

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Bone Tissue Engineering (BTE)

Bone Tissue Engineering merupakan suatu teknik yang terbentuk dari dua prinsip keilmuan, antara "*sciences*" dan "*engineering*" yang mempelajari tentang pengembangan bahan pengganti komponen biologis yang bertujuan untuk memulihkan, mempertahankan, dan meningkatkan fungsi tubuh yang rusak atau jaringan tulang yang hilang (Khaled, 2011). Terdapat 3 prinsip utama yang menyusun BTE yaitu : *Biomaterial Scaffold*, *Cells* dan *Growth Factor*. Ketiga hal ini akan memicu terbentuknya jaringan baru dengan cepat (O'Brien, 2011).

Bone graft harus memenuhi beberapa syarat tertentu, terutama syarat untuk *bone graft* sintetis yaitu dapat diterima tubuh atau biokompatibel dan menguntungkan bagi proses osteokonduksi, osteoinduksi, dan osteogenesis tulang. Osteokonduktif dan osteoinduktif adalah hal terpenting untuk biomaterial *resorbable* untuk mengarahkan dan mendorong formasi pertumbuhan jaringan tubuh (Wahl dkk, 2006).

Kondisi defek tulang yang menimbulkan instabilitas mekanis akibat adanya daerah kosong (gap) dapat menghambat proses penyembuhan tulang.

Pada kondisi ini, penggunaan *bone graft* pada defek tulang akan membantu proses penyembuhan dan memperkuat stabilitas pada tulang. Secara ideal proses ini akan berlangsung bila *bone graft* yang digunakan memiliki *biomaterial properties* yang baik dan mempunyai kemampuan osteokondusif, osteoinduktif, osteogenik dan integritas struktur yang baik. Penyembuhan tulang dan osteointegrasi pada *bone graft* memiliki sifat individual yang subjektif berdasarkan jenis *graft* yang digunakan (Francis, 2007).

Banyak bahan yang digunakan sebagai bahan perancah seperti bahan alami, sintetis, *biodegradable* dan bahan permanen. Sebagian besar bahan-bahan ini telah digunakan sejak sebelum ditemukaannya teknik rekayasa jaringan yang sudah digunakan dalam jahitan bioresorbable, kolagen dan beberapa poliester adalah salah satu contoh dari bahan tersebut. Setelah adanya pengembangan dari rekayasa jaringan, ditemukan biomaterial baru yang memiliki sifat ideal dan mempunyai karakter non imunogenitas, transparansi dan mempunyai serat skala nano (Khaled, 2011)

2. Perancah

Perancah yang baik adalah perancah yang secara struktur dan komposisi mirip dengan tulang alami host. Ada perancah alami dan perancah sintetis. Komposit kolagen-hidroksiapatit adalah salah satu perancah sintetis yang memiliki karakteristik yang mirip dengan tulang dari beberapa sudut pandang (Vaccaro, 2002). Biomaterial osteokondusif menyediakan perancah tiga dimensi sehingga jaringan tulang hidup yang baru akan dibentuk oleh jaringan tulang lokal. Biomaterial osteokondusif mempunyai kekurangan

tidak dapat membentuk tulang atau mempengaruhi pembentukannya (Torres dkk, 2011).

Perancah dibagi menjadi tiga jenis, yaitu Autograft, Allograft dan Xenograft.

a. Autograft

Autograft adalah cangkok tulang yang dipanen dari dan ditanamkan dalam individu yang sama. *Autograft* sering dianggap sebagai *gold standart* dalam proses regenerasi tulang dilihat dari sifat osteokonduktif, osteoinduksi, osteogenisiti, dan osteointegrasi. Namun autograft juga memiliki kekurangan dan kelemahan dilihat dari keidealan cangkok tulang, karena memerlukan dua area operasi untuk mengambil tulang donor (biasanya tulang iliaka) maka akan meningkatkan waktu operasi dan pembatasan bentuk cangkok tulang serta akan menambah biaya yang akan dikeluarkan oleh penderita (Arrington citt Torres ,2011). Autograft memiliki 3 sifat ideal yaitu : 1). Osteogenesis dimana autograft mengandung sel osteoblas yang mempunyai kemampuan untuk mereproduksi matrik tulang. 2). Oseteoinduktif, autograf mengandung sitokin seperti *transforming growth factor- β* (TGF- β) (Brinker dkk, 2008). *Platelet derived growth factor* (PDGF), *insulin like growth factor* (IGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *bone morphogenetic protein* (BMP) yang berfungsi menarik, memberikan menstimulus osteoprogenitor sel untuk berpoliferasi dan berdiferensiasi menjadi osteoblas yang selanjutnya akan memproduksi tulang yang baru. 3). Osteokonduktif dimana matrik pada

autograf akan berfungsi sebagai *scaffold* tempat deposisi tulang yang baru. Walaupun autograf merupakan graft yang paling ideal, tetapi autograf tidak digunakan untuk kerusakan besar pada tulang (*massive bone defect*), karena autograf diambil dari tubuh manusia itu sendiri, kemungkinan besar akan mengakibatkan kecacatan karena pengambilan tulang yang terlalu besar (Ferdiansyah dkk, 2011).

b. Allograft

Allograft didefinisikan sebagai jaringan yang di ambil dan dipanen dari satu orang dan di cangkokkan ke individu yang lain namun masih satu spesies. *Allograft* diambil dari tulang mayat (*kadaver*) ini dianggap menjadi graft yang baik sebagai alternatif *Autograft* karena mempunyai karakteristik yang sama. *Allograft* diambil dari tulang kortikal panjang karena memiliki protein induktif tulang dan aktivitas antigen yang minimal dengan proses tertentu sebelum di tanamkan di dalam tubuh penderita (penerima donor). (Hung, 2012). *Allograft* ini relatif memerlukan waktu yang lebih singkat dari *Autograft* karena tidak memerlukan area operasi yang baru (Torres dkk, 2011).

c. Xenograft

Xenograft merupakan teknik cangkok tulang yang diambilkan dari suatu jaringan spesies yang berbeda. *Xenograft* yang biasa digunakan adalah *Xenograft* yang diambilkan dari tulang sapi. *Xenograft* dari tulang sapi merupakan biomaterial yang memiliki laporan keberhasilan yang cukup

bagus selama 20 tahun lebih. *Xenograft* dari tulang sapi memiliki komposisi mirip dengan tulang manusia, yang terdiri dari hidroksiapatit murni dan diolah secara kimia untuk menghilangkan semua komponen organik sehingga aman untuk di tanamkan dalam tubuh host (Torres dkk, 2011).

d. *Alloplast* (Graft sintetis)

Alloplast merupakan salah satu alternatif bahan pengganti tulang (cangkok). *Bone graft* yang biasanya digunakan adalah *autograft* dan *allograft*. Namun, *autograft* dan *allograft* tidak dapat memenuhi keseluruhan kebutuhan *bone graft* yang terus meningkat. Upaya untuk mengatasi masalah ini adalah penggunaan *Bone graft* sintetis (*Alloplast*) (Zawawi, 2013).

3. Karakteristik *Bone graft*

Salah satu karakter yang harus dimiliki oleh bahan pengganti tulang (*bone graf*) adalah karakter hidrofobisitas, karakteristik hidrofobisitas ini mengacu pada teori tegangan permukaan air, hal ini dapat dijelaskan sebagai berikut : Tegangan permukaan adalah salah satu sifat mekanik dari zat cair, tegangan permukaan ini terbentuk karena ada gaya tarik menarik antara molekul. molekul-molekul ini mempunyai sifat tarik menarik dan ada yang mempunyai sifat saling menolak, karena molekul ini mempunyai *positive ion* (+) dan juga *negative ion* (-) pada setiap molekul yang berbeda. Fenomena ini dapat dijelaskan dengan melihat tetesan air ke permukaan suatu benda, jika benda tersebut mempunyai karakter hidrofobisitas yang cukup besar, maka air yang di teteskan akan membentuk sudut kontak (*contact angle*) tertentu.

semakin besar *contact angle* yang terbentuk, maka semakin besar pula sifat hidrofobik yang dimiliki oleh bahan yang di tetesi air tersebut. (Lloyd, 1969). Dari penjelasan diatas maka dapat disimpulkan bahwa *bone graft* yang baik adalah yang memiliki sifat hidrofobisitas yang cukup besar, hal itu dihubungkan dan dibandingkan secara lurus dengan *biodegradable* dari jaringan, dimana semakin besar hidrofobisitas maka akan memperlambat dan memiliki kontrol dalam proses *biodegradable*. Karakter hidrofobisitas ini bisa didapatkan dari penambahan bahan emulsi gelatin, gelatin merupakan senyawa kimia yang dapat digunakan sebagai emulgator minyak dalam air, hal ini di tunjukkan dengan adanya area hidrofobik pada area yang di tambahkan. (Karem citta Asnah dkk, 2011). Jika sudut yang dibentuk oleh air yang ditetaskan ke permukaan perancah memiliki sudut kurang dari 90° maka dikatakan cairan membasahi benda padat (hidrofilik), namun jika memiliki sudut lebih dari 90° maka dikatakan cairan tidak membasahi benda padat (hidrofobis) (Srimora, 2011). Untuk melihat seberapa besar *contact angle* yang dibentuk pada permukaan perancah yang sangat kecil tersebut, dilakukan pengukuran dengan menggunakan *Rame Hart Goniometer* (Sarkar dkk, 2006). Prinsip sederhana alat ini dapat digantikan dengan penyusunan kamera DSLR dan *tripod* (Suliyanto dkk, 2010).

4. Koral Laut

Koral merupakan bahan yang sering digunakan dalam cangkok tulang, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa karang (koral) memiliki sifat biokompatibel, osteokonduktif, dapat diserap oleh tubuh (*biodegradable*) dan

dapat digunakan sebagai sistem pertumbuhan tulang. Koral memiliki "*interconnective*" struktur yang berpori 3 dimensi, struktur ini menyediakan ruang yang akan digunakan sel untuk bermigrasi dan berdiferensiasi kedalam pori-pori tulang. Penggunaan koral telah banyak digunakan untuk memperbaiki struktur dalam augmentasi sinus maksilaris, memperbaiki cacat (luka) tulang periodontal, rekonstruksi tulang rahang dan banyak hal lainnya. *Bone morphogenetic proteins* (BMP) yang terdapat pada koral, mengakibatkan proses yang cukup baik dalam memperbaiki cacat tulang (Hou dkk, 2006).

Koral sangat berpotensi sebagai perancah dalam teknik rekayasa jaringan. Namun penggunaan koral harus secara bijak sesuai dengan yang tertuang dalam UU No.45 tahun 2009 tentang perikanan pasal 1 ayat 8 yang berbunyi : " Konservasi Sumber Daya Ikan adalah upaya perlindungan, pelestarian, dan pemanfaatan sumber daya ikan, termasuk ekosistem, jenis, dan genetik untuk menjamin keberadaan, ketersediaan, dan kesinambungannya dengan tetap memelihara dan meningkatkan kualitas nilai dan keanekaragaman sumber daya ikan."

5. Perancah Buatan

a. Gelatin

Gelatin dan kolagen merupakan komponen utama yang menyusun kulit, tulang dan sering digunakan sebagai bahan perancah buatan. Gelatin digunakan sebagai perancah buatan karena gelatin tidak menunjukkan adanya

antigenisitas, praktis dan paling nyaman digunakan karena harga yang relatif murah. dari hasil uji dalam sel *in vitro* secara adhesi dan proliferasi sel, gelatin menunjukkan kesamaan terutama di proliferasi sel manusia dan gelatin menjadi faktor pembatas dalam penyembuhan luka. Gelatin memiliki sifat fisik dan biologis yang cocok digunakan sebagai perancah dilihat dari morfologi, "*crosslinking degree*", rasio pembengkakan, tingkat degradasi, poliferasi sel dan juga modulus tekan (Ratanavaraporn dkk, 2006).

b. Hidrogel gelatin

Beberapa tahun terakhir, penggunaan hidrogel *biodegradable* banyak digunakan termasuk dalam aplikasi rekayasa jaringan dan untuk proses penyerapan obat dalam tubuh. Sifat hidrogel yang menyerupai sifat alami jaringan tubuh, dengan kadar air yang cukup tinggi memungkinkan nutrisi untuk dicerna dengan mudah. Pada kasus ini penggunaan hidrogel sangat cocok untuk implan dan juga injeksi untuk keperluan medis. Hidrogel memberikan banyak keuntungan dibanding sistem polimer lain untuk aplikasi medis. Dengan demikian sebagian besar penelitian difokuskan terhadap hidrogel secara *in vivo*. Hidrogel ini juga sering digunakan untuk pemberian obat, pemakaian perancah untuk pertumbuhan sel, dan sebagai pelapis luka. Dalam teknik rekayasa jaringan dan perancah buatan, aplikasi hidrogel ini telah digunakan untuk merekonstruksi tulang rawan (Hawkins dkk, 2012).

B. Landasan Teori

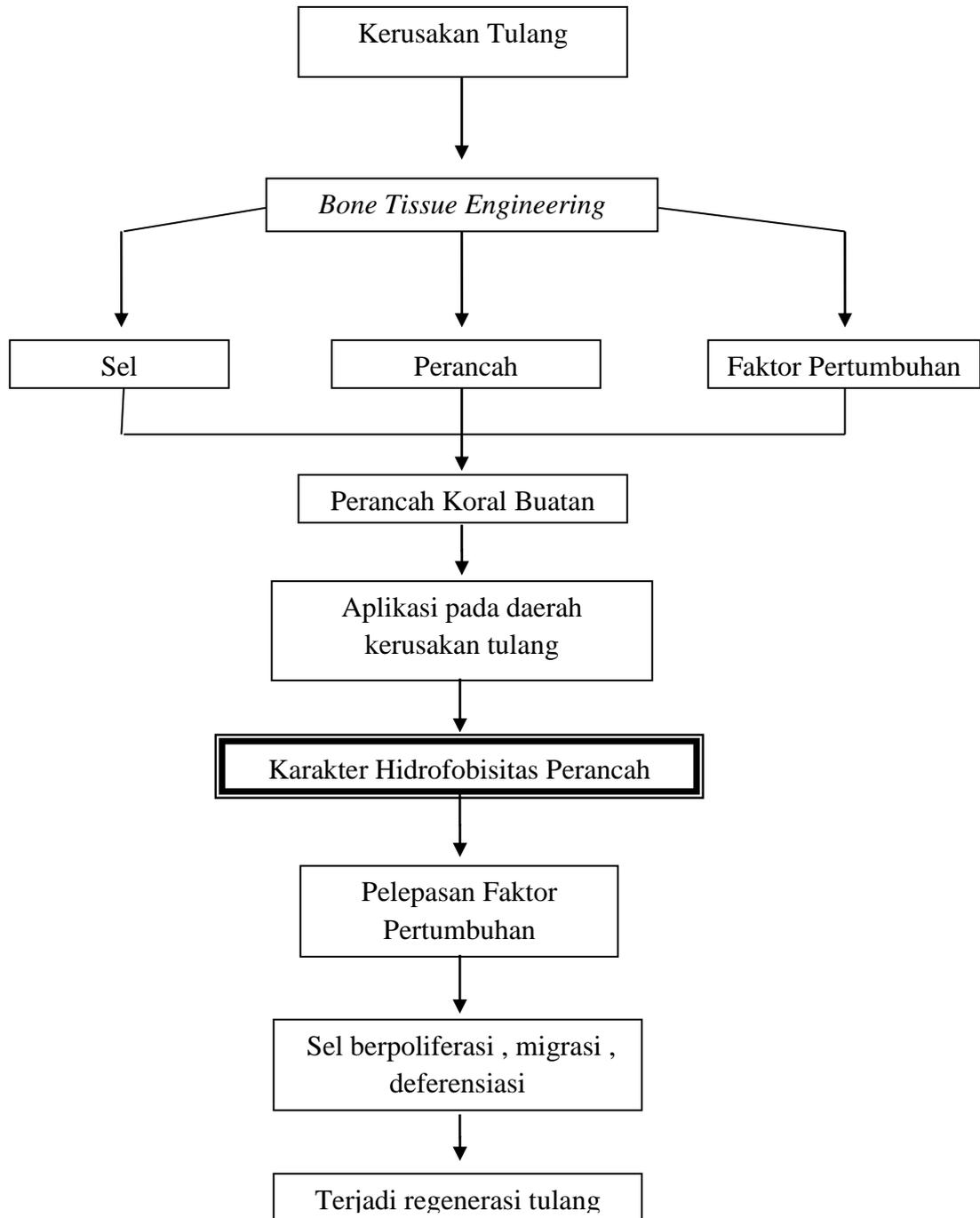
Kerusakan dan kehilangan jaringan tulang merupakan salah satu dampak yang dapat terjadi karena kecelakaan, trauma dan pasca perawatan gigi. Tulang terdiri dari senyawa organik dan anorganik yang mempunyai kemampuan untuk beregenerasi secara aktif dan alami selama hidup. Kemampuan regenerasi ini dapat dilihat dari pemulihan kerusakan tulang secara sendiri (alami) apabila tulang tidak diberikan perawatan atau dibiarkan dalam jangka waktu yang lama, maka tulang tersebut akan kembali ke bentuk semula. Namun dalam kasus kerusakan yang besar, dikhawatirkan tulang tidak dapat kembali ke bentuk semula karena daerah kerusakan akan terisi oleh jaringan lain, misal jaringan otot bahkan tumor.

Rekayasa jaringan merupakan salah satu teknik yang dikembangkan untuk perawatan kerusakan jaringan, baik itu jaringan lunak ataupun jaringan keras pada struktur tubuh makhluk hidup. *Scaffold* atau perancah adalah salah satu upaya dalam rekayasa jaringan. Perancah merupakan kerangka penyangga sementara yang berfungsi sebagai tempat tinggal sel yang baru, sehingga sel dapat berkembang biak dan berdiferensiasi sehingga terbentuk jaringan baru, untuk menutup kerusakan. Perancah harus memiliki beberapa sifat, salah satunya adalah biokompatibel, agar perancah dapat diterima oleh tubuh dan tidak dianggap sebagai benda asing dalam beberapa waktu tertentu. Selain biokompatibel, perancah juga harus mempunyai sifat *hydrophobic* dan *biodegradable*, hal ini menentukan berapa lama perancah akan berada di dalam tubuh sebelum perancah itu di absorpsi dan

dimetabolisme oleh tubuh. Semakin besar sifat hidrofobiknya, maka semakin lama juga proses biodegradabel yang akan terjadi.

Perancah koral buatan merupakan perancah yang berbahan dasar CaCO_3 dan gelatin. CaCO_3 merupakan bahan penyusun tulang, sehingga cocok jika digunakan untuk bahan pengganti partikel tulang, sedangkan gelatin merupakan turunan dari kolagen yang menyusun jaringan tulang, jaringan lunak dan kulit. Karena sifat gelatin yang sangat hidofilik, maka gelatin akan sangat mudah untuk di resorpsi oleh tulang, oleh karena itu digunakan metode *crosslinking* yang akan merubah gelatin menjadi *hydrogel* untuk memperlambat proses degradasi. Kecepatan degradasi juga menentukan proses penyembuhan tulang. Ketika bahan yang dimasukkan kedalam tubuh tersebut di degradasi dengan cepat, sebelum proses berkembang dan berdiferensiasi, maka upaya yang dilakukan untuk memperbaiki kerusakan jaringan menjadi sia-sia.

C. KERANGKA KONSEP



D. Hipotesis

Terdapat perbedaan *Contact Angle* yang terbentuk oleh tetesan Aquades pada perancah CaCO_3 dan gelatin konsentrasi 4:6, 7:3 dan 100% perancah gelatin.