

## Strategi Modifikasi Material Berbasis $\text{TiO}_2$ Untuk Meningkatkan Aktivitas Antibakteri Dalam Aplikasi Biomedis: Tinjauan Sistematis

Misriyani

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Alkhairaat, Jl. Diponegoro Palu 94221, Central Sulawesi, Indonesia

Corresponding author: [misriyani85@gmail.com](mailto:misriyani85@gmail.com) phone: +6281334845084

Published: August, 2026

---

### ABSTRAK

Munculnya patogen yang resisten terhadap berbagai obat telah menjadi tantangan kesehatan global yang memicu kebutuhan mendesak akan agen antimikroba alternatif. Titanium dioksida ( $\text{TiO}_2$ ) merupakan kandidat material biomedis yang menjanjikan, namun efisiensinya dalam bentuk murni terbatas karena stabilitas fisiologis yang rendah dan kecenderungan beragregasi. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis bukti ilmiah mengenai berbagai strategi modifikasi material berbasis  $\text{TiO}_2$  untuk meningkatkan aktivitas antibakteri dalam aplikasi biomedis. Metode yang digunakan adalah *Systematic Literature Review* (SLR) mengikuti protokol PRISMA dengan menganalisis 10 artikel primer dari basis data Scopus, PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar.

Hasil tinjauan menunjukkan bahwa strategi modifikasi utama meliputi doping ion logam (seperti Sr, Co, Ag), pembentukan sistem bimetalik ( $\text{TiO}_2\text{-ZnO}$ ), serta konjugasi biopolimer alam seperti kitosan, natrium alginat, pektin, dan gelatin. Tren terbaru menunjukkan dominasi metode sintesis hijau menggunakan ekstrak tanaman yang tidak hanya ramah lingkungan tetapi juga secara signifikan meningkatkan biokompatibilitas dan menurunkan sitotoksitas material terhadap sel fibroblas manusia. Aktivitas antibakteri yang dihasilkan sangat poten, dengan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) mencapai  $0,9 \mu\text{g/mL}$  dan zona hambat hingga 40 mm pada material yang dimuati obat. Mekanisme peningkatan ini didorong oleh generasi Reactive Oxygen Species (ROS) melalui kekosongan oksigen, interaksi elektrostatik, dan pelepasan molekul bioaktif secara terkendali.

Aplikasi biomedis dari material termodifikasi ini berfokus pada manajemen luka kronis dan diabetes, di mana nanokomposit  $\text{TiO}_2$  mampu mempercepat penutupan luka hingga lebih dari 90% melalui stimulasi angiogenesis dan deposisi kolagen. Secara keseluruhan, modifikasi  $\text{TiO}_2$  menawarkan solusi multifungsi yang efektif untuk mengatasi infeksi persisten sekaligus mempercepat regenerasi jaringan dalam terapi biomedis modern.

**Kata Kunci:**  $\text{TiO}_2$ , Antibakteri, Strategi Modifikasi, Aplikasi Biomedis, Penyembuhan Luka Diabetes, Sintesis Hijau.

---

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

---

### PENDAHULUAN

Keberadaan patogen yang resisten terhadap berbagai obat (multidrug-resistant pathogens) telah menjadi ancaman serius bagi kesehatan masyarakat global, yang memicu kebutuhan mendesak akan agen antimikroba alternatif yang lebih efektif (Mohammed et al., 2026)(Saied et al., 2025). Titanium dioksida ( $\text{TiO}_2$ ) telah muncul sebagai kandidat material yang sangat menjanjikan dalam aplikasi biomedis karena stabilitas kimianya yang tinggi, toksisitas yang rendah, dan kemampuan fotokatalitiknya yang luar biasa (Menon et al., 2025). Namun, penggunaan  $\text{TiO}_2$  dalam bentuk murni memiliki keterbatasan, seperti efisiensi yang rendah di bawah cahaya tampak dan kecenderungan untuk beragregasi dalam lingkungan fisiologis, sehingga diperlukan berbagai strategi modifikasi untuk mengoptimalkan performa biologisnya (Mercy et al., 2026).

Salah satu strategi modifikasi utama adalah melalui doping ion logam dan fungsionalisasi permukaan. Penambahan dopan seperti Stronsium (Sr) dan Kobalt (Co) terbukti dapat mengubah struktur elektronik  $\text{TiO}_2$ , menciptakan cacat permukaan seperti kekosongan oksigen yang meningkatkan

produksi radikal hidroksil dan reactive oxygen species (ROS) (Gupta et al., 2025). Mekanisme ROS ini sangat krusial karena menyebabkan peroksidasi lipid membran dan kerusakan struktural yang berujung pada kematian sel bakteri (Mohammed et al., 2026). Selain itu, modifikasi dengan ion sulfat ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) telah ditunjukkan dapat meningkatkan keasaman Brønsted dan Lewis pada permukaan  $\text{TiO}_2$ , yang memperkuat aktivitas katalitiknya dalam sintesis senyawa bioaktif (Dinesh kumar et al., 2025). Penggunaan sistem bimetalik, seperti penggabungan  $\text{TiO}_2$  dengan Zinc Oksida ( $\text{ZnO}$ ), juga memberikan efek sinergis yang secara signifikan meningkatkan efisiensi antimikroba dan antibiofilm dibandingkan dengan bentuk monometaliknya (Saied et al., 2025).

Strategi modifikasi lainnya melibatkan konjugasi dengan biopolimer alam untuk meningkatkan biokompatibilitas dan kemampuan aplikasi klinis. Integrasi  $\text{TiO}_2$  ke dalam matriks seperti kitosan, natrium alginat, pektin, atau gelatin tidak hanya membantu menstabilkan nanopartikel agar tidak beragregasi, tetapi juga meningkatkan bioadesi dan interaksi dengan sel inang (Kanagalakshmi, Devi, & Pius, 2026). Sebagai contoh, sistem core-shell  $\text{TiO}_2$ -natrium alginat menunjukkan sitotoksitas yang lebih rendah pada sel fibroblas sehat sambil tetap mempertahankan daya bunuh mikroba yang tinggi. Lebih jauh lagi, fabrikasi  $\text{TiO}_2$  dalam bentuk scaffold serat menggunakan polimer sintetis seperti PVA (polyvinyl alcohol) dapat meningkatkan kekuatan mekanik dan hidrofilisitas material, yang sangat penting untuk aplikasi pembalut luka (Khodayari et al., 2025).

Pengembangan strategi modifikasi ini juga semakin diarahkan pada metode sintesis hijau (green synthesis) dan penggabungan dengan molekul bioaktif. Penggunaan ekstrak tanaman seperti daun Ephedra sinica, Salvia coccinea, atau kulit bawang merah bertindak sebagai agen pereduksi dan penstabil alami yang ramah (Saied et al., 2025). Selain itu, pemuatan molekul seperti kurkumin atau antibiotik konvensional seperti siprofloksasin ke dalam nanokomposit  $\text{TiO}_2$  memungkinkan pelepasan obat yang terkendali dan memberikan perlindungan antibakteri ganda (Sah et al., 2025). Hal ini sangat relevan dalam penanganan luka kronis pada pasien diabetes, di mana lingkungan luka yang kompleks memerlukan material multifungsi yang mampu mengatasi infeksi persisten sekaligus mempercepat regenerasi jaringan melalui stimulasi angiogenesis dan deposisi kolagen (Yadav, Prakash, Saxena, & Srivastava, 2025).

Meskipun berbagai kemajuan teknis telah dicapai, diperlukan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai bagaimana perbedaan metode modifikasi memengaruhi mekanisme kerja antibakteri secara spesifik. Oleh karena itu, tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi secara mendalam berbagai strategi modifikasi material berbasis  $\text{TiO}_2$ , menganalisis efektivitasnya terhadap spektrum patogen yang luas, dan menilai potensi translasi klinisnya dalam terapi biomedis modern.

## METODE

### Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan Systematic Literature Review (SLR) yang bertujuan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis bukti ilmiah mengenai strategi modifikasi material berbasis  $\text{TiO}_2$  untuk meningkatkan aktivitas antibakteri dalam aplikasi biomedis. Proses tinjauan sistematis ini dilakukan dengan mengikuti protokol Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Penggunaan kerangka kerja PRISMA menjamin bahwa proses identifikasi, seleksi, ekstraksi data, dan inklusi artikel dilakukan secara transparan, sistematis, dan objektif.

### Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literatur dilakukan secara menyeluruh pada empat basis data ilmiah utama: Scopus, PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Rentang waktu publikasi yang ditentukan adalah sepuluh tahun terakhir (misalnya 2015–2025) untuk memastikan relevansi dengan perkembangan teknologi material terbaru. Strategi pencarian disusun berdasarkan tiga pilar konsep utama: material dasar ( $\text{TiO}_2$ ), teknik modifikasi, dan luaran biologis (antibakteri dalam konteks biomedis).

Kombinasi kata kunci (*Boolean operators*) yang digunakan meliputi:

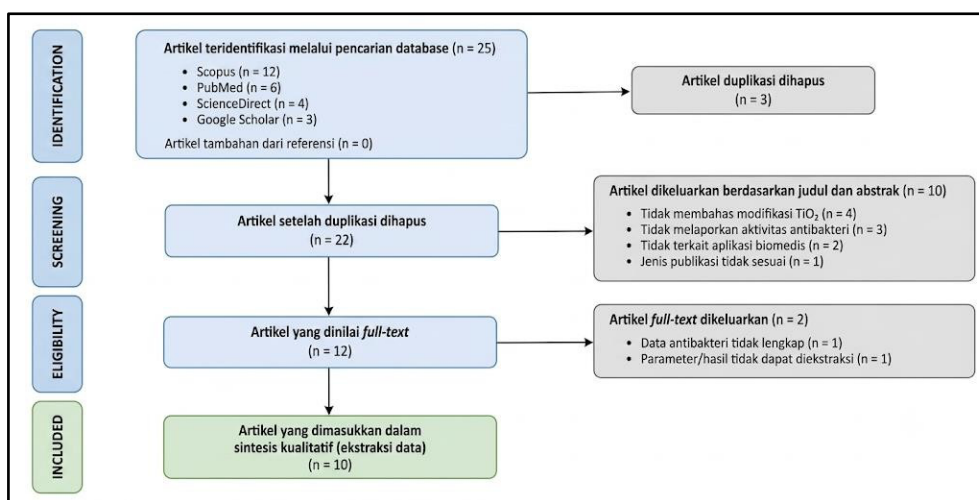
("TiO<sub>2</sub>" OR "titanium dioxide") AND (modified OR functionalized OR doped OR composite OR nanocomposite) AND (antibacterial OR antimicrobial OR "zone of inhibition" OR MIC) AND (biomedical OR wound OR implant OR "wound healing")

## Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi ditetapkan sebagai berikut:

1. Fokus Material: Studi primer yang mengevaluasi modifikasi  $\text{TiO}_2$ , termasuk *doping* ion logam (seperti Sr, Co, Ag), konjugasi biopolimer (seperti kitosan, alginat, pektin), atau sistem bimetalik ( $\text{TiO}_2\text{-ZnO}$ ).
2. Parameter Antibakteri: Studi yang menyediakan data kuantitatif aktivitas antibakteri terhadap patogen Gram-positif (misalnya *S. aureus*) dan Gram-negatif (misalnya *E. coli*), baik melalui metode difusi cakram maupun *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC).
3. Aplikasi Biomedis: Studi yang secara spesifik menargetkan aplikasi medis, terutama penyembuhan luka, pelapis implan, atau sistem penghantaran obat.
4. Kualitas Artikel: Artikel riset asli berbahasa Inggris yang tersedia dalam bentuk teks lengkap (*full-text*).

Kriteria eksklusi mencakup artikel ulasan (*review articles*), studi yang hanya berfokus pada degradasi fotokatalitik limbah lingkungan tanpa evaluasi biologis, dan artikel yang tidak memiliki data hasil yang jelas. Adapun alur seleksi seperti ditunjukkan pada diagram PRISMA Gambar 1.



Gambar 1. Alur seleksi artikel berdasarkan PRISMA 2022

## HASIL

Berdasarkan pencarian sistematis, terpilih 10 artikel primer yang memenuhi kriteria inklusi. Data dari artikel-artikel tersebut diekstraksi untuk membandingkan strategi modifikasi  $\text{TiO}_2$  dan efektivitasnya seperti ditunjukkan pada Table 1.

Tabel 1. Ekstraksi Literatur Strategi Modifikasi Material Berbasis  $\text{TiO}_2$

| No | Referensi                   | Material $\text{TiO}_2$                              | Modifikasi                                                          | Metode Sintesis                                         | Karakterisasi                         | Bakteri & Media                                                                                      | Metode Treatment Antibakteri                       |
|----|-----------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 1  | (Dinesh kumar et al., 2025) | Sulfated-titania ( $\text{SO}_4^{2-}\text{-TiO}_2$ ) | Fungsionalisasi ion sulfat untuk katalis basa Schiff 2-phenoxy      | Sol-gel & Microwave-assisted                            | FT-IR, XRD, SEM-EDS, NMR              | <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. typhi</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> | Metode difusi cakram & MIC                         |
| 2  | (Mohammed et al., 2026)     | $\text{TiO}_2$ NPs                                   | Sintesis hijau menggunakan ekstrak daun <i>Ephedra sinica</i>       | Sintesis hijau (Green synthesis)                        | UV-Vis, XRD, EDX, FT-IR, TEM          | <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> (MHA)                | Agar well diffusion, kinetika pertumbuhan, MIC/MBC |
| 3  | (Menon et al., 2025)        | $\text{TiO}_2$ -Sodium Alginat (TiSA)                | Sistem <i>core-shell</i> (pelapisan dengan polimer natrium alginat) | Green co-precipitation ( <i>Calendula officinalis</i> ) | XRD, TEM, FTIR, SEM, DLS, XPS, PL     | <i>S. aureus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>                    | Well diffusion method                              |
| 4  | (Khodayari et al., 2025)    | $\text{TiO}_2$ NPs                                   | Inkorporasi ke dalam <i>scaffold</i> serat Gelatin/PVA              | Electrospinning                                         | SEM, FTIR, Tensile test, Kontak sudut | <i>S. aureus</i> & <i>E. coli</i> (disebutkan sebagai target umum)                                   | Generasi ROS melalui aktivitas fotokatalitik       |

|    |                              |                                  |                                                                 |                                         |                                      |                                                                                                        |                                           |
|----|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 5  | (Sah et al., 2025)           | TiO <sub>2</sub> NPs             | Dimuati Siprofloksasin, dilapisi PEG, dalam matriks Kitosan/PVA | Hidrotermal & Solvent casting           | XRD, Raman, FTIR, TEM, HRSEM, BET    | <i>S. aureus</i> & <i>E. coli</i> (Nutrient Agar)                                                      | Antibacterial plating studies             |
| 6  | (Saied et al., 2025)         | TiO <sub>2</sub> -ZnO Bimetallic | Sistem bimetalik menggunakan ekstrak kulit bawang merah         | Biosintesis hijau (Agro-waste mediated) | UV-Vis, DLS, FTIR, TEM, XRD          | <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> (MHA)                    | Agar well method, MIC, Biofilm inhibition |
| 7  | (Gupta et al., 2025)         | TiO <sub>2</sub> Sr/Co-doped     | Doping ion logam Sr & Co serta pelapisan Kurkumin               | Metode Sol-gel                          | XRD, FTIR, TEM, XPS, UV-Vis, PL      | <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>V. cholerae</i> | Well diffusion method                     |
| 8  | (Mercy et al., 2026)         | TiO <sub>2</sub> -Kitosan NPs    | Pelapisan kitosan menggunakan ekstrak <i>Salvia coccinea</i>    | Green engineered phyto-mediated         | UV-Vis, FTIR, XRD, FE-SEM, EDAX, TEM | <i>S. aureus</i> & <i>E. coli</i> (sebagai referensi aktivitas)                                        | Mekanisme ROS dan gangguan membran        |
| 9  | (Kanagalakshmi et al., 2026) | Ag-doped TiO <sub>2</sub>        | Hidrogel biokomposit Pektin & ekstrak <i>Ficus carica</i>       | Sol-gel & interlaced hydrogel           | FTIR, XRD, SEM, TEM, GC-MS           | <i>S. aureus</i> & <i>E. coli</i> (MHA)                                                                | Agar well diffusion & MIC                 |
| 10 | (Yadav et al., 2025)         | TiO <sub>2</sub> -Kitosan        | Nanokomposit dengan ekstrak kulit Peepal & Jahe                 | Sintesis biogenik (Green Synthesis)     | UV-Vis, FT-IR, XRD, TEM, SEM, EDX    | <i>E. coli</i> & <i>S. aureus</i> (MHA)                                                                | Agar disc diffusion                       |

### Strategi Modifikasi dan Fungsionalisasi TiO<sub>2</sub>

Data literatur menunjukkan bahwa modifikasi TiO<sub>2</sub> dilakukan melalui tiga pendekatan utama: doping ion logam, sistem bimetalik, dan konjugasi biopolimer. Penggunaan dopan ion logam seperti Stronsium (Sr) dan Kobalt (Co) bertujuan untuk menciptakan cacat permukaan (kekosongan oksigen) yang memperkuat aktivitas biologis (Gupta et al., 2025). Selain itu, penggabungan TiO<sub>2</sub> dengan perak (Ag) atau fungsionalisasi ion sulfat (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) terbukti meningkatkan situs aktif katalitik (Dinesh kumar et al., 2025).

Strategi modifikasi lain yang dominan adalah penggabungan dengan sistem bimetalik seperti TiO<sub>2</sub>-ZnO (Saied et al., 2025). Penggunaan biopolimer alam seperti kitosan, natrium alginat, pektin, dan gelatin juga sangat masif digunakan untuk membentuk struktur *core-shell* atau matriks nanokomposit yang lebih stabil dan biokompatibel (Khodayari et al., 2025)

### Tren Sintesis Hijau (Green Synthesis)

Mayoritas studi terbaru memanfaatkan prinsip *green chemistry* dengan menggunakan ekstrak tanaman sebagai agen pereduksi dan penstabil alami. Beberapa agen biogenik yang dilaporkan meliputi ekstrak daun *Ephedra sinica* (Mohammed et al., 2026), kulit bawang merah (Saied et al., 2025), bunga *Calendula officinalis* (Menon et al., 2025), serta kombinasi kulit pohon Peepal dan jahe (Yadav et al., 2025). Karakterisasi menggunakan XRD secara konsisten menunjukkan pembentukan fase anatase yang bersifat kristalin, sementara TEM dan SEM mengonfirmasi morfologi partikel yang dominan berbentuk sferis dengan ukuran berkisar antara 3 hingga 82 nm (Yadav et al., 2025).

### Efektivitas Antibakteri dan Spektrum Mikroba

Seluruh material hasil modifikasi menunjukkan peningkatan aktivitas antibakteri yang signifikan terhadap patogen Gram-positif (*S. aureus*) dan Gram-negatif (*E. coli*, *P. aeruginosa*). Hasil yang paling poten ditunjukkan oleh hidrogel pektin Ag-TiO<sub>2</sub> dengan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) sebesar 0,9 µg/mL (Kanagalakshmi et al., 2026). Strategi pemuatan obat seperti siprofloksasin ke dalam patch kitosan-TiO<sub>2</sub> menghasilkan zona hambat (ZOI) yang sangat luas mencapai 30-40 mm (Sah et al., 2025).

Selain daya bunuh terhadap bakteri planktonik, sistem bimetalik TiO<sub>2</sub>-ZnO dilaporkan efektif sebagai agen antibiofilm dengan tingkat inhibisi sebesar 63,1% terhadap MRSA (Saied et al., 2025). Mekanisme utama kematian bakteri yang dilaporkan adalah melalui generasi *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu peroksidasi lipid membran dan kerusakan DNA (Mohammed et al., 2026).

## **Potensi Aplikasi Biomedis Terfokus**

Aplikasi utama dari strategi modifikasi ini adalah pada manajemen luka kronis, khususnya luka diabetes. Studi *in vivo* menunjukkan bahwa nanokomposit  $\text{TiO}_2$ -kitosan mampu mempercepat penutupan luka hingga lebih dari 90% melalui stimulasi angiogenesis dan deposisi kolagen (Yadav et al., 2025). Selain penyembuhan luka, material termodifikasi ini juga dievaluasi sebagai agen terapeutik kanker (sitotoksitas pada sel MCF-7 dan HepG2) serta agen anti-inflamasi dengan kemampuan menstabilkan membran sel hingga 72% (Gupta et al., 2025).

## **PEMBAHASAN**

### ***Mekanisme Peningkatan Aktivitas Antibakteri***

Strategi modifikasi material berbasis  $\text{TiO}_2$  terbukti secara signifikan meningkatkan daya bunuh terhadap patogen dibandingkan dengan  $\text{TiO}_2$  dalam bentuk murni melalui beberapa jalur mekanistik yang saling bersinergi:

1. **Generasi Reactive Oxygen Species (ROS) dan Stres Oksidatif** Mekanisme yang paling dominan dalam eliminasi bakteri adalah pembentukan radikal bebas melalui aktivitas fotokatalitik. Doping ion logam seperti Stronsium (Sr) dan Kobalt (Co) atau Perak (Ag) menciptakan cacat permukaan berupa kekosongan oksigen (*oxygen vacancies*) pada kisi kristal  $\text{TiO}_2$  (Menon et al., 2025). Kekosongan oksigen ini berperan penting sebagai "perangkap elektron" yang mencegah rekombinasi pasangan elektron-lubang, sehingga memperpanjang masa hidup radikal hidroksil ( $\bullet\text{OH}$ ) dan superoksida ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) (Kanagalakshmi et al., 2026). Peningkatan produksi ROS ini memicu stres oksidatif yang menyebabkan peroksidasi lipid pada membran sel, kerusakan struktural yang ireversibel, fragmentasi DNA, dan akhirnya kematian sel bakteri (Mohammed et al., 2026).
2. **Pembentukan Schottky Barrier dan Separasi Muatan** Pada modifikasi berbasis perak (Ag-doped  $\text{TiO}_2$ ), penambahan perak pada permukaan  $\text{TiO}_2$  memfasilitasi pemisahan muatan melalui pembentukan Schottky barrier. Hal ini memungkinkan elektron terperangkap secara efektif, yang memperkuat eliminasi bakteri yang diinduksi oleh ROS bahkan di bawah cahaya tampak. Selain itu, pelepasan ion  $\text{Ag}^+$  dari matriks dapat berinteraksi langsung dengan gugus tiol pada protein bakteri, yang menghentikan proses respirasi seluler (Kanagalakshmi et al., 2026).
3. **Interaksi Elektrostatis dan Gangguan Membran** Penggunaan biopolimer bermuatan positif, seperti kitosan, memberikan dimensi mekanistik tambahan melalui gaya tarik menarik elektrostatis dengan dinding sel bakteri yang bermuatan negatif. Interaksi ini menyebabkan ketidakstabilan struktural pada membran sel, memicu pembentukan pori-pori (*pits*), dan menyebabkan kebocoran konstituen sitoplasma yang vital. Dalam sistem bimetalik  $\text{TiO}_2$ -ZnO, sinergi antara dua oksida logam ini meningkatkan tekanan fisik pada sel dan dilaporkan sangat efektif dalam menghancurkan struktur biofilm bakteri yang resisten (Saied et al., 2025).
4. **Modifikasi Situs Aktif dan Keasaman Permukaan** Fungsionalisasi khusus dengan ion sulfat ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) terbukti meningkatkan keasaman permukaan material melalui pembentukan situs Brønsted dan Lewis. Peningkatan keasaman ini memperkuat situs aktif katalitik permukaan material, yang mendukung sintesis senyawa terapeutik dengan efisiensi hambat mikroba yang lebih tinggi dibandingkan dengan  $\text{TiO}_2$  tanpa modifikasi sulfat (Dinesh kumar et al., 2025).
5. **Efek Sinergis dengan Molekul Bioaktif** Sistem komposit yang memuat molekul seperti kurkumin atau antibiotik siprofloksasin bekerja melalui jalur terapeutik ganda.  $\text{TiO}_2$  bertindak sebagai nanocarrier yang memfasilitasi pelepasan obat secara terkendali. Sementara antibiotik bekerja menghancurkan bakteri secara langsung dalam jangka pendek, nanopartikel  $\text{TiO}_2$  terus menghasilkan ROS untuk perlindungan antibakteri jangka panjang dan mencegah reinfeksi pada area luka (Sah et al., 2025).

### ***Peran Sintesis Hijau dalam Performa Material***

Penerapan prinsip sintesis hijau (*green synthesis*) atau pendekatan biogenik dalam modifikasi  $\text{TiO}_2$  telah menjadi fokus utama karena kemampuannya menghasilkan material yang lebih ramah lingkungan, hemat energi, dan aman secara biologis. Berdasarkan analisis terhadap literatur yang terpilih, efektivitas metode ini dipengaruhi oleh beberapa kontribusi kunci:

1. Fitokimia sebagai Agen Pereduksi dan Penstabil (Capping Agents)

Penggunaan berbagai ekstrak tanaman seperti daun *Ephedra sinica* (Mohammed et al., 2026), bunga *Calendula officinalis* (Menon et al., 2025), kulit bawang merah (*Allium cepa*) (Saied et al., 2025), daun *Salvia coccinea* (Mercy et al., 2026), daun *Ficus carica* (Kanagalakshmi et al., 2026), hingga kulit pohon Peepal (*Ficus religiosa*) dan jahe (*Zingiber officinale*) (Yadav et al., 2025), menyediakan sumber yang kaya akan metabolit sekunder. Senyawa fitokimia seperti flavonoid, fenolik, terpenoid, dan alkaloid bertindak secara dwi-fungsi: sebagai agen pereduksi yang mengubah ion logam menjadi partikel nano dan sebagai agen penstabil (*capping agents*). Lapisan organik dari ekstrak ini menempel pada permukaan nanopartikel melalui interaksi elektrostatis atau ikatan hidrogen, yang sangat krusial dalam mencegah aglomerasi (penggumpalan) berlebih dan memberikan stabilitas koloid yang lebih baik dalam lingkungan fisiologis.

## 2. Peningkatan Biokompatibilitas dan Keamanan Seluler

Salah satu keunggulan utama dari strategi sintesis hijau adalah profil toksisitas yang jauh lebih rendah dibandingkan metode kimia murni. Studi perbandingan menunjukkan bahwa material yang disintesis secara biogenik (GS-Composite) menunjukkan sitotoksitas yang dapat diabaikan terhadap lini sel fibroblas manusia seperti Hs27 dan L929, bahkan pada konsentrasi tinggi. Hal ini berbanding terbalik dengan metode kimia (CS-Composite) yang seringkali menunjukkan penurunan viabilitas sel yang lebih tajam karena keberadaan residu pelarut organik atau produk sampingan beracun. Penggunaan biopolimer alami seperti natrium alginat dan kitosan dalam sistem hijau semakin memperkuat biokompatibilitas ini dengan mengurangi stres oksidatif pada sel fibroblas sehat (Menon et al., 2025).

## 3. Optimasi Sifat Fisikokimia dan Morfologi

Metode hijau memungkinkan kontrol yang unik terhadap ukuran dan morfologi partikel. Sebagai contoh, biosintesis menggunakan kulit bawang merah menghasilkan bimetalik  $\text{TiO}_2\text{-ZnO}$  dengan morfologi pentagonal yang khas, sementara penggunaan ekstrak jahe dan Peepal menghasilkan nanokomposit dengan distribusi ukuran yang seragam untuk penetrasi luka yang lebih efektif. Selain itu, penggunaan teknologi pendukung seperti radiasi microwave dalam protokol hijau terbukti mampu mempercepat waktu reaksi hingga hanya 4 menit dengan rendemen tinggi mencapai 99%, menunjukkan efisiensi energi yang luar biasa (Dinesh kumar et al., 2025).

## 4. Efek Sinergis Bioaktif dalam Terapi

Material hasil sintesis hijau memiliki "nilai tambah" berupa properti biologis intrinsik dari tanaman asalnya. Ekstrak *Salvia coccinea* dan *Ficus carica* memberikan efek antioksidan dan anti-inflamasi tambahan pada komposit  $\text{TiO}_2$ , yang terbukti melalui uji stabilitas membran HRBC dan inhibisi denaturasi protein. Bahkan, modifikasi dengan ekstrak *F. carica* menunjukkan kemampuan antidiabetes lokal dengan menghambat enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase, sebuah fungsionalitas yang tidak dimiliki oleh  $\text{TiO}_2$  hasil sintesis kimia standar. Sinergi antara agen anorganik ( $\text{TiO}_2$ ) dan molekul bioaktif tanaman ini menciptakan sistem terapeutik multifungsi yang mempercepat regenerasi jaringan sekaligus menekan infeksi (Yadav et al., 2025). Ringkasan Sumber Biogenik dan Perannya dalam Modifikasi  $\text{TiO}_2$  ditunjukkan pada table 2.

**Tabel 2.** Ringkasan Sumber Biogenik dan Perannya dalam Modifikasi  $\text{TiO}_2$

| Sumber Tanaman               | Senyawa Aktif Utama   | Peran Utama                               | Hasil Utama                               | Referensi                   |
|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Ephedra sinica</i>        | Fitokimia Volatil     | Reduktor & Capping                        | Aktivitas antikanker sel MCF-7.           | (Mohammed et al., 2026)     |
| <i>Calendula officinalis</i> | Flavonoid, Karotenoid | Reduksi $\text{Ti}^{4+}$ ke $\text{Ti}^0$ | 98% penutupan luka dalam 24 jam.          | (Menon et al., 2025)        |
| <i>Allium cepa</i> (Bawang)  | Flavonoid, Aldehida   | Pembentuk Bimetalik                       | 63.1% inhibisi biofilm MRSA.              | (Saied et al., 2025)        |
| <i>Salvia coccinea</i>       | Alkaloid, Saponin     | Penstabil Permukaan                       | Stabilitas membran HRBC 72.6%.            | Mercy et al. (2026)         |
| <i>Ficus carica</i>          | Fenolik, Steroid      | Terapi Multifungsi                        | Inhibisi enzim $\alpha$ -glukosidase 74%. | Kanagalakshmi et al. (2026) |
| Peepal & Jahe                | Gingerol, Sitosterol  | Reduktor biogenik                         | Angiogenesis dan deposisi kolagen.        | Yadav et al. (2025)         |

### ***Sinergi dalam Manajemen Luka Diabetes***

Luka kronis pada pasien diabetes, seperti ulkus kaki, merupakan tantangan kesehatan global yang signifikan dengan prevalensi yang memengaruhi lebih dari 450 juta orang di seluruh dunia. Luka ini ditandai dengan lingkungan mikro yang parah, fase inflamasi yang berkepanjangan, angiogenesis yang berkurang, serta re-epitelisasi yang abnormal. Kondisi hiperglikemia memicu cedera endotel mikrovaskular dan mengurangi hantaran oksigen ke jaringan, sehingga menghambat proses penyembuhan alami. Strategi modifikasi material berbasis  $\text{TiO}_2$  menawarkan pendekatan multifungsi yang secara bersamaan mampu mengendalikan infeksi dan merangsang regenerasi jaringan.

#### **1. Peran Nanokomposit Multifungsi**

Sinergi antara nanopartikel  $\text{TiO}_2$  dan biopolimer alami seperti kitosan, pektin, dan natrium alginat terbukti sangat efektif dalam mempercepat penutupan luka. Sebagai contoh, nanokomposit  $\text{TiO}_2$ -kitosan yang disintesis secara biogenik (GS-Composite) menunjukkan tingkat penyembuhan yang jauh lebih cepat pada model tikus diabetes dibandingkan metode kimia murni. Kitosan bertindak dengan menjaga lingkungan luka tetap lembap dan memberikan aksi antimikroba melalui interaksi elektrostatis dengan dinding sel bakteri, sementara  $\text{TiO}_2$  menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) pada kadar non-toksik yang bertindak sebagai molekul pensinyalan untuk merangsang migrasi fibroblas, sintesis kolagen, dan pembentukan pembuluh darah baru (*angiogenesis*).

#### **2. Aktivitas Antidiabetes Lokal dan Manajemen Glukosa**

Beberapa sistem modifikasi  $\text{TiO}_2$  bahkan menawarkan properti terapeutik tambahan yang secara spesifik menargetkan hambatan biokimia pada luka diabetes. Hidrogel biokomposit Pectin-Ag- $\text{TiO}_2$  yang diperkaya dengan ekstrak *Ficus carica* (PNE) menunjukkan kemampuan antidiabetes ganda melalui inhibisi enzim  $\alpha$ -amilase (66,37%) dan  $\alpha$ -glukosidase (74,13%). Inhibisi ini membantu mengelola kadar glukosa postprandial secara lokal di situs luka, sebuah fitur fungsional yang tidak dimiliki oleh  $\text{TiO}_2$  standar. Selain itu, sistem ini sangat biokompatibel dengan viabilitas sel fibroblas mencapai 97,11% dan tingkat hemolisis yang sangat rendah (2,44%), menjadikannya aman untuk aplikasi internal.

#### **3. Efektivitas Penghantaran Obat Terkendali**

Integrasi  $\text{TiO}_2$  termodifikasi ke dalam perancah polimer juga memungkinkan pelepasan agen terapeutik secara berkelanjutan. Penggunaan *patch* kitosan-PVA yang dimuati dengan  $\text{TiO}_2$  pemuat siprofloksasin (Ciprox) mencapai efisiensi pemuatan obat sebesar 71%. Pada uji *scratch assay*, sistem ini menunjukkan tingkat penutupan luka tertinggi sebesar 95,60% dalam waktu 48 jam, dibandingkan hanya 38,89% pada kelompok kontrol. Demikian pula, sistem *core-shell*  $\text{TiO}_2$ -natrium alginat (TiSA) yang disintesis melalui metode hijau dilaporkan mencapai tingkat penutupan luka sebesar 98% hanya dalam waktu 24 jam. Efektivitas ini didorong oleh keberadaan kekosongan oksigen pada kisi  $\text{TiO}_2$  termodifikasi yang memperkuat aktivitas biosida terhadap patogen tanpa merusak integritas sel fibroblas inang.

#### **4. Dampak Fitokimia dalam Regenerasi Jaringan**

Penggunaan ekstrak tanaman dalam sintesis biogenik seperti kulit pohon peepal, jahe, dan *Calendula officinalis* memberikan nilai tambah berupa sifat anti-inflamasi dan antioksidan intrinsik. Senyawa fitokimia seperti flavonoid dan fenolik membantu menetralkan ROS berlebih di situs luka diabetes yang biasanya menghambat proliferasi sel dan deposisi matriks ekstraseluler. Hasil histopatologi pada hari ke-18 menunjukkan bahwa luka yang diobati dengan komposit biogenik mengalami re-epitelisasi lengkap dan pembentukan folikel rambut baru, yang menyerupai struktur anatomi kulit normal.

### **KESIMPULAN**

Modifikasi material berbasis Titanium dioksida ( $\text{TiO}_2$ ) melalui doping ion logam, sistem bimetalik, dan konjugasi biopolimer terbukti meningkatkan aktivitas antibakteri secara signifikan melalui mekanisme generasi ROS dan interaksi elektrostatis. Penggunaan strategi sintesis hijau menggunakan ekstrak tanaman menjadi faktor kunci dalam meningkatkan biokompatibilitas sekaligus memberikan efek sinergis anti-inflamasi dan antidiabetes yang aman bagi sel manusia. Dalam aplikasi biomedis, material termodifikasi ini menunjukkan potensi besar untuk mempercepat penyembuhan luka diabetes, dengan tingkat penutupan luka mencapai lebih dari 90% melalui stimulasi angiogenesis dan regenerasi jaringan.

yang efektif. Secara keseluruhan, strategi modifikasi TiO<sub>2</sub> menawarkan platform multifungsi yang menjanjikan untuk terapi biomedis modern.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dinesh kumar, N., Rajmohan, S., Selvakumar, K., Rajamanickam, D., Thirunarayanan, G., & Swaminathan, M. (2025). Eco-friendly sustainable synthesis of 2-phenoxy schiff bases supported on SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>TiO<sub>2</sub>: A comprehensive study of structure and antimicrobial activity. *Journal of Molecular Structure*, 1343, 142824. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142824>
- Gupta, S., Roopashree, R., Saraswat, V., Giri, S., Sohal, J., Boopathi, T. S., Qiao, T. (2025). Curcumin-coated Sr/Co-doped TiO<sub>2</sub> nanoparticles: Synthesis, characterization, and evaluation of antimicrobial, antioxidant, and anticancer activities against liver cancer cells. *Inorganic Chemistry Communications*, 181, 115060. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2025.115060>
- Kanagalakshmi, M., Devi, S. G., & Pius, A. (2026). *In vitro* cytocompatibility and molecular docking studies of a pectin-Ag-TiO<sub>2</sub> nanocomposite hydrogel for enhanced diabetic wound healing. *Inorganic Chemistry Communications*, 186, 116153. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2026.116153>
- Khodayari, E., Bahrami, M., Rasti, H., Alizadeh Naeini, A., Arjmand Kermani, A. H., & Sherafat, Z. (2025). Fabrication and evaluation of fibrous gelatin/PVA scaffolds incorporated with TiO<sub>2</sub>-NPs for wound healing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 319, 145517. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.145517>
- Menon, S. V., Sandhwar, V., Chaudhary, S., Bhanot, D., Arulselvan, P., Govindasamy, C., Boopathi, T. S. (2025). TiO<sub>2</sub>-sodium alginate core-shell nanosystem for higher antimicrobial wound healing application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 300, 139923. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.139923>
- Mercy, J. L., Nasr, F. A., Al-zharani, M., Rajkumar, M., Govindasamy, M., Murugan, P., & Kirubakaran, D. (2026). Green engineered TiO<sub>2</sub>-chitosan nanoparticles using *Salvia coccinea* leaf extract: *In-vitro* antioxidant and anti-inflammatory potential for wound healing properties. *Inorganic Chemistry Communications*, 186, 116132. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2025.116132>
- Mohammed, J., Panneerselvam, C., Al-Masoudi, R. M. S., Alhawiti, H. F. A., Aziz, A. T., Alatawi, F. A., Al-Bakre, D. A. (2026). Multifunctional titanium dioxide nanoparticles synthesized from *Ephedra sinica*: Antimicrobial, anticancer, photocatalytic, and larvicidal activities. *Journal of Molecular Structure*, 1355, 144936. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.144936>
- Sah, S. R., Prema, D., Anusuya, T., Prakash, J., Sreenidhi, S., & Venkatasubbu, G. D. (2025). Development of bioactive chitosan patch with ciprofloxacin loaded TiO<sub>2</sub> nanoparticles for wound healing application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 321, 146302. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146302>
- Saied, E., Doghish, A. S., Soliman, M. K. Y., El-Dakroury, W. A., Aloufi, A. S., Kiani, B. H., & Hashem, A. H. (2025). Onion peel-mediated biosynthesis of TiO<sub>2</sub>-ZnO bimetallic nanoparticles: Antimicrobial, antibiofilm, and anticancer activities. *Electronic Journal of Biotechnology*, 77, 12–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2025.06.001>
- Yadav, S., Prakash, A., Saxena, P. S., & Srivastava, A. (2025). Biogenic synthesis of TiO<sub>2</sub> Chitosan nanocomposite and its potential application in diabetic wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice. *Next Research*, 2(3), 100467. <https://doi.org/10.1016/j.nexres.2025.100467>