

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### 1. *Bone Tissue Engineering* (BTE)

*Tissue Engineering* atau rekayasa jaringan adalah lingkungan multi disiplin yang berlandaskan kedokteran klinis, ilmu material, genetika dan ilmu yang berkaitan dengan ilmu kehidupan dan rekayasa (O'Brien, 2011). Rekayasa jaringan tulang atau *bone tissue engineering* (BTE) didasarkan pada pemahaman tentang struktur tulang, mekanik tulang, dan pembentukan jaringan yang bertujuan untuk mendukung terbentuknya jaringan fungsional tulang baru (Amini *et al.*, 2012). Prinsip dasar rekayasa jaringan tulang adalah bertujuan untuk melampaui keterbatasan pengobatan konvensional didasarkan pada transplantasi organ dan implantasi biomaterial. Rekayasa jaringan memiliki potensi untuk menghasilkan sebuah suplai organ imunologis toleran buatan yang dapat tumbuh menyatu dengan pasien. Rekayasa jaringan dapat menjadi solusi dari kerusakan organ atau jaringan tanpa perlu terapi tambahan, sehingga biaya pengobatan menjadi lebih efektif (Sachlos dan Czernuszka, 2003).

Rekayasa jaringan adalah teknologi biomedis yang dikembangkan untuk membantu regenerasi jaringan tubuh dalam mengobati cacat dengan ukuran besar yang tidak mungkin diperbaiki

sendiri oleh jaringan (Tabata, 2003). Prinsip umum dari *tissue engineering* adalah mengkombinasikan sel, *scaffold* atau perancah, dan faktor pertumbuhan (Suardita *et al.*, 2009). Perancah merupakan kerangka yang mendukung perlekatan dan proliferasi sel pada daerah kerusakan, menstabilisasi pembekuan darah untuk mencegah gagalnya pembentukan jaringan, dan sebagai inti diawalinya proses regenerasi (Kaigler *et al.*, 2011). Perancah juga berperan sebagai pembawa faktor pertumbuhan osteokonduktif (Hout *et al.*, 2011). Sel-sel akan berkembang biak, bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi jaringan khusus dan dengan bantuan faktor pertumbuhan sel akan menghasilkan komponen matriks ekstraseluler yang diperlukan untuk pembentukan jaringan (Sachlos dan Czemuszka, 2003).

## 2. *Scaffold* (Perancah)

*Bone graft* atau cangkok tulang disebut sebagai *gold standart* terapi tulang. Cangkok tulang digunakan untuk memberikan dukungan, mengisi celah kosong antara tulang dan implan, serta dapat mempercepat penyembuhan pada kelainan skeletal (Indahyani *et al.*, 2013). Pengganti tulang ini berfungsi pasif membimbing atau mengantar sel bermigrasi melalui matriks, akhirnya mengarah pada perbaikan kerusakan (Kaigler *et al.*, 2011).

Bauer dan Muschler (2000) mendefinisikan cangkok tulang sebagai: “Materi yang ditanamkan sendiri atau dalam kombinasi

dengan bahan lain untuk meningkatkan respon penyembuhan tulang dengan menyediakan unsur osteogenik, osteoinduktif dan osteokonduktif<sup>7</sup>. Bahan osteogenik dapat didefinisikan sebagai bahan yang memiliki kapasitas melekat untuk membentuk tulang, yang berarti mengandung sel-sel hidup yang mampu diferensiasi menjadi sel-sel tulang. Bahan osteoinduktif memberikan sinyal biologis menginduksi sel-sel lokal memasuki jalur diferensiasi yang mengarah ke osteoblas dewasa. Biomaterial osteokonduktif menyediakan perancah tiga dimensi di mana jaringan tulang lokal dapat menumbuhkan tulang hidup baru. Biomaterial osteokonduktif mempunyai kekurangan tidak dapat membentuk tulang atau mempengaruhi pembentukannya (Torres *et al.*, 2011).

Berdasarkan bahan dasarnya cangkok tulang dapat dibagi menjadi tiga, yaitu:

*a. Autograft*

*Autograft* adalah bahan cangkok tulang yang merujuk pada jaringan tulang diambil dan ditanamkan pada individu yang sama. Dengan demikian, *autograft* adalah jaringan tulang yang diambil dari satu lokasi dan ditanamkan di lokasi lain pada individu yang sama. Komponen seluler cangkok tulang trabekular meliputi beberapa osteoblas dan sebagian besar sel-sel prekursor yang mempertahankan transplantasi. *Autograft* dianggap sebagai material standar dalam regenerasi tulang karena sifat

*osteoconduction*, *osteoiduction*, *osteogenicity* dan *osteointegration*. Kelemahan utama dalam penggunaan cangkok tulang ini adalah perlunya operasi kedua untuk mengambil graft tulang di lokasi donor, meningkatnya waktu operasi, pembatasan dalam jumlah dan bentuk cangkok tulang, dan biaya tambahan (Torres *et al.*, 2011).

*b. Allografts*

*Allograft* didefinisikan sebagai jaringan yang diambil dari satu individu dan ditanamkan ke individu lain dari spesies yang sama. Penggunaan tulang mayat untuk dicangkokkan dikenal sebagai *allograft* dan dianggap sebagai alternatif untuk *autografts* terbaik yang tersedia karena kesamaan karakteristiknya. *Allografts* biasanya diminati oleh pasien sebagai bahan cangkok tulang karena terkait dengan operasi pada daerah donor di *autografts*. Keuntungan utama dari *allografts* adalah mudah didapat, mengurangi biaya dalam hal anestesi (tidak diperlukan anestesi umum) dan mengurangi waktu bedah (Torres *et al.*, 2011).

*c. Xenografts*

Tulang *xenograft* didefinisikan suatu jaringan tulang diambil dari satu spesies dan ditanamkan ke dalam spesies yang berbeda. Salah satu *xenografts* paling umum digunakan adalah anorganik tulang sapi. Anorganik tulang sapi adalah biomaterial dengan laporan keberhasilan jangka panjang dalam literatur

regenerasi tulang dan telah banyak digunakan di klinik selama lebih dari 20 tahun. Unsur anorganik tulang sapi memiliki struktur mirip dengan tulang manusia, terdiri dari hidroksiapatit yang hampir murni, dan diolah secara kimia untuk menghilangkan semua komponen organik sehingga dapat digunakan sebagai bahan cangkok tanpa menimbulkan respon imun pada host (Torres *et al.*, 2011).

Perancah adalah kerangka yang mendukung sel untuk dapat tumbuh dan berkembang menjadi jaringan tulang baru pada daerah kerusakan dengan bentuk dan ukuran seperti yang diharapkan (Kaigler *et al.*, 2011). Perancah pada rekayasa jaringan adalah perancah berpori 3D yang berfungsi untuk menyediakan lingkungan yang sesuai untuk regenerasi jaringan dan organ. Perancah pada dasarnya bertindak sebagai *template* untuk pembentukan jaringan dan biasanya ditambahkan sel punca dan faktor pertumbuhan (O'Brien, 2011).

Pemilihan perancah sangat penting untuk memungkinkan sel dapat bekerja menghasilkan bentuk dan ukuran jaringan maupun organ yang diinginkan (Sachlos dan Czemuszka, 2003). Syarat yang harus dipenuhi dalam pembuatan perancah pada rekayasa jaringan adalah: 1) Perancah harus memiliki pori-pori berukuran tepat yang saling terhubung untuk mendukung integrasi dan vaskularisasi jaringan, 2) Terbuat dari material yang dapat mengontrol biodegradabilitas sehingga memungkinkan jaringan baru menggantikan

perancah, 3) Mempunyai permukaan yang cocok untuk perlekatan, proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel, 4) Memiliki kekuatan mekanis yang cukup, 5) Tidak mengandung respon yang merugikan, dan 6) Mudah dibuat menjadi berbagai bentuk dan ukuran (Sachlos dan Czemuszka, 2003).

Biomaterial seperti polimer sintetik, polimer alam dan keramik merupakan bahan dasar pembuatan perancah (O'Brien, 2011). Bahan tersebut memberi dukungan mekanis, adhesi, dan proliferasi untuk perlekatan sel pada perancah (Enrione *et al.*, 2010).

Polimer sintetik seperti asam poliglikolik (PGA), asam polilaktat (PLLA), asam poliglikolat-laktat (PLGA) dan polikaprolakton (PCL) merupakan polimer sintetik yang sering digunakan dalam aplikasi perancah pada rekayasa jaringan (Sachlos dan Czemuszka, 2003). Polimer sintetik merupakan polimer yang disenangi karena pilihan bahan pembuat yang beragam dan mudah diproses. Polimer sintetik memiliki sifat biokompatibel, biodegradabel, dan dapat terkikis (Gaikwad *et al.*, 2008). Kekurangan polimer sintetik adalah adanya risiko penolakan oleh jaringan karena kurangnya bioaktivitas dalam proses degradasi yang menyebabkan penurunan hidrolisis dan menghasilkan karbon dioksida, sehingga terjadi penurunan pH lokal yang menyebabkan kematian sel dan jaringan (O'Brien, 2011).

Polimer alam mempunyai aktivitas alami yang berguna dalam perlekatan sel karena terdapat komponen matriks ekstrasel dan dapat terabsorpsi secara alami selama pembentukan matriks ekstrasel baru, sehingga perancah dengan bahan dasar ini memiliki kemampuan biogradabel yang baik (Enrione *et al.*, 2010). Polimer alam yang digunakan sebagai bahan rekayasa jaringan yaitu fibrin, kolagen, gelatin, chitosan, alginat dan asam hyaluronic (Gaikwad *et al.*, 2008).

Perancah dengan bahan dasar keramik memiliki sifat mekanik yang kuat, biokompatibel dan biodegradabel yang kurang baik (Gaikwad *et al.*, 2008). Perancah keramik memiliki karakteristik kekakuan yang tinggi, elastisitas yang rendah dengan permukaan yang keras namun rapuh. Penggunaan keramik dalam teknik rekayasa jaringan sangat terbatas karena kerapuhan permukaannya (O'Brien, 2011).

### 3. Koral laut

Koral laut adalah biomaterial yang beberapa tahun ini dikembangkan sebagai perancah untuk rekayasa jaringan (Hou *et al.*, 2006). Koral tersusun dari kalsium karbonat ( $\text{CaCO}_3$ ), digunakan sebagai bahan substitusi tulang karena beberapa alasan, yaitu koral merupakan material yang mudah digunakan dalam prosedur pembedahan, tidak harus dilakukan pengambilan tulang autologus, tidak ada penyebab respon inflamasi dan transmisi infeksi dapat

dengan pasti dihilangkan. Koral alami juga memiliki sifat biokompatibilitas, osteokonduktif dan kecepatan resorpsi (Omar *et al.*, 2011).

Struktur koral alami yang biasanya digunakan adalah spesies yang berpori karena struktur bangunan dan kekuatan mekanisnya menyerupai tulang manusia. Diameter porinya adalah berkisar dari 150 sampai 500 $\mu$ m, struktur ini memungkinkan koral untuk memfasilitasi pertumbuhan jaringan pembuluh darah dan tulang dari host. Struktur berpori ini tidak hanya dapat memberikan permukaan internal yang baik untuk adhesi dan migrasi sel, tetapi juga berperan dalam penyerapan nutrisi dan metabolisme. Koral alami mempunyai kemampuan yang baik sebagai material perancah (Omar *et al.*, 2011).

Koral berpotensi digunakan sebagai perancah dalam teknik rekayasa jaringan, akan tetapi koral merupakan habitat alami ikan laut sehingga keberadaannya dalam ekosistem sangat dijaga. Perlindungan terhadap koral laut tertuang dalam UU No. 31 tahun 2004 tentang Konservasi Sumberdaya Ikan, bahwa “Dalam rangka pelestarian sumberdaya ikan, dilakukan upaya konservasi ekosistem, konservasi jenis ikan, dan konservasi genetika ikan”.

#### 4. Perancah Buatan

##### a. Gelatin

Gelatin adalah polimer alam yang umumnya digunakan di bidang medis karena memiliki kemampuan biokompatibilitas dan biodegradasi yang baik pada keadaan fisiologis (Young, 2005). Gelatin merupakan derivat dari kolagen yang merupakan unsur utama kulit, tulang dan jaringan penghubung. Gelatin tidak menunjukkan antigenisitas dan lebih murah daripada kolagen, sehingga gelatin merupakan protein yang sering digunakan. Gelatin memiliki sifat hidrofilik dengan kemampuan menyerap air hingga 10 kali masa keringnya (Ranatavaraporn *et al.*, 2006). Gelatin secara luas digunakan dalam kedokteran sebagai balutan dan juga sebagai bahan perekat yang digunakan dalam operasi (Lim *et al.*, 2010).

##### b. Degradasi gelatin

Kemampuan degradasi suatu perancah mempunyai peran penting dalam proses rekayasa jaringan baru. Tingkat degradasi perancah berpengaruh terhadap kekuatan sel, pertumbuhan sel, dan respon jaringan. Perancah harus terdegradasi dan terserap sepenuhnya oleh tubuh sehingga akhirnya perancah akan digantikan oleh jaringan yang baru terbentuk (Wu dan Ding, 2004).

Kecepatan degradasi perancah yang ideal adalah sama dengan kecepatan terbentuknya jaringan baru (Ratanavaraporn *et al.*, 2006). Menurut perubahan karakteristik perancah, proses degradasi perancah melewati tiga tahapan yaitu tahap I, tahap II, dan tahap III. Tahap I terbagi menjadi dua sub-tahap yaitu tahap I-1 dan I-2. Tahap I-1 ditandai dengan peningkatan sifat mekanis dan menurunnya dimensi porus perancah dengan berat perancah yang konstan, pada tahap I-2 semua bagian kecuali berat molekul tidak terjadi perubahan yang signifikan. Tahap II ditandai dengan meluasnya area *molecular weight distribution* dan penurunan drastis *mechanical properties* dengan berat dan dimensi perancah yang konstan. Tahap III tergambar jelas dengan hilangnya berat molekul, penurunan dimensi dan akhirnya terjadi kerusakan pada keseluruhan perancah. Perancah berpori memiliki kecepatan degradasi yang lebih lambat dibandingkan dengan perancah berstruktur padat dengan formulasi yang sama (Wu dan Ding, 2004).

Perancah dengan bahan dasar gelatin mengalami degradasi cepat oleh enzim, sehingga perancah gelatin membutuhkan modifikasi dengan pencampuran bahan lain atau *crosslinking* untuk memperlambat kecepatan degradasi (Ratanavaraporn *et al.*, 2006).

c. Hidrogel gelatin

Hidrogel merupakan jaringan polimer yang telah di *crosslinking* sehingga memiliki kemampuan untuk mengembang dalam berbagai pelarut dan lingkungan yang basah tanpa adanya pelarutan (Hawkins, 2012). *Crosslinking* digunakan untuk mengontrol kekuatan mekanis dan daya tahan material dengan membuat ikatan-ikatan kimia dalam gelatin. Hasil dari proses *crosslinking* menyebabkan terjadinya perubahan secara biomekanik dan struktural seperti mengurangi antigenitas, menambah kekuatan mekanis, mengurangi daya larut, dan mengurangi tingkat biodegradasi merupakan hal-hal yang diinginkan (Sunarso *et al.*, 2011).

Hidrogel merupakan material yang mirip dengan gel. Perbedaan hidrogel dengan gel adalah sifat hidrogel saat terkena air. Hidrogel mengalami pembengkakan (*swelling*) ketika menyerap air sedangkan gel biasa akan larut begitu saja. Hidrogel mampu menyerap air 5-10 kali bobotnya atau mencapai lebih dari 20% dari total berat keringnya tanpa mengubah bentuk asli tiga dimensi hidrogel (Maddu *et al.*, 2006). Periode degradasi hidrogel tergantung pada air yang terkandung, semakin tinggi kandungan air dalam hidrogel maka semakin cepat degradasinya (Tabata, 2003).

Polimer hidrogel merupakan salah satu pilihan utama yang digunakan dalam pembuatan perancah fungsional untuk memperbaiki jaringan. Elastisitas intrinsik dan ketahanan terhadap air pada hidrogel menyerupai matriks kolagen pada jaringan ikat seperti tulang. Kombinasi antara suatu material keras anorganik dan jaring-jaring hidrogel yang elastik memberikan sifat kekakuan yang rendah, ketahanan terhadap tarikan dan tekanan, dan kemampuan menahan fraktur yang tinggi pada tulang (Chaeriyana *et al.*, 2013).

Hidrogel gelatin memiliki sifat-sifat material dan kemampuan degradabilitas yang baik serta mudah dibuat sehingga dapat digunakan sebagai perancah yang ideal (Pal *et al.*, 2009). Hidrogel mempunyai banyak fungsi dalam rekayasa jaringan. Perancah hidrogel dapat mendukung proses angiogenesis dengan menyediakan tempat bagi sel termasuk sel endotel pembuluh darah untuk beradhesi, proliferasi, dan diferensiasi. Hidrogel juga menyediakan sinyal kimia melalui faktor pertumbuhan (Chaeriyana *et al.*, 2013). Hidrogel gelatin dirancang dan dipersiapkan untuk mengontrol pelepasan faktor pertumbuhan (Matsui dan Tabata, 2012).

#### d. Uji Degradasi Perancah Buatan

Pengujian degradasi perancah dilakukan untuk mengetahui kemampuan biodegradasi perancah agar sesuai untuk

diaplikasikan sebagai bahan implan (Warastuti dan Suryani, 2013). Pengujian degradasi perancah dapat dilakukan secara *in vitro*, yaitu pengujian yang dilakukan diluar tubuh makhluk hidup. Terdapat beberapa metode pengujian degradasi perancah, yaitu:

#### 1.) Uji *Weight Loss*

Langkah yang dilakukan adalah dengan membandingkan berat kering suatu perancah sebelum dilakukan perendaman pada larutan fisiologis dengan berat kering perancah setelah dilakukan perendaman pada interval waktu 15-30 menit. Besar *weight loss* dihitung dengan rumus:

$$\text{Weight loss} = \frac{Wd(t=0) - Wd(t=n)}{Wd(t=0)}$$

Dengan  $Wd(t=0)$  adalah berat perancah kering sebelum direndam dan  $Wd(t=n)$  adalah berat perancah setelah direndam selama interval waktu  $n$  (Dlukha dan Sari, 2014).

#### 2.) Uji Absorbansi

Uji absorbansi dilakukan dengan cara melihat nilai absorbansi/serapan pada larutan fisiologis bekas perendaman perancah yang telah tercampur dengan uraian perancah yang disebut larutan supernatan. Perancah direndam pada lautan fisiologis PBS ditempatkan dalam *microtube* dan diinkubasi pada suhu 37°C selama interval waktu 1, 3, 6, 24, 48, 72, dan 96 jam. Pada tiap interval waktu, rendaman perancah kemudian disentrifugasi sehingga perancah akan mengendap. Endapan

perancah dipisahkan dari larutan supernatan dan diganti dengan larutan PBS yang baru. Larutan supernatan kemudian diukur nilai absorbansinya dengan menggunakan alat spektrofotometer pada panjang gelombang 280nm (Saito dan Tabata, 2012).

### 3.) Uji Mikroskopis

Mengamati morfologi permukaan perancah dengan menggunakan alat *Scanning Electrone Microscope* (SEM) hingga perbesaran 5000x sebelum dan sesudah dilakukan perendaman pada larutan fisiologis (Dlukha dan Sari, 2014).

## 5. *Phosphate Buffered Saline* (PBS)

*Phosphate Buffered Saline* adalah larutan buffer yang digunakan sebagai simulasi cairan tubuh manusia. *Phosphate Buffered Saline* merupakan larutan garam berbahan dasar air yang mengandung *phosphate buffer*, *sodium chloride* dan *potassium chloride* (Du *et al.*, 2012).

*Phosphate buffered saline* merupakan larutan non-toksik yang digunakan dalam kegiatan laboratorium biologi (Martin *et al.*, 2007). *Phosphate buffered saline* biasa digunakan dalam protokol laboratorium sebagai cairan dilusi, pencuci suspensi sel, dan sebagai aditif media kultur sel (Lichtenaner *et al.*, 2009).

Formulasi PBS:

**Tabel 1.** Formulasi PBS

<b>Formulasi</b>	<b>Konsentrasi (mg/L)</b>
<i>Calcium chloride</i> (CaCl <sub>2</sub> )	100
<i>Magnesium chloride</i> (MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O)	100
<i>Potassium chloride</i> (KCl)	200
<i>Potassium phosphate monobasic</i> (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	200
<i>Sodium chloride</i> (NaCl)	8000
<i>Sodium phosphate dibasic</i> (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O)	2160

(Sumber : *Invitrogen Inc., USA*)

## 6. Tulang

Tulang adalah jaringan yang sangat dinamis dan beragam, baik secara struktural maupun fungsional (Amini *et al.*, 2013). Tulang merupakan jaringan ikat khusus yang terdiri atas materi intersel yang mengapur, yaitu matriks tulang dan sel-sel tulang. Matriks tulang mengandung materi anorganik berupa kalsium, fosfor, bikarbonat, sitrat, magnesium, dan natrium merupakan lebih kurang 50% berat kering matriks tulang. Kajian difraksi sinar-X menunjukkan materi kalsium dan fosfor telah membentuk kristal hidroksiapatit. Materi organik adalah 95% kolagen tipe I. Penggabungan hidroksiapatit dengan serat-serat kolagen adalah yang membentuk kekerasan dan ketahanan yang khas untuk tulang (Junqueira, 2007)

a. Matriks tulang

Matriks tulang terdiri atas dua komponen utama, matriks organik 35% dan garam-garam anorganik 65% dari berat keringnya. Matriks organik terdiri atas serat-serat kolagen. Kolagen merupakan 90% dari bagian organik matriks tulang. Bahan anorganik tulang terdiri atas endapan sejenis kalsium fosfat submikroskopik yang sangat mirip tapi tidak identik ( $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$ ) (Fawcett, 2002).

b. Sel-sel penyusun tulang

Sel-sel penyusun tulang dapat dibedakan menjadi 4 jenis, yaitu:

1) Sel osteoprogenitor

Sel osteoprogenitor (osteogenik) merupakan populasi sel pada embrio selama pembentukan tulang dan menyusun bagian periosteum pada tulang masak (Johnson, 2011). Sel osteoprogenitor tetap ada semasa kehidupan pasca lahir dan ditemukan pada semua permukaan bebas tulang. Sel osteoprogenitor paling aktif selama pertumbuhan namun diaktifkan kembali semasa kehidupan dewasa pada pemulihan fraktur tulang dan bentuk cedera lainnya (Fawcett, 2002).

## 2) Osteoblas

Osteoblas adalah sel pembentuk tulang pada permukaan jaringan tulang yang berfungsi mensintesis komponen organik dari matriks tulang. Sel osteoblas saat aktif terlibat dalam pembuatan matriks mempunyai bentuk kuboid hingga silindris. Osteoblas secara berangsur dikelilingi oleh matriks yang baru terbentuk dan menjadi osteosit (Junquiera, 2007). Aktivitas osteoblas dirangsang oleh hormon paratiroid (Mescher, 2011).

## 3) Osteosit

Osteosit adalah sel tulang dewasa yang berasal dari osteoblas (Junquiera, 2007). Osteosit menempati lakuna pada matriks yang padat dan melekat satu sama lain melalui juluran sel halus yang menempati kanalikuli. Osteosit bereaksi terhadap hormon paratiroid untuk membantu mengatur kalsium darah dan dapat mensekresi matriks ekstraseluler tulang baru (Johnson, 2011). Osteoblas yang diaktifkan oleh hormon paratiroid akan memproduksi suatu sitokin yang disebut faktor perangsang osteoklas (Menscher, 2011).

## 4) Osteoklas

Sel osteoklas merupakan sel raksasa berinti banyak yang dibentuk oleh banyak penyatuan sel mononuklearis

(Johnson, 2011). Osteoklas terletak dalam lekukan pada daerah resorpsi tulang yang disebut *lakuna howship*. Osteoklas berukuran panjang tetapi mereka tidak selalu aktif (Junquiera, 2007).

c. Bone Remodelling

Pertumbuhan tulang umumnya disertai resorpsi parsial jaringan yang ada dan sekaligus peletakan tulang baru yang memungkinkan bentuk tulang dapat dipertahankan selama pertumbuhan tulang (Junquiera, 2007). Proses *remodelling* dan *modelling* mendukung pengembangan dan pemeliharaan sistem kerangka. *Modelling* tulang bertanggung jawab pada pertumbuhan dan adaptasi rangsangan mekanis dari tulang. *Remodelling* tulang bertanggung jawab pada resorpsi dan perbaikan tulang yang rusak untuk menjaga integritas dari kerangka dewasa dan keseimbangan mineral (Raggatt dan Patridge, 2010).

*Remodelling* tulang terjadi selama beberapa minggu oleh kelompok osteoklas peresorpsi tulang dan osteoblas pembentuk tulang yang diatur dalam struktur anatomi sementara yang dikenal sebagai unit multiseluler dasar (Raggatt dan Patridge, 2010). Kecepatan *remodelling* sangat aktif pada anak-anak lebih cepat dibanding pada orang dewasa (Junquiera, 2007).

## B. Landasan Teori

Kerusakan atau kehilangan jaringan tulang merupakan salah satu dampak yang dapat terjadi pasca perawatan gigi. Tulang memiliki kemampuan untuk beregenerasi aktif selama hidup. Tulang mempunyai kemampuan untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Perbaikan kerusakan jaringan yang luas pada tulang tanpa adanya perawatan akan membutuhkan waktu yang lama untuk dapat kembali ke bentuk semula, bahkan besar kemungkinan tulang tidak dapat kembali ke bentuk awal atau daerah kerusakan terisi oleh jaringan lain.

Rekayasa jaringan merupakan teknik yang dikembangkan sebagai perawatan kerusakan jaringan. Rekayasa jaringan merupakan metode yang menggabungkan tiga komponen utama dalam pelaksanaannya. Tiga komponen rekayasa jaringan yaitu *scaffold* atau perancah, sel dan faktor pertumbuhan. Perancah merupakan kerangka sementara yang berfungsi sebagai tempat sel tinggal, berkembang, bermigrasi dan berdiferensiasi sehingga terbentuk jaringan baru yang menutup daerah kerusakan. Perancah harus bersifat biokompatibel, biodegradabel serta memiliki desain bangunan yang mendukung untuk sel tinggal dan berkembang. Sifat biokompatibel adalah kemampuan perancah untuk tinggal, menjalankan fungsinya dan diterima oleh jaringan sekitar tanpa mengalami penolakan oleh imun tubuh. Sifat biodegradabel adalah perancah terurai secara alami di dalam tubuh melalui proses absorpsi dan metabolisme. Perancah yang ideal adalah perancah yang mampu ditinggali oleh sel, dimuati oleh faktor

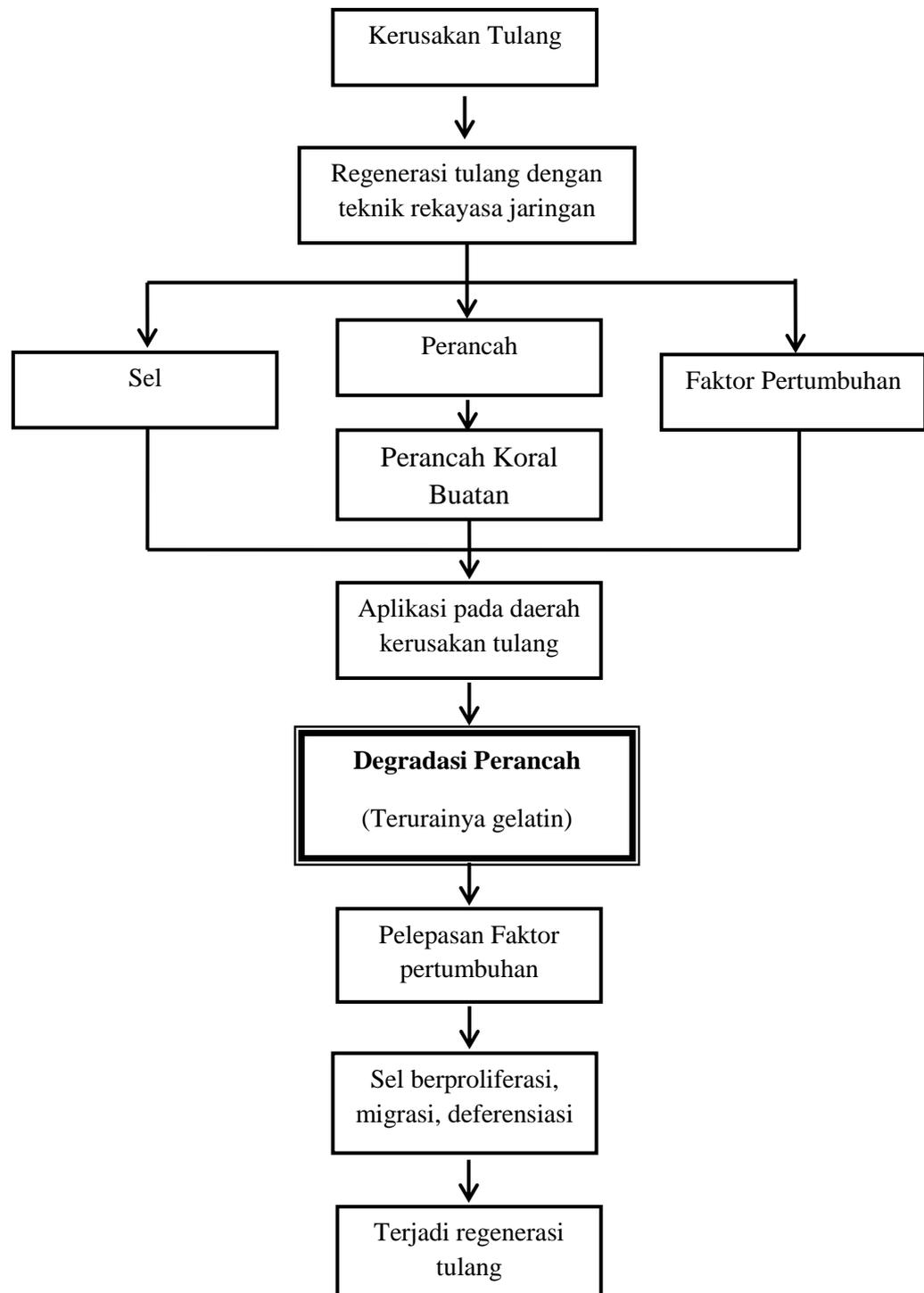
pertumbuhan, diterima oleh jaringan sekitar dan terurai secara alami oleh tubuh secara berkala.

Perancah koral buatan merupakan perancah buatan yang memiliki sifat dan karakter mirip koral laut dengan bahan dasar kalsium karbonat ( $\text{CaCO}_3$ ) dan gelatin.  $\text{CaCO}_3$  merupakan material anorganik penyusun tulang, sehingga cocok digunakan sebagai perancah. Ion  $\text{CO}_3^{2-}$  pada material  $\text{CaCO}_3$  diharapkan dapat bersubstitusi dengan gugus fosfat pada kalsium fosfat ( $\text{CaPO}_4$ ) pada tulang. Substitusi ion  $\text{CO}_3^{2-}$  pada gugus fosfat membentuk karbonat apatit tipe A dengan rumus kimia  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$ . Tulang memiliki kandungan  $\text{CaCO}_3$  dan kolagen yang berbeda-beda berdasarkan ukuran tubuh, umur, jenis kelamin, dan ras. Gelatin merupakan turunan dari kolagen yang merupakan bagian penting dari tulang, kulit dan jaringan ikat. Gelatin akan cepat terdegradasi pada enzim sehingga perancah berbahan gelatin harus dimodifikasi dengan penambahan bahan lain atau meningkatkan *crosslinking* untuk memperlambat degradasinya. Gelatin di-*crosslinking* dan ditambahkan  $\text{CaCO}_3$  untuk memperlambat degradasinya. Gelatin yang telah di-*crosslinking* atau disebut sebagai hidrogel gelatin, akan memiliki ikatan yang lebih erat antar molekulnya. Ikatan-ikatan molekul gelatin yang erat akan menahan  $\text{CaCO}_3$  dalam hidrogel gelatin. Gelatin memiliki gugus hidrofilik yang banyak. Perancah yang banyak mengandung gelatin akan lebih besar mengembang dibanding dengan yang sedikit kandungan gelatinnya sehingga akan lebih mudah terurai. Perancah dengan

kandungan gelatin yang lebih sedikit akan lebih kecil mengembang namun ikatan *crosslink* antara molekul gelatin lebih sedikit sehingga lebih lemah dibanding dengan perancah dengan gelatin lebih banyak.

Degradasi perancah berperan sebagai kontrol pelepasan faktor pertumbuhan selama proses penyembuhan berlangsung. Kecepatan degradasi perancah yang ideal yaitu sama dengan kecepatan pembentukan jaringan. Salah satu langkah dalam pengembangan material cangkok tulang adalah menemukan perancah yang optimal dalam membawa substansi yang dibutuhkan dengan durasi dan konsentrasi yang tepat untuk mendukung proses penyembuhan.

### C. Kerangka Konsep



**Gambar 1.** Kerangka konsep

#### **D. Hipotesis**

Berdasarkan uraian diatas, hipotesis dalam penelitian ini adalah perancah koral buatan dengan konsentrasi gelatin dan  $\text{CaCO}_3$  5:5 memiliki profil degradasi yang berbeda dengan konsentrasi gelatin dan  $\text{CaCO}_3$  4:6 pada larutan *phosphate buffered saline* (PBS).