

Studi Literatur Sistem Penghantaran Hidrogel terhadap Penanganan Biofilm pada Ulkus Diabetikum

Dwi Fahira *, Dina Mulyanti, Ratih Aryani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

dwifahira79@gmail.com, dina.sukma83@gmail.com, ratih.aryani@unisba.ac.id

Abstract. Diabetic ulcers are a frequent complication of diabetes with the main factors being neuropathy due to uncontrolled hyperglycemia and peripheral arterial disease. Diabetic ulcers are susceptible to exposure to microorganisms. Microorganisms in diabetic ulcers produce biofilms that inhibit the healing process with the most prevalent organisms being *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*. To optimize treatment, delivery system technology is needed that is able to penetrate and destroy the biofilm matrix, one example of a delivery system is hydrogel. Hydrogel is a polymer network that has a high water-absorbing capacity and is able to withstand ulcer moisture. This review aims to determine the delivery system with the type of polymer and active substance that can be used in hydrogel formulations and the activity of hydrogels in treating diabetic ulcers. This study is based on a systematic literature review that analyzes articles retrieved from the database according to the inclusion and exclusion criteria that have been determined. The results showed that the film form hydrogel with 1% honey, 2% chitosan polymer and 20% PVA produced good characterization values and the hydrogel with the active substance of ofloxacin 5% and 20% honey was able to inhibit bacterial infection and accelerate wound healing in animal tests.

Keywords: *Hydrogel, Biofilm, Diabetic Ulcer.*

Abstrak. Ulkus diabetikum merupakan komplikasi diabetes yang sering terjadi dengan faktor utama nya adalah neuropati akibat hiperglikemia yang tidak terkontrol serta penyakit arteri perifer. Ulkus diabetikum rentan terpapar oleh mikroorganisme. Mikroorganisme pada ulkus diabetikum menghasilkan biofilm yang menghambat proses penyembuhan dengan organisme yang paling banyak adalah *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Escherichia coli*. Untuk mengoptimalkan pengobatan diperlukan teknologi sistem penghantaran yang mampu menembus dan menghancurkan matriks biofilm, salah satu contoh sistem penghantaran nya adalah hidrogel. Hidrogel merupakan jaringan polimer yang memiliki kapasitas menyerap air yang tinggi dan mampu menahan kelembapan ulkus. Kajian ini bertujuan untuk mengetahui sistem penghantaran dengan jenis polimer dan zat aktif yang dapat digunakan dalam formulasi hidrogel serta aktivitas hidrogel dalam menangani ulkus diabetikum. Kajian ini berbasis *systematic literature review* yang menganalisis artikel-artikel yang diambil dari *database* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Hasil kajian menunjukkan bahwa hidrogel bentuk film dengan madu 1%, polimer kitosan 2% dan PVA 20% menghasilkan nilai karakterisasi yang baik dan hidrogel dengan zat aktif ofloksasin 5% dan madu 20% mampu menghambat infeksi bakteri serta mempercepat penyembuhan luka pada hewan uji.

Kata Kunci: *Hidrogel, Biofilm, Ulkus Diabetikum.*

A. Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau kerja insulin (Banday et al., 2020). Di Indonesia, prevalensi DM terus meningkat secara signifikan, menempatkan negara ini pada urutan kelima tertinggi di dunia pada tahun 2021. Komplikasi jangka panjang dari DM, baik mikrovaskular maupun makrovaskular, salah satunya adalah ulkus diabetikum, yaitu luka kronis yang sulit sembuh akibat gangguan vaskular, neuropati, dan tingginya kadar glukosa darah (Papatheodorou et al., 2018).

Ulkus diabetikum sangat rentan terhadap infeksi dan membentuk biofilm, yaitu komunitas mikroorganisme yang terlindungi dalam matriks ekstraseluler yang mereka hasilkan (Trisnawati, 2019). Biofilm dapat menghambat penetrasi antibiotik, memicu inflamasi kronik, dan memperlambat regenerasi jaringan. Patogen umum seperti *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Escherichia coli* diketahui membentuk biofilm pada luka diabetikum (Afonso et al., 2021).

Strategi penanganan ulkus yang mengedepankan prinsip perawatan luka modern, seperti pendekatan TIME (*Tissue management, Infection control, Moisture balance, dan Epithelial edge advancement*), belum cukup efektif dalam menghadapi tantangan biofilm (Annisa et al., 2024). Oleh karena itu, diperlukan sistem penghantaran obat yang mampu menembus matriks biofilm dan memberikan pelepasan obat yang terkontrol. Hidrogel merupakan salah satu sistem penghantaran yang menjanjikan, karena mampu mempertahankan kelembapan luka, membawa zat aktif, dan berpotensi meningkatkan efektivitas terapi.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat ditarik rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu jenis polimer dan zat aktif apa saja yang dapat digunakan pada formulasi sediaan hidrogel sebagai sistem penghantaran pada ulkus diabetikum dan bagaimana aktivitas hidrogel dalam menangani ulkus diabetikum. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji jenis polimer dan zat aktif yang digunakan dalam formulasi hidrogel serta mengevaluasi aktivitasnya dalam penanganan ulkus diabetikum yang terinfeksi biofilm. Diharapkan hasil kajian ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan strategi terapeutik yang lebih efektif untuk meningkatkan kualitas penyembuhan luka dan kualitas hidup pasien diabetes.

B. Metode

Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) untuk mengkaji formulasi sediaan hidrogel sebagai sistem penghantaran obat pada ulkus diabetikum yang terinfeksi biofilm. Pencarian literatur dilakukan melalui database bereputasi seperti PubMed, *ScienceDirect*, dan MDPI dengan kata kunci: “*biofilm infection*” OR “*microbial biofilm*” AND “*diabetic foot ulcer*” OR “*diabetic ulcer*” AND “*hydrogel*” OR “*biofilm disruption*” OR “*drug delivery system*”.

Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli, berbahasa Inggris dan terindeks Scopus atau berbahasa Indonesia dan terindeks SINTA, terbit dalam rentang tahun 2015–2025, serta membahas zat aktif dan/atau polimer dalam hidrogel untuk ulkus diabetikum dengan minimal satu parameter karakterisasi. Artikel yang hanya berupa abstrak, berjenis *review*, atau membahas sistem penghantaran selain hidrogel dikeluarkan dari seleksi.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Sistem Penghantaran dan Karakterisasi Hidrogel terhadap Penanganan Ulkus Diabetikum

Sistem penghantaran obat dengan menggunakan hidrogel telah berkembang menjadi strategi inovatif dalam terapi luka kronik, termasuk ulkus diabetikum. Hidrogel merupakan jaringan polimer hidrofilik tiga dimensi yang memiliki kapasitas menyerap air tinggi dan mampu menahan kelembapan lingkungan luka (Ciolacu & Suflet, 2018).

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka, diketahui terdapat beberapa penelitian yang menggunakan hidrogel untuk penanganan ulkus diabetikum dengan berbagai modifikasi bentuk, metode pembuatan, serta kombinasi polimer yang digunakan dalam formulasinya. Tujuannya adalah untuk membuat sediaan hidrogel yang memiliki karakteristik sediaan yang baik dan efektif dalam penanganan ulkus diabetikum yang terinfeksi oleh biofilm. Hidrogel memiliki banyak bentuk antara lain film, gel, pasta, dan nanokomposit. Sediaan hidrogel berbentuk gel memiliki kemampuan untuk melekat dengan sangat baik sehingga tidak mudah mengalir ke luka. Selain itu, obat ini memiliki

kemampuan untuk menyebar dengan baik, sehingga obat dapat menyebar dengan mudah ke luka dan tidak menyumbat pori-pori yang memungkinkan laju aliran tetap berjalan lancar (Rashati et al., 2024).

Pemilihan jenis polimer yang digunakan adalah faktor penting dalam pembuatan sediaan hidrogel karena polimer berfungsi sebagai bahan utama untuk membentuk hidrogel dan pemilihan jenis polimer yang digunakan akan berdampak pada karakteristik yang dihasilkan seperti *swelling ratio*, *tensile strength*, *elongation*, dan WVTR. Terdapat beberapa jenis polimer yang digunakan yaitu kitosan, PVA, *Carboxymethylated chitosan*, gelatin, *Carboxymethyl cellulose*, keratin, dan polietilen glikol, polimer yang paling banyak digunakan adalah kitosan dan polivinil alkohol (PVA).

Dalam metode pembuatannya, sediaan hidrogel dapat dilakukan dengan beberapa metode seperti *solvent casting*, *freeze thawing*, *freeze drying*, radiasi gamma, dan kombinasi. Metode yang paling banyak digunakan adalah *freeze thawing*. Dalam metode *freeze thawing*, rantai polimer terikat secara fisik bersama-sama dalam dua kondisi yakni dalam kondisi pembekuan, rantai akan berdekatan satu sama lain dan membentuk interaksi yang kuat namun dalam kondisi pencairan rantai polimer bergerak bebas dan mengalami proses penataan ulang yang menyebabkannya rantai polimer saling menjauh (Kumar et al., 2017).

Hasil kajian menunjukkan bahwa hidrogel dalam bentuk pasta yang dihasilkan melalui metode radiasi gamma memiliki nilai *swelling ratio* yang tertinggi dengan polimer berupa *Carboxymethyl Cellulose* $\pm 12.000 - 13.000\%$. selanjutnya sediaan bentuk pasta dengan radiasi gamma memberikan nilai sebesar $\pm 10.000 - 12.000\%$ (Park et al., 2017). Penyebab tingginya *swelling ratio* adalah penambahan madu. Madu memiliki nilai *swelling ratio* yang tinggi pada sediaan hidrogel karena sifat alaminya yang higroskopis dan kaya akan gula sederhana seperti glukosa dan fruktosa. Komponen ini memiliki kemampuan untuk menarik dan menyerap air dari lingkungan, sehingga meningkatkan daya serap hidrogel secara keseluruhan dan kelembapan juga meningkat yang akan mendukung proliferasi dan migrasi sel (Almasaudi, 2021). Selain itu, *swelling ratio* pada hidrogel bentuk film rata rata memberikan nilai sebesar 928.94%-400% sedangkan pada hidrogel bentuk gel memberikan nilai sebesar 20%-93%, dan bentuk nanokomposit menggunakan metode *freeze thawing* memberikan nilai sebesar 35% (Afshari et al., 2015; Hasan et al., 2021; Wang et al., 2023; Yi et al., 2022; Zhai et al., 2018). Meskipun nilai *swelling ratio* yang dihasilkan tidak setinggi pada hidrogel bentuk pasta, tetapi hidrogel dalam bentuk film, gel dan nanokomposit menunjukkan karakterisasi *swelling ratio* yang baik untuk balutan luka dengan nilai *swelling ratio* yang dianggap baik yakni $>45\%$ (Mohd Amin et al., 2012). sehingga nilai *swelling ratio* yang paling kecil adalah hidrogel bentuk gel dengan metode *freeze thawing* yang memberikan nilai sebesar 20%. nilai nya kecil dikarenakan tidak ada zat aktif yang mendukung penarikan air dari lingkungan sehingga untuk hidrogel ini tidak dapat mengobati ulkus yang berukuran besar, karena kebutuhan kemampuan penyerapan eksudat yang dimiliki oleh hidrogel mungkin tidak cukup memberikan cakupan yang optimal.

Tensile strength dan *elongation* merupakan karakteristik mekanik dan fisik yang ada pada sediaan hidrogel. *Tensile strength* merupakan kemampuan suatu material untuk menahan gaya tarik sebelum mengalami kerusakan atau putus yang menunjukkan seberapa kuat dan elastis hidrogel tersebut saat digunakan diatas permukaan kulit atau luka (Al-Hobaib et al., 2015). Sedangkan *elongation* merupakan perubahan panjang hidrogel dari ukuran awal hingga terjadi kerusakan struktur hidrogel akibat peregangan (Djafari Petroudy, 2017). Hasil pengkajian menunjukkan bahwa polimer kitosan biasanya digunakan untuk membuat hidrogel bentuk film maupun kitosan yang dikombinasikan dengan polimer lainnya menghasilkan *tensile strength* berkisar 25.15 ± 2.66 dan 38.36 ± 5.39 sehingga rentang cocok untuk menutup luka karena mendekati sifat mekanik kulit dimana rentang nilai nya berkisar antara 1-26 N/mm² (Chopra et al., 2022). Nilai *elongation* pada hidrogel bentuk film menghasilkan persentase berkisar 31%-33% (Chopra et al., 2022), sedangkan pada hidrogel bentuk gel menghasilkan persentase yang jauh lebih tinggi yakni 44,9% (Shamloo et al., 2021) dan hidrogel bentuk nanokomposit menghasilkan persentase yang paling tinggi yakni 63% (Zhai et al., 2018). Nilai regangan hidrogel nanokomposit lebih tinggi daripada hidrogel film dan gel. Nilai ini menunjukkan bahwa hidrogel nanokomposit memiliki kemampuan regangan yang baik.

Water vapor transmission rate adalah salah satu pengujian yang dilakukan untuk mengetahui kemampuan hidrogel untuk menahan uap air. Pengembangan sediaan hidrogel memiliki dampak yang signifikan juga terhadap karakteristik WVTR. Sediaan hidrogel yang baik harus memiliki nilai WVTR yang ideal, untuk memberikan kelembapan yang tepat pada dasar luka dan meningkatkan proses

penyembuhan luka (Shrimali et al., 2019). Dari hasil kajian, nilai WVTR pada hidrogel bentuk film memiliki nilai 1911.53 ± 55.41 dan 1650.50 ± 35.84 . Hidrogel bentuk film berfungsi dengan baik untuk mengontrol kelembaban melalui transfer uap air, tetapi WVTR masih kurang dari nilai yang direkomendasikan, yaitu 2000-2500 g/m²/hari (Huang & Yang, 2008).

Dari hasil kajian penelusuran pustaka terkait karakteristik hidrogel yang telah dilakukan, dapat dilihat berbagai zat aktif yang digunakan dalam sistem penghantaran hidrogel yaitu madu, ofloxacin, ZnO nanocomposite, Deferiprone, gallium- Protoporphyrin, lisozim (LZM), dan mesoporous polydopamine (MPDA). Madu dalam sediaan hidrogel berperan sebagai agen antibakteri, agen debridasi autolitik, serta agen rehidrasi luka. Sebagai agen antibakteri untuk ulkus diabetikum, madu merupakan antibakteri dengan spektrum luas, termasuk bakteri yang berkontribusi dalam infeksi polimikrobial ulkus diabetikum seperti *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Almasaudi, 2021).

Semua hasil karakteristik hidrogel dapat dilihat dalam berbagai bentuk berdasarkan hasil penelitian pustaka terkait karakteristik yang telah dilakukan. memiliki nilai karakteristik yang berbeda dari masing masing bentuk hidrogel nya dimana hidrogel dalam bentuk film menghasilkan nilai karakterisasi yang lebih baik dibandingkan dengan hidrogel bentuk lainnya dikarenakan pada hidrogel film memuat seluruh data karakterisasi mulai dari SEM, lalu *swelling ratio* yang cukup tinggi yakni 300-400% dengan rentang nilai yang baik nya adalah >45%. Hal ini dapat dipengaruhi oleh permukaan yang relatif halus dan sedikit pori atau keretakan, kemudian nilai *tensile strength* dan *elongation* yang cukup tinggi yakni 25.15-38.36 N/mm² dan 31-33 yang juga masih masuk ke dalam rentang nilai yang baik yaitu sediaan yang memiliki sifat mekanik kuat dan tidak mudah rapuh dengan nilai *tensile strength* yang baik berkisar antara 1-25 N/mm² kemudian nilai dari *elongation* berkisar antara 30-114%. Kombinasi polimer seperti kitosan dan (PVA) sangat berpengaruh terhadap nilai *tensile strength* dan *elongation* hidrogel. Kitosan secara alami memiliki kekuatan mekanik yang cukup baik dan bersifat bioaktif, namun cenderung rapuh jika digunakan sendiri. Sebaliknya, PVA dikenal memiliki sifat fleksibel dan membentuk jaringan yang elastis setelah proses pembekuan dan pencairan berulang. Modifikasi sediaan hidrogel menjadi bentuk film dengan kombinasi polimer kitosan dan PVA ini dapat menghasilkan karakterisasi yang baik.

Sistem Penghantaran Hidrogel terhadap Aktivitas Antibakteri yang terinfeksi Biofilm

Biofilm merupakan struktur kompleks yang tersusun dari komunitas bakteri dan matriks ekstraseluler mereka hasilkan, yang menempel erat pada permukaan luka kronis, termasuk ulkus diabetikum. Biofilm memberikan perlindungan terhadap koloni bakteri dari pengaruh antibiotik dan respons imun tubuh, sehingga memperburuk infeksi, memperpanjang proses penyembuhan, dan meningkatkan risiko komplikasi. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan strategis yang mampu menembus dan menghancurkan biofilm secara efektif. Salah satu strategi yang banyak diteliti adalah penggunaan sistem penghantaran berbasis hidrogel (James et al., 2008).

Hasil kajian menunjukkan bahwa sediaan hidrogel yang mengandung madu sebagai zat aktif nya memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan hidrogel kontrol/tanpa penambahan madu maupun sediaan hidrogel komersial. Hal ini dapat dilihat dari diameter hambat, persentase aktivitas antibakteri, serta uji penetrasi bakteri kedalam hidrogel. Peningkatan aktivitas antibakteri pada sediaan hidrogel ini dapat dipengaruhi oleh penambahan madu serta pemilihan polimer dalam formulasi. Madu memiliki aktivitas antibakteri karena memiliki kandungan gula yang tinggi atau hiperosmolaritas yang menciptakan tekanan osmotik tinggi, sehingga mampu menarik air keluar dari sel bakteri, menyebabkan dehidrasi dan kematian sel, kemudian madu juga bersifat asam ringan dengan pH sekitar 3,2-4,5 yang tidak mendukung pertumbuhan mikroorganisme patogen dimana kondisi optimum bakteri yaitu pada pH 4,7-7,2 (Vandamme et al., 2013).

Penambahan polimer seperti kitosan, PVA, gelatin, dan *carboxymethyl cellulose sodium* (CMC-Na) dalam sediaan hidrogel berperan penting dalam meningkatkan aktivitas antibakteri. Dari hasil kajian pustaka mengenai peran hidrogel dalam penyembuhan ulkus diabetikum secara *in vitro* yang telah dilakukan, secara keseluruhan hidrogel dalam berbagai bentuk dan berbagai polimer menjadi alternatif terapi atau dukungan dalam penanganan ulkus diabetikum sebagai balutan luka primer dengan aktivitas debridasi autolitik, antibakteri, dan sifat antiinflamasi. Secara umum hidrogel dalam bentuk gel dengan kombinasi polimer kitosan N-glikolisasi dan PVA dapat secara efektif menghambat

pertumbuhan koloni bakteri. Dapat ditandai dengan diameter hambat yang tinggi pada *S. aureus* sebesar $18,17 \pm 0,29$ mm, *E. coli* sebesar $19,83 \pm 0,29$ (Yi et al., 2022). Hidrogel ofloksasin yang diformulasikan dengan kitosan N-glikolisasi dan PVA memiliki diameter hambat yang tinggi karena adanya sinergi antara antibiotik dan polimer. Ofloksasin bekerja sebagai agen antibakteri spektrum luas, sementara kitosan N-glikolisasi memiliki muatan positif yang dapat merusak membran sel bakteri dan meningkatkan penetrasi obat. PVA mendukung struktur hidrogel yang elastis dan berpori, sehingga mempercepat difusi obat dan memperpanjang waktu kontak dengan bakteri. Kombinasi ini meningkatkan efektivitas antibakteri terhadap biofilm dan menghasilkan zona hambat yang luas

Aktivitas Hidrogel dalam Penyembuhan Luka Secara *In Vivo*

Kajian selanjutnya adalah efektivitas hidrogel untuk penanganan ulkus diabetikum melalui evaluasi penyembuhan luka secara *in vivo*. Evaluasi ini melibatkan tikus dan kelinci yang telah diinduksi menderita luka yang dalam dengan menggunakan batang logam silinder dengan diameter 10 mm yang dipanaskan diatas api kemudian ditekan ke permukaan kulit punggung tikus atau kelinci yang telah di anestesi ringan. Kemudian, hidrogel dengan berbagai zat aktif dan polimer diaplikasikan pada luka tikus atau kelinci dan dilakukan pemantauan dan pengamatan terhadap aktivitas penyembuhan luka pada tikus atau kelinci.

Dari hasil kajian *in vivo* diketahui bahwa hidrogel dengan beberapa polimer dan zat aktif memiliki aktivitas untuk penyembuhan luka. Hal ini dapat dilihat dari penurunan ukuran luka pada tikus atau kelinci dalam waktu yang lebih cepat. Penyembuhan luka pada jaringan tikus/kelinci dengan hidrogel mengandung polimer rata-rata berlangsung selama 15 hari, sedangkan pada tikus/kelinci yang dengan hidrogel kontrol ataupun komersil memerlukan waktu lebih lama. Kemampuan penyembuhan luka yang baik ini terjadi karena dipengaruhi oleh penambahan polimer ataupun zat aktif yang ada dalam formulasi hidrogel. Dalam aktivitas debridasi jaringan, madu memiliki kemampuan dalam menstimulasi debridasi autolitik sehingga dapat membersihkan luka secara alami melalui penyerapan eksudat pada luka. Dengan demikian, penambahan madu dapat secara signifikan meningkatkan aktivitas penyembuhan luka yang terinfeksi atau terinduksi diabetes melitus pada tikus secara *in vivo* karena adanya berbagai aktivitas yang diberikan oleh madu, seperti aktivitas penyembuhan luka, antibakteri, efek osmotik, sifat antiinflamasi serta antioksidan (Mohd Zohdi et al., 2012).

Hasil kajian evaluasi *in vivo* untuk hidrogel bentuk film dengan kombinasi polimer kitosan, PVA dan gelatin dengan zat aktif madu diketahui bahwa aktivitas penyembuhan lukanya yang paling baik dibandingkan dengan bentuk film dan pasta lainnya dengan zat aktif madu. Pada hasil kajian dapat dilihat bahwa penyembuhan dengan menggunakan hidrogel bentuk film ini luka sembuh pada hari ke 20 sedangkan pada kelompok kontrol pada hari ke 20 luka penutupan ukuran luka masih di angka 89%. Hal ini dapat disebabkan karena kandungan Kitosan, PVA dan gelatin pada sediaan tersebut cukup besar yaitu pada kitosan sebesar 50%, PVA 25%, Gelatin 25% dan zat aktif madu sebanyak 20%. Penambahan kitosan pada sediaan dapat memberikan efek mengurangi pembengkakan, menghilangkan rasa sakit, sekaligus berperan sebagai antibakteri. Selain itu, pada sediaan tersebut terdapat penambahan PVA yang memiliki kemampuan meningkatkan *swelling ratio*, menyerap toksin dan penambahan gelatin yang mengandung peptide bioaktif yang dapat menstimulasi migrasi dan proliferasi sel. Kecepatan penyembuhan luka ini juga dapat disebabkan oleh nilai *swelling ratio* pada sediaan yang cukup tinggi yaitu sebesar 928,94%.

Sediaan hidrogel berbentuk gel dengan kombinasi kitosan dan PVA yang memiliki aktivitas penyembuhan luka yang paling baik diantara hidrogel bentuk gel lainnya. Pada hasil kajian dapat dilihat proses penyembuhan dengan menggunakan hidrogel bentuk gel ini pada hari ke 15 luka telah sembuh 100%, sedangkan pada kelompok kontrol pada hari ke 15 luka masih 81%. Hal ini dapat disebabkan karena kandungan kitosan pada sediaan ini cukup besar yaitu 20%. Penambahan kitosan pada sediaan ini yaitu untuk memberikan efek antiinflamasi, analgetik, dan antibakteri. Kemampuan antibakteri ini membantu mencegah pertumbuhan bakteri pada luka, bahkan pada luka yang terinfeksi. Pada sediaan ini juga ditambahkan ofloksasin 5% untuk meningkatkan sifat antibakteri dari sediaan yang membantu penyembuhan luka. Pada sediaan ini kombinasi polimer kitosan dan PVA dapat meningkatkan nilai *swelling ratio* yang dapat menciptakan lingkungan lembab untuk luka, juga dapat meningkatkan proses penyembuhan luka dengan nilai *swelling* nya adalah 90% (Yi et al., 2022).

Hasil kajian dari berbagai bentuk sediaan hidrogel yang memiliki aktivitas paling baik yaitu bentuk gel. Dapat dilihat dari hasil kajian hidrogel bentuk gel dapat menyembuhkan luka dalam waktu 15 hari dengan kesembuhan 100% dibandingkan dengan bentuk hidrogel lainnya yang menyembuhkan luka dalam waktu 3-28 hari. Hal ini dapat disebabkan karena memiliki polimer dengan konsentrasi yang tinggi dan zat aktif ofloksasin yang meningkatkan sifat antibakteri dari sediaan. Kecepatan penyembuhan luka menggunakan hidrogel bentuk gel ini juga dapat dipengaruhi oleh nilai *swelling ratio* yang cukup besar karena dapat menyerap eksudat dan menjaga kelembaban luka dimana adanya proses re-epitelisasi yang dapat dipercepat, sel epidermis dapat lebih mudah bermigrasi pada area luka yang basah dengan nilai *swelling ratio* yang didapat yaitu 90% sehingga dengan adanya nilai tersebut dan polimer maupun zat aktif yang tinggi maka hidrogel dengan zat aktif ofloxacin dapat meningkatkan proses penyembuhan ulkus diabetikum dengan aktivitas debridasi autolitik, antibakteri serta inflamasi (Yi et al., 2022).

D. Kesimpulan

Kesimpulan Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Hidrogel bentuk film dengan zat aktif madu pada konsentrasi 1% dengan polimer kitosan 2% dan PVA 20% menghasilkan nilai karakterisasi yang lebih baik dibandingkan dengan hidrogel bentuk lainnya karena memiliki data karakterisasi yang baik yaitu SEM dengan permukaan yang relatif halus dan sedikit pori, kemudian *Swelling ratio* yang tinggi dengan nilai 300-400% dimana rentang nilai yang baik >45%, lalu nilai *tensile strength* yang cukup tinggi yaitu 25.15-38.36 N/mm² dengan rentang nilai yang baik yaitu 1-26 N/mm² dan *elongation* 31-33% dengan rentang nilai yang baik berkisar antara 30-114%.
2. Hidrogel dengan zat aktif ofloksasin dan madu memiliki aktivitas antibakteri dan penyembuhan luka yang paling baik yakni pada zat aktif ofloksasin pada konsentrasi 5% dengan hasil nilai diameter hambat yang tinggi pada bakteri *S. aureus* sebesar 18,17 ± 0,29 mm dan *E. coli* sebesar 19,83 ± 0,29 serta dapat menyembuhkan luka dalam waktu 15 hari dengan kesembuhan 100% dan zat aktif madu yang memiliki konsentrasi tertinggi sebesar 20% dengan hasil nilai diameter hambat yang tinggi pada bakteri *S. aureus* sebesar 6 ± 2 mm dan *P. aeruginosa* sebesar 14 ± 1 mm juga memiliki aktivitas penyembuhan yang baik dengan penutupan luka yang sempurna sebesar 100% pada hari ke-20.

Ucapan Terimakasih

Penulis ucapkan terimakasih banyak kepada Ibu Dr. apt. Dina Mulyanti, M.Si. sebagai dosen pembimbing utama dan Ibu apt. Ratih Aryani, M.Farm. sebagai pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi dan konsultasi dengan penuh kesabaran dan perhatian membimbing penulis selama proses penulisan berlangsung. Selain itu, penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada kedua orang tua, keluarga, serta rekan-rekan yang senantiasa memberikan dukungan dan bantuan dalam menemani perjalanan penulis selama masa penyusunan artikel ilmiah ini.

Daftar Pustaka

- Afonso, A. C., Oliveira, D., Saavedra, M. J., Borges, A., & Simões, M. (2021). Biofilms in diabetic foot ulcers: Impact, risk factors and control strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15). <https://doi.org/10.3390/ijms22158278>
- Afshari, M. J., Sheikh, N., & Afarideh, H. (2015). PVA/CM-chitosan/honey hydrogels prepared by using the combined technique of irradiation followed by freeze-thawing. *Radiation Physics and Chemistry*, 113, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2015.04.023>
- Al-Hobaib, A. S., AL-Sheetan, K. M., Shaik, M. R., Al-Andis, N. M., & Al-Suhybani, M. S. (2015). Characterization and Evaluation of Reverse Osmosis Membranes Modified with

- Ag2O Nanoparticles to Improve Performance. *Nanoscale Research Letters*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s11671-015-1080-3>
- Almasaudi, S. (2021). The antibacterial activities of honey. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(4), 2188–2196. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.10.017>
- Annisa, M., Naziyah, N., & Hidayat, R. (2024). Efektifitas dengan Pemberian Ozone Bagging Therapy sebagai Adjuncite Tretament Terhadap Fase Proliferasi pada Proses Penyembuhan Luka Kaki Diabetikum di Wocare. *MAHESA : Malahayati Health Student Journal*, 4(5), 1678–1692. <https://doi.org/10.33024/mahesa.v4i5.14146>
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(04), 174–188. https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20
- Chopra, H., Bibi, S., Kumar, S., Khan, M. S., Kumar, P., & Singh, I. (2022). Preparation and Evaluation of Chitosan/PVA Based Hydrogel Films Loaded with Honey for Wound Healing Application. *Gels*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/gels8020111>
- Ciolacu, D. E., & Suflet, D. M. (2018). Cellulose-Based Hydrogels for Medical/Pharmaceutical Applications. In *Biomass as Renewable Raw Material to Obtain Bioproducts of High-Tech Value*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63774-1.00011-9>
- Djafari Petroudy, S. R. (2017). Physical and mechanical properties of natural fibers. In *Advanced High Strength Natural Fibre Composites in Construction*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100411-1.00003-0>
- Dyah Ayu Nurismawati, & Sani Ega Priani. (2021). Kajian Formulasi dan Karakterisasi Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) sebagai Penghantar Agen Antihiperlipidemia Oral. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), 114–123. <https://doi.org/10.29313/jrf.v1i2.455>
- Firdausya, A. N., & Yuniarni, U. (2024). Peresepan obat ISPA dan kepatuhan pasien pediatri di Puskesmas Riung Bandung. *Jurnal Riset Farmasi*, 21–28.
- Hasan, M. M., Uddin, M. F., Zabin, N., Shakil, M. S., Alam, M., Achal, F. J., Ara Begum, M. H., Hossen, M. S., Hasan, M. A., & Morshed, M. M. (2021). Fabrication and Characterization of Chitosan-Polyethylene Glycol (Ch-Peg) Based Hydrogels and Evaluation of Their Potency in Rat Skin Wound Model. *International Journal of Biomaterials*, 2021, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2021/4877344>
- Huang, M. H., & Yang, M. C. (2008). Evaluation of glucan/poly(vinyl alcohol) blend wound dressing using rat models. *International Journal of Pharmaceutics*, 346(1–2), 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.06.021>
- James, G. A., Swogger, E., Wolcott, R., Pulcini, E. D., Secor, P., Sestrich, J., Costerton, J. W., & Stewart, P. S. (2008). Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 16(1), 37–44. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x>
- Kumar, L. M., Saad, W. Z., Mohamad, R., & Rahim, R. A. (2017). Influence of biofilm-forming lactic acid bacteria against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA S547). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(12), 1107–1115. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.10.013>
- Mohd Amin, M. C. I., Ahmad, N., Halib, N., & Ahmad, I. (2012). Synthesis and characterization of thermo- and pH-responsive bacterial cellulose/acrylic acid hydrogels

- for drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 88(2), 465–473. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.12.022>
- Mohd Zohdi, R., Abu Bakar Zakaria, Z., Yusof, N., Mohamed Mustapha, N., & Abdullah, M. N. H. (2012). Gelam (*Melaleuca* spp.) honey-based hydrogel as burn wound dressing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/843025>
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. (2018). Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 10–13. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- Park, J. S., An, S. J., Jeong, S. I., Gwon, H. J., Lim, Y. M., & Nho, Y. C. (2017). Chestnut honey impregnated carboxymethyl cellulose hydrogel for diabetic ulcer healing. *Polymers*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/polym9070248>
- Rashati, D., Falahi, A., Rohman, A. D., & Maulani, D. (2024). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Kulit BUAH PISANG (*Musa acuminata* Colla) DENGAN VARIASI ENHANCER. *Jurnal Ilmiah Farmasi Akademi Farmasi*, 7(1), 2615–2756.
- Shamloo, A., Aghababaie, Z., Afjoul, H., Jami, M., Bidgoli, M. R., Vossoughi, M., Ramazani, A., & Kamyabhesari, K. (2021). Fabrication and evaluation of chitosan/gelatin/PVA hydrogel incorporating honey for wound healing applications: An in vitro, in vivo study. *International Journal of Pharmaceutics*, 592, 120068. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120068>
- Shrimali, H., Mandal, U. K., Nivsarkar, M., & Shrivastava, N. (2019). Fabrication and evaluation of a medicated hydrogel film with embelin from *Embelia ribes* for wound healing activity. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-019-0011-z>
- Trisnawati. (2019). Factors Related To the Occurrence of Diabetic Ulcuses in Patients With Diabetes Melitus. *Indonesian Journal of Nursing and Health Sciences*, 4(2), 85–94.
- Vandamme, L., Heyneman, A., Hoeksema, H., Verbelen, J., & Monstrey, S. (2013). Honey in modern wound care: A systematic review. *Burns*, 39(8), 1514–1525. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.06.014>
- Wang, Y., Lv, Q., Chen, Y., Xu, L., Feng, M., Xiong, Z., Li, J., Ren, J., Liu, J., & Liu, B. (2023). Bilayer hydrogel dressing with lysozyme-enhanced photothermal therapy for biofilm eradication and accelerated chronic wound repair. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 13(1), 284–297. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.03.024>
- Yi, Y., Huang, T., Xu, Y., Mei, J., Zhang, Y., Wang, X., Chen, J., & Ying, G. (2022). Preparation and properties of N-glycosylated chitosan/polyvinyl alcohol hydrogels for use in wound dressings. *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*, 20. <https://doi.org/10.1177/22808000221101809>
- Zhai, M., Xu, Y., Zhou, B., & Jing, W. (2018). Keratin-chitosan/n-ZnO nanocomposite hydrogel for antimicrobial treatment of burn wound healing: Characterization and biomedical application. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 180, 253–258. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.02.018>