

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dalam kasus kedokteran gigi, kerusakan tulang alveolar dapat disebabkan oleh banyak hal seperti penyakit periodontal, trauma pasca pencabutan gigi, bedah tumor, post enukleasi kista, dan bahkan resorpsi fisiologis pasca ekstraksi gigi. Dalam bidang prostodonsia, volume tulang alveolar berperan penting terhadap proses perawatan prostodontik, terjadinya resorpsi tulang alveolar akan membatasi keberhasilan perawatan implan gigi dan mengganggu stabilitas, retensi, serta kenyamanan dalam pemakaian gigi tiruan (Samyukta, 2016). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu upaya rehabilitasi/preservasi volume tulang alveolar. Salah satu upaya ini adalah dengan penggunaan *bone graft* (Rahmitasari, 2016).

Bone graft adalah standar perawatan patah tulang, atau untuk menggangit dan meregenerasi tulang yang hilang, seperti yang ditunjukkan oleh sejumlah besar prosedur cangkok tulang yang dilakukan di seluruh dunia. Tingginya insiden ini dibuktikan dengan 2,2 juta *bone graft* yang digunakan dalam prosedur ortopedi setiap tahun di seluruh dunia (Polo-Corrales *et al.*, 2014). *Bone graft* terdiri dari tiga jenis, yaitu *autograft*, *allograft*, dan *xenograft*. *Autograft* dikenal sebagai *gold standard* dalam perawatan defek tulang, namun hal ini membutuhkan tindakan bedah tambahan sehingga waktu yang dibutuhkan menjadi lebih panjang, meningkatkan morbiditas, dan menimbulkan risiko infeksi. Begitu juga dengan *allograft* dan *xenograft* yang dapat menimbulkan risiko transmisi penyakit dari donor ke penerima donor dan penolakan respon imun (Hansson dan Halldin, 2012; Rahmitasari, 2016; Paz *et al.*, 2018).

Dalam keterbatasan ini, konsep rekayasa jaringan (*tissue engineering*) mulai banyak dikenalkan dan difokuskan pada perkembangan bioteknologi untuk membantu regenerasi tulang. Keuntungan teknik ini adalah tidak diperlukannya tindakan bedah tambahan, memiliki tingkat morbiditas rendah, dan mengurangi resiko transmisi penyakit. Rekayasa jaringan bertujuan untuk mengembalikan, mempertahankan, atau memperbaiki fungsi dari jaringan yang telah hilang atau rusak baik akibat dari kondisi fisiologis, patologis, mekanis, atau trauma dengan membantu proses regenerasi jaringan. Terdapat tiga komponen dasar rekayasa jaringan atau yang dikenal dengan trias rekayasa jaringan, antara lain adalah sel, *scaffold*, dan *growth factor*. Salah satu strategi yang paling sering digunakan dalam konsep rekayasa tulang terdiri dari pengembangan dan aplikasi dari *scaffold* 3D berpori yang memiliki komposisi serupa dengan tulang (Hansson dan Halldin, 2012; Castells-Sala *et al.*, 2015; Herda dan Puspitasari, 2016).

Scaffold merupakan suatu media atau kerangka tiga dimensi dengan struktur berpori yang berperan dalam menyediakan lingkungan mikro (bersifat sementara) untuk mendukung sel-sel baru dalam proses perlekatan (*adhesi*), proliferasi, dan diferensiasi sehingga terbentuk suatu jaringan baru yang diharapkan. Syarat ideal pembuatan *scaffold* antara lain adalah sifat osteokonduktif, osteoinduktif, osteogenik, *biodegradable*, mikrostruktur yang baik, dan sifat mekanik yang tepat serta memiliki kemampuan untuk merangsang perlekatan, proliferasi, dan diferensiasi sel dan mempertahankan fungsi jaringan. Beberapa tahun terakhir, pembuatan *scaffold* difokuskan pada biomaterial yang sesuai secara *physicochemical* untuk perlekatan, proliferasi, dan diferensiasi sel, dan pembentukan jaringan yang spesifik. Oleh karena itu, pemilihan biomaterial

scaffold adalah faktor penting yang dapat mempengaruhi keberhasilan suatu rekayasa jaringan karena tidak semua material dapat sesuai dengan sel (Herda dan Puspitasari, 2016; Rahmitasari, 2016; Proksch dan Galler, 2018).

Kitosan (*poly-D-glucosamine*) adalah turunan kitin, yang diperoleh dengan deasetilasi kitin, diekstraksi dari sumber alami, seperti cangkang krustasea, exoskeleton serangga, dan jamur. Kitosan adalah bahan yang cukup menjanjikan dalam pembuatan *scaffold*, terutama tulang, karena memiliki sifat antibakteri, toksisitas rendah, biodegradabilitas, biokompatibilitas dengan jaringan manusia, dan kemampuan untuk memfasilitasi proses regeneratif dalam penyembuhan luka. Selain itu, kitosan juga memiliki permukaan hidrofilik yang mendukung perlekatan dan proliferasi sel (Levengood dan Zhang, 2014). Keuntungan lain dari *scaffold* kitosan dalam rekayasa jaringan tulang antara lain adalah pembentukan *scaffold* dengan porositas yang tinggi dengan tiap pori-pori yang saling berkaitan, osteokonduktivitas, dan kemampuan untuk meningkatkan mineralisasi matriks tulang baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Escobar-sierra *et al.*, 2015). Namun, kitosan memiliki kekuatan mekanik yang buruk sehingga perlu dikombinasi dengan biomaterial lainnya untuk membentuk *scaffold* yang baik (Chocolata, Kulda, dan Babuska, 2019).

Biomaterial lainnya yang juga berperan penting dalam rekayasa jaringan tulang adalah kolagen. Kolagen dapat ditemukan pada tulang rawan, tulang, diskus invertebrata, pembuluh darah, tendon, ligamen, kulit, dan komponen dasar dari matriks ekstraseluler. Kolagen terdiri dari *peptide* RGD (arginin-glisin-aspartat) dan non-RGD yang dapat berikatan pada permukaan sel terkait integrin, maka dari itu, kolagen dapat memfasilitasi migrasi, perlekatan, proliferasi, dan diferensiasi

dari sel. Kolagen juga memiliki sifat biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang baik, serta antigenisitas rendah. Namun, kolagen memiliki beberapa kerugian yaitu cepatnya laju degradasi dan kekuatan mekanik yang buruk. Hal ini dapat diatasi melalui kombinasi dengan biomaterial lainnya untuk membentuk *scaffold* dengan sifat yang lebih optimal (Winias et al., 2017; Chocolata, Kulda, dan Babuska, 2019).

Gelatin merupakan polimer alami yang terdenaturasi, turunan dari kolagen. Gelatin terdiri dari asam amino (hidroksiprolin, prolin, atau urutan RGD- asam arginin-glisin-aspartat) yang secara normal biasanya ditemukan pada matriks ekstraseluler (ECM). Beberapa keunggulan protein ini adalah secara komersial tersedia dengan biayanya yang relatif rendah, antigenisitas rendah, tidak menghasilkan produk sampingan berbahaya setelah degradasi enzimatik, larut dalam larutan, mengandung asam arginin-glisin-aspartat yang mendukung perlekatan sel dan dapat diekstraksi dari beberapa sumber kolagen (ikan, *cattlebone*, kulit babi) (Dan, Liu, Liu, Y. Zhang, et al., 2016; Jalise Zare et al., 2018; Moreira et al., 2019). Gelatin dalam rekayasa jaringan digunakan karena sifat biokompatibilitas dan biodegradabilitasnya. Gelatin diperkirakan sebagai biomaterial yang sesuai untuk menyerupai ECM karena gugus fungsionalnya dan kemungkinan untuk membentuk *scaffold* 3D dengan struktur berpori. Namun, polimer ini memiliki stabilitas yang rendah pada kondisi fisiologis, oleh karena itu banyak dilakukan penelitian dengan penambahan substansi lainnya (Azizian et al., 2018).

Hidroksiapatit (HA), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, merupakan komponen inorganik utama dari tulang. Oleh karena itu, hidroksiapatit sering digunakan sebagai bahan untuk

regenerasi tulang, karena HA memiliki sifat non-toksik, non-imunogenik, non-inflamatori, biokompatibilitas, osteokonduksi dan bioavailabilitas yang sangat baik terhadap jaringan dan sel-sel tulang, dikarenakan kemiripannya dengan jaringan keras tulang (Rujitanapanich *et al.*, 2014; Henggu *et al.*, 2019). HA dapat disintesis dari bahan alami yang mengandung kalsium tinggi seperti cangkang kepiting, cangkang kerang, tulang sapi, dan tulang ikan (Wardiana Aspita *et al.*, 2019). Oleh karena sifat-sifat tersebut, HA memiliki kemampuan sangat baik dalam pembentukan ikatan terhadap jaringan inang dibandingkan pengganti tulang lainnya. Namun, HA memiliki laju degradasi yang sangat lambat dan rapuh. Oleh karena itu, banyak usaha untuk memodifikasi HA dengan polimer, seperti kolagen, gelatin, kitosan, kitin, dan asam polilaktat (PLA), yang digunakan dengan tujuan memperbaiki tulang (Escobar-sierra *et al.*, 2015).

Scaffold dengan biomaterial tunggal dianggap kurang mampu memenuhi semua kriteria yang dibutuhkan untuk mencapai keberhasilan dalam regenerasi jaringan (Rahmitasari, 2016). Oleh karena itu, telah banyak usaha dalam membentuk suatu *scaffold* komposit, yaitu kombinasi dari berbagai bahan dengan sifatnya masing-masing dengan tujuan untuk meminimalisir kelemahan yang ada dan memaksimalkan sifat mekanis dan biologis dari *scaffold* (Josef *et al.*, 2019; Roi *et al.*, 2019). Berdasarkan fakta-fakta tersebut di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan *review* mengenai pemakaian biomaterial kitosan, kolagen, gelatin, dan hidroksiapatit sebagai bahan penyusun *scaffold* dalam bidang rekayasa jaringan tulang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah kombinasi biomaterial antara kitosan, kolagen, gelatin, dan hidroksiapatit sebagai *scaffold* dapat meningkatkan potensi keberhasilan rekayasa jaringan tulang?

1.3 Tujuan

Mengetahui peran biomaterial kitosan, kolagen, gelatin, dan hidroksiapatit dalam meningkatkan kekuatan mekanik dan aktivitas sel (perlekatan, diferensiasi, dan proliferasi) dalam tujuan rekayasa jaringan tulang

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Review ini diharapkan dapat menjadi suatu informasi atau acuan referensi ilmiah mengenai penggunaan kitosan, kolagen, gelatin, dan hidroksiapatit sebagai *scaffold* dalam tujuan rekayasa jaringan tulang.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis sebagai sumbangan pemikiran penulis terhadap Bidang Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, khususnya bidang prostodonsia.