

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bone defect (cacat tulang) banyak terjadi dalam berbagai situasi klinis seperti patah tulang terbuka, trauma, reseksi tumor tulang, dan infeksi dengan *debridement* pada tulang (Schemitsch, 2017). Di dunia terdapat lebih dari 4.500.000 prosedur bedah rekonstruksi dilakukan setiap tahun (Guerado & Caso, 2017). Kekosongan besar dalam tulang dimana tulang tidak dapat menyembuhkan dirinya secara alami adalah *critical size defect*. *Critical size defect* merupakan kerusakan tulang sebesar sama dengan atau lebih dari 20% dari panjang tulang. Penyembuhan *bone defect* melewati beberapa tahapan, yaitu pembentukan hematoma, inflamasi, pembentukan kalus tulang rawan, neovaskularisasi, mineralisasi kalus lunak, pembentukan kalus keras dan perbaikan osteoklastik dari kalus keras untuk membentuk tulang lamellar (Kheirallah & Almeshaly, 2016).

Kerusakan tulang yang besar menyebabkan penyembuhan secara mandiri tidak mungkin dilakukan oleh tubuh (Kheirallah & Almeshaly, 2016). Perbaikan *bone defect* dapat dilakukan dengan cara substitusi bagian yang rusak atau hilang dengan *bone graft*. *Bone graft* dapat berupa *autograft*, *allograft* dan substitusinya yang berupa *scaffold* sintetik. *Autograft* merupakan model pengganti yang paling sempurna, yang dapat dicangkok dari crest iliaca, femur, proal tibia, radius distal, dan olecranon untuk *autograft cancellous bone*. *Autograft* ini mampu mengisi cacat tulang, sebagai tambahan untuk beberapa bentuk fiksasi internal atau eksternal. *Cortical autografts* adalah cangkok osteokonduktif, dapat diambil dari *crest iliaca*, radius distal dan tulang rusuk. *Cortical autografts* ini ditransplantasikan dengan atau tanpa pasokan vaskular yang terkait. *Allografts* struktural yang umum digunakan dalam pengobatan patah tulang akut dan revisi bedah rekonstruksi traumatis. Diambil dari *crest iliaca*, tulang rusuk, fibula, dan femur, untuk mengisi cacat tulang, atau sebagai pengganti tulang kortikal setelah trauma (Baldwin et al., 2019).

Adapun kelemahan dari *autograft* adalah menimbulkan kecacatan di bagian yang diambil (Lobb, DeGeorge, & Chhabra, 2019). *Autograft* jenis *cancellous* tidak memberikan dukungan mekanis yang signifikan. Cangkok tulang nonvaskularisasi juga memiliki kelemahan akan mengalami nekrosis (Baldwin et al., 2019). Sisi negatif dari *allograft* lainnya adalah dalam penggunaannya memiliki potensi untuk transmisi penyakit dan imunogenisitas (Lobb, DeGeorge, & Chhabra, 2019). Rekayasa jaringan dipandang sebagai alternatif potensial untuk perbaikan bone defect, karena pasokannya tak terbatas dan tidak ada transmisi penyakit (Amini, Laurencin, & Nukavarapu, 2012). Saat ini banyak dilakukan penelitian substitusi berupa *scaffold* sintetik.

Rekayasa jaringan menggunakan *scaffold* dirancang untuk berfungsi sebagai pengganti jaringan sementara sampai adanya pertumbuhan sel yang diinduksi oleh *scaffold* dan *scaffold* akan terdegradasi seiring dengan pertumbuhan sel. Terdapat banyak jenis kerusakan jaringan yang dapat diatasi oleh *scaffold* diantaranya *scaffold* untuk tendon dan ligament, *scaffold* untuk pembuluh darah, *scaffold* untuk kulit, *scaffold* untuk saraf, serta *scaffold* untuk tulang dan tulang rawan (Xie et al., 2020). *Bone scaffold* merupakan salah satu metode yang digunakan untuk memperbaiki jaringan pada *bone defect*. Pada umumnya *scaffold* berfungsi sebagai agen regenerasi dan mendukung terjadinya pertumbuhan jaringan (Guo, Piepergerdes, & Mikos, 2020). *Scaffold* yang ideal memiliki beberapa sifat yaitu biokompabilitas artinya *scaffold* harus non-toksik dan non-inflamasi, *scaffold* memiliki *interconnected porous* guna mengalirkan nutrisi untuk vaskularisasi, sifat mekanik yang memadai sebagai penopang tumbuhnya jaringan baru, *biodegradable* sehingga dapat menyediakan ruang untuk sel baru tumbuh (Mondal & Pal, 2019).

Sintesis *scaffold* dapat dilakukan dengan berbagai cara diantaranya presipitasi, hidrotermal, dan hidrolisis. Metode presipitasi merupakan metode yang paling mudah dan murah. Namun, metode ini bergantung pada lamanya proses nukleasi hingga pertumbuhan kristal. Metode presipitasi cocok digunakan sebagai preparasi sampel metode *3D printing* (Yelten-Yilmaz & Yilmaz, 2018).

Hidrotermal, sintesis yang membutuhkan suhu tertentu dalam prosesnya, digunakan untuk menaikkan nilai *piezoelectric* yang berperan dalam pertumbuhan tulang (Jiao et al., 2017). Sebagian besar *wet methods* memakan waktu karena pembentukan fasenya. Hidrolisis yaitu metode *non-aqueous*, cukup rumit karena membutuhkan proses hidrolisis dan oksidasi (Agrawal, Singh, Puri, & Prakash, 2011).

Berbagai metode sintesis yang telah disebutkan dinilai kurang efektif. Maka berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dari Kakiage (2019) menyatakan bahwa *electrospinning* merupakan metode yang efisien untuk sintesis *nanofiber* keramik. Pembuatan hidroksiapatit menggunakan metode sol-gel untuk menghasilkan struktur yang berpori. Hal ini disebabkan karena dispersi dari partikel sol itu sendiri (Kakiage & Oda, 2019). Metode sol-gel dan *electrospinning* mendukung untuk pembuatan *scaffold* berskala nanopartikel.

Nanomaterial adalah ukuran yang paling sesuai dengan tubuh karena nanopartikel memungkinkan untuk berinteraksi secara bebas dengan berbagai reseptor tubuh dan mudah melintasi membran sel. Nanomaterial yang paling baik adalah berukuran 10-100 nm. Ukuran biomaterial yang lebih dari 100 nm memperbesar kemungkinan terjadinya induksi emboli dan bisa bersifat fagositik. Sedangkan ukuran nanomaterial kurang dari 10 nm dapat bersifat toksik dan lebih reaktif. Hal ini disebabkan karena tegangan permukaan yang lebih tinggi dan elektron pada permukaan lebih reaktif (Yi, Ur Rehman, Zhao, Liu, & He, 2016).

Kesamaan struktur tulang dengan biomaterial hidroksiapatit (HA) ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), merupakan alasan utama penggunaan hidroksiapatit dalam perbaikan jaringan tulang. Hidroksiapatit merupakan *calcium phosphate* dengan perbandingan Ca dan P sebesar 1,67. Hidroksiapatit diketahui sebagai *calcium phosphate* dengan laju degradasi paling lama jika dibandingkan dengan fase *calcium phosphate* lainnya. Hidroksiapatit bersifat biokompatibel dan osteokonduktif sehingga dapat meningkatkan pertumbuhan dan proliferasi sel tulang (Szcześ, Hołysz, & Chibowski, 2017). Nanohidroksiapatit yang memiliki

luas permukaan lebih besar akan lebih mendukung sel untuk mengalami proliferasi.

Fiber hidroksiapatit telah banyak dibuat menggunakan *calcium nitrate tetrahydrate* ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) sebagai sumber kalsium dan *triethylphosphate*, *triethylphosphite*, *phosphorus pentoxide* atau *diammonium hydrogen phosphate* sebagai sumber fosfat. Namun hasilnya masih menunjukkan *fiber* yang memiliki impuritas, masih mengandung *calcium oxide* atau *tricalcium phosphate*. *Nanofiber* diamati menggunakan SEM-EDX dan hasil Ca/P ditemukan senilai 1,59. Perbandingan ini masih dibawah nilai Ca/P hidroksiapatit yaitu 1,67, yang sesuai dengan struktur mineral (Holopainen, Santala, Heikkilä, & Ritala, 2015; Wu et al., 2011). Pada penelitian Giardina (2010) prekursor sebagai sumber fosfat menggunakan H_3PO_4 . *Calcium phosphate* yang dihasilkan mengandung perbandingan Ca/P yang stabil yaitu mendekati 1,67, hidroksiapatit (Giardina & Fanovich, 2010).

Polimer *polyvinyl alcohol* ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})_n$) digunakan dalam penelitian yang dilakukan oleh Anjaneyulu (2016) dalam penelitian ini tidak ada perbandingan PVA yang digunakan melainkan melakukan variasi konsentrasi pada Ag-doped HA. Polimer pada umumnya bersifat meningkatkan kekuatan mekanik dan fungsi untuk aplikasi rekayasa jaringan. Polimer, khususnya PVA memiliki sifat larut dalam air, stabilitas thermal yang baik dan memiliki sifat yang mendukung biomaterial seperti biokompatibel, biodegradabel, tidak beracun serta mudah untuk membentuk serat (Anjaneyulu, Priyadarshini, Nirmala Grace, & Vijayalakshmi, 2016).

Konsentrasi PVA mempengaruhi struktur dan diameter *nanofiber* yang terbentuk (Abd El-aziz, El-Maghraby, & Taha, 2017). Diameter serat struktural biasanya 50-300 nm, sebagai tempat untuk *cell attachment* dan menjaga bentuk jaringan secara keseluruhan (Xie et al., 2020). *Nanofiber* yang dihasilkan pada penelitian yang dilakukan oleh Abd El-Aziz (2017) menggunakan tiga variasi konsentrasi PVA. PVA dengan konsentrasi 10% adalah *nanofiber* dengan

diameter serat terkecil, $(231,5 \pm 80)$ nm, jika dibandingkan dengan konsentrasi PVA 5 dan 8%. Selain itu pada pengamatan SEM yang dilakukan *nanofiber* yang lebih halus terdapat pada PVA dengan konsentrasi 8% (Abd El-aziz et al., 2017).

Polimer *polyvinyl alcohol* $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH}))_n$ digunakan dalam penelitian yang dilakukan oleh Anjaneyulu (2016), dalam penelitian ini tidak ada perbandingan PVA yang digunakan melainkan melakukan variasi konsentrasi pada Ag-doped HA. Polimer pada umumnya bersifat meningkatkan kekuatan mekanik dan fungsi untuk aplikasi rekayasa jaringan. Polimer, khususnya PVA memiliki sifat larut dalam air, stabilitas thermal yang baik dan memiliki sifat yang mendukung biomaterial seperti biokompatibel, biodegradabel, tidak beracun serta mudah untuk membentuk serat (Anjaneyulu, Priyadarshini, Nirmala Grace, & Vijayalakshmi, 2016).

Perpaduan antara keramik hidroksiapatit, dan polimer PVA sebagai *filler* menghasilkan peningkatan sifat material. Hal ini merupakan kombinasi kekuatan tekan dari fase keramik anorganik serta ketangguhan dan fleksibilitas polimer (Szcześ et al., 2017). Belum adanya variasi konsentrasi PVA pada sintesis *nanofiber* hidroksiapatit pada penelitian terdahulu, maka akan digunakan variasi konsentrasi PVA sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lee (2014) pembuatan *nanofiber* hidroksiapatit yang menggunakan konsentrasi 10, 20, 30, 40 W/V % (Lee & Kim, 2014). Variasi ini bertujuan untuk menemukan konsentrasi PVA paling optimal, sesuai dengan penelitian oleh Abd El-Aziz (2017) yang menyatakan bahwa konsentrasi PVA akan mempengaruhi pembentukan *nanofiber*.

Pada penelitian ini akan dilakukan sintesis hidroksiapatit dari campuran *calcium nitrate tetrahydrate* dan asam fosfat serta menggunakan *filler* PVA dengan metode sol-gel dan *electrospinning*. Variabel bebas yang akan digunakan adalah konsentrasi PVA. Uji yang perlu dilakukan untuk mengetahui sifat mikroskopik seperti ukuran, struktur permukaan, komposisi, serta karakteristik dari *scaffold*. Uji karakteristik yang dilakukan diantaranya *Scanning Electron*

Microscope (SEM), uji *Fourier Transforms Infrared Spectroscopy* (FTIR), dan uji *X-ray Diffraction* (XRD). Sifat makroskopik yang akan diuji adalah waktu degradasi, tingkat proliferasi sel, dan kekuatan mekanik *scaffold* berturut-turut menggunakan uji degradasi, uji proliferasi, dan uji kuat tarik dan/atau kuat tekan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh dari konsentrasi PVA sebagai *filler* terhadap karakteristik *scaffold* HA-PVA yang dihasilkan dari metode sol-gel dan *electrospinning*?
2. Berapakah nilai konsentrasi yang paling optimum dari PVA sebagai *filler* terhadap *scaffold* HA-PVA?

1.3 Batasan Masalah

1. Hidroksiapatit (HA) yang digunakan dari campuran *Calcium nitrate tetrahydrate* ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) dan asam fosfat (H_3PO_4) sebagai matriks *scaffold* dan *polyvinyl alcohol* (PVA) sebagai *filler scaffold*.
2. Preparasi sampel HA-PVA menggunakan metode kimia dengan teknik sol-gel.
3. Pembentukan *nanoscaffold* dari HA-PVA menggunakan metode *electrospinning*.
4. Variabel bebas pada penelitian ini yaitu variabel konsentrasi yang dilakukan adalah pada konsentrasi PVA.
5. Variabel terikat pada penelitian ini adalah komposisi CaP, ukuran partikel, serta struktur yang diketahui dengan melakukan uji SEM, uji FTIR, uji XRD, uji degradasi, uji proliferasi, dan uji kuat mekanik.
6. *Bone scaffold* yang akan dihasilkan adalah *bone graft* dalam kasus penyembuhan pada *bone defect* pada tulang kortikal

1.4 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh *filler* PVA pada *scaffold* HA/PVA dengan metode sol-gel dan *electrospinning*.
2. Menganalisis variasi konsentrasi PVA yang paling sesuai dengan *scaffold* HA-PVA.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan memberikan informasi dalam ilmu biomaterial mengenai pengaruh variasi komposisi HA/PVA terhadap produk biomaterial *scaffold* sebagai kandidat penyembuhan pada kasus *bone defect*.

1.5.2 Manfaat Praktis

Penelitian *scaffold* hidroksi dengan menggunakan metode sol-gel dan *electrospinning* ini diharapkan dapat menjadi dasar pembuatan *nanoscaffold* sebagai kandidat penyembuhan pada kasus *bone defect*.