

In Vivo Evaluation of the Biocompatibility of Natural Hydrocolloid Hydrogel Implants for Biomedical Applications

Evaluasi In Vivo Biokompatibilitas Implan Hidrogel Hidrokoloid Alami Untuk Aplikasi Biomedis

Sitiya Humayra ^a, Anisa Sabira ^a, Gina Sonia ^a, Salman ^{a*}, Rahma Yulia ^a

^a Fakultas Farmasi dan Kesehatan, Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan, Sumatera Utara, Indonesia.

*Corresponding Author: salman@utnd.ac.id

Abstract

Hydrogels are promising biomaterials for biomedical applications due to their high biocompatibility, three-dimensional structure resembling biological tissue, and their ability to gradually degrade within the body. Notably, hydrocolloid hydrogels based on natural polymers, such as porang-sago glucomannan, demonstrate significant potential for applications like drug delivery systems and tissue engineering. The biocompatibility of these materials is crucial to ensure they are well accepted by body tissues without causing adverse reactions. Therefore, this study aims to evaluate the in vivo biocompatibility of hydrocolloid hydrogel implants made from crosslinked porang-sago glucomannan using citric acid, with a focus on biomedical applications. The method used in this study involved the implantation of hydrogel implants in male mice weighing approximately 25 grams, divided into four groups: three groups with different hydrogel implant formulations and one control group without implants. After 10–20 days post-implantation, the tissue surrounding the implant was evaluated through histopathological analysis using Hematoxylin-Eosin (H&E) staining. The results showed that the hydrogel implants exhibited good biocompatibility, with a mild inflammatory response predominantly characterized by macrophages and moderate fibrotic capsule formation. No pathological signs such as necrosis or granulomas were observed in the tissue surrounding the implant. Formulations F1 and F5 demonstrated better biocompatibility profiles compared to F3, showing lower inflammatory responses. In conclusion, hydrocolloid hydrogel implants based on porang-sago glucomannan exhibit good biocompatibility potential for subcutaneous and skeletal muscle applications. However, further optimization is required to improve tissue integration and minimize the gap between the implant and surrounding tissue. This study provides a foundation for the further development of hydrocolloid hydrogels as biomaterials for biomedical applications, such as drug delivery systems and tissue engineering.

Keywords: *Implant Biocompatibility, Hydrocolloid Hydrogel, Implantation, Subcutaneous Tissue, Histopathological Analysis.*

Abstrak

Hidrogel merupakan material biomaterial yang menjanjikan untuk aplikasi biomedis karena sifat biokompatibilitasnya yang tinggi, struktur tiga dimensi yang menyerupai jaringan biologis, dan kemampuannya untuk terdegradasi secara bertahap dalam tubuh. Terutama, hidrogel hidrokoloid berbasis polimer alami, seperti glukomanan porang-sagu, menunjukkan potensi besar untuk aplikasi seperti sistem penghantaran obat dan rekayasa jaringan. Biokompatibilitas material ini sangat penting untuk memastikan bahwa ia dapat diterima dengan baik oleh jaringan tubuh tanpa menimbulkan reaksi merugikan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi biokompatibilitas in vivo implan hidrogel hidrokoloid yang terbuat dari glukomanan porang-sagu yang dimodifikasi silang menggunakan asam sitrat, dengan fokus pada aplikasi biomedis. Metode yang digunakan dalam penelitian ini melibatkan implantasi implan hidrogel pada

mencit jantan dengan berat sekitar 25 gram, yang dibagi menjadi empat kelompok: tiga kelompok dengan variasi formula implan hidrogel dan satu kelompok kontrol tanpa implan. Setelah 10-20 hari setelah implantasi, jaringan di sekitar implan dievaluasi melalui analisis histopatologi menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (H&E). Hasil penelitian menunjukkan bahwa implan hidrogel memiliki biokompatibilitas yang baik, dengan respons inflamasi ringan yang didominasi oleh makrofag dan pembentukan kapsul fibrotik yang moderat. Tidak ditemukan tanda-tanda patologis seperti nekrosis atau granuloma pada jaringan sekitar implan. Formula F1 dan F5 menunjukkan biokompatibilitas yang lebih baik daripada F3, dengan respons inflamasi yang lebih rendah. Kesimpulannya, implan hidrogel hidrokoloid berbasis glukomanan porang-sagu menunjukkan potensi biokompatibilitas yang baik untuk aplikasi subkutan dan otot skelet. Namun, perlu dilakukan optimasi lebih lanjut untuk meningkatkan integrasi jaringan dan mengurangi celah antara implan dan jaringan sekitarnya. Penelitian ini memberikan dasar untuk pengembangan lebih lanjut material hidrogel hidrokoloid sebagai biomaterial untuk aplikasi biomedis, seperti sistem penghantaran obat dan rekayasa jaringan.

Kata Kunci: Biokompatibilitas Implant, Hidrogel Hidrokoloid, Implantasi, Jaringan Subkutan, Analisis Histopatologi.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:
Received: 10/01/2025,
Revised: 22/04/2025
Accepted: 22/04/2025
Available Online: 23/03/2025
QR access this Article


<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i2.848>

Pendahuluan

Hidrogel, yang dikenal dengan biokompatibilitas tinggi dan karakteristik mekanisnya yang dapat disesuaikan, menawarkan potensi besar dalam aplikasi biomedis, khususnya dalam kasus di mana interaksi dengan jaringan biologis menjadi faktor yang sangat penting [1]. Jaringan tiga dimensi polimer hidrofilik ini memiliki kemampuan untuk menyerap air dalam jumlah besar, mencerminkan lingkungan alami tubuh manusia, sehingga menjadikannya kandidat ideal untuk aplikasi implantasi [2]. Hidrogel telah digunakan secara luas dalam berbagai bidang biomedis, termasuk pemberian obat, rekayasa jaringan, penyembuhan luka, dan enkapsulasi sel [3], dan atribut uniknya, seperti afinitas terhadap air yang tinggi, stabilitas termal yang baik, serta ketahanan mekanis, semakin memperluas penerapannya [4].

Salah satu aspek yang menarik dari hidrogel adalah kemampuan untuk menyesuaikan laju degradasi dan kekuatan mekaniknya. Sehingga memungkinkan pembentukan struktur yang secara bertahap terdegradasi dan digantikan oleh jaringan baru yang terbentuk [5]. Hidrokoloid alami, yang bersumber dari tanaman, hewan, atau mikroba, menawarkan alternatif menarik terhadap polimer sintetik berkat biokompatibilitas bawaannya, kemampuan terurai secara hayati, dan toksisitas yang minimal [6]. Hidrogel ini, yang dicirikan oleh rantai polimer yang membentuk jaringan tiga dimensi, memiliki kapasitas untuk menyerap volume cairan yang besar, yang mencerminkan jaringan hidup dalam kandungan airnya yang tinggi, struktur lunak, dan porositas [3].

Biokompatibilitas hidrogel muncul dari kemiripan strukturalnya dengan matriks ekstraseluler, yang penting untuk adhesi, proliferasi, dan diferensiasi sel [2]. Biokompatibilitas hidrogel menjadi faktor penting dalam penerapannya dalam biomedis, terutama pada aplikasi yang melibatkan interaksi langsung dengan jaringan biologis. Oleh karena itu, evaluasi *in vivo* terhadap biokompatibilitas hidrogel adalah langkah kritis untuk

memastikan kesesuaiannya dalam konteks aplikasi biomedis, seperti sistem penghantaran obat dan rekayasa jaringan. Hidrogel yang terbuat dari polisakarida alami, seperti dekstran, kitosan, dan alginat, telah mendapatkan perhatian luas karena biokompatibilitasnya yang sangat baik dan sifat antifouling yang menguntungkan [7]. Biokompatibilitas hidrogel dengan jaringan hewan dievaluasi melalui pengaplikasian hidrogel sebagai implan. Setelah 10 hari pasca-implantasi, dan setelah bekas implan sembuh, sampel jaringan diambil untuk dianalisis secara histologis menggunakan pewarnaan hematoxylin-eosin (H&E). Jika pada jaringan di sekitar hidrogel tidak ditemukan tanda-tanda nekrosis, edema, perdarahan, atau hiperemia yang jelas, maka hidrogel dapat dianggap memiliki biokompatibilitas yang baik. Selain itu, reaksi inflamasi yang teramati secara bertahap menghilang seiring dengan proses degradasi hidrogel. Hasil ini menunjukkan bahwa hidrogel memiliki biokompatibilitas *in vivo* yang dapat diterima oleh jaringan tubuh [7].

Namun, meskipun banyak studi mengenai hidrogel biomedis yang mengandung polimer alami, penelitian mengenai penggunaan hidrogel berbasis polimer alami berbasis hidrokaloid yang dimodifikasi masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi biokompatibilitas *in vivo* dari hidrogel glukomanan porang-sagu yang telah dilakukan modifikasi silang menggunakan asam sitrat, dengan tujuan untuk mengamati respons jaringan mencit terhadap implantasi tersebut dan memastikan bahwa tidak terdapat reaksi toksisitas yang signifikan. Dalam penelitian ini, implan hidrogel hidrokoloid glukomanan porang-sagu akan dievaluasi berdasarkan kemampuan biokompatibilitasnya dalam kondisi *in vivo* melalui uji histologis dan pewarnaan hematoxylin-eosin (H&E) pada jaringan sekitar implan. Fokus utama dari penelitian ini adalah untuk menilai apakah hidrogel tersebut dapat diterima dengan baik oleh jaringan tubuh tanpa menimbulkan efek merugikan, serta untuk memastikan bahwa hidrogel ini memiliki potensi sebagai biomaterial yang dapat digunakan dalam aplikasi biomedis seperti pemberian obat terkontrol dan rekayasa jaringan.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan untuk menguji biokompatibilitas *in vivo* implan hidrogel hidrokoloid. Sintesis implan hidrogel dilakukan dengan teknik modifikasi silang (*crosslinking*) secara kimiawi, di mana glukomanan porang diikat silang dengan sagu menggunakan asam sitrat sebagai agen *crosslinker*. Teknik pembuatan implan menggunakan metode inversi fasa, yang mengubah polimer dari bentuk padat menjadi cair dan kemudian kembali ke bentuk padat. Proses ini dimulai dengan melarutkan polimer menggunakan aqua bidestilasi dan menambahkan agen *crosslinker* asam sitrat. Larutan tersebut kemudian dicetak dalam cawan petri dan dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 60°C. Untuk menguji biokompatibilitas *in vivo* dari implan hidrogel hidrokoloid, dilakukan implantasi pada jaringan mencit, yang selanjutnya dianalisis untuk menilai respons jaringan terhadap implan tersebut.

Bahan dan Alat Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini dapat dikelompokkan menjadi beberapa kategori utama. Untuk preparasi bahan hidrogel digunakan gelas beker, cawan Petri, gelas ukur, timbangan digital, hotplate, magnetic stirrer, termometer, batang pengaduk, pipet tetes, dan lemari pengering. Prosedur implantasi dan pengambilan jaringan membutuhkan peralatan bedah seperti pisau bedah steril, jarum suntik, gunting bedah, penjepit (*forceps*), jarum jahit, serta sarung tangan steril. Anestesi dilakukan menggunakan perangkat inhalasi atau syringe untuk injeksi anestetik. Untuk pemrosesan jaringan histologis digunakan mikrotom, *embedding mold*, *water bath*, gelas objek, dan gelas penutup. Proses pewarnaan jaringan memanfaatkan mikroskop cahaya, oven *embedding*, serta perangkat pewarnaan hematoxylin-eosin (H&E). Peralatan pendukung lainnya meliputi timbangan hewan, kandang tikus, alat sterilisasi (autoklaf/UV), dan *cool box* untuk penyimpanan sampel.

Bahan-bahan penelitian terdiri dari bahan pembentuk hidrogel (asam sitrat Merck, aqua bidestilasi, natrium dihidrogen fosfat NaH_2PO_4 Merck), bahan dasar hidrogel (tepung porang dari CV. Aneka Tepung Nusantara dan tepung sagu asal Bireuen), serta bahan untuk uji biokompatibilitas. Bahan uji biokompatibel meliputi mencit putih jantan (berat ~25 g), pakan steril, dan desinfektan (alkohol 70%, *povidone iodine*). Proses implantasi menggunakan implan hidrogel hidrokoloid (kontrol, formula 1, 3 dan formula 5) dan saline steril. Bahan anestesi berupa ketamin-xylazine atau isoflurane. Untuk histologi digunakan 10% buffered formalin, parafin, *xylene*, etanol dengan berbagai konsentrasi, serta bahan pewarnaan (hematoxylin, eosin, *mounting*

medium Entellan). Label sampel dan kertas saring digunakan untuk identifikasi dan pengeringan jaringan. Seluruh bahan dan alat yang kontak dengan jaringan hidup harus dalam kondisi steril untuk menjaga validitas hasil penelitian.

Sintesis implan hidrogel hidrokoloid dengan agen *Crosslinked* asam sitrat

Sintesis implan hidrogel hidrokoloid dari glukomanan porang-sagu dilakukan dengan melarutkan kedua bahan tersebut dalam 50 ml aqua bidestilasi dan mengaduknya hingga homogen, yang menghasilkan Larutan I. Selanjutnya, asam sitrat dan NaH_2PO_4 dilarutkan dalam 50 ml aqua bidestilasi untuk berfungsi sebagai katalis, menghasilkan Larutan II. Larutan I kemudian dipanaskan pada hotplate yang dilengkapi dengan magnetic stirrer selama 20 menit pada suhu 80°C . Setelah itu, Larutan II ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam Larutan I, diikuti dengan pemanasan selama 5 menit. Kemudian, 20 tetes gliserin ditambahkan ke dalam campuran tersebut, dan pemanasan dilanjutkan selama 5 menit pada suhu 70°C hingga seluruh bahan tercampur dengan sempurna. Setelah pemanasan berlangsung selama 30 menit, larutan tersebut dituangkan ke dalam cawan petri dan dikeringkan dalam lemari pengering selama 20 jam pada suhu 60°C . Setelah kering, implan hidrogel dikeluarkan dari cawan petri, dibungkus dengan plastik, dan disimpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu ruang [8].

Tabel 1. Formula Pembuatan *Crosslinked* pada Porang-Sagu.

No	Nama Bahan	F1	F2	F3	F4	F5
1	Porang	1 gram	1,5 gram	0 gram	2 gram	1 gram
2	sagu	2 gram	1,5 gram	1,5 gram	1 gram	2 gram
3	Asam sitrat	1 gram	1 gram	1 gram	1 gram	1 gram
4	NaH_2PO_4	1 gram	1gram	1 gram	1 gram	2 gram
5	Aqua Bidestilasi	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

Keterangan :

F1 = Formula 1

F2 = Formula 2

F3 = Formula 3

F4 = Formula 4

F5 = Formula 5

Uji Biokompatibilitas implan hidrogel hidrokoloid

Prosedur implantasi implan hidrogel hidrokoloid pada mencit telah mendapatkan persetujuan *Ethical Clearance* (EC) dari Komisi Etik Penggunaan Hewan pada Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia, dengan nomor surat: 008/KEPK/UNPRI/VI/2024. Implantasi dilakukan dengan pendampingan dokter hewan dari Klinik SM Pet Shop and Pet Clinic yang berada di Kota Medan. Uji biokompatibilitas implan hidrogel hidrokoloid menggunakan mencit putih jantan dengan berat 25 gram, yang dibagi menjadi 4 kelompok: tiga kelompok diimplantasikan dengan implan hidrogel hidrokoloid dengan variasi yang berbeda, dan satu kelompok kontrol tanpa implan. Implantasi dilakukan secara subkutan di jaringan *musculus cleidocervicalis* setelah mencit diaklimatisasi selama satu minggu. Setelah 10 hingga 20 hari, hewan dikorbankan, implan dikeluarkan, dan jaringan di sekitar implan dibedah. Implan hidrogel hidrokoloid yang diambil difiksasi dalam 10% buffered formalin dan ditanamkan dalam parafin untuk analisis histologis. Irisan jaringan kemudian diwarnai dengan pewarna hematoxylin-eosin (H&E) untuk dianalisis secara histologis di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala.

Prosedur Pengambilan Jaringan

Setelah periode waktu 10-20 hari pasca-implantasi, mencit yang telah diimplan dikorbankan menggunakan metode anestesi yang sesuai untuk memastikan bahwa hewan tidak mengalami rasa sakit atau stres yang dapat memengaruhi hasil penelitian [9]. Anestesi yang digunakan harus sesuai dengan pedoman etika penelitian hewan, dengan perhatian pada kondisi fisiologis mencit yang dapat mempengaruhi data pasca-mortem.

Setelah hewan dikorbankan, implan yang tertanam di jaringan *musculus cleidocervicalis* dikeluarkan dengan hati-hati untuk mencegah kerusakan pada jaringan sekitar yang mungkin telah berinteraksi dengan

implan. Proses ini harus dilakukan dengan sangat hati-hati untuk memastikan bahwa jaringan yang terinfeksi atau terkontaminasi tidak tercampur dengan jaringan sehat yang akan dianalisis lebih lanjut [10].

Jaringan di sekitar implan yang terinfeksi atau berdekatan dengan implan kemudian dibedah dan dipisahkan untuk analisis lebih lanjut. Jika ada jaringan yang mengalami perubahan patologis atau inflamasi dipisahkan untuk evaluasi terpisah. Seluruh prosedur pengambilan jaringan dilakukan dengan teknik aseptik yang ketat untuk menghindari kontaminasi yang dapat mempengaruhi hasil analisis histologis dan mengganggu keakuratan data yang diperoleh [10].

Prosedur Pemeriksaan Jaringan dan Analisis Histologi

Setelah pengambilan jaringan dari mencit yang telah diimplan, jaringan tersebut difiksasi menggunakan 10% buffered formalin untuk mempertahankan struktur seluler dan jaringan, serta mencegah autolisis dan pembusukan sel [11]. Fiksasi dilakukan selama 24 jam pada suhu 4°C. Setelah proses fiksasi selesai, jaringan kemudian diembankan dalam parafin untuk mempermudah pemotongan. Proses embedding parafin dilakukan dengan cara melelehkan parafin dan menyuburkan jaringan ke dalam parafin cair, kemudian didinginkan pada suhu kamar hingga parafin mengeras. Setelah embedding, jaringan dipotong dengan mikrotom pada ketebalan irisan 5 mikrometer untuk analisis histologis [12].

Irisan jaringan yang telah dipotong kemudian diwarnai dengan pewarnaan hematoxylin-eosin (H&E), yang memberikan kontras yang jelas antara inti sel yang berwarna biru dan sitoplasma yang berwarna merah muda. Pewarnaan ini memungkinkan visualisasi struktur jaringan secara detail, serta identifikasi perubahan morfologis yang mungkin terjadi, seperti efek dari implan terhadap jaringan di sekitar [13]. Setelah pewarnaan, irisan jaringan diperiksa menggunakan mikroskop untuk menganalisis perubahan struktural yang menunjukkan adanya inflamasi, peradangan, atau perubahan patologis lainnya dalam jaringan sekitar implan. Tujuan utama analisis ini adalah untuk menilai biokompatibilitas implan hidrogel hidrokoloid, termasuk kemungkinan reaksi imun atau respons negatif lainnya pada jaringan tubuh yang terlibat [14,15].

Seluruh analisis histologis dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala. Proses ini penting untuk menilai integrasi implan dengan jaringan tubuh dan memastikan bahwa tidak terjadi reaksi merugikan yang dapat memengaruhi aplikasi implan dalam bidang biomedis. Kualitas irisan jaringan juga diperhatikan untuk memastikan bahwa teknik pemrosesan jaringan yang digunakan tidak mempengaruhi akurasi hasil analisis [16].

Hasil dan Pembahasan

Hasil pengamatan visual implan hidrogel hidrokoloid hasil sintesis hidrogel Glukomanan Porang-Sagu Crosslinked Asam Sitrat

Berdasarkan Tabel 2, pengujian dilakukan terhadap 5 sampel implan hidrogel hidrokoloid dengan melihat variasi warna, bentuk, suhu dan lama waktu kelarutan. Pengamatan ini bertujuan untuk memahami karakter fisik dan kimia dari masing-masing sampel implan hidrogel hidrokoloid dan untuk melihat dari kelima sampel formula implan hidrogel hidrokoloid mana yang lebih bagus untuk dibentuk menjadi implant.

Pengaruh Komposisi dan Suhu

Kelima formula hidrogel (F1–F5) mengalami gelatinisasi pada suhu 60–80°C, yang konsisten dengan karakteristik glukomanan porang-sagu yang memerlukan pemanasan untuk mencapai konformasi gel optimal [8]. Suhu 75°C terbukti paling efektif dalam membentuk gel stabil, didukung oleh homogenitas dan konsistensi yang baik pada F1, F2, F4, dan F5. Namun, F3 menunjukkan penyimpangan berupa warna coklat muda dan kelarutan heterogen dengan adanya bintik putih. Hal ini disebabkan oleh ketiadaan porang dalam formulasi, yang berperan sebagai pengikat dan pemberi viskositas. Absennya porang mengakibatkan inkonsistensi gel, sementara bintik putih diduga berasal dari kristalisasi polimer yang tidak terlarut sempurna akibat suhu gelatinisasi yang lebih rendah (60°C).

Seleksi Formula Terbaik

Berdasarkan karakterisasi fisik, F1, F2, F4, dan F5 memenuhi kriteria ideal sebagai kandidat implan hidrogel, ditunjukkan oleh warna seragam (coklat tua), pembentukan gel homogen, serta stabilitas pada suhu

fisiologis (70–80°C). Sementara itu, F3 tidak direkomendasikan untuk pengembangan lebih lanjut karena ketidakstabilan strukturalnya, yang berpotensi memengaruhi kinerja implan *in vivo*. Pemilihan formula terbaik ini menjadi dasar untuk tahap uji biokompatibilitas dan aplikasi klinis berikutnya.

Tabel 2. Hasil Sintesis implan hidrogel hidrokoloid Glukomanan Porang-Sagu *Crosslinked* Asam Sitrat.

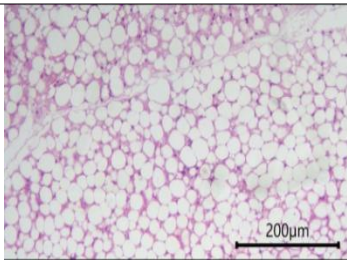
Sampel	Warna	Bentuk	Suhu	Kelarutan
Polimer F1	Coklat tua	Membentuk gel	80°C	Homogen
Polimer F2	Coklat tua	Membentuk gel	70°C	Homogen
Polimer F3	Coklat muda	Membentuk gel Tapi kurang mengental	60°C	Kurang homogen dan terdapat bintik-bintik putih dibagian belakang
Polimer F4	Coklat tua	Membentuk gel	70°C	Homogen
Polimer F5	Coklat tua	Membentuk gel	70°C	Homogen

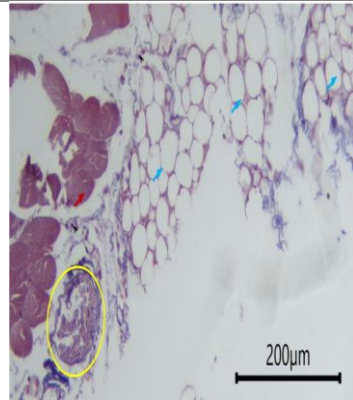
Hasil Uji Biokompatibilitas implan hidrogel hidrokoloid

Tabel 3. Indikator Kuantitas dan Kualitas Kapsul untuk Menilai Reaksi Jaringan.

Evaluasi kapsul secara kuantitatif	Jumlah	Keterangan
F (-)	0	Peringkat ketebalan tak dapat diterapkan
F1	4	Peringkat ketebalan 1-4 fibroblast
F3	2	Peringkat ketebalan 10-30 fibroblast
F5	3	Peringkat ketebalan 5-9 fibroblast
Evaluasi kapsul secara Kualitatif	Jumlah	Keterangan
F (-)	4	Kapsul berserat, matang, tidak padat, menyerupai jaringan ikat atau lemak di daerah yang tidak terluka
F1	2	Jaringan kapsul berbentuk butiran dan padat, mengandung fibroblast, dan banyak sel inflamasi
F3	4	Kapsul berserat, matang, tidak padat, menyerupai jaringan ikat atau lemak di daerah yang tidak terluka
F5	2	Jaringan kapsul berbentuk butiran dan padat, mengandung fibroblast, dan banyak sel inflamasi

Tabel 4. Hasil Gambar Jaringan dibawah Mikroskop

No	Sampel	Gambar	Hasil pengamatan
1	Kontrol (-)		Analisis Hematoksin-Eosin (HE) pada jaringan subkutan area <i>musculus cleidocervicalis</i> mencit sebagai kontrol (tanpa implan) menunjukkan bahwa jaringan berada dalam kondisi normal tanpa adanya respon inflamasi, fibrosis, atau gangguan struktural. Otot dan jaringan ikat subkutan tampak dalam posisi anatomi yang sesuai, dengan adhesi sempurna tanpa celah. Tidak ditemukan sel inflamasi seperti neutrofil, makrofag, limfosit, atau sel raksasa benda asing, karena tidak ada stimulus inflamasi



dari benda asing. Deposisi kolagen di jaringan ikat subkutan terlihat tipis dan merata, menunjukkan kondisi fisiologis normal tanpa tanda-tanda fibrosis berlebih atau pembentukan kapsul fibrotik. Pada otot skelet, serat otot tampak utuh dengan struktur *cross-striations* yang teratur, tanpa adanya atrofi, vakuolisasi, nekrosis, atau aktivasi regenerasi melalui sel satellite mioblast. Kepadatan pembuluh darah di area subkutan tetap stabil tanpa peningkatan neovaskularisasi atau perdarahan mikro, mengindikasikan tidak adanya trauma atau respons patologis lainnya. Jaringan ikat subkutan juga tampak normal, dengan adiposit tersebar merata dan serat kolagen terorganisir tanpa distorsi. Keseluruhan hasil ini memberikan gambaran *baseline* untuk membandingkan efek implantasi hidrogel pada jaringan sekitar, dengan kesimpulan bahwa biokompatibilitas jaringan dalam kondisi normal sangat baik, tanpa adanya gangguan fungsi otot atau degenerasi jaringan.

2 Formula 1

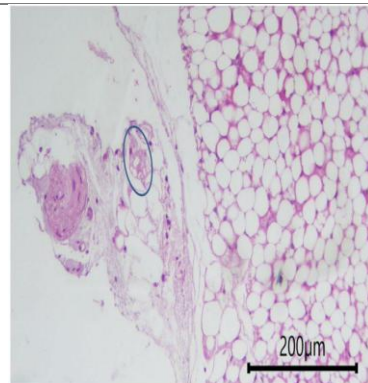
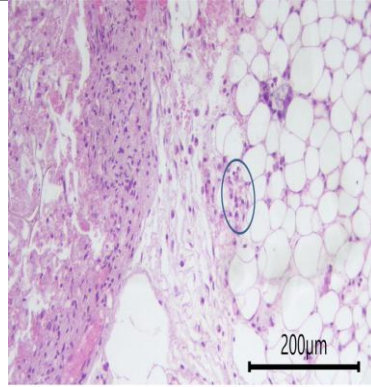


FIG. 1

Analisis Hematoksin-Eosin (HE) pada jaringan subkutan area *musculus cleidocervicalis* mencit dengan implan hidrogel hidrokoloid (implan formula 1) menunjukkan bahwa implan terletak stabil di antara jaringan ikat subkutan dan otot, meskipun terdapat celah kecil antara implan dan jaringan sekitarnya, yang mengindikasikan adhesi yang belum sepenuhnya sempurna. Respons inflamasi tampak ringan, dengan dominasi makrofag di perbatasan implan, tanpa penyebaran signifikan ke otot atau formasi granuloma. Deposisi kolagen di sekitar implan tampak tipis hingga sedang, menunjukkan pembentukan kapsul fibrotik awal yang lebih tebal dibandingkan kondisi kontrol tetapi masih dalam batas normal. Otot skelet tidak menunjukkan tanda degenerasi seperti atrofi, vakuolisasi, atau nekrosis, dengan struktur *cross-striations* tetap utuh dan tanpa aktivasi regenerasi melalui sel satellite mioblast. Di area antarmuka implan-jaringan, terlihat peningkatan kepadatan pembuluh darah baru, menunjukkan neovaskularisasi normal tanpa tanda perdarahan mikro. Jaringan ikat subkutan tampak tertekan oleh implan, dengan adiposit lebih padat dan serat kolagen

3 Formula 3

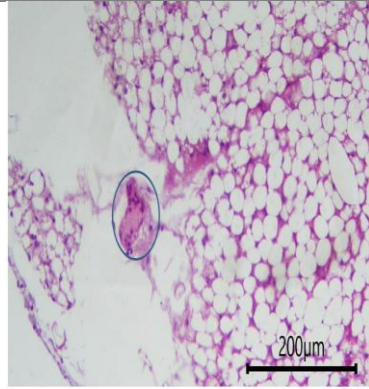


E.M.

terorganisir dalam bentuk kapsul fibrotik. Secara keseluruhan, respons jaringan terhadap implan sesuai dengan fase penyembuhan normal, tanpa gangguan fungsi otot atau indikasi patologis, sehingga implan ini memiliki potensi biokompatibilitas yang baik untuk aplikasi dalam jaringan subkutan dan otot skelet.

Analisis Hematoksin-Eosin (HE) pada jaringan subkutan area *musculus cleidocervicalis* mencit dengan implan hidrogel hidrokoloid (implan formula 3) menunjukkan bahwa implan terletak stabil di antara jaringan ikat subkutan dan otot, meskipun terdapat celah kecil antara implan dan jaringan sekitarnya, yang mengindikasikan adhesi yang belum sepenuhnya sempurna. Respons inflamasi tampak ringan, dengan dominasi makrofag di perbatasan implan, tanpa penyebaran signifikan ke otot atau formasi granuloma. Deposisi kolagen di sekitar implan tampak tipis hingga sedang, menunjukkan pembentukan kapsul fibrotik awal yang lebih tebal dibandingkan kondisi kontrol tetapi masih dalam batas normal. Otot skelet tidak menunjukkan tanda degenerasi seperti atrofi, vakuolisasi, atau nekrosis, dengan struktur *cross-striations* tetap utuh dan tanpa aktivasi regenerasi melalui sel satellite mioblast. Di area antarmuka implan-jaringan, terlihat peningkatan kepadatan pembuluh darah baru, menunjukkan neovaskularisasi normal tanpa tanda perdarahan mikro. Jaringan ikat subkutan tampak tertekan oleh implan, dengan adiposit lebih padat dan serat kolagen terorganisir dalam bentuk kapsul fibrotik. Secara keseluruhan, respons jaringan terhadap implan sesuai dengan fase penyembuhan normal, tanpa gangguan fungsi otot atau indikasi patologis, sehingga implan ini memiliki potensi biokompatibilitas yang baik untuk aplikasi dalam jaringan subkutan dan otot skelet.

4 Formula 5



F5M.

Analisis Hematoksin-Eosin (HE) pada jaringan subkutan area *musculus cleidocervicalis* mencit dengan implan hidrogel hidrokoloid (implan formula 5) menunjukkan bahwa implan terletak stabil di antara jaringan ikat subkutan dan otot, meskipun terdapat celah kecil antara implan dan jaringan sekitarnya, yang mengindikasikan adhesi yang belum sepenuhnya sempurna. Respons inflamasi tampak ringan, dengan dominasi makrofag di perbatasan implan, tanpa penyebaran signifikan ke otot atau formasi granuloma. Deposisi kolagen di sekitar implan tampak tipis hingga sedang, menunjukkan pembentukan kapsul fibrotik awal yang lebih tebal dibandingkan kondisi kontrol tetapi masih dalam batas normal. Otot skelet tidak menunjukkan tanda degenerasi seperti atrofi, vakuolisasi, atau nekrosis, dengan struktur *cross-striations* tetap utuh dan tanpa aktivasi regenerasi melalui sel satellite mioblast. Di area antarmuka implan-jaringan, terlihat peningkatan kepadatan pembuluh darah baru, menunjukkan neovaskularisasi normal tanpa tanda perdarahan mikro. Jaringan ikat subkutan tampak tertekan oleh implan, dengan adiposit lebih padat dan serat kolagen terorganisir dalam bentuk kapsul fibrotik. Secara keseluruhan, respons jaringan terhadap implan sesuai dengan fase penyembuhan normal, tanpa gangguan fungsi otot atau indikasi patologis, sehingga implan ini memiliki potensi biokompatibilitas yang baik untuk aplikasi dalam jaringan subkutan dan otot skelet.

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit sebanyak 4 ekor dengan berat badan 25 gr, dimana 3 ekor dipasang implan hidrogel hidrokoloid sebagai bahan material atau biomaterial yang ditempatkan atau ditanamkan di jaringan tubuh dalam pengaplikasian medis dan 1 ekor mencit tidak ditanami implan. Semua hewan coba pada saat sebelum dilakukannya implantasi dalam keadaan yang sehat, berat badan yang cukup untuk digunakan sebagai hewan uji percobaan, memiliki bulu putih yang halus. Saat setelah pengujian penanaman implan juga dalam keadaan sehat, tetap bergerak, makan dan minum seperti biasa.

Pengembangan material implan hidrogel hidrokoloid sebagai bahan biomedis memerlukan evaluasi menyeluruh terhadap interaksi antara material tersebut dengan jaringan tubuh. Dalam penelitian ini, analisis histopatologi menggunakan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) dilakukan untuk mengevaluasi respons jaringan subkutan dan otot *musculus cleidocervicalis* mencit terhadap berbagai formula hidrogel hidrokoloid (formula 1, 3, dan 5). Hasil analisis dibandingkan dengan kondisi kontrol tanpa implan untuk menilai tingkat biokompatibilitas dan implikasi fungsional dari material tersebut.

Lokasi Spesifik & Integrasi Jaringan

Implan hidrogel pada semua formula (1, 3, dan 5) terletak stabil di antara jaringan ikat subkutan dan otot skelet. Namun, celah kecil antara implan dan jaringan sekitarnya menunjukkan bahwa proses adhesi belum sepenuhnya sempurna. Celah ini kemungkinan besar merupakan hasil dari respons awal jaringan terhadap benda asing, yang sering kali melibatkan pembentukan kapsul fibrotik sebagai mekanisme isolasi tubuh. Kondisi ini juga diamati pada studi sebelumnya, di mana material implan dapat menyebabkan reaksi lokal yang menghasilkan lapisan kolagen tipis hingga sedang di sekitar permukaannya [17,18]. Meskipun demikian, ketidaksempurnaan adhesi ini tidak mengganggu posisi anatomis implan, yang tetap stabil dalam lokasi implantasi awal. Hal ini menunjukkan bahwa material hidrogel memiliki stabilitas posisi yang baik, meskipun integrasi jaringan perlu dioptimalkan lebih lanjut.

Respon Inflamasi

Respons inflamasi terhadap implan hidrogel bersifat minimal hingga ringan, dengan dominasi sel makrofag di perbatasan implan. Makrofag merupakan komponen utama dalam fase kronis dari respons inflamasi terhadap benda asing, yang bertugas mendegradasi material atau membentuk kapsul fibrotik [19,20]. Tidak ada infiltrasi neutrofil yang signifikan, yang menunjukkan bahwa respons inflamasi akut telah mereda atau tidak terjadi. Selain itu, tidak ada formasi granuloma yang terdeteksi, menunjukkan bahwa material implan tidak memicu respons patologis kronis yang berlebihan. Hal ini sesuai dengan harapan bahwa material biokompatibel hanya akan memicu respons inflamasi minimal yang dapat diselesaikan oleh tubuh.

Adanya sel raksasa benda asing (*Foreign Body Giant Cells*/FBGC) pada beberapa sampel, seperti F1 dan F5, mengindikasikan bahwa makrofag telah bergabung membentuk sel multinukleat besar sebagai respons terhadap keberadaan benda asing yang tidak dapat difagositosis secara efektif [21]. Pembentukan FBGC merupakan mekanisme alami tubuh untuk menangani material implan yang persisten di dalam jaringan. Meskipun keberadaan FBGC sering dikaitkan dengan inflamasi kronis, jumlahnya yang relatif rendah pada sampel-sampel ini menunjukkan bahwa respon inflamasi masih berada dalam batas fisiologis normal. Hal ini juga didukung oleh hasil analisis histopatologi, yang menunjukkan bahwa tidak ada tanda-tanda gangguan signifikan pada jaringan sekitarnya, seperti nekrosis, atrofi, atau disfungsi otot. Selain itu, pembentukan kapsul fibrotik yang moderat dan morfologi kolagen yang normal menunjukkan bahwa proses penyembuhan berlangsung secara fisiologis tanpa menyebabkan kelainan struktural pada jaringan. Dengan demikian, keberadaan FBGC pada sampel F1 dan F5 tidak menunjukkan potensi patologis yang berbahaya dan tetap sesuai dengan profil biokompatibilitas yang baik dari material hidrogel hidrokoloid. Namun, perlu dicatat bahwa pengamatan lebih lanjut pada durasi waktu yang lebih panjang diperlukan untuk memastikan bahwa respon inflamasi ini tidak berkembang menjadi kondisi kronis yang dapat memengaruhi fungsi jaringan dalam jangka panjang.

Sel Raksasa Benda Asing (*Foreign Body Giant Cells*/FBGC) biasanya ditemukan pada *interface* antara jaringan dan bahan dari perangkat medis implant, prostesis, atau biomaterial yang tidak dapat difagositosis oleh makrofag. Umumnya, FBGC terbentuk melalui fusi makrofag dan memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan makrofag dalam berbagai aspek [21].

Berdasarkan pengamatan jaringan sel hewan uji yang dilakukan di Laboratorium Histologi Universitas Syiah Kuala, terlihat bahwa sel raksasa benda asing (*Foreign Body Giant Cells*/FBGC) memiliki morfologi khas berupa struktur multinukleat besar dengan inti yang tersebar atau berbentuk oval. Sel-sel ini menyerupai kapsul kecil dengan bentuk pipih dan panjang, yang merupakan hasil fusi makrofag sebagai respons terhadap keberadaan benda asing yang tidak dapat difagositosis secara efektif [22].

Fibrosis & Kapsulasi

Deposisi kolagen di sekitar implan tampak sebagai area eosinofilik (pink) tipis hingga sedang, yang menunjukkan pembentukan kapsul fibrotik awal. Ketebalan kapsul ini lebih besar dibandingkan dengan kondisi kontrol, tetapi masih dalam batas normal untuk respons fisiologis terhadap implan. Menurut Williams (2008), pembentukan kapsul fibrotik adalah respons alami tubuh terhadap benda asing, dan ketebalan kapsul yang moderat umumnya tidak mempengaruhi fungsi jaringan sekitarnya [23]. Dalam kasus ini, kapsul fibrotik yang terbentuk tidak menyebabkan tekanan berlebih pada otot atau jaringan ikat subkutan, sehingga tidak mengganggu struktur atau fungsi jaringan.

Pada setiap sampel yang diamati, karakteristik morfologi serat kolagen di sekitar implan tetap normal, menunjukkan bahwa proses pembentukan jaringan ikat berlangsung secara fisiologis tanpa kelainan struktural yang dapat mengindikasikan respon abnormal terhadap implan [24]. Observasi ini penting untuk memastikan bahwa bahan implan yang digunakan tidak menyebabkan gangguan dalam pembentukan jaringan ikat, yang merupakan indikator penting dari biokompatibilitas.

Aktivitas fibroblast, yang memproduksi kolagen dan komponen matriks ekstraseluler, memainkan peran penting dalam pembentukan kapsul ini [20,24]. Pada formula 1, jumlah fibrosa lebih rendah (1–4 fibroblast) dibandingkan formula 3 (10–30 fibroblast), yang menunjukkan bahwa formula 1 memiliki respon inflamasi yang lebih minimal dan tingkat biokompatibilitas yang lebih baik [25]. Selain itu, kualitas fibrosa pada formula 3 terlihat lebih matang dan mirip dengan jaringan ikat normal, yang menunjukkan bahwa material ini lebih stabil dalam jangka panjang. Menurut penelitian Listyarifah keadaan ini menunjukkan bahwa jumlah fibrosa dan kualitas fibrosa yang terlihat masih tergolong kompatibel, karena semakin sedikit terlihat jumlah fibrosa maka akan semakin bagus tingkat kualitasnya, hal ini menunjukkan semakin rendah resiko terjadinya inflamasi akibat pembedahan penanaman implan [25].

Fibroblast adalah sel yang berperan dalam memproduksi kolagen dan komponen lain dari matriks ekstraseluler, yang penting dalam proses perbaikan jaringan. Fibroblast yang teraktivasi mulai memproduksi kolagen dan jaringan ikat lainnya dalam jumlah besar untuk memperbaiki dan menggantikan jaringan yang rusak. Pada kondisi akut, proses ini membantu penyembuhan. Namun, pada inflamasi kronis, produksi jaringan fibrosa menjadi berlebihan [20,24]. Fibroblast merupakan salah satu sel yang paling umum ditemukan pada jaringan ikat hewan dan manusia. Sel fibroblast sangat berperan penting pada proses inflamasi, penyembuhan luka serta angiogenesis. Dalam tahap penyembuhan dan perbaikan luka jaringan ikat ini melibatkan beberapa komponen, yaitu : Pembentukan pembuluh darah baru, migrasi dan proliferasi fibroblast, deposisi ECM (*Extracellular Matrix*) dan maturasi serta organisasi jaringan fibroblast [26].

Pengaruh pada Otot Skelet

Analisis morfologi otot skelet menunjukkan bahwa struktur serat otot tetap utuh, dengan cross-striations yang jelas dan tidak ada tanda degenerasi seperti atrofi, vakuolisasi, atau nekrosis. Tidak ada aktivasi sel satellite mioblast atau regenerasi serat otot baru, yang menunjukkan bahwa otot tidak mengalami kerusakan signifikan akibat keberadaan implan. Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa material biokompatibel tidak menyebabkan gangguan struktural atau fungsional pada otot skelet [27–29]. Selain itu, jarak antara implan dan otot cukup untuk mencegah kompresi langsung yang dapat menyebabkan hipoksia atau trauma mekanis.

Neovaskularisasi

Peningkatan kepadatan pembuluh darah baru di sekitar implan menunjukkan adanya neovaskularisasi, yang merupakan respons fisiologis penting untuk mendukung penyembuhan jaringan dan integrasi material implan. Neovaskularisasi ini memberikan oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk pemulihan jaringan serta pengangkutan produk metabolisme. Tidak ada tanda perdarahan mikro yang terdeteksi, mengindikasikan bahwa prosedur implantasi dilakukan dengan hati-hati dan tidak menyebabkan trauma signifikan pada jaringan.

Jaringan Normal Sekitar

Implan hidrogel hidrokoloid yang digunakan dalam konteks jaringan subkutan menunjukkan profil biokompatibilitas yang baik, dengan hasil evaluasi terhadap reaksi jaringan mengindikasikan bahwa implan tersebut tidak mengganggu struktur atau fungsi jaringan otot skelet. Jaringan ikat subkutan tampak tertekan oleh keberadaan implan, dengan adiposit lebih padat dan serat kolagen yang terorganisir dalam bentuk kapsul fibrotik. Meskipun demikian, tekanan ini tidak berdampak signifikan pada struktur atau fungsi jaringan secara keseluruhan.

Dalam penelitian ini, otot skelet tetap sehat, dengan cross-striations yang utuh dan tanpa indikasi disfungsi seperti atrofi, vakuolisasi, atau nekrosis [30,31]. Hal ini menunjukkan bahwa implan hidrogel hidrokoloid memiliki profil biokompatibilitas yang baik dan tidak menyebabkan gangguan signifikan pada jaringan sekitarnya.

Kandungan adiposit yang lebih padat serta organisasi serat kolagen dalam bentuk kapsul fibrotik mencerminkan respons fisiologis normal terhadap implan. Kondisi ini merupakan bagian dari proses penyembuhan alami tubuh, di mana pembentukan kapsul fibrotik bertujuan untuk mengisolasi benda asing tanpa menyebabkan kerusakan tambahan pada jaringan [32,33]. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa implan hidrogel hidrokoloid memiliki potensi aplikasi yang aman dan efektif dalam bidang biomedis, khususnya untuk aplikasi subkutan dan otot skelet.

Secara keseluruhan, hasil analisis menunjukkan bahwa implan hidrogel hidrokoloid (formula 1, 3, dan 5) memiliki profil biokompatibilitas yang baik dalam konteks jaringan subkutan dan otot skelet. Respons jaringan terhadap implan meliputi inflamasi ringan, neovaskularisasi, dan pembentukan kapsul fibrotik awal, yang semuanya sesuai dengan fase penyembuhan normal. Tidak ditemukan tanda-tanda patologis seperti granuloma, nekrosis, atau gangguan fungsi otot, yang menunjukkan bahwa material ini memiliki potensi aplikasi yang aman dan efektif dalam bidang biomedis, terutama untuk aplikasi subkutan dan otot.

Respons jaringan yang diamati mencakup inflamasi ringan, peningkatan kepadatan pembuluh darah baru (neovaskularisasi), serta pembentukan kapsul fibrotik di sekitar implan. Proses ini merupakan respons alami tubuh terhadap benda asing dan dimulai dengan rekrutmen sel-sel inflamasi, seperti neutrofil dan monosit, yang kemudian memicu pembentukan mikrolingkungan inflamasi di sekitar implan [33,34]. Kapsul fibrotik yang terbentuk berfungsi sebagai penghalang pelindung antara implan dan jaringan sekitarnya, membantu dalam proses integrasi jaringan baru tanpa menyebabkan gangguan signifikan pada struktur atau fungsi jaringan [35,36].

Selain itu, tidak adanya tanda-tanda patologis seperti granuloma, nekrosis, atau degenerasi otot menunjukkan bahwa material hidrogel hidrokoloid memiliki tingkat keamanan dan efektivitas yang tinggi dalam aplikasi biomedis [31,37]. Meskipun demikian, perlu dicatat bahwa durasi pengamatan dalam penelitian ini terbatas pada fase awal setelah implantasi, sehingga evaluasi respons jangka panjang terhadap implan masih diperlukan. Temuan ini memberikan dasar yang kuat untuk pengembangan lebih lanjut material hidrogel hidrokoloid sebagai bahan implan biomedis, dengan fokus pada optimasi formula untuk meningkatkan integrasi jaringan dan mengurangi celah antara implan dan jaringan sekitarnya.

Meskipun hasil analisis menunjukkan profil biokompatibilitas yang baik, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, durasi pengamatan terbatas pada fase awal setelah implantasi, sehingga respons jangka panjang terhadap implan belum dievaluasi secara menyeluruh. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami bagaimana jaringan beradaptasi dan bereaksi terhadap implan dalam jangka waktu yang lebih lama [38,39]. Kedua, penggunaan model hewan mencit dalam studi ini mungkin tidak sepenuhnya merepresentasikan respons jaringan manusia, mengingat perbedaan biologis antara spesies. Oleh karena itu, uji klinis tambahan pada model yang lebih relevan secara biologis diperlukan untuk memastikan validitas hasil dan memperkuat generalisasi temuan ini [40].

Temuan ini memberikan dasar yang kuat untuk pengembangan lebih lanjut material hidrogel hidrokoloid sebagai bahan implan biomedis. Potensi aplikasi material ini mencakup pengiriman obat terkontrol, regenerasi jaringan, dan dukungan struktural dalam jaringan lunak. Namun, optimasi formula dan karakterisasi lebih lanjut tetap diperlukan untuk meningkatkan integrasi jaringan serta mengurangi celah antara implan dan jaringan sekitarnya. Peningkatan ini dapat membantu meminimalkan risiko inflamasi kronis dan memastikan kinerja implan yang optimal dalam aplikasi biomedis [41–43]. Dengan demikian, meskipun hasil saat ini menjanjikan, penelitian lanjutan dengan durasi pengamatan yang lebih panjang dan model uji yang lebih relevan akan menjadi langkah penting dalam memvalidasi potensi material ini untuk aplikasi klinis di masa depan.

Kesimpulan

Penelitian ini mengevaluasi biokompatibilitas implan hidrogel hidrokoloid berbasis glukomanan porang-sagu crosslinked asam sitrat melalui uji *in vivo* pada model mencit. Hasil karakterisasi fisikokimia menunjukkan bahwa formula F1, F2, F4, dan F5 membentuk gel homogen dengan stabilitas optimal pada suhu 70-80°C, sementara F3 tidak stabil akibat ketiadaan porang. Analisis histopatologi mengungkapkan respons jaringan fisiologis normal, termasuk inflamasi ringan (dominan makrofag), neovaskularisasi, dan pembentukan kapsul fibrotik moderat tanpa tanda patologis seperti nekrosis atau granuloma. Formula F1 dan F5 menunjukkan ketebalan kapsul fibrotik lebih rendah (1-9 fibroblas) dengan aktivitas sel raksasa benda

asing (FBGC) terbatas, sementara F3 menghasilkan kapsul lebih matang namun dengan jumlah fibroblas lebih tinggi (10-30). Tidak ditemukan gangguan struktural pada otot skelet atau jaringan ikat sekitarnya, menunjukkan profil biokompatibilitas yang baik untuk aplikasi subkutan. Namun, keterbatasan penelitian, seperti durasi pengamatan singkat (10-20 hari) dan penggunaan model hewan, menuntut studi lanjutan untuk mengevaluasi efek jangka panjang dan translasi klinis. Secara keseluruhan, formula F1 dan F5 menunjukkan potensi sebagai biomaterial implan yang aman, dengan optimasi lebih lanjut diperlukan untuk meningkatkan adhesi jaringan dan mengurangi respon fibrotik. Penelitian ini memberikan dasar empiris untuk pengembangan hidrogel alami dalam aplikasi rekayasa jaringan dan sistem penghantaran obat.

Konflik Kepentingan

Studi ini dilaksanakan dengan prinsip kemandirian dan keberpihakan pada fakta, tanpa adanya pengaruh dari pihak luar atau benturan kepentingan. Mulai dari tahap perencanaan hingga penyusunan laporan, seluruh rangkaian kegiatan dikelola dengan menjunjung tinggi nilai-nilai integritas akademik serta bebas dari intervensi atau tekanan apa pun. Menggunakan pendekatan yang terbuka dan berpegang teguh pada norma etika dalam penelitian, hasil yang dihasilkan memiliki keabsahan ilmiah yang kuat serta memberikan kontribusi positif bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan kesejahteraan masyarakat.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini dapat terlaksana berkat dukungan fasilitas dari Universitas Tjut Nyak Dhien Medan. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada drh. Malikurrahmanirrahim dan drh. Indah Wulansari Yang telah membantu pengambilan sampel jaringan, terimakasih juga kami ucapkan kepada drh. Fitriani, M.Si., staff laboran di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala atas bantuan teknis dalam dokumentasi mikroskopis.

Referensi

- [1] Buwalda SJ, Vermonden T, Hennink WE. Hydrogels for therapeutic delivery: current developments and future directions. *Biomacromolecules* 2017;18:316–30.
- [2] Chai Q, Jiao Y, Yu X. Hydrogels for biomedical applications: their characteristics and the mechanisms behind them. *Gels* 2017;3:6.
- [3] Ho T-C, Chang C-C, Chan H-P, Chung T-W, Shu C-W, Chuang K-P, et al. Hydrogels: properties and applications in biomedicine. *Molecules* 2022;27:2902.
- [4] Kim D, Park K. Swelling and mechanical properties of superporous hydrogels of poly (acrylamide-co-acrylic acid)/polyethylenimine interpenetrating polymer networks. *Polymer (Guildf)* 2004;45:189–96.
- [5] Hoare TR, Kohane DS. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer (Guildf)* 2008;49:1993–2007. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.01.027>.
- [6] Sulastri E, Lesmana R, Zubair MS, Elamin KM, Wathoni N. A comprehensive review on ulvan based hydrogel and its biomedical applications. *Chem Pharm Bull* 2021;69:432–43.
- [7] Li Z, He C, Yuan B, Dong X, Chen X. Injectable Polysaccharide Hydrogels as Biocompatible Platforms for Localized and Sustained Delivery of Antibiotics for Preventing Local Infections. *Macromol Biosci* 2016;17. <https://doi.org/10.1002/mabi.201600347>.
- [8] Salman, Wahyuni FS, Suardi M, Djamaan A. Synthesis and physicochemical characterization of sago starch-porang glucomannan hydrogels crosslinked fumaric acid as a new material for drug delivery system. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci* 2024;1356:12078. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1356/1/012078>.
- [9] Constant C, Moriarty TF, Arens D, Pugliese B, Zeiter S. Peri-anesthetic Hypothermia in Rodents: A Factor to Consider for Accurate and Reproducible Outcomes in Orthopedic Device-related Infection Studies. *J Orthop Res* 2022;41:619–28. <https://doi.org/10.1002/jor.25397>.
- [10] Brás LE de C, Proffitt J, Bloor S, Sibbons P. Effect of Crosslinking on the Performance of a Collagen-derived Biomaterial as an Implant for Soft Tissue Repair: A Rodent Model. *J Biomed Mater Res Part B*

- Appl Biomater 2010;95B:239–49. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31704>.
- [11] Fereidouni F, Todd A, Li Y, Chang C-W, Luong K, Rosenberg AZ, et al. Dual-Mode Emission and Transmission Microscopy for Virtual Histochemistry Using Hematoxylin- And Eosin-Stained Tissue Sections. *Biomed Opt Express* 2019;10:6516. <https://doi.org/10.1364/boe.10.006516>.
- [12] Pham TTA, Kim H, Lee Y, Kang HW, Park S. Deep Learning for Analysis of Collagen Fiber Organization in Scar Tissue. *Ieee Access* 2021;9:101755–64. <https://doi.org/10.1109/access.2021.3097370>.
- [13] Laurino A, Franceschini A, Pesce L, Cinci L, Montalbano A, Mazzamuto G, et al. A Guide to Perform 3D Histology of Biological Tissues With Fluorescence Microscopy. *Int J Mol Sci* 2023;24:6747. <https://doi.org/10.3390/ijms24076747>.
- [14] Cohen-Rosenblum A, Volaric AK, Browne JA. Retrieval Analysis of a Failed Synthetic Mesh Extensor Mechanism Reconstruction After Total Knee Arthroplasty. *Arthroplast Today* 2018;4:447–51. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2018.07.009>.
- [15] L. SM, L. SG, C. OCL, Flores-Lopes F. Evaluation of the Environmental Monitoring of the Cachoeira River Through Histopathological Alterations of *Astyanax Fasciatus*. *Int J Zool Investig* 2019;06:174–86. <https://doi.org/10.33745/ijzi.2020.v06i01.014>.
- [16] Correa-Aravena J, Vásquez B, Otzen T, Manterola C, Ottone NE. Histological Techniques for the Study of the Dentogingival Junction: A Scoping Review Using the Anatomical Quality Assurance Checklist (AQUA). *Int J Morphol* 2023;41:926–36. <https://doi.org/10.4067/s0717-95022023000300926>.
- [17] Naahidi S, Jafari M, Logan M, Wang Y, Yuan Y, Bae H, et al. Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications. *Biotechnol Adv* 2017;35:530–44.
- [18] Ikada Y. Biocompatibility of hydrogels. *Gels Handb.*, Elsevier; 2001, p. 388–407.
- [19] Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin. Immunol.*, vol. 20, Elsevier; 2008, p. 86–100.
- [20] Sheikh Z, Brooks PJ, Barzilay O, Fine N, Glogauer M. Macrophages, Foreign Body Giant Cells and Their Response to Implantable Biomaterials. *Materials (Basel)* 2015;8:5671–701. <https://doi.org/10.3390/ma8095269>.
- [21] Flores F, Anita R. Synthesis of biocompatible hydrogel of alginate-chitosan enriched with iron sulfide nanocrystals. *SLAS Technology*, 100158 2024.
- [22] Wang Y-K, Ma L, Wang Z-Q, Wang Y, Li P, Jiang B, et al. Clinicopathological features and differential diagnosis of gastric pleomorphic giant cell carcinoma. *Open Life Sci* 2023;18:20220683.
- [23] Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 2008;29:2941–53.
- [24] Flores AVE, Anita REN, Arrocena MCA, Duran FP, Rico FC, Santos-Cruz J, et al. Synthesis of biocompatible hydrogel of alginate-chitosan enriched with iron sulfide nanocrystals. *SLAS Technol* 2024:100158.
- [25] Listyarifah D. Kompatibilitas bahan implan tulang hidroksiapatit dan karbonat hidroksiapatit di jaringan lunak. (Clinical Dent Journal) UGM 2023.
- [26] Masir O, Manjas M, Eka Putra A, Agus S. Pengaruh Cairan Kultur Filtrate Fibroblast (CFF) Terhadap Penyembuhan Luka; Penelitian eksperimental pada Rattus Norvegicus Galur Wistar. *J Kesehat Andalas* 2012;1:112–7. <https://doi.org/10.25077/jka.v1i3.78>.
- [27] Kwee BJ, Mooney DJ. Biomaterials for skeletal muscle tissue engineering. *Curr Opin Biotechnol* 2017;47:16–22.
- [28] Qazi TH, Mooney DJ, Pumberger M, Geissler S, Duda GN. Biomaterials based strategies for skeletal muscle tissue engineering: existing technologies and future trends. *Biomaterials* 2015;53:502–21.
- [29] Cezar CA, Mooney DJ. Biomaterial-based delivery for skeletal muscle repair. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;84:188–97.
- [30] Kim JH, Seol Y-J, Ko IK, Kang H-W, Lee YK, Yoo JJ, et al. 3D Bioprinted Human Skeletal Muscle Constructs for Muscle Function Restoration. *Sci Rep* 2018;8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29968-5>.
- [31] Iliescu AA, Petcu C, Petcu IC, Gheorghiu I-M, Stan MG, Zurac S. Tissue Reaction to Subcutaneous Implantation of SuperEBA (Reinforced Zinc Oxide Cement) Used as Root-End Filling Material: A Histological Study in Rats. *Key Eng Mater* 2016;695:247–51. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/kem.695.247>.
- [32] Pucinelli CM, Silva RAB da, Borges LL, Borges AT do N, Nelson-Filho P, Consolaro A, et al. Tissue

- Response After Subcutaneous Implantation of Different Glass Ionomer-Based Cements. *Braz Dent J* 2019;30:599–606. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201902619>.
- [33] Modulevsky DJ, Cuerrier CM, Pelling AE. Biocompatibility of Subcutaneously Implanted Plant-Derived Cellulose Biomaterials. *PLoS One* 2016;11:e0157894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157894>.
- [34] Sydlik SA, Jhunjhunwala S, Webber MJ, Anderson DG, Langer R. *In Vivo* Compatibility of Graphene Oxide With Differing Oxidation States. *ACS Nano* 2015;9:3866–74. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.5b01290>.
- [35] Braile-Sternieri MCVB, Góissis G, Giglioti A de F, Ramirez VDA, Pereira NP, Vasconcellos A de, et al. In Vivo Evaluation of Vivere Bovine Pericardium Valvular Bioprosthesis With a New Anti-calcifying Treatment. *Artif Organs* 2020;44. <https://doi.org/10.1111/aor.13718>.
- [36] Hinata G, Yoshihara K, Han L, Edanami N, Yoshihara N, Okiji T. Bioactivity and Biomineralization Ability of Calcium Silicate-based Pulp-capping Materials After Subcutaneous Implantation. *Int Endod J* 2017;50. <https://doi.org/10.1111/iej.12802>.
- [37] Andrade AS, Silva GF, Camilleri J, Cerri ES, Guerreiro-Tanomaru JM, Cerri PS, et al. Tissue Response and Immunoexpression of Interleukin 6 Promoted by Tricalcium Silicate-based Repair Materials After Subcutaneous Implantation in Rats. *J Endod* 2018;44:458–63. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.12.006>.
- [38] Bilge K, Ataş O, Yıldız Ş, Çalık İ, Dündar S, ATAŞ AG. Histological Evaluation of Tissue Reaction and New Bone Formation of Different Calcium Silicate-based Cements in Rats. *Aust Dent J* 2023;69:18–28. <https://doi.org/10.1111/adj.12980>.
- [39] Porzionato A, Sfriso MM, Pontini A, Macchi V, Petrelli L, Pavan PG, et al. Decellularized Human Skeletal Muscle as Biologic Scaffold for Reconstructive Surgery. *Int J Mol Sci* 2015;16:14808–31. <https://doi.org/10.3390/ijms160714808>.
- [40] Rollim VM, Reginato GM, Fernandes LM, Arantes J de A, Rigo EC da S, Vercik LCO, et al. Behaviour of Different Types of Chitosan Membranes Implanted in Horses. *Pesqui Veterinária Bras* 2019;39:837–42. <https://doi.org/10.1590/1678-6160-pvb-6314>.
- [41] Czajka C, Calder BW, Yost MJ, Drake CJ. Implanted Scaffold-Free Prevascularized Constructs Promote Tissue Repair. *Ann Plast Surg* 2015;74:371–5. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000000439>.
- [42] Haase T, Krost A, Sauter T, Kratz K, Peter J, Kamann S, et al. In Vivo biocompatibility Assessment of Poly (Ether Imide) Electrospun Scaffolds. *J Tissue Eng Regen Med* 2015;11:1034–44. <https://doi.org/10.1002/term.2002>.
- [43] Ma W, Lyu H, Pandya M, Gopinathan G, Luan X, Diekwisch TGH. Successful Application of a Galanin-Coated Scaffold for Periodontal Regeneration. *J Dent Res* 2021;100:1144–52. <https://doi.org/10.1177/00220345211028852>.