

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia yang memiliki peran penting sebagai *barrier* utama dalam melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan eksternal, termasuk paparan zat kimia, mikroorganisme, dan agen fisik. Secara anatomi, kulit tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis, di mana lapisan *stratum corneum* pada epidermis berfungsi sebagai penghalang utama terhadap penetrasi zat asing. Meskipun demikian, beberapa zat dapat menembus lapisan kulit melalui mekanisme absorpsi dermal dan berpotensi menimbulkan efek lokal maupun sistemik (1). Sehingga menciptakan inovasi pengembangan pengobatan melalui kulit untuk beberapa situasi karena memiliki keuntungan tertentu dibandingkan pemberian obat melalui rute lain. Dalam hal ini, penghantaran obat melalui kulit memiliki beberapa keunggulan seperti dapat menghindari metabolisme *first-pass*, menghasilkan pelepasan obat yang stabil dan terkontrol, serta meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien karena mudah diaplikasikan. Hal-hal ini membuat terapi melalui kulit menjadi banyak dikembangkan dalam sistem penghantaran obat yang efektif dan aman (2).

Pengembangan sistem penghantaran obat melalui kulit sudah melalui berbagai inovasi, salah satu nya yaitu berbentuk sediaan *patch* yang mana telah menjadi fokus penting dalam teknologi farmasi modern karena kemampuannya memberikan zat aktif secara kontinu melalui kulit secara non-invasif (3). *Patch* bekerja dengan menempel pada permukaan kulit dan melepaskan zat aktif yang menembus *stratum corneum* menuju jaringan target atau sirkulasi sistemik, sehingga sediaan ini dapat digunakan untuk tujuan terapi lokal maupun sistemik dengan efisiensi yang lebih tinggi dan efek samping yang lebih rendah. Kajian literatur menunjukkan bahwa keberhasilan *patch* sangat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia zat aktif serta formulasi pembawanya (4). Sejalan dengan hal tersebut, pada penelitian yang dilakukan Fauzi (2025), sekretom *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) diformulasikan dalam bentuk *patch film* menggunakan metode *solvent casting* dengan polivinil alkohol (PVA) sebagai polimer pembentuk *film* dan propilen glikol sebagai plastisizer. Formulasi dengan PVA 5% dan propilen glikol

10% menghasilkan *patch* yang bening, homogen, memiliki ketebalan yang sesuai, serta sifat mekanik yang baik, ditunjukkan oleh nilai *tensile strength* dan persentase elongasi yang memadai untuk aplikasi topikal. Penambahan sekretom MSC ke dalam formula terpilih tidak mengganggu karakteristik fisik sediaan, sehingga menunjukkan bahwa formulasi *patch* tersebut berpotensi digunakan sebagai sistem penghantaran obat secara topikal (5).

Dalam beberapa tahun terakhir, terapi regeneratif berbasis sel punca berkembang pesat, salah satunya melalui pemanfaatan *Mesenchymal Stem Cells* (MSC). MSC diketahui memiliki kemampuan regeneratif yang signifikan, tidak hanya melalui diferensiasi seluler, tetapi juga melalui mekanisme parakrin (6). Produk parakrin utama dari MSC dikenal sebagai sekretom, yang merupakan kumpulan molekul bioaktif berupa sitokin, faktor pertumbuhan, kemokin, serta vesikel ekstraseluler (7). Penelitian oleh Putri (2025) menjelaskan bahwa sekretom *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) yang mengandung berbagai faktor bioaktif berperan dalam modulasi inflamasi, penghambatan mikroorganisme, serta mendukung proses regenerasi jaringan. Sekretom MSC telah dilaporkan memiliki kemampuan dalam mempercepat penyembuhan luka, meningkatkan angiogenesis, serta merangsang proliferasi dan migrasi sel kulit, sehingga berpotensi besar untuk diaplikasikan dalam terapi regenerasi jaringan kulit (8).

Meskipun efektivitas biologis sekretom MSC dalam regenerasi jaringan kulit telah banyak dilaporkan, aspek keamanan dan toksisitasnya, khususnya melalui rute dermal, masih belum banyak diteliti secara mendalam (9). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Ha DH (2020), dilaporkan bahwa pengujian pada eksosom yang merupakan molekul bioaktif yang berasal dari *human adipose-derived Mesenchymal Stem Cells* yang di uji iritasi dan sensitisasi kulit, serta pengamatan tanda klinis dan perubahan morfologi kulit menunjukkan hasil bahwa tidak ditemukan adanya eritema, edema, maupun reaksi iritan pada kulit, serta tidak menyebabkan perubahan berat badan pada hewan uji (10). Meskipun demikian, penggunaan sistem penghantaran seperti *patch* yang digunakan dalam durasi dan kontak zat aktif dengan kulit yang lama dapat berpotensi menimbulkan efek yang tidak diinginkan apabila terabsorpsi melalui kulit dalam jumlah tertentu (11). Oleh

karena itu, pengujian toksisitas dermal menjadi langkah krusial sebelum sekretom MSC dapat diaplikasikan secara luas sebagai sediaan topikal.

Uji toksisitas akut dermal merupakan metode standar yang digunakan untuk mengevaluasi efek toksik yang muncul akibat paparan tunggal atau paparan jangka pendek suatu zat melalui kulit. Uji ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi efek merugikan berupa reaksi lokal kulit seperti eritema, gatal (*pruritus*) dan edema, serta untuk menentukan tingkat keamanan suatu sediaan (12). Organisasi Internasional seperti *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) telah menetapkan pedoman uji toksisitas akut dermal, yaitu OECD Test Guideline 402 sebagai acuan dalam penelitian toksikologi praklinis (13).

Model hewan percobaan tikus (*Rattus norvegicus*) digunakan dalam uji toksisitas dermal karena memiliki karakteristik fisiologis dan respons biologis yang relevan untuk mengevaluasi efek toksik suatu zat sebelum diaplikasikan pada manusia. Penggunaan tikus sebagai hewan uji memungkinkan pengamatan parameter toksisitas secara komprehensif, termasuk mortalitas, tanda klinis toksisitas, perubahan berat badan, reaksi lokal pada kulit, serta perubahan makroskopik organ (14). Data yang diperoleh dari uji ini menjadi dasar penting dalam penilaian keamanan dan pengembangan produk berbasis sekretom MSC terutama dalam penghantaran obat melalui kulit.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian *patch* yang mengandung sekretom MSC menimbulkan efek toksik akut dermal pada tikus?
2. Apakah pemberian *patch* yang mengandung sekretom MSC menyebabkan perubahan berat badan pada tikus?
3. Apakah pemberian *patch* yang mengandung sekretom MSC menyebabkan mortalitas pada tikus?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengamati adanya tanda klinis toksisitas akut dermal setelah pemberian *patch* yang mengandung sekretom MSC pada tikus.

2. Mengamati perubahan berat badan pada tikus selama periode pengamatan uji toksisitas akut dermal.
3. Mengamati mortalitas pada tikus selama periode pengamatan uji toksisitas akut dermal.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. *Patch* yang mengandung sekretom MSC menimbulkan efek toksik akut dermal berupa perubahan klinis pada tikus.
2. *Patch* yang mengandung sekretom MSC menimbulkan perubahan berat badan pada tikus.
3. *Patch* yang mengandung sekretom MSC menimbulkan mortalitas pada tikus.

