

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Prosedur operasi untuk memperbaiki fertilitas seperti adhesiolisis tuba dan miomektomi uterus dapat menimbulkan pembentukan adhesi yang menyebabkan komplikasi pasca-operasi. Komplikasi tersebut dapat berupa infertilitas tuba, obstruksi ureter dan nyeri panggul kronis (Zhang *et al.*, 2014). Adhesi merupakan perlekatan abnormal yang terbentuk di antara jaringan organ setelah prosedur operasi atau sebagai hasil dari inflamasi lokal. Mekanisme dari peristiwa perlekatan ini belum seluruhnya dipahami, namun trauma peritoneal, iskemia, dan masuknya benda asing dianggap sebagai faktor yang menstimulinya. Adhesi intraperitoneal dilaporkan menjadi penyebab dari 60 – 70% kasus obstruksi usus halus dan 15 – 40% infertilitas (Bobic *et al.*, 2018)

Penelitian yang dilakukan oleh *Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR)* mendemonstrasikan bahwa adhesi merupakan salah satu masalah utama bagi ahli bedah yang selalu dihadapkan dengan komplikasi terkaitnya (Hirschelmann *et al.*, 2012). Selain konsekuensi yang merugikan bagi pasien, adhesi juga meningkatkan beban sistem perawatan kesehatan. Berdasarkan data SCAR, diperkirakan bahwa biaya kumulatif asuransi terkait adhesi selama periode 10 tahun melebihi £569 juta. Di Swedia, dengan populasi 9 juta pada tahun 2004, biaya tahunan adhesi karena obstruksi usus halus diperkirakan sebesar €39.9 juta berdasarkan data penelitian dan €59.5 juta berdasarkan database National Health Care Administration (Tingstedt *et al.*, 2007). Suzuki & Ikada (2014) juga telah melaporkan bahwa pengeluaran keuangan tahunan terkait perawatan adhesi di Amerika Serikat dapat melebihi \$1.3 miliar.

Adhesi yang paling umum terjadi adalah adhesi pada peritoneum dan pelvis. Inflamasi pada peritoneum dimulai dengan eksudasi fibrinosa dan terbentuknya fibrin. Pada aktivasi sistem fibrinolitik, umumnya setiap

lapisan fibrin yang terbentuk harus lisis. Jika fibrinolisis tidak terjadi dalam 5 – 7 hari, matriks fibrin dapat mensekresi kolagen lalu adhesi interperitoneal baru terbentuk (Arung *et al.*, 2011). Tahapan dalam peristiwa seluler dalam penyembuhan luka peritoneum diregulasi oleh beberapa sitokin dan zat mediator. Faktanya, proses penyembuhan luka pada serosa menunjukkan kesamaan molekuler dengan penyembuhan luka dermis (Brochhausen *et al.*, 2012).

Konsep klinis yang paling penting dalam pencegahan adhesi adalah minimalisasi denudasi dan pendarahan selama pembedahan dengan menggunakan teknik bedah yang optimal, serta menghindari kontak area yang luka dengan jaringan di sekitarnya (Brochhausen *et al.*, 2012). Cara pencegahan yang digunakan mencakup teknik pembedahan, penghalang mekanis (*barrier*) dan penggunaan agen kimia. Kombinasi dari berbagai strategi tersebut juga penting untuk dipertimbangkan untuk memastikan pencegahan yang efektif (Bae *et al.*, 2014).

Dalam dua dekade terakhir, penggunaan *barrier* mekanis anti-adhesi berbahan polimer biokompatibel dan dapat diserap telah banyak diusulkan untuk mengurangi bekas luka adhesif dalam berbagai prosedur bedah. Biomaterial ini digunakan untuk menjaga agar permukaan penyembuhan yang berdekatan tidak saling terhubung. Membran polimer, sebagai salah satu *barrier* mekanis dalam pencegahan adhesi, diklasifikasikan menjadi membran polimer alami dan sintesis (Wu *et al.*, 2017). Beberapa bahan alami berupa peritoneum, omentum, amnion, fibrin, gelatin, kolagen, dan asam hialuronat telah diteliti, namun polimer sintesis terkadang lebih diminati karena penanganannya lebih mudah, memiliki sifat mekanik yang lebih baik, mengandung lebih sedikit kontaminan biologis, dan menunjukkan tingkat imunogenisitas yang lebih rendah (Bae *et al.*, 2014).

Poly(vinyl alcohol) (PVA) adalah polimer larut air yang memiliki karakteristik fisik kuat dan tingkat kelekatan yang baik terhadap permukaan hidrofilik. Penerapannya sebagai bahan sintesis fiber dan film

juga telah lama digunakan. Polimer ini tidak toksik dan mudah sekali larut di dalam air. Akan tetapi daya larutnya yang tinggi ini juga berakibat pada rendahnya stabilitas mekanik sebagai material barrier. Namun PVA dapat dengan mudah ditaut-silang secara fisik maupun kimiawi sehingga sifat mekaniknya dapat diperbaiki (Bae *et al.*, 2014; Muppalaneni, 2013). Dalam sintesis PVA dengan metode *casting*, kombinasinya dengan biopolimer gelatin mampu menunjukkan tingkat degradasi yang baik (Bae *et al.*, 2014). Penggunaan gelatin dalam bidang kedokteran dan biomedis meningkat karena sifat yang dimilikinya, yaitu biokompatibilitas, biodegradabilitas, biaya terjangkau dan mudah dimanipulasi (Gorgieva dan Kokol, 2011). Gelatin dapat terurai secara alami dan hidrofilik serta memiliki banyak gugus fungsi yang memfasilitasi pertumbuhan dan proliferasi sel. *Ibuprofen* adalah obat anti-inflamasi non-steroid (NSAID) yang berperan dalam mengurangi rasa sakit dan mengurangi pembengkakan (Rainsford, 2012). Obat ini telah terbukti menunjukkan efek anti-inflamasi saat dikombinasikan dengan polimer untuk mencegah adhesi dan berkorelasi langsung dengan tingkat sitotoksitas (Jamshidi-Adegani *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2017).

Bae *et al.* (2014) melakukan sintesis dan karakterisasi membran berbahan PVA/gelatin dengan tiga sampel uji yang berbeda konsentrasi penyusunnya. Perbandingan konsentrasi bahan antara PVA/gelatin yang digunakan adalah 10/90, 30/70 dan 50/50. Karakterisasi *Scanning Electron Microscope* (SEM) pada ketiga sampel menunjukkan permukaan halus yang didapatkan karena reorientasi gugus fungsional polar pada permukaan membran. Penelitian ini membuktikan bahwa *barrier* fisik berupa membran yang terbuat dari PVA/gelatin memiliki hidrofilisitas dan viabilitas sel yang stabil. Sampel dengan konsentrasi 10/90 terdegradasi 91.1% dalam periode 14 hari.

Trauma pada peritoneum memicu peradangan dan interaksi antara sistem fibrinolitik dan kaskade koagulasi, sehingga pendekatan farmakologis dengan menggunakan zat anti-inflamasi atau anti-koagulasi

sering dilakukan. Namun jika hanya menggunakan pendekatan farmakologis, prevensi adhesi sulit dicapai (Brochhausen *et al.*, 2012). Lee *et al.* (2005) pada penelitiannya telah memfabrikasi *barrier* berupa membran berbahan PLLA-PEG dan mengkombinasikannya dengan *ibuprofen* sebagai obat anti-inflamasi non-steroid. Penambahan obat tersebut dalam formulasi membran terbukti memberikan efek sinergis dalam mengurangi inflamasi karena adhesi. Hal ini diketahui dari hasil uji pelepasan obat yang menunjukkan bahwa *ibuprofen* melepaskan 5 – 25% dari muatan total dalam 7 hari pertama (periode penyembuhan luka peritoneum) dan hingga 15 – 40% setelah 20 hari. Namun PLLA memiliki sifat yang pada dasarnya kaku dan membran yang tingkat fleksibilitasnya rendah dapat menstimuli jaringan lunak untuk membentuk adhesi. Selain itu, sifat hidrofobik dari PLLA dapat menahan kemampuan permukaan membran dalam melepaskan obat (Lee *et al.*, 2005).

Berdasarkan latar belakang di atas, sintesis dan karakterisasi membran PVA/gelatin dengan *ibuprofen* sebagai *barrier* fisik pencegah adhesi dapat dilakukan. PVA memiliki dan fleksibilitas yang baik sehingga memiliki potensi yang sangat kecil dalam memberikan stimuli mekanik pembentukan adhesi. Gelatin sebagai polimer alami menjamin kemampuan degradasi membran (Bae *et al.*, 2014). Sedangkan penambahan *ibuprofen* dalam formulasi membran diharapkan mengurangi peradangan dalam tahap awal pembentukan adhesi (Jamshidi-Adegani *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2005).

Karakterisasi pada penelitian ini mencakup uji *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR) yang dilakukan untuk menganalisis gugus fungsi. Uji SEM dilakukan untuk mengetahui sifat permukaan membran. Lalu, uji *swelling* dan degradasi digunakan untuk mengetahui tingkat absorbansi dan kemampuan degradasi dari membran. Kemudian, pada uji *MTT Assay* dilakukan uji sitotoksitas dan penentuan nilai viabilitas sel. Uji lainnya adalah uji pelepasan obat untuk mengetahui persentase pelepasan *ibuprofen* dan uji tarik untuk mengetahui kekuatan tarik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana hasil karakterisasi membran PVA/gelatin dengan *ibuprofen* sebagai biomaterial preventif adhesi intraperitoneal melalui karakterisasi dengan uji FTIR, SEM, *swelling*, degradasi, *MTT Assay*, pelepasan obat dan uji tarik?
2. Berapa komposisi konsentrasi PVA/gelatin yang optimal pada sintesis membran PVA/gelatin dengan *ibuprofen* sebagai biomaterial preventif adhesi intraperitoneal?

1.3 Batasan Masalah

1. PVA didapatkan dari Sigma-Aldrich (*Poly(vinyl alcohol) Mw 85,000 – 124,000, 99+% hydrolyzed, product number 363146*).
2. Gelatin (gelatin sapi, bentuk bubuk) didapatkan dari Toko Mekarsari BC, Tangerang.
3. *Ibuprofen* didapatkan dari PT. Sanbe Farma, Bandung (BUFECT *Ibuprofen – Suspensi*)
4. Variasi komposisi PVA/gelatin yang digunakan adalah 10/90, 30/70 dan 50/50.
5. Konsentrasi *ibuprofen* yang digunakan pada penelitian ini adalah 10% wt.
6. Karakterisasi yang akan dilakukan meliputi uji FTIR untuk mengetahui gugus fungsi yang terbentuk, SEM untuk mengetahui morfologi permukaan, *swelling* untuk mengetahui persentase absorbansi air, degradasi untuk mengetahui persentase hilangnya massa, *MTT Assay* untuk mengetahui persentase viabilitas sel, pelepasan obat untuk mengetahui persentase pelepasan obat kumulatif dan uji tarik untuk mengetahui kekuatan tarik.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan potensi membran PVA/gelatin dengan *ibuprofen* sebagai biomaterial preventif adhesi intraperitoneal melalui karakterisasi

dengan uji FTIR, SEM, *swelling*, degradasi, MTT Assay, pelepasan obat dan uji tarik.

2. Mendapat komposisi konsentrasi PVA/gelatin yang optimal pada sintesis membran PVA/gelatin dengan *ibuprofen* sebagai biomaterial preventif adhesi intraperitoneal.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat secara teoritis dan praktis. Adapun manfaat teoritis dari penelitian ini adalah agar dapat menjadi acuan dalam mengembangkan penelitian tentang membran PVA/gelatin bermuatan *ibuprofen* sebagai biomaterial preventif adhesi intraperitoneal. Manfaat praktis dari penelitian ini yang berupa biomaterial membran PVA/gelatin bermuatan *ibuprofen* diharapkan dapat menjadi salah satu solusi alternatif masalah adhesi intraperitoneal.