

SEDIAAN HIDROGEL MENGANDUNG *EPIDERMAL GROWTH FACTOR* DALAM PENYEMBUHAN LUKA

Fajra Dinda Crendhuty, Sandra Megantara

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung- Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

dindacrendhuty3@gmail.com

Diserahkan 30/06/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Luka adalah salah satu bentuk kerusakan jaringan pada kulit yang dapat diakibatkan oleh beberapa factor, antara lain oleh kontak fisika, kimia, hasil tindakan medis, atau perubahan kondisi fisiologis. Saat terjadi luka, sebenarnya sudah ada proses penyembuhan luka secara alami melalui proses bioseluler dan biokimia dalam tubuh. Penyembuhan luka akan dipengaruhi oleh banyak factor, yaitu interleukin 6, FGF-1, FGF-2, dan kolagen. Pada masa sekarang, telah dikembangkan berbagai teknologi rekombinan seperti rhEGF. Factor pertumbuhan ini dikemas dalam liposom dengan bentuk sediaan hydrogel kitosan yang diharapkan mampu memberikan terapi dengan pelepasan obat tertunda sehingga dapat meningkatkan efek farmakologisnya.

Kata kunci: luka, EGF (*Epidermal Growth Factor*), Hidrogel

ABSTRACT

Wounds are a form of tissue damage to the skin that can be caused by several factors, including contact with physics, chemistry, results of medical actions, or changes in physiological conditions. When a wound occurs, there is already a natural wound healing process through bioseluler and biochemical processes in the body. Wound healing will be influenced by many factors, namely interleukin 6, FGF-1, FGF-2, and collagen. In the present, various recombinant technologies such as rhEGF have been developed. This growth factor is packaged in liposomes with chitosan hydrogel dosage forms which are expected to be able to provide therapy with delayed drug release so as to increase its pharmacological effects.

Keywords: wound, EGF (Epidermal Growth Factor), Hydrogel

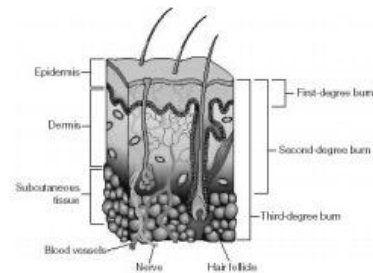
PENDAHULUAN

Setiap tahun di dunia banyak pasien menderita luka bakar yang tidak sepenuhnya sembuh atau menyebabkan jaringan parut. Luka bakar merupakan jenis cedera pada kulit yang disebabkan oleh panas, bahan kimia, listrik, atau radiasi (Degim, et al., 2011).

Luka bakar yang menyebabkan kerusakan jaringan tergantung dari derajat sumber, penyebab, dan lamanya waktu kontak dengan permukaan tubuh. Derajat kedalaman luka bakar ini terbagi menjadi 3 derajat. Pertama, derajat I, yang terjadi kerusakan pada lapisan epidermis yang ditandai dengan eritema, sedikit edema, tidak dijumpai bula, dan

terasa nyeri akibat ujung saraf sensoris teriritasi.

Kedua, derajat II, yang terjadi kerusakan pada epidermis dan sebagian dermis yang ditandai dengan sedikit inflamasi dan eksudasi, terdapat bula dan terasa nyeri akibat iritasi ujung saraf sensoris. Ketiga, derajat III, yang terjadi kerusakan permanen pada seluruh tebal kulit hingga jaringan subkutis, otot, dan tulang. Kerusakan derajat III ini sudah tidak ada lagi elemen epitel, dan tidak dijumpai bula, kulit yang terbakar berwarna keabu-abuan pucat hingga warna hitam kering (nekrotik). Pada luka ini tidak lagi nyeri karena sudah hilang sensasi akibat ujung saraf sensoris yang sudah rusak (Anggorwasito, 2014).



Gambar 1. Derajat kedalaman luka bakar

Proses perbaikan jaringan pada pasien luka bakar terjadi melalui beberapa proses diantaranya termasuk proses inflamasi atau peradangan di sekitar daerah luka, migrasi sel luka dan mitosis, angiogenesis dan pengembangan jaringan ikat, regenerasi matriks ekstraseluler dan remodeling hingga luka sembuh. Proses perbaikan ini diregulasi atau diatur oleh *growth factor* atau factor pertumbuhan (Degim, et al., 2011).

Dalam mempercepat proliferasi sel dan sintesis matriks ekstraseluler pada penyembuhan luka, factor pertumbuhan epidermis/EGF, serta factor pertumbuhan lain seperti factor pertumbuhan turunan trombosit, factor pertumbuhan fibroblast, dan transformasi factor pertumbuhan beta berpengaruh dalam proses tersebut (Degim, et al., 2011).

Penyembuhan luka merupakan proses multifactorial kompleks yang bergantung pada molekul persinyalan. Epidermal growth factor adalah polipeptida mitogenik yang merangsang perbaikan luka. Namun kontrol yang tepat atas aplikasinya diperlukan untuk mengurangi efek samping dan mencapai manfaat terapi yang diinginkan (Xiaoling, et al., 2016).

Hydrogel yang dibuat dari kitosan memiliki banyak sifat biologis yang bermanfaat dan penting dalam aplikasi dalam pembalut luka yaitu biokompatibilitas, biodegradabilitas, aktivitas hemostatic, aktivitas anti infeksi, dan

kemampuan untuk mempercepat penyembuhan luka, sehingga digunakan agar dapat bekerja secara efektif berinteraksi dan melindungi luka, serta memastikan lingkungan penyembuhan yang baik dan lembab (Degim, et al., 2011).

Kitosan adalah polisakarida yang terdiri dari kopolimer glukosamin dan N asetilglukosamin dan dapat diturunkan dengan deasetilasi sebagian kitin dari cangkang krustasea. Kitosan ditemukan untuk mempromosikan migrasi sel sel inflamasi yang mampu memproduksi dan sekresi repertoire besar produk pro- inflamasi dan factor pertumbuhan pada fase penyembuhan yang sangat awal (Ibrahim, 2009).

Kitosan meningkatkan fungsi sel inflamasi, seperti leukosit polimorfnuklear, makrofag, dan fibroblast. Kitosan tidak memiliki efek iritasi atau alergi dan biocompatible dengan kulit manusia yang sehat dan terinfeksi sehingga agen penyembuh berbasis kitosan sangat berguna untuk pengobatan luka bakar, dan juga memiliki efek bakterisida kitosan.

Dari banyaknya keuntungan hydrogel yang mengandung factor pertumbuhan *Epidermal Growth Factor*, penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan potensi sediaan dalam mempercepat proses penyembuhan luka.

METODE

Pencarian Jurnal Acuan

Strategi pencarian data yang digunakan sebagai acuan dalam penulisan penelitian yang menggunakan browser *Google Chrome*, dengan kata kunci "*Hydrogel*", "*Epidermal Growth Factor*", dan "*Luka Bakar*".

Kriteria Seleksi Data

Setelah dilakukan pengumpulan beberapa jurnal acuan, kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah “*Sediaan Hydrogel mengandung Epidermal Growth Factor*”, sedangkan kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah tahun pembuatan dibawah 2009.

PEMBAHASAN

Penyembuhan Luka

Pada proses penyembuhan luka, terdapat proses yang saling berkaitan dan bekerja secara berkesinambungan. Pada daerah luka, akan terjadi pembentukan senyawa kimia sebagai substansi mediator, penggabungan respon vaskuler, aktivitas seluler. Saat terjadi luka, tubuh akan secara alami membentuk struktur baru dan fungsional dalam mengembalikan struktur jaringan yang rusak dengan (Ferreira, et al., 2006). Dalam penyembuhan luka, tidak hanya bersifat lokal, namun juga karena factor endogen seperti usia, nutrisi, system imun, konsumsi obat obatan, serya kondisi fisiologi tubuh. Tahapan dalam penyembuhan luka terdapat 5 tahapan, yaitu tahap homeostasis, inflamasi, migrasi, proliferasi, dan maturasi (Diegelmann & Evans, 2004)

Homeostasis adalah salah satu tahapan protektif dalam penyembuhan luka dengan cara melepaskan protein yang menyebabkan vasodilatasi dan pelepasan histamine maupun serotonin. Jaringan mati pada daerah luka akan dimakan oleh fagosit yang masuk kedalam daerah luka (Ferreira, et al., 2006). Akan terjadi udem, ekimosis, kemerahan, dan nyeri pada

tahap inflamasi,. Hal ini dikarenakan oleh sitokin, factor pertumbuhan.

Pada tahap migrasi, terjadi perpindahan sel epitel dan fibroblast pada daerah luka untuk menggantikan jaringan yang rusak (Billiard, et al., 2015). Dan terakhir terjadi tahapan proliferasi, dimana terjadi neoangiogenesis, pembentukan jaringan yang tergranulasi dan epitelisasi. Factor pertumbuhan mempercepat proses penyembuhan luka, dapat mempercepat migrasi dari makrofag, keratinosit, dan sel endothelial, serta proliferasi sel (Bigliardi, et al., 2015).

Epidermal Growth Factor

Terapi gen telah dikembangkan dalam mempercepat proses penyembuhan luka selain factor pertumbuhan yang terjadi secara alami di dalam tubuh dalam mekanisme pembentukan jaringan baru menggantikan jaringan yang rusak pada saat terjadi luka.

Epidermal growth factor merupakan polipeptida yang dapat menstimulasi maupun menghambat proliferasi dan diferensiasi banyak sekali sel (Carpenter, 1981). Penambahan factor pertumbuhan ini dapat meningkatkan regenerasi epidermis dan epitelisasi kornea (Elisavet & Tiaka, 2012).

Namun kontrol yang tepat atas aplikasinya diperlukan untuk mengurangi efek samping dan mencapai manfaat terapi yang diinginkan (Xiaongling, et al., 2016).

Pengembangan Formula

Pada penelitian (Degim, et al., 2011) luka bakar sengaja dibuat pada tikus Sprague Dawley betina dengan metode

imunohistokimia, histokimia, dan histologis. Biopsi kulit dengan ketebalan penuh pada hari ke 3, 7 dan 14 dari semua kelompok hewan. Kelompok hewan yang dibuat antara lain :

1. ELP dimana luka bakar dibuat dan EGF mengandung formulasi liposom yang diaplikasikan.
2. SIL adalah luka bakar dibuat dan rim silverdine komersial diaplikasikan. Kelompok
3. ELJ adalah luka bakar yang dibuat dan EGF yang mengandung liposom dalam formulasi gel yang diterapkan.

Pada masing masing kelompok diberikan beberapa perlakuan, perlakuan yang sama dan pembuatan luka yang berbeda. Kelompok SIL, Pada ruang interselular di dermis, sel epidermis yang membesar dan formasi yang tidak teratur terlihat. Distribusi acak myofibroblast hadir. Ada juga beberapa vakuola dan proses penyembuhan luka tidak ditemukan lengkap. Sedangkan pada kelompok ELP, Jaringan epitel ditemukan hampir pulih sepenuhnya, tetapi lapisan epitel baru ini tidak teratur. Bundel serat kolagen luas jelas dan dermis normal. Distribusi fibroblast aktif juga terlihat pada dermis dan jaringan ikat. Retikulum endoplasma diamati berdilatasi, tetapi aktif. Oleh karena itu, sintesis kolagen atau dengan kata lain pembentukan kontraksi luka juga diamati.

Kelompok ELJ, kelompok ini ditemukan sebagai kelompok terdekat dengan kelompok eksperimen sehat (S). Epitelisasi diamati selesai dan teratur. Aktivitas mitosis diamati pada sel basal epidermis. Selaput basal dan sel-sel dermis sehat dan normal. Tidak ada infiltrasi neutrofilik yang diamati. Pada

penelitian ini, dibandingkan antara silverdin dan EGF. Pada pengaplikasian silverdin terjadi efek samping penyerapan siver ke dalam tubuh, sedangkan jika menggunakan epidermal growth factor tidak stabil dan tidak tahan lama, namun kekurangan ini dapat dihindari dengan pembuatan dalam liposom sebagai system penghantarannya.

Pada penelitian (Billiard, et al., 2015), dikembangkan perangkat drug delivery intelligent yang menggabungkan liposo, dan hidrogel kitosn fisik yang diperoleh dari laritan biopolymer.

Hidrogel fisik kitosan dapat diperoleh dengan bekerja pada keseimbangan antara interaksi hidrofobik dan hidrofilik dengan larutan berair polimer tanpa menambahkan zat pengikat silang. Langkah pertama terdiri dari dispersi CS dalam air dan penambahan asam chiometri asam asetat versus situs polimer amina untuk melarutkan rantai CS. Kepadatan muatan CS yang tinggi dengan adanya banyak gugus amina terprotonasi mencegah pembentukan interaksi antar rantai polimer.

Kemudian, larutan CS yang dihasilkan dikenakan gas amonia untuk gelasi. Amonia mudah berdifusi dalam larutan CS asam yang mengarah ke netralisasi fungsi amina terprotonasi, dan ke penurunan berturut-turut dari kerapatan muatan yang tidak pasti dari rantai polimer. Ini mendukung efek hidrofobik dan ikatan hidrogen antara rantai CS yang mendorong pembentukan jaringan tiga dimensi, proses gelasi ini terjadi secara bersamaan dengan fenomena opacifying dari solusi CS. Dalam pekerjaan ini, penggabungan liposom dalam CS hidrogel dilakukan oleh suplemen preformulasi suspensi liposom untuk larutan asam CS tepat sebelum proses gelasi. Campuran

(konsentrasi CS akhir = 1,7% b / b, konsentrasi lipid = 2 mM) diaduk selama 20 menit pada suhu kamar. Untuk "referensi" hidrogel (mis., Tanpa liposom), volume yang sama dari buffer ditambahkan sebagai pengganti suspensi liposom. Kemudian, campuran dibiarkan selama 4 jam pada suhu kamar untuk degassing, dan menempatkan di bawah uap amonia untuk gelasi. Dengan cara ini, liposom diharapkan untuk terperangkap dalam jerat matriks hidrogel.

Pada penelitian ini digunakan asam (untuk pelarutan CS) dan juga kondisi dasar (untuk gelasi), oleh karena itu penting untuk mengevaluasi apakah organisasi struktural liposom tidak terpengaruh oleh pH ekstrem seperti itu. Untuk memeriksanya, liposomal suspension didispersikan dalam larutan asam persis dalam kondisi eksperimen yang sama seperti untuk pelarutan CS (pH, konsentrasi, durasi), dan suspensi liposomal lain diletakkan tidak sesuai dengan uap amonia, juga dalam kondisi yang sama seperti pembentukan hidrogel (pH, konsentrasi, durasi). Setelah itu, kedua suspensi liposom dianalisis dengan QELS untuk membandingkan ukuran objek dan distribusi ukuran, sebelum dan sesudah perawatan yang dipertimbangkan. Pengukuran menunjukkan bahwa tidak ada evolusi, dan mengkonfirmasi tidak ada penghancuran liposom oleh kondisi eksperimental yang diberlakukan oleh proses sintesis fisik hidrogel CS. Langkah selanjutnya bertujuan untuk menunjukkan bahwa keberadaan liposom tidak menghalangi pembentukan hidrogel Chitosan.

System "liposome-in-hydrogel" yang dikembangkan, sepenuhnya biokompatibel, dapat terurai secara hayati, dan tanpa agen

pengikat-silang eksternal. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pembentukan hidrogel kitosan fisik tidak terganggu oleh penggabungan liposom. Hidrogel bermuatan liposom ini memiliki sifat reologi yang hampir sama dengan hidrogel kitosan "sederhana". Mikroskopi fluoresensi dan teknik cryo-SEM memungkinkan untuk mengkonfirmasi adanya liposom di dalam hidrogel. Data ini membuktikan konsep "delayed release" dari sistem ini "liposome-in-hydrogel". Pengaruh konsentrasi dan ukuran liposom pada pelepasannya juga harus dieksplorasi. Berat molekul rata-rata berat rantai kitosan mungkin juga harus memainkan peran pada properti rilis sistem, serta derajat asetilasi kitosan, yang merupakan parameter struktural yang berdampak pada domain hidrofobik dan hidrofilik dalam jaringan tiga dimensi, dan dengan demikian berdampak pada interaksi potensial dengan liposom.

Berdasarkan penelitian (Mulik, et al., 2009), selain penelitian sebelumnya juga diteliti formulasi lain yang tepat dalam bentuk sediaan parenteral pelepasan diperlambat pada liposom cytarabine. Pelepasan obat diperlambat ini dibentuk dalam sediaan gel in situ yang bertujuan untuk meningkatkan efek farmakologis agar lebih efektif. Pengobatan sebelumnya dengan menggunakan bahan yang biasa digunakan memerlukan pemanasan sebelum diinjeksikan ke dalam tubuh agar dapat membentuk hidrogel, namun jika menggunakan chitosan beta glycerophosphate yang mengandung obat model dan liposom dapat mempertahankan bentuk sol pada suhu 8 – 15°C dan akan berubah menjadi gel setelah diinjeksikan ke dalam tubuh sehingga dapat

mempertahankan pelepasan obat selama 2 minggu.

Sistem C-GP termogel injeksi yang dikembangkan memiliki strategi baru di bidang invasif minimal dan implan pembentuk in situ khusus lokasi karena dapat menopang pelepasan sitarabin seperti obat hidrofilik berbobot molekul rendah selama lebih dari 60 jam, dengan demikian memiliki keunggulan dibandingkan formulasi liposom konvensional. Sistemnya biodegradable, biokompatibel, tanpa surfaktan, dan iritasi mekanis yang minimal pada implantasi in vivo karena sifatnya yang lembut dan elastis. Selanjutnya, studi rinci tentang sistem ini sehubungan dengan aktivitas dan organ antikankernya toksisitas dapat menyebabkan pengembangan sistem pengiriman baru untuk pengobatan kanker.

Penggabungan formulasi depot dengan sistem pengiriman antigen partikulat telah diteliti untuk lebih meningkatkan imunogenitas dari vaksin rilis berkelanjutan. Sistem pelepasan thermogelling berkelanjutan menunjukkan kemampuan untuk menstimulasi respon imun seluler lebih dari periode berkelanjutan. Namun, menggabungkan formulasi vaksin partikulat dengan rilis berkelanjutan tidak menghasilkan perbaikan keseluruhan dalam imunogenisitas, dibandingkan untuk thermogelling formulasi rilis berkelanjutan yang mengandung antigen dan adjuvan dalam bentuk terlarut. Alasan untuk ini, termasuk stabilitas yang dibahas sistem partikulat dan interaksi partikel / gel, berfungsi untuk menyoroti pentingnya optimasi desain vaksin. Namun, diyakini bahwa saat ini diselidiki formulasi partikulat berbasis gel memiliki potensi tinggi sebagai sistem

pemberian vaksin imunogenik (Gordon, et al., 2012).

Sifat penyembuhan luka kitosan dengan berat molekul berbeda dan tingkat kisaran deasetilasi telah diperiksa. Luka yang diobati dengan kitosan dengan berat molekul tinggi memiliki jaringan epitel yang jauh lebih banyak ($p < 0,05$) serta lebih cepat daripada luka yang dirawat dengan perawatan yang lain. Sehingga kitosan dengan berat molekul tinggi ini memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan sebagai sistem pengobatan untuk luka bakar pada kulit (Ibrahim, 2009).

SIMPULAN

Telah dikembangkan dalam mempercepat proses penyembuhan luka selain faktor pertumbuhan yang terjadi secara alami di dalam tubuh, mekanisme pembentukan jaringan baru dalam menggantikan jaringan yang telah rusak pada saat terjadi luka. Dalam terapi penyembuhan luka, Epidermal Growth Factor rekombinan digunakan untuk mempercepat penyembuhan. Epidermal Growth Factor ini dikemas dalam sediaan hydrogel agar pelepasan obat ditunda untuk meningkatkan efek farmakologis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan kali ini dengan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada bapak Dr. Sandra Megantara, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing dan bapak Rizky Abdullah, Ph.D., Apt selaku dosen mata kuliah Metodologi Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran.

DAFTAR PUSTAKA

Anggorwasito, J. L., 2014. Luka Bakar Sudut Pandang Dermatologi. *Jurnal Widya Medika Surabaya*, 2(2).

- Bigliardi, P. L., Naumann, C., Theo, Y. L. & Bigliardi, Q. M., 2015. Activation of The Gamma Opioid Receptor Promotes Cutaneous Wound Healing by Affecting Keratinocyte Intercellular Adhesion and Migration. *British Journal of Pharmacology*, Volume 172, pp. 4-501.
- Billiard, A. et al., 2015. Liposome-Loaded Chitosan Physical Hydrogel: Toward Promising delayed-release Biosystem. *Carbohydrate Polymers*, Volume 115, pp. 651-657.
- Carpenter, G., 1981. Epidermal Growth Factor Hand Exp. *Pharmacol*, Volume 57, pp. 90-126.
- Degim, Z. et al., 2011. Evaluation of Chitosan gel containing Liposome-Loaded Epidermal Growth Factor on Burn Wound Healing. *International Wound Journal*, Volume 8, pp. 343-354.
- Diegelmann, R. F. & Evans, M. C., 2004. Wound Healing: An Overview of Acute, Fibrotic and Delayed Healing. *Frontiers in Bioscience*, Volume 9, pp. 283-289.
- Elisavet, K. & Tiaka, M., 2012. Epidermal Growth Factor in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, Volume 1, p. 24.
- Ferreira, M., Tuma, P., Carvalho, V. F. & Kamamoto, F., 2006. Complex Wounds. *Clinics*, Volume 61, pp. 571-578.
- Gordon, S. et al., 2012. Chitosan Hydrogels containing Liposomes and Cubosomes as Particulate Sustained Release Vaccine Delivery System. *Informa Healthcare USA Inc*, 22(3).
- Ibrahim, A. A., 2009. Chitosan Topical Gel Formulation in Rhe Management of Burn Wound. *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 45, pp. 2-16.
- Mulik, R., Vijay, K. & Murthy, S. R., 2009. LDDI Chitosan-Based Thermosensitive Hydrogel Containing Liposome for Sustained Delivery of Cytarabine. *Informa UK, Ltd.*, Volume 35, pp. 49-56.
- Xiaongling, L. et al., 2016. EGF and Curcumin co-encapsulated nanoparticle/Hydrogel System as Potent Skin Regeneration Agent. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 11, pp. 3993-4009.