

Kajian Pustaka Potensi Nanofiber Kolagen sebagai Bahan Aktif dalam Proses Penyembuhan Luka

Trimaulani Anggraeni*, Ratih Aryani, Budi Prabowo S

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

*Trimaulani31@gmail.com, ratih_aryani@gmail.com, b.soewondo@unisba.ac.id

Abstract. Wound healing is a multifactorial process whose healing process can be done traditionally. However, its healing takes a long time so it is less effective. So the researchers conducted research related to new medical engineering for wound healing, namely tissue engineering using collagen. Collagen has a large particle size so it is necessary to reduce the size of the particle to increase its effectiveness, namely with nanofibers. To validate the wound healing effect on collagen nanofibers, a study based on literature review was carried out through library searches at reputable publishers such as Science Direct, Pubmed, Research gate, NBCI, Taylor & Francis, Hindawi, Spinger – Verlag, and Google Scholar by taking into account the inclusion and exclusion criteria. The results of the literature search show: 1. The formula used for the manufacture of collagen nanofibers is HFIP as a solvent for collagen and other additives that support the formation of nanofibers. 2. The method used for the manufacture of collagen nanofibers is electrospinning. 3. Good nanofibers are nanofibers that are smooth, dense, have a diameter of 100-500 nm and an tensile strength of 1-40 Mpa. 4. Collagen nanofibers have been shown to have good effectiveness in wound healing, which is indicated by an increase in average wound closure of up to 64% on day 7 and an average wound closure of up to 79% on day 14 in in vivo animal testing.

Keywords: *Wound Healing, Nanofiber, Collagen.*

Abstrak. Penyembuhan luka merupakan suatu proses multifaktorial yang proses penyembuhannya dapat dilakukan secara tradisional. Namun, penyembuhannya membutuhkan waktu yang cukup lama sehingga kurang efektif. Sehingga peneliti melakukan penelitian terkait dengan rekayasa medis baru untuk penyembuhan luka yaitu rekayasa jaringan dengan menggunakan kolagen. Kolagen mempunyai ukuran partikel yang besar sehingga diperlukan pengecilan ukuran partikel untuk meningkatkan efektivitasnya yaitu dengan nanofiber. Untuk memvalidasi adanya efek penyembuhan luka pada nanofiber kolagen dilakukan penelitian berbasis study literature review melalui penelusuran pustaka pada penerbit bereputasi seperti Science Direct, Pubmed, Research gate, NBCI, Taylor&Francis, Hindawi, Spinger – verlag, serta google scholar dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil penelusuran pustaka menunjukkan: 1. Formula yang digunakan untuk pembuatan nanofiber kolagen yaitu HFIP sebagai pelarut kolagen dan bahan tambahan lain yang menunjang pembentukan nanofiber. 2. Metode yang digunakan untuk pembuatan nanofiber kolagen yaitu electrospinning. 3. Nanofiber yang baik yaitu nanofiber yang halus, padat, memiliki diameter 100 – 500 nm serta kekuatan daya tarik 1 – 40 Mpa. 4. Nanofiber kolagen terbukti memiliki efektivitas yang baik dalam menyembuhkan luka yang ditandai dengan adanya peningkatan penutupan luka rata – rata hingga 64% pada hari ke 7 dan penutupan luka rata – rata hingga 79% pada hari ke 14 pada pengujian terhadap hewan secara in vivo.

Kata Kunci: *Penyembuh luka, Nanofiber, Kolagen.*

A. Pendahuluan

Kulit merupakan suatu organ terbesar berdasarkan luas permukaan tubuh pada manusia. Kulit ini adalah suatu struktur penting yang melindungi jaringan internal dari kerusakan mekanis, infeksi mikroba, radiasi ultraviolet, dan suhu ekstrim. Maka dari itu, kulit sangat rentan terhadap cedera dengan dampak yang cukup signifikan bagi setiap individu (Rodrigues *et al.*, 2019).

Jutaan orang setiap tahunnya menyatakan bahwa bekas luka sebagai suatu respons terhadap cedera kulit setelah operasi, trauma, atau kulit terbakar. Cedera kulit ini dapat mengakibatkan menimbulkan efek fisiologis yang tidak diinginkan dan secara signifikan akan menimbulkan efek secara psikologis. Menurut WHO, lebih dari 11 juta luka bakar dilaporkan di seluruh dunia setiap tahun yang memerlukan perhatian medis. Menurut lembar fakta yang telah dirilis oleh *American Burn Association* yang menyatakan bahwa lebih dari 480.000 luka bakar terjadi di Amerika Serikat setiap tahun yang memerlukan pengobatan (Monavarian *et al.*, 2019). *Wound healing* atau penyembuhan luka merupakan proses multifaktorial yang ditandai dengan angiogenesis, deposisi kolagen, pembentukan jaringan granulasi dan re-epitelisasi. Semua fase tersebut melibatkan biomolekuler yang kompleks yaitu interaksi antar sel, sitokin terlarut, faktor kepatuhan, dan kemokin (Chen *et al.*, 2018).

Terapi pengobatan tradisional telah banyak digunakan terutama oleh penduduk pedesaan di suatu negara berkembang. Terapi tradisional ini biasanya melibatkan penggunaan suatu senyawa yang berasal dari tumbuhan seperti menggunakan pisang kepok kuning, binahong, bawang putih, daun sirih, dan lain sebagainya (Nurfiah *et al.*, 2019). Terapi dengan cara tradisional merupakan suatu alternatif yang hemat biaya untuk proses penyembuhan luka (Pereira *et al.*, 2013). Adapun kelemahan utama dari pengobatan tradisional yaitu kurang efektif serta waktu perawatan yang dilakukan lebih lama. Banyak peneliti fokus pada penemuan bahan rekayasa medis baru untuk penyembuhan luka yaitu dengan melakukan rekayasa jaringan yang dapat menggantikan kulit yang rusak untuk memberikan penghalang sementara dan menghindari luka menjadi terinfeksi (Chen, *et al.* 2018).

Kolagen merupakan suatu bahan yang dapat digunakan sebagai bahan rekayasa jaringan baru hal ini disebabkan karena kolagen memiliki sifat fisik dan mekanik seperti kekuatan tarik dan keelastisan yang baik, imunogenisitas yang rendah, biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang baik. Kolagen adalah biomaterial pengganti kulit untuk pembalut luka yang paling efektif. Kolagen mampu meningkatkan adhesi dan proliferasi seluler dimana sintesis dari kolagen ini mampu meningkatkan berbagai faktor pertumbuhan yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Abdillahi, *et al.* 2018). Ketika divisualisasikan dengan mikroskop elektron molekul kolagen memiliki bentuk berupa batang yang panjangnya bervariasi dari sekitar 75 nm untuk kolagen XII hingga 425 nm untuk kolagen VII dengan bobot molekul sekitar 300.000 (Richard-Blum, 2011). Ukuran partikel menjadi faktor penting untuk menentukan efektifitas penggunaan kolagen dalam bidang biomedis dan kosmetik. Oleh karena itu, diperlukan pengecilan ukuran melalui nanoteknologi sehingga menghasilkan kolagen dalam bentuk nanopartikel (Syafrizal *et al.*, 2018).

Nanopartikel merupakan suatu partikel yang memiliki ukuran berskala nano dengan diameter 1 – 100 nm. Partikel dengan ukuran nano akan lebih mudah diserap dan terdifusi dalam kulit daripada partikel yang memiliki ukuran lebih besar. Pembuatan nanofiber kolagen menjadi salah satu cara untuk memperoleh kolagen dengan ukuran yang lebih kecil sehingga mampu terserap dengan mudah oleh kulit yang mengakibatkan dapat membantu mempercepat penyembuhan bekas luka (Pringgandini *et al.*, 2013).

Penelitian ini dilakukan dalam bentuk kajian *Systematic Literatur Review* (SLR) mengenai potensi kolagen nanofiber sebagai bahan aktif dalam proses penyembuhan luka, yang berdasarkan uraian diatas didapatkan suatu rumusan masalah yang meliputi bagaimana formulasi dari nanofiber kolagen, bagaimana cara pembuatan nanofiber kolagen, bagaimana karakterisasi dan evaluasi sediaan nanofiber kolagen, serta bagaimana efektivitas sediaan nanofiber kolagen dalam proses penyembuhan luka. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui formulasi nanofiber kolagen, untuk mengetahui cara pembuatan nanofiber kolagen, untuk mengetahui karakterisasi serta evaluasi nanofiber kolagen, serta untuk

mengetahui pengaruh dari penggunaan sediaan nanofiber kolagen dalam proses penyembuhan luka.

B. Metodologi Penelitian

Peneliti melakukan penelitian secara *Systematic Literature Review* dengan melakukan pencarian artikel pada beberapa penerbit yang bereputasi seperti Pubmed, Science Direct, Research Gate, Spinger – Verlag, Taylor&Francis, serta google cendekia dengan menggunakan kata kunci “Collagen” “Nanofiber” “Wound Healing” dan diperoleh sebanyak 80 artikel

Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan memperhatikan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Adapun artikel yang akan digunakan untuk penelitian adalah artikel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan diperoleh sebanyak 10 artikel.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Formulasi nanofiber kolagen

Berdasarkan hasil studi literatur, kolagen menjadi bahan utama dalam proses pembuatan nanofiber dengan HFIP (1.1.1.3.3.3-hexafluoro-2-propanol) sebagai pelarut. Pemilihan pelarut HFIP ini disebabkan karena HFIP dapat menguap dengan cepat di udara selama fase pengeringan serta HFIP dapat dengan mudah melarutkan kolagen pada suhu kamar. Kolagen memiliki peran yang cukup penting dalam proses adhesi sel, migrasi, proliferasi, serta diferensiasi sel sehingga dengan adanya penambahan kolagen dapat mempercepat terjadinya proses penyembuhan luka dengan mendorong pembentukan kolagen yang baru.

Adanya bahan tambahan lain seperti *polycaprolactone*, zein, selulosa, larutan bioaktif *glass* (kopolimer P123, tetraetil ortosilikat, dan trietil fosfat) yang dapat meningkatkan biokompatibilitas dan karakterisasi nanofiber yang dihasilkan. Selain itu, adanya penambahan biopolimer lain seperti kitosan, gelatin, dan poli (3-hidroksibutirat) yang berperan sebagai pembawa zat aktif serta dapat meningkatkan efektivitas penggunaan nanofiber kolagen terhadap proses penyembuhan luka. Nanofiber kolagen juga dapat berperan sebagai sistem penghantaran obat seperti glukopag, insulin, *chitooligosacharide*, ostholid, serta berberine. Dimana dengan adanya penambahan zat aktif obat dapat membantu proses penyembuhan luka.

Metode pembuatan nanofiber kolagen

Secara umum metode pembuatan nanofiber kolagen terdiri dari sintesis template, *drawing*, *meltblown technology*, *electrospinning*, dan *centrifugal spinning*. Berdasarkan hasil studi literatur, metode pembuatan nanofiber yang paling banyak digunakan yaitu sintesis template dan *electrospinning*. Pada metode sintesis template serat yang dihasilkan dapat diulang dan dapat dengan mudah dilakukan. Adapun prinsip pembuatan nanofiber dengan menggunakan sintesis template yaitu dengan mengisi monomer yang terdapat dalam template berpori. Nanofiber yang sudah terbentuk selanjutnya dapat dilepaskan dengan cara dilarutkan atau dengan cara penggoresan (Zhang, *et al.* 2014).

Berbeda dengan metode sintesis template, metode *electrospinning* paling banyak dipilih untuk pembuatan nanofiber. Hal ini disebabkan karena metode *electrospinning* dapat menghasilkan nanofiber yang panjang, mudah digunakan, cepat serta menggunakan biaya yang cukup terjangkau (Warenindo, 2018). Adapun prinsip dari metode *electrospinning* adalah dengan mendorong larutan polimer yang diberi tegangan listrik menggunakan pompa *syringe* sehingga menghasilkan tetesan pada ujung kapiler dimana tetesan tersebut akan bergerak kearah elektroda kolektor nanofiber.

Karakterisasi nanofiber kolagen

Untuk melihat keberhasilan suatu formula dan metode pembuatan nanofiber maka dilakukan suatu karakterisasi terhadap nanofiber yang dihasilkan. Berdasarkan hasil studi literatur, hampir sekitar 80% formula menghasilkan nanofiber yang memenuhi standar yaitu halus, padat, serta memiliki diameter pada rentang 100 – 500 nm. Ukuran diameter yang kecil dapat mencegah terjadinya penetrasi bakteri kedalam luka yang dapat memperlambat proses

penyembuhan pada luka sehingga dapat melindungi luka dari infeksi bakteri (Serdar, *et al.* 2017).

Selain itu, dilakukan karakterisasi terkait dengan kekuatan daya tarik pada nanofiber dengan melakukan uji tarik terhadap nanofiber. Berdasarkan hasil studi literatur, seluruh formula memenuhi kriteria kekuatan daya tarik yaitu pada rentang 1 – 25 Mpa dimana hasil tersebut telah sesuai dengan nilai kekuatan daya tarik pada kulit manusia yaitu 1 – 40 Mpa (Sander, *et al.* 2013).

Pengaruh pemberian nanofiber kolagen terhadap proses penyembuhan luka

Untuk melihat pengaruh pemberian nanofiber kolagen terhadap luka maka dilakukan pengujian secara *in vivo* terhadap hewan uji yang berupa tikus. Dimana pada umumnya hewan uji tersebut dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol, pembanding, serta kelompok dengan pemberian nanofiber kolagen. Pengujian dilakukan pada rentang waktu 7 – 21 hari dengan memperhatikan peningkatan penutupan luka pada hewan uji.

Berdasarkan hasil studi literatur, pemberian nanofiber kolagen mampu mempercepat terjadinya proses penyembuhan luka dengan nilai penutupan luka rata – rata hingga 79% pada hari ke 14. Dimana dengan adanya nilai tersebut membuktikan bahwa kolagen dapat mempercepat proses penyembuhan luka dengan cara mengaktivasi trombosit sehingga melepaskan faktor kemotaksis yang dapat memulai proses penyembuhan luka (Pramono, *et al.* 2019). Kolagen juga dapat meningkatkan adhesi dan proliferasi keratinosit selama proses penyembuhan luka sehingga dapat mempercepat terjadinya proses penyembuhan (Zhou, *et al.* 2016; Zhou, *et al.* 2017). Selain itu, adanya penambahan bahan tambahan lain (kitosan, gelatin, poli (3-hidroksibutirat)) serta zat aktif obat (glucopag, insulin, *chitooligosaccharide*, ostholamid, berberin) juga dapat membantu mempercepat terjadinya proses penyembuhan luka.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. Nanofiber kolagen dapat dibuat dengan komposisi HFIP sebagai pelarut kolagen, biopolimer seperti *polycaprolactone*, kitosan, selulosa, PLGA, poli (3-hidroksibutirat), serta gelatin dan juga dapat ditambahkan ostholamide, larutan bioaktif glass, serta zein yang dapat meningkatkan karakteristik dari nanofiber. Nanofiber kolagen juga dapat digunakan sebagai penghantaran obat seperti glukofag, insulin, *chitooligosaccharide*, dan berberin.
2. Nanofiber kolagen dapat dibuat dengan menggunakan metode sintesis template dan *electrospinning*. Adapun metode pembuatan nanofiber yang baik yaitu dengan menggunakan metode *electrospinning* karena dapat menghasilkan serat yang panjang, mudah digunakan, serta dengan biaya yang cukup terjangkau.
3. Nanofiber yang baik yaitu nanofiber dengan struktur morfologi yang halus, padat yang dapat dilihat dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dan memiliki ukuran diameter seragam dengan ukuran diameter kurang dari 500 nm yang dapat dilihat dengan menggunakan *Particle Siza Analyzer* dan kekuatan daya tarik 1 – 40 MPa dengan menggunakan mesin uji *Auto Tensile Tester*.
4. Nanofiber kolagen dapat meningkatkan efektivitas penyembuhan luka yang ditandai dengan adanya peningkatan penutupan luka rata – rata hingga 64% pada hari ke 7 dan penutupan luka rata – rata hingga 79% pada hari ke 14 pada pengujian terhadap hewan uji secara *in vivo*.

Acknowledge

Terima kasih kepada seluruh pihak yang membantu penulis selama penyusunan. Terlebih khusus terima kasih kepada:

1. Abdul Kudus, M.Si., Ph.D selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Bandung
2. Apt. Sani Ega Priani, M.Si selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Matematika

- dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Bandung
3. Apt. Ratih Aryani, M.Farm selaku Pembimbing Utama serta Budi Prabowo Soewondo, S.Si., M.sc selaku Pembimbing Serta yang telah meluangkan waktu ditengah kesibukannya memberikan pengarahan, kritik, serta saran kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini
 4. Siti Hazar, M.Si selaku Dosen Wali yang telah memberikan bimbingan serta bantuan selama menempuh studi di Program Studi Farmasi Unisba
 5. Seluruh dosen serta karyawan civitas akademik Universitas Islam Bandung yang telah memberikan ilmu, bimbingan, serta bantuan selama penulis menempuh studi di Program Studi Farmasi Unisba.

Daftar Pustaka

- [1] Abdillahi, S.M., Tobias, M., Gopinath, K., Adam, A. S., Maria, B., Ramesh, T., Sara, L. N., Björn, W., Raimund, W., Artur, S., dan Matthias, M., Collagen IV Contains Multiple Host Defense Peptides with Potent In Vivo Activity. *The Journal of Immunology*; 2018.
- [2] Chen, Ta., Song-cu, Yu., Chin-Mu, Hsu., Fuu-Jen, Tsai., dan Yuhsin, Tsai., A Water – Based Topical Chinese Traditional Medicine (Zicao) for Wound Healing Developed Using 2 – Hydroxypropyl – β – cyclodextrin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*; 2018
- [3] Movarian, M., Safaa, K., Seyedsina, M., dan Esmail, J., Regenerative Scar – Free Skin Wound Healing. *Tissue Engineering Part B*, 25(4); 2019
- [4] Nurfiyah., Takdir, T., dan Saldy, Y., Aktifitas Zat Aktif Berbasis Tanaman Tradisional Indonesia Dalam Penyembuhan Luka. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah Edisi Khusus*; 2019
- [5] Pereira, R. F., dan Paulo, J. B., Traditional Therapies for Skin Wound Healing. *Advances in Wound Care*, 5(5); 2018
- [6] Pramono, W. B., Ery, L., dan Hari, H.S., Pengaruh Pemberian Ropivakain Infiltrasi Terhadap Tampilan Kolagen Di Sekitar Luka Insisi Pada Tikus Wistar. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*, 8(1); 2019
- [7] Pringgandini, L. A., Ginna, Y. I., Melinda., dan Morita, S., Efektivitas Spray Nanokolagen Limbah Sisik Ikan Mas (*Cyprinus carpio*) Untuk Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Insisi. *Jurnal Kedokteran Gigi*, 30(3); 2018
- [8] Richard-Blum, S. The Collagen Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1); 2011
- [9] Rodrigues, M., Nina, K., Clark, A. B., dan Geoffrey C.G., Wound Healing: A Cellular Perspective. *American Physiological Society*; 2019
- [10] Sander, E., Lynch, K., dan Boycem S., Development of the Mechanical Properties of Engineered Skin Substitutes After Grafting to Full – Thickness Wound. *J. Biomech*; 2013
- [11] Serdar, T., Acartürk, F., and Beşikci, A., Evaluation of Three-Layered Doxycycline-Collagen Loades Nanofiber Wound Dressing. *International Journal of Pharmaceutics*; 2017
- [12] Syafrizal., Sumarto., dan Dewita., Karakteristik Mutu Nanopartikel Kolagen Daging Teripang Pasir (*Holothuria scabra*) Dengan Lama Waktu Pengadukan Berbeda. *Berkala Perikanan Terubuk*, 46(3); 2018
- [13] Waresindo, W.X., 2019. Review Fabrikasi Nanofiber Menggunakan Alat Electrospinning, Rotary Forcespinning, dan Nozzleless Electrospinning.
- [14] Zhang, X., dan Yao, Lu., Centrifugal Spinning: An Alternative Approach to Fabricate Nanofibers at High Speed and Low Cost. *Polymer Reviews*, 54(4); 2014
- [15] Zhou, T., Nanping, W., Yang, X., Tingting, D., Xin, L., Xiumei, M., and Jiao, S., Electospun Tilapia Collagen Nanofibers Accelerating Wound Healing Via Inducing

- Keratinocytes Proliferation and Differentiaton. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*; 2016
- [16] Zhou, T., Baiyan, S., Xiumei, Mo., dan Jiao, S., Multifunctional and Biomimetic Fish Collagen/Bioactive Glass Nanofibers: Fabrication, Antibacterial Activity and Inducing Skin Regeneration In Vitro And In Vivo. *International Journal of Nanomedicine*; 2017.
- [17] Nurismawati, Dyah Ayu, Priani, Sani Ega. (2021). *Kajian Formulasi dan Karakterisasi Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) sebagai Penghantar Agen Antihiperlipidemia Oral*. Jurnal Riset Farmasi. 1(2). 114-123.