

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ terluar tubuh yang memiliki fungsi sebagai pelindung utama terhadap paparan faktor lingkungan, termasuk paparan bahan kimia, fisik, dan biologi (1). Selain sebagai pelindung, kulit juga berfungsi dalam regulasi suhu tubuh, eksresi, serta sistem imun (2). Pentingnya fungsi kulit tersebut menjadikan kulit sebagai organ yang sangat responsif terhadap paparan zat asing, termasuk bahan aktif maupun eksipien dalam sediaan topikal (3). Oleh karena itu, berdasarkan regulasi, pengembangan sediaan yang diaplikasikan atau ditempelkan langsung pada kulit wajib melalui evaluasi keamanan. Di Indonesia, regulasi ini diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Nomor 10 Tahun 2022, yang menegaskan bahwa setiap bahan atau sediaan yang diaplikasikan secara topikal harus memenuhi persyaratan keamanan, termasuk tidak menimbulkan iritasi kulit (4).

Dalam beberapa tahun terakhir, terapi dengan bahan aktif sekretom MSC (*Mesenchymal Stem Cell*) mengalami perkembangan yang pesat. Sekretom MSC merupakan kumpulan senyawa bioaktif yang disekresikan dari MSC (5). Dibandingkan terapi berbasis sel hidup, sekretom MSC dinilai lebih aman karena memiliki risiko rendah terhadap pembentukan tumor, reaksi imun, serta lebih stabil untuk dikembangkan sebagai produk farmasi (6).

Berbagai penelitian terdahulu telah melaporkan potensi sekretom MSC dalam bentuk sediaan topikal, seperti sekretom MSC telah diformulasikan dalam bentuk sediaan krim pada penelitian Marlina et al. (2023), sediaan *hydrogel sponge* pada penelitian Syahda. (2025), dan sediaan *patch film* pada penelitian Fauzi. (2025). Fokus penelitian kali ini pada pengujian iritasi kulit dengan pengembangan sekretom MSC dalam bentuk sediaan topikal *patch film*. Fauzi. (2025) melaporkan sekretom MSC

mengandung TGF- β 1 (Transforming Growth Factor beta 1) yang berfungsi sebagai stimulasi kolagen dan pembentukan jaringan (7), sehingga dikembangkan dalam bentuk sediaan *patch film*. Bentuk sediaan ini dipilih karena memiliki keunggulan berupa pelepasan zat aktif secara terkontrol, dan dapat meningkatkan stabilitas zat aktif (8). Meskipun demikian, bentuk sediaan *patch film* juga memiliki tantangan tersendiri karena kontak langsung dengan kulit, sehingga berpotensi terjadinya resiko iritasi kulit.

Sumber MSC yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari jaringan adiposa, yang dikenal sebagai *Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell* (AD-MSC). Sekretom MSC yang diisolasi dari adiposa digunakan karena ketersediaannya yang melimpah serta aktivitas biologisnya yang tinggi (9). Berdasarkan penelitian Marlina et al. (2023), sekretom MSC yang berasal dari jaringan adiposa mengandung berbagai *growth factor* seperti *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), dan *Epidermal Growth Factor* (EGF), yang berperan dalam angiogenesis, proliferasi fibroblas, serta pembentukan jaringan (10). Selain itu, sekretom MSC dari jaringan adiposa juga mengandung sitokin dan kemokin yang bersifat imunomodulator, protein struktural dan enzim, serta vesikel ekstraseluler dan eksosom yang membawa miRNA dan protein regulator (11).

Hingga saat ini penelitian terkait sekretom MSC masih berfokus pada efektivitas biologis dan manfaat terapeutiknya, sementara aspek keamanan sediaan, khususnya uji iritasi kulit masih relatif terbatas, terutama pada bentuk sediaan *patch film*. Padahal, *patch film* memiliki karakteristik kontak langsung dengan kulit, sehingga evaluasi potensi iritasi menjadi hal yang penting sebelum sediaan tersebut dikembangkan lebih lanjut untuk aplikasi klinis. Keterbatasan data ilmiah terkait keamanan iritasi inilah yang menjadi celah penelitian (*research gap*) dan dasar dilakukannya penelitian ini.

Pada penelitian ini, pengujian iritasi mengacu pada pedoman internasional OECD Test Guideline 404 tentang uji iritasi kulit (12), dan ISO 10993-10 yang menjelaskan terkait evaluasi biokompatibilitas bahan yang kontak dengan jaringan biologis (13). Penggunaan kelinci albino galur *New Zealand* ini merupakan hewan uji

yang disarankan pada pedoman tersebut (12) (13). selain itu, pemilihan kelinci albino didasarkan pada sensitivitas kulitnya terhadap bahan iritan, struktur kulit lebih tipis yang dapat memberikan pengamatan reaksi inflamasi secara jelas, serta luas permukaan kulit punggung yang memadai untuk aplikasi *patch film* (14).

Parameter pengamatan uji iritasi kulit dalam penelitian ini meliputi tingkat kemerahan (eritema) yang diukur secara kuantitatif menggunakan aplikasi *color identification* sehingga menghasilkan intensitas warna merah pada kulit secara akurat. Selain itu parameter pengamatan hiperplasia epidermis dengan cara mengukur secara kuantitatif tebal epidermis menggunakan aplikasi ImageJ yang dikembangkan oleh NIH (*National Institute of Health*) (15). Adanya eritema menandakan terjadinya vasodilatasi akibat pelepasan mediator inflamasi, sehingga memberikan efek warna merah pada permukaan kulit (16), sedangkan hiperplasia epidermis terjadi karena inflamasi yang mengaktifkan keratinosit untuk membelah secara berlebihan, sehingga pada kulit yang terjadi iritasi menunjukan penebalan epidermis yang tidak normal (17). Kombinasi pengamatan kuantitatif terhadap tingkat kemerahan dan tebal epidermis kulit kelinci ini, memberikan data yang lebih akurat mengenai evaluasi keamanan sediaan *patch film* sekretom MSC.

Berdasarkan penjelasan tersebut, penelitian mengenai uji iritasi *patch film* sekretom MSC menjadi sangat penting untuk dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi keamanan sediaan sebelum dikembangkan lebih lanjut melalui pengamatan tingkat eritema dan histopatologi kulit kelinci terhadap efek hiperplasi epidermis. Hasil yang diharapkan dari penelitian ini adalah diperolehnya data ilmiah yang nyata dan akurat mengenai keamanan terhadap efek iritasi sediaan, sehingga dapat menjadi dasar ilmiah dalam pengembangan *patch film* sekretom MSC sebagai sediaan topikal yang aman, efektif, dan memenuhi persyaratan regulasi untuk aplikasi lebih lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penggunaan jenis sediaan *patch film* dan waktu setelah penggunaan sediaan terhadap tingkat kemerahan pada kulit kelinci?
2. Bagaimana pengaruh penggunaan jenis sediaan *patch film* dan waktu setelah penggunaan sediaan terhadap tebal epidermis pada kulit kelinci?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengevaluasi efek keamanan patch film sekretom MSC dengan cara:

1. Mengetahui pengaruh penggunaan *patch film* sekretom MSC dan waktu setelah penggunaan sediaan terhadap tingkat kemerahan pada kulit kelinci.
2. Mengetahui pengaruh penggunaan *patch film* sekretom MSC dan waktu setelah penggunaan sediaan terhadap tebal epidermis pada kulit kelinci.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Tidak terdapat pengaruh dari jenis sediaan *patch film* dan waktu setelah penggunaan sediaan terhadap tingkat kemerahan pada kulit kelinci.
2. Tidak terdapat pengaruh dari jenis sediaan *patch film* dan waktu setelah penggunaan sediaan terhadap perubahan ketebalan epidermis kulit kelinci.