

P311R/P.58/2000

**APLIKASI HIDROGEL DALAM BIDANG
KEDOKTERAN DAN FARMASI**

Darmawan Darwis

THE APPLICATION OF HYDROGEL IN THE MEDICAL AND PHARMACY

agent, easy to be process and in the same time can be sterilize the product. Hydrogel has been used for contact lens, wound dressing, controlled drug delivery system and implant materials.

PENDAHULUAN

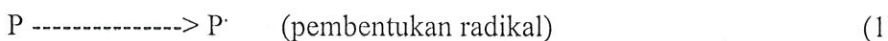
Biomaterial adalah material yang digunakan untuk menggantikan, memperbaiki kerusakan jaringan atau penyakit atau sebagai *interface* dengan lingkungan fisiologi. Biomaterial dapat berupa bahan alam seperti kolagen, serat protein (*silk*, *wool* dan rambut), polisakarida (*starch*, selulosa dan *chitosan*) dan jaringan yang telah diolah (perikardium, homo-, hetero-, dan allograft) atau bahan sintetis yaitu polimer, metal dan keramik⁽¹⁾.

Hidrogel (*hydrogel*) secara umum dapat didefinisikan sebagai polimer yang dicirikan oleh adanya hidropilisitas dan insolubilitas dalam air. Dalam air dia akan mengembang hingga mencapai keseimbangan volume, tetapi tetap dapat memeperatahkan bentuknya. Daya hidropilisitas disebabkan oleh adanya gugus yang dapat larut dalam air seperti $-OH$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CONH$, dan $-SO_3H$. Sedangkan insolubilitas dan stabilitas bentuk dari hidrogel disebabkan oleh adanya network tiga dimensi (*three dimensional network*)⁽²⁻⁶⁾. Hidrogel biasanya terbuat dari molekul monomer/polimer hidropilik yang berikatan silang (*crosslinked*) melalui baik ikatan kimia atau gaya kohesi lain seperti interaksi ionik, ikatan hidrogen, atau interaksi hidropilik. Secara skematis, struktur hidrogel diperlihatkan seperti pada Gambar 1.

teknik konvensional. Pada metode radiasi, hidrogel dapat dibuat dengan mempolimerisasi dan pembentukan ikatan silang dari monomer atau polimer larut dalam air menggunakan sinar gamma atau elektron cepat. Dengan teknik ini tidak diperlukan adanya inisiator kimia atau sebagai agensia pengikatan silang⁽⁷⁾. Pemakaian radiasi ionisasi untuk membuat hidrogel didasarkan pada reaksi pembentukan ikatan silang. Dua jenis radiasi ionisasi yang banyak digunakan untuk pembuatan hidrogel adalah sinar gamma yang berasal dari sumber radioisotop Cobalt-60 dan elektron cepat yang dihasilkan oleh akselerator elektron. Dengan teknik radiasi ini, hidrogel dapat dibuat dengan meradiasi monomer atau polimer baik dalam bentuk larutan dalam air atau dalam bentuk padat (*bulk*). Namun demikian, pembentukan ikatan silang memerlukan dosis yang lebih tinggi pada iradiasi dalam bentuk padat. Pada iradiasi dalam larutan terdapat dua proses umum yaitu efek langsung dan tidak langsung. Pada efek langsung terjadi interaksi antara molekul polimer dengan radiasi pengion, sedangkan pada efek tidak langsung radiolisis air akan menghasilkan radikal $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{H}$; e_{aq} (solvated electron), H_2 , H^+ , H_2O_2 yang selanjutnya akan bereaksi dengan molekul polimer membentuk radikal polimer. Radikal polimer ini akan bereaksi satu sama lainnya sehingga menghasilkan ikatan silang. Secara garis besar, mekanisme pembentukan ikatan silang radiasi adalah sebagai berikut^(3,7):

Efek langsung

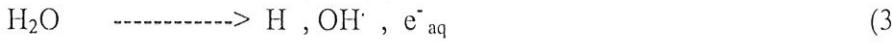
Radiolisis polimer



Rekombinasi polimer radikal

Efek tidak langsung

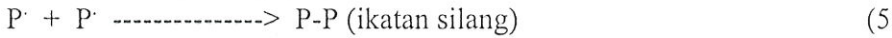
Radiolisis air



Abstraksi Hidrogen



Rekombinasi radikal polimer



Beberapa contoh polimer yang digunakan untuk pembuatan hidrogel ditunjukkan oleh

Tabel 1.

2. SIFAT-SIFAT HIDROGEL

Kemampuan menyerap air merupakan salah satu sifat hidrogel yang penting di antara sifat-sifat yang ada. Kemampuan permeabilitas membran, sifat mekanik, sifat permukaan membran, dan gabungan sifat-sifat yang ada tersebut pada *interface* sistem biologi merupakan akibat langsung dari jumlah dan sifat alamiah dari air yang terikat pada sistem ini. Jumlah air yang terserap pada temperatur tertentu dinyatakan sebagai kandungan air dalam kesetimbangan, *equilibrium water content* (EWC) dan dihitung dengan rumus:

$$\text{EWC} = (\text{berat air dalam gel/berat total gel}) \times 100\%$$

EWC dikendalikan oleh beberapa faktor antara lain sifat-sifat gugus hidrofilik yang ada

biomedikal. Adanya kandungan air yang relatif tinggi pada hidrogel menyebabkannya mempunyai konsistensi yang lunak, elastis serta mempunyai tekanan *interfacial* yang rendah. Bentuk fisik yang elastis ini sangat menguntungkan karena dapat menyesuaikan diri dengan lekuk tubuh. Sedangkan tekanan *interfacial* yang rendah dapat mengurangi terjadinya adhesi sel-sel, trombogenesis dan meningkatkan sifat biokompatibilitas terhadap jaringan tubuh.

Kemampuan permeasi gas (oksigen) dan obat-obatan pada hidrogel merupakan sifat hidrogel yang tidak kalah pentingnya. Permeasi oksigen melalui lensa kontak dapat memperpanjang waktu pakai alat lensa kontak. Sifat permukaan sangat berperan dalam adhesi sel-sel, trombogenesis dan biokompatibilitas dari suatu hidrogel. Disamping sifat-sifat tersebut diatas, untuk pemakaian tertentu seperti kateter, hidrogel harus mempunyai sifat mekanik yang tinggi. Oleh karena kandungan air yang tinggi, hidrogel umumnya mempunyai sifat mekanik yang rendah. Untuk meningkatkan sifat mekanik tersebut, beberapa usaha telah dilakukan antara lain: perlakuan kombinasi ikatan silang radiasi dan kimia⁽¹⁰⁾ atau penempelan silang dengan monomer hidrofilik dengan polimer hidropobik dengan teknik radisai⁽¹¹⁾.

Biokompatibilitas merupakan parameter lain yang harus diperhatikan apabila suatu bahan akan dipergunakan sebagai bahan biomedikal material. Demikian juga dengan hidrogel, sifat biokompatibilitas terhadap darah maupun jaringan tubuh lainnya merupakan persyaratan yang harus dipenuhi.

beberapa tujuan penggunaan lensa kontak yaitu sebagai perbaikan defisiensi penglihatan. Dalam hal ini disebut *cosmetic lens*. Lensa kontak dapat juga digunakan secara medis untuk tujuan pengobatan penyakit mata tertentu. Dalam hal demikian disebut *therapeutic* atau *bandage lens*⁽¹²⁾.

Industri lensa kontak berkembang dengan cepat setelah perang dunia disebabkan oleh tersedianya polimer polimetil metakrilat, PMMA. Kini industri ini terus berkembang dengan munculnya material-material lensa kontak yang baru dipasaran.

Sifat-sifat yang harus diupayakan secara optimal dalam mendesain suatu bahan untuk lensa kontak yang baru adalah transparansi, stabilitas kimia dan termal, stabilitas mekanik dan dimensi, biokompatibilitas, permeabilitas oksigen dan *wettability to tear*⁽¹³⁾.

Lensa kontak yang telah digunakan secara komersial sebagian besar terbuat dari bahan dasar polihidroksietil metakrilat (poliHEMA) baik sebagai komponen tunggal maupun kombinasinya dengan berbagai hidrogel lainnya sebagai kopolimer seperti polivinil pirolidon, polivinil alkohol, chitosan dan lain sebagainya. Kopolimerisasi ini bertujuan untuk meningkatkan sifat mekanik dan permeabilitas oksigen. Beberapa *hydrogel soft lens* yang telah diproduksi secara komersial diperlihatkan pada Tabel 2.

Secara umum lensa kontak dapat dibagi menjadi 3 kelas yaitu *hard lens*, *flexible lens* dan *soft hydrogel lens*. *Hard* dan *flexible lens* mempunyai oksigen permeabilitas yang rendah dan biasanya merupakan kombinasi dengan polimer hidropobik. Lensa jenis ini sudah semakin ditinggalkan karena mempunyai beberapa kelemahan seperti kurang nyaman pada pemakaian. Sedangkan *soft hydrogel lens* mempunyai kandungan air (*water*

teroksigenasi dengan baik. Hal ini hanya dapat dicapai pada lensa kontak yang mempunyai kandungan air dan permeabilitas oksigen yang tinggi seperti *soft contact lens*.

Menurut Polse dan Mandell⁽¹²⁾, kadar oksigen minimum yang diperlukan oleh epitelium kornea adalah $3,5 \text{ uL(STP)/(cm}^2\text{.h)}$. Jika oksigen yang ada kurang dari persyaratan tersebut maka kornea mata akan mengembang (*swelling*). Permeabilitas dari beberapa lensa kontak komersial ditunjukkan oleh Tabel 3.

3.2 Pembalut luka (*wound dressing*)

Perkembangan pembalut luka sintetik yang digunakan untuk penanganan luka bakar, herpes, fisura dan luka-luka pada kulit lainnya terus menarik perhatian para peneliti.

Walaupun tidak ada suatu konsensus secara umum, namun suatu materi pembalut luka yang ideal harus memiliki sifat-sifat antara lain: fleksibel, mempunyai kekuatan mekanik yang cukup, tidak menimbulkan rasa sakit pada waktu penggantian pembalut, dapat mengabsorpsi eksudat luka, dapat mencegah kehilangan cairan tubuh, mencegah kontaminasi luka dari mikroorganisme luar, dapat ditembus oksigen, melekat dengan baik pada luka dan mampu mengontrol pelepasan obat yang ada, tidak bersifat antigenik, biokompatibel terhadap kulit dan darah, mudah disterilkan dan transparan⁽¹⁴⁾.

Diantara pembalut luka yang ada, hidrogel dapat memenuhi sebagian besar sifat-sifat tersebut di atas dan oleh karenanya hidrogel mempunyai potensi yang besar untuk digunakan sebagai pembalut luka.

transparan, memiliki kandungan air lebih dari 90 %, dapat mengontrol pelepasan obat, mudah pemakaian dan tidak menimbulkan rasa sakit pada waktu penggantian pembalut dan steril. Puslitbang Teknologi Isotop dan Radiasi (P3TIR-BATAN) telah melakukan riset dan pengembangan hidrogel sebagai pembalut luka. Hidrogel ini terbuat dari polivinil pirolidon dan polivinil alkohol dengan menggunakan teknik radiasi sinar gamma. Pembalut luka ini berupa membran transparan dengan tebal 4 mm dan mempunyai sifat tidak dapat ditembus mikroorganisme, mempunyai kandungan air yang tinggi (80%), elastik, cukup kuat, dan steril. Uji praklinik dengan hewan percobaan menunjukkan hasil yang baik^(16,17). Pembalut luka hidrogel PVP hasil iradiasi sinar gamma ditunjukkan pada gambar 2 .

3.3 Material implantasi (*Implant material*)

Polivinil alkohol (PVA), hidrogel pertama yang banyak digunakan untuk implantasi, terus menjadi subjek penelitian yang intensif oleh para ahli kimia radiasi. Sebagai contoh, telah dikembangkan suatu bahan hidrogel PVA baru yang dapat bertahan pada temperature otoklav (120°C) selama beberapa jam. Hidrogel tersebut telah digunakan sebagai material implantasi pada mammae, *postnucleation ball*, perbaikan kerusakan kranial, sebagai film untuk pengganti genderang telinga, pendukung timpanoplasti dan untuk maksud-maksud khusus lainnya. Juga terlihat bahwa pemakaian hidrogel sebagai pengganti tulang rawan, *tendon sheath* dan *aortic graft* sege

seperti oral dan injeksi intravena sering memberikan konsentrasi obat dalam darah yang fluktuatif. Hal ini dapat menimbulkan resiko seperti konsentrasi obat yang terlalu tinggi sehingga menghasilkan efek toksik atau konsentrasi obat terlalu rendah sehingga obat menjadi tidak efektif. Adanya ketidakdisiplinan dari pasien dalam penggunaan obat dapat meningkatkan resiko tersebut. Oleh karena alasan tersebut diatas, maka sistem pelepasan obat secara terkontrol merupakan suatu solusi yang menarik untuk diterapkan. Dengan sistem pelepasan obat terkontrol, kadar obat didalam darah dapat dipertahankan pada level efektif sehingga memberikan efikasi yang maksimum. Sebagai media pembawa obat umumnya terbuat dari bahan polimer sintetik dimana obat diinkorporasikan kedalam matrik polimer tersebut. Pelepasan obat dari matrik polimer ini dapat terjadi melalui proses difusi atau bila menggunakan polimer biodegradasi obat terlepas bersamaan dengan degradasi matrik polimer.

Pelepasan terkontrol potasium klorida dengan matrik hidrogel dalam jangka waktu 6 bulan untuk pengobatan karies gigi menunjukkan hasil yang lebih baik dari pada pemberian obat secara konvensional.

Akhir-akhir ini telah ditemukan pula hidrogel yang bersifat sensitif terhadap perubahan lingkungan sekitar seperti suhu, pH, kekuatan ionik, medan listrik dan cahaya⁽¹⁸⁾. Polimer jenis ini dikenal dengan nama *intelligent polymer*. Salah satu contoh polimer hidrogel yang sensitif terhadap temperatur adalah poli(N-isopropil akrilamid) (NIPAM). Polimer ini mengalami perubahan bentuk fisik pada temperatur tertentu (temperatur kritis) yang disebut *lower critical solution temperature*, LCST. Pada

terkontrol (dengan perbedaan suhu). Mekanisme pelepasan obat dari *thermo-sensitive hydrogel* diperlihatkan oleh Gambar 3.

3.5 Kegunaan lainnya

Disamping beberapa aplikasi yang telah disebutkan diatas, hidrogel secara aktif terus diteliti untuk digunakan sebagai peralatan diagnostik seperti biosensor, gel untuk elektroporesis, *tissue labeling* dan imobilisasi enzim dan sel.

4. KESIMPULAN

Beberapa hal yang mendasari digunakannya hidrogel sebagai bahan untuk aplikasi biomedikal antara lain adalah adanya kandungan air yang tinggi, mempunyai konsistensi yang lunak dan elastis serta mempunyai tekanan *interfacial* yang rendah.

Hidrogel telah mampu menunjukkan potensi pemakaiannya dalam bidang kedokteran dan farmasi dalam range yang cukup luas.

Pemakaian teknologi radiasi dalam menghasilkan biomaterial (hidrogel) merupakan suatu cara yang potensial dalam meningkatkan cakupan pemakaian teknologi radiasi dalam aplikasi komersial.

DAFTAR PUSTAKA

1. KROSCWITZ, *Polymers: Biomaterials and medical applications*, Encyclopedic Reprint Series, John Wiley & Sons, Inc., p.52, (1989).

4. HORAK, D., CERVINCA, M., and PUZA, V., Hydrogel in endovascular embolization VI. Toxicity of poly(2-hydroxyethylmethacrylate) particles on cell cultures, *Biomaterials*, **18**, p.1335, (1997).
5. SARIRI, R., Protein interaction with novel hydrogel biomaterials, *Iranian polymer Journal*, **6**, p. 135, (1997).
6. PARK, K., SHALABY, S. W., and PARK, H., *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*, Technomic Publishing Co. Inc., Lancaster, 1993, p.6.
7. CHAPIRO, A. Radiation chemistry in the field of biomaterials, *Radiat. Phys. Chem.* **46**, p. 159, (1995).
8. ROSIAK, J. M., ULANSKI, P., PAJEWSKI, L. A., YOSHII, F., and MAKUUCHI K., Radiation formation of hydrogel for biomedical purposes, some comments and remarks, *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, p.161, (1995).
9. SARAYDIN, D., KARADAG, E., CETINKAYA, S., and GUVEN, O., Preparation of acrylamide/maleic acid hydrogels and their biocompatibility with some biochemical parameters of human serum, *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, p. 1049,(1995).
10. DARWIS, D., YOSHII, F., MAKUUCHI, K., and RAZZAK, M. T., Improvement of hot water resistance of poly(vinyl alcohol) hydrogel by acetylation and irradiation techniques, *J. Appl. Polym. Sci.*, **55**, p.1619, (1995).
11. YANG, J. M., and HSIU, G. H., Radiation-induced graft copolymer SBS-g-VP for biomaterials usage, *J. Biomat. Res.*, **31** p.281,(1996).
12. REFOJO, M. F., *Contact Lenses*, in Encyclopedia of Chemical Technology, vol.

14. TIGHE, B. J., *Hydrogels*, in the Encyclopedia of advance materials, Elsevier Publ United Kingdom, vol. 2, p.1060, (1994).
15. ROSIAK, J. M., *J., Amer. Chem. Soc. Books*, series 475, Eds. Clough, R. L. and Shalaby, S. W., Washington D.C., p. 271.
16. DARMAWAN, D., NAZLY, H., TATY, E., dan LELY, H., Pembuatan pembalut luka hidrogel polivinil pirolidon dengan radiasi sinar gamma, *Risalah Pertemuan Ilmiah Aplikasi Iotop dan Radiasi dalam Bidang Industri, Pertanian, dan Lingkungan*, Jakarta, 14-15 Desember, hal. 151, (1993).
17. DARMAWAN, D., LELY, H., Taty, E., RAHAYUNINGSIH, C., dan NAZLY, H., Uji praklinis pembalut luka hidrogel komposit polivinil pirolidin, *Prosiding Seminar Nasional Himpunan Kimia Indonesia*, Serpong, 1999, hal. 324.
18. HOFFMAN, A. S., *Intelligent polymer*, in UNDP/RCA/IAEA Regional Seminar on Application of Radiation Technology in Medicine and Biotechnology, Shanghai, China, 12-16 December 1994.