologi. Selain itu, PEG juga merupakan bahan yang disetujui oleh FDA untuk digunakan pada manusia. Penggunaan PEG pada hidrogel diketahui dapat *swelling* dan biokompatibel dengan matriks jaringan. Polimer PEG telah

digunakan sebagai sistem pengiriman obat, pembalut luka, membran untuk biosensor. Adapun struktur PEG dapat dilihat pada Gambar 2.10 (Datta, 2007).

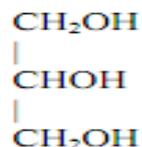


Gambar 2.10 Struktur Formula pada PEG (Datta, 2007).

Polietilena glikol merupakan zat hidrofilik yang stabil dan tidak menyebabkan iritasi pada kulit. Polietilena glikol larut dalam air. PEG biasanya ditambahkan pada pembuatan hidrogel PVP. Hal ini dikarenakan kekurangan dari polimer PVP yaitu apabila digunakan sebagai polimer tunggal mempunyai sifat mekanik yang lemah. Penambahan PEG pada hidrogel PVP dapat membantu meningkatkan elastisitas dan kekuatan mekanik dari hidrogel PVP. Selain itu, juga disebutkan bahwa penambahan PEG pada hidrogel PVP dapat menghasilkan hidrogel biomedis sebagai pembalut luka (Gibas. 2010).

2.2.5.2 Gliserin

Gliserin adalah nama komersial dari produk yang terdiri dari gliserol dan sejumlah kecil air. Gliserol sebenarnya merupakan alkohol trihidrat $\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_3$, yang lebih tepatnya dinamai 1,2,3-propanatriol. Adapun struktur kimia dari gliserin dapat dilihat pada Gambar 2.11.



Gambar 2.11 Struktur Molekul Gliserin (Darwis, 2010).

Gliserin merupakan senyawa yang banyak digunakan pada sediaan farmasi dan kosmetik sebagai humektan. Selain sebagai humektan, gliserin juga digunakan sebagai plastisiser dari gelatin alam. Pada suatu penelitian disebutkan penambahan gliserin pada pembuatan hidrogel PVP dapat membuat hidrogel semakin mudah dilepaskan dari wadah dan lebih elastis dan konsistensinya lebih baik. Selain itu, penambahan gliserin juga dapat meningkatkan daya lekat pada kulit, meningkatkan kelenturan (fleksibilitas) dan daya tahan terhadap jamur. (Darwis, 2010).

2.2.5.3 Agar

Agar merupakan hidrofilik kering, koloid polisakarida kompleks yang diekstrak dari ganggang agarocytes. Ada tiga struktur yang penting pada agar diantaranya agarose yaitu netral, pyruvat agarosa memiliki sedikit sulfation, dan galactan sulfat. Agar dapat dipisahkan menjadi fraksi gel alami, agarosa, dan fraksi nongelling sulfat, agaropectin (Rowe, 2009).

Agar secara luas dapat digunakan dalam makanan sebagai bahan stabilisasi. Aplikasi di farmasi, agar-agar dapat digunakan dalam beberapa tablet oral dan formulasi topikal. Penelitian tentang agar juga telah diteliti dalam sejumlah aplikasi eksperimental farmasi seperti sebagai agen *sustained-release* dalam gel, manik-manik, microspheres, dan tablet. Agar juga dapat digunakan

sebagai agen untuk meningkatkan viskositas di sistem air. Organoleptik agar yaitu transparan, tidak berbau, hambar dan seperti bubuk (Rowe, 2009). Fungsi penambahan agar pada hidrogel PVP yaitu membantu dalam meningkatkan sifat mekanik dari hidrogel (Gibas. 2010).

