

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Olahraga merupakan aktivitas fisik yang memerlukan energi dan juga gerakan. Seorang atlet sangat rentan mengalami cedera karena aktivitas fisik berlebih. Bagian tubuh yang sering mengalami cedera atau kerusakan adalah lutut, terutama *Anterior Cruciatum Ligament* (ACL). Statistik medis mengenai cedera lutut sekitar 48/1000 pasien per tahun, 9% diantaranya mengenai cedera ligament, dan sering dijumpai pada kasus *Anterior Cruciatum Ligament* (ACL) (van Grinsven *et al.*, 2010).

Anterior Cruciatum Ligament (ACL) adalah jaringan ikat yang berukuran 38 mm yang dibentuk oleh banyak serat kolagen (Micheo *et al.*, 2010), serta ACL merupakan jaringan ligamen intra-artikular utama lutut yang menghubungkan tulang tibia (tungkai bawah) dengan tulang femur (paha). ACL berfungsi untuk menstabilisasi sendi lutut serta mempunyai peran penting untuk peregangan, menciptakan pertahanan pada sendi, kinematika normal dan stabilitas. ACL yang mengalami cedera atau kerobekan dapat menyebabkan ketidakstabilan pada lutut, kerobekan pada *meniscus* (tulang rawan), dan osteoarthritis (Ouyang *et al.*, 2002).

Penanganan yang kurang baik terhadap cedera ligament mempengaruhi seorang atlet dalam karier olahraganya. ACL merupakan ligamen yang vaskularitas yang buruk sehingga potensi penyembuhannya sangat rendah (Gurlek *et al.*, 2016). Hal ini menyebabkan cedera ACL tidak bisa sembuh secara alami, sehingga pendekatan atau alternatif saat ini untuk mengobati cedera ACL yaitu menggunakan tindakan operasi (Gurlek *et al.*, 2016).

Material pengganti ACL harus memiliki sifat biomekanik yang sama seperti jaringan ACL normal agar berhasil mengembalikan fungsinya pada lutut seperti sebelumnya. Tindakan operasi yang saat ini menjadi standar penanganan cedera ACL adalah operasi *Anterior Cruciatum Ligament Reconstruction* (ACLR). Operasi ACLR belum maksimal dan masih mempunyai beberapa kelemahan karena material yang sering digunakan sebagai pengganti ligamen menggunakan

Autograft (tubuh sendiri) dan *Allograft* (material yang berasal dari tubuh pendonor) (Freeman *et al.*, 2007). Bagian tubuh yang sering digunakan dalam penggantian yaitu ligamen *patella* dan *harmstring*. Keduanya masih merupakan standar emas dalam penanganan ACLR dengan estimasi kesuksesan operasi di atas 90%.

Penggantian ligament menggunakan *autograft* dan *allograft* masih memiliki kelemahan. Penggunaan *autograft* bersifat invasif dan dapat menimbulkan kecacatan karena masih harus mengambil bagian tubuh yang lain untuk mendapatkan pengganti ligamen yang rusak. Prosedur ini sering menyebabkan komplikasi dalam penyembuhan luka, menyebabkan nyeri di daerah pengambilan ligamen, otot *quadriceps* melemah, serta rentang gerak menjadi terbatas (Cheng *et al.*, 2015). Sedangkan kelemahan penggunaan *allograft* adalah adanya penurunan stabilitas normal (sifat tarikan) ligamen dari *allograft* dalam penyimpanan, risiko reaksi inflamasi serta transmisi penularan penyakit dan ketersediaan donor yang terbatas (Clark *et al.*, 2009). Namun, penggunaan *allograft* dalam *Anterior Cruciatum Ligament Reconstruction* (ACLR) mempunyai waktu pemulihan pasca operasi yang lebih lama dan mempunyai tingkat kegagalan yang lebih tinggi dibandingkan *autograft* (Cheng *et al.*, 2015).

Menurut, Rathbone *et al* (2012) menyebutkan bahwa kuesioner beberapa dokter bedah orthopedik di Inggris, mengembangkan jaringan dalam melakukan ACLR. Hasil dalam kuesioner tersebut dokter bedah lebih memilih penggunaan teknik rekayasa jaringan dalam meregenasi ACL dibandingkan operasi standar. Cangkok ligamen sintesis meminimalkan morbiditas, risiko penularan penyakit, dan tidak menimbulkan resiko kerusakan jaringan. Penggunaan ligamen sintesis dalam hasil survey dijelaskan oleh dokter bedah memiliki waktu operasi yang lebih cepat dibandingkan dengan operasi menggunakan *autograft*. Jika biasanya waktu operasi standar untuk ACLR menghabiskan waktu 60-90 menit, penggunaan ligamen sintesis ini dapat mempersingkat waktu sampai 20 menit (Rathbone *et al.*, 2012).

Rekayasa jaringan adalah pendekatan biomedis yang bertujuan untuk regenerasi, rekontruksi atau memperbaiki jaringan yang rusak serta mendukung sel dengan bantuan material. Dalam rekayasa jaringan, *scaffold* bertindak sebagai *template* untuk pertumbuhan sel dengan membentuk jaringan atau organ

fungsional. Diasumsikan bahwa sel tidak dapat membentuk jaringan atau organ. Sel membutuhkan *template* struktur atau *scaffold* yang telah dibentuk sebelumnya untuk membentuk jaringan atau organ. Sel yang menempel pada *scaffold* memungkinkan sel berkembang biak. *Scaffold* menyediakan lingkungan yang sesuai untuk pertumbuhan dan proliferasi sel. (Bibhukalyan, 2013).

Scaffold harus dapat memberikan sifat yang cocok untuk implantasi cangkok seperti kekuatan mekanik yang tinggi dan saluran yang berhubungan. Idealnya *scaffold* harus memberikan dukungan untuk interaksi sel, proliferasi sel dan diferensiasi sel. *Scaffold* harus memberikan kekuatan untuk jaringan dan selama periode awal pasca implantasi, menyediakan aplikasi serbaguna untuk modifikasi yang berbeda, biokompatibel, serta biodegradasi. *Scaffold* harus dibandingkan dengan jaringan asli. Berbagai bahan biokompatibel telah digunakan untuk implantasi, seperti polimer, keramik, dan logam (Bibhukalyan, 2013).

Biomaterial polimer memberikan fleksibilitas untuk *Scaffold* yang menguntungkan di beberapa jaringan. Penelitian yang dilakukan oleh Roberto, (2016) satu lapisan telah tersusun oleh *Poly Lactic Acid* (PLA) sedangkan lapisan lainnya terbuat dari *Polycaprolactone* (PCL). Sifat-sifat kemo-fisik yang berbeda dari dua biopolimer dikombinasikan dengan arsitektur pori diijinkan untuk merealisasikan *Scaffold* bertingkat fungsional yang dirancang untuk berpotensi digunakan sebagai regenerasi jaringan. Biomaterial yang cocok untuk rekonstruksi ACL harus memiliki ikatan seperti biokompatibilitas tinggi, biomekanik yang sesuai dan daya tahan (Hoyer, *et al.*, 2014). Secara klinis sebagai biokompatibel juga harus biodegradabel dan memiliki fleksibilitas yang sesuai kebutuhan, karena dalam rekonstruksi ACL mempertimbangkan degradasinya seiring dengan jalan regenerasi dari jaringan asli. Beberapa polimer yang memiliki sifat ini antara lain *Poly lactic Acid* (PLA), *Poly-L-Lactic Acid* (PLLA) dan *Poly-D-Lactic Acid* (PDLA). Polimer yang bersifat biodegradabel telah difokuskan untuk memenuhi persyaratan untuk aplikasi biomedis dibandingkan dengan material nondegradabel. Oleh karena itu, hal ini harus melihat biokompatibilitas, dan potensi toksis saat proses degradasi (Joeng *et al.*, 2018).

Poly Lactic Acid (PLA) mempunyai waktu degradasi yang lebih lama yaitu 10 bulan - 4 tahun (Ge *et al.*, 2006). *Poly Lactid Acid* (PLA) tidak menyebabkan *foreign body reaction* (reaksi terhadap benda asing) yang permanen tidak seperti jenis polimer yang lain (Freeman *et al.*, 2007). Meskipun PLA menunjukkan keseimbangan yang sangat baik dalam sifat deformasi rendah, kerapuhannya, ketahanan termal yang rendah, dan sifat penghalang gas terbatas membatasi penggunaan yang tersebar luas. (Joeng *et al.*, 2018). PLA memiliki 2 macam bentuk, *poly(L-lactic acid)* (PLLA) dan *poly(D-lactic acid)* (PDLA). Dalam bidang medis, bentuk PLLA merupakan bentuk yang lebih sering digunakan dibandingkan dengan PDLA.. Dalam penelitian tentang ACLR, kolagen dan PLLA merupakan material yang paling sering digunakan. Akan tetapi berdasarkan uji kekuatan mekanik, nilai *Ultimate Tensile Strength* (UTS) dari kedua material tersebut tidak dapat mencapai 20% dari nilai UTS ACL asli manusia (Ge *et al.*, 2006).

Polycaprolactone (PCL) termasuk polimer sintetik yang bersifat biodegradabel. PCL memiliki struktur linear, bersifat hidrofobik, dan dapat terdegradasi secara lambat oleh mikroba (Lu *et al.*, 2009). Sifat hidrofobik PCL menghindari perlekatan sel. Bahan tersebut dapat dimodifikasi untuk memungkinkan adhesi sel dan proliferasi. (Bibhukalyan, 2013). PCL merupakan jenis polimer lain yang dapat digunakan sebagai alternatif untuk rekonstruksi ACL. (Joeng *et al.*, 2018). Struktur PCL yaitu semikristalin dan memiliki titik lebur (55-60⁰ C). Polimer ini juga memiliki waktu degradasi yang lebih lama dibandingkan PLA dan memiliki permeabilitas tinggi serta memiliki sifat non toksik (Buschmann *et al.*, 2017). Dibutuhkan waktu 2 tahun untuk PCL terdegradasi sepenuhnya (Darling & Athanasiou, 2004). *Scaffolds* yang terbuat dari PCL memiliki ketahanan yang lama dalam rekayasa jaringan lunak serta dapat menstimulasi pertumbuhan jaringan di sekitarnya PCL sendiri telah banyak digunakan dalam upaya memperbaiki atau meregenerasi jaringan ikat (Gurlek *et al.*, 2016). PCL memiliki kekuatan tarik yang rendah (sekitar 2 MPa) tetapi memiliki perpanjangan putus yang sangat tinggi (<70%) (Nair *et al.*, 2007). Hal ini disebabkan karena PCL mempunyai waktu degradasi yang lambat dan memiliki kemampuan untuk membentuk campuran dengan polimer lain (Ge *et al.*, 2006). Dengan demikian,

campuran polimer merupakan satu metode untuk modifikasi polimer biodegradabel dengan meningkatkan ketahanan termal dan kekuatan mekanik, yang mengarah ke sifat seimbang (Joeng *et al.*, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Laurent *et al.* (2012), PLA-PCL ini dipilih sebagai bahan biomaterial yang cocok untuk rekonstruksi ACL karena sifat biokompatibilitas yang sangat baik, degradasi yang lambat, dapat mengkompensasi sifat PLLA murni yang sedikit rapuh dan kekakuan yang rendah dari PCL murni, serta dapat diolah menjadi serat dan memiliki fleksibilitas yang sesuai dalam proses *braiding*. Dalam penelitian ini, terdapat 3 macam variasi komposisi yang digunakan material PLA-PCL, yakni 97:3, 85:15, dan 70:30. Hasil dari variasi, 97:3 paling rapuh *fibernya* dari variasi komposisi 85:15 dan 70:30. Variasi komposisi 97:3 tidak bisa beradaptasi dalam perbaikan ACL karena kerapuhannya. Variasi komposisi 85:15 merupakan komposisi yang paling baik diantara ketiga komposisi tersebut karena mempunyai modulus elastik 45%. Sedangkan komposisi 70:30 memiliki peluang terjadi deformasi plastis (tidak dapat kembali ke bentuk semula) yang tinggi sehingga tidak cocok digunakan untuk ACLR. Penelitian Laurent *et al.* (2012) ini hanya menggunakan teknik jaringan computer (*Computer-Aided Tissue Engineering*).

Penelitian yang dilakukan oleh Joeng *et al.*, 2018, dengan menggunakan kopolimer *Poly-Lactic Acid* dan *Poly-Caprolactone* (PLA-PCL) yang memiliki ikatan kovalen antara gugus *lactic acid* dan *caprolactone* selama proses pencampuran membantu meningkatkan keuletan (*ductility*), dan kekuatan impak (*impact strength*) dengan menyebabkan *crosslinking* antar PLA dan PCL. Variasi PLA-PCL diambil berdasarkan komposisi terbaik menurut Laurent *et al.* (2012).

Mengenai anatomi ACL yaitu terdiri dari pita-pita serat kolagen yang padat sehingga kopolimer bisa dijadikan salah satu pendekatan dengan diproses menggunakan teknik *Electrospinning* yang merupakan salah satu cara untuk pembentukan serat (*nanofiber*). *Electrospinning* bisa menghasilkan serat yang lalu bias disesuaikan kebutuhannya. Kemudian, elektrospon hasil *Electrospinning* akan diproses dengan metode *braiding*. Teknik ini dapat memodulasi bentuk, ukuran pori, kekakuan, dan elastisitas *scaffold* sesuai dengan yang diinginkan berdasarkan

sudut *braiding*-nya. Ukuran pori menjadi salah satu hal yang diperhatikan karena akan mempengaruhi proses transfer nutrisi, pembuangan zat-zat yang tidak digunakan lagi dari dalam *scaffold*, serta proliferasi sel dan pertumbuhan jaringan (Mardina, Z, *et al.*, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Ferisyah Teknik Biomedis 2015, menggunakan metode *braiding* dalam penelitiannya dengan membedakan jumlah kepangan setiap sampel. Penelitian tersebut dilakukan dengan 6 kepangan dengan komposisi bahan PLA-PCL 85:15 dengan sudut 80° sampel mendekati ligament ACL aslinya dengan nilai UTS 33,50 MPa dan Modulus Ekastisnya 45,68 MPa, Berdasarkan jurnal penelitian terdapat prospek masa depan *scaffold nanofiber* untuk cedera ACL dengan metode *elektrospinning* menggunakan komposisi PLA-PCL 80:20. Kemudian dengan menggunakan metode *braiding* 6 kepangan dan sudut 80° untuk mendekati ACL aslinya Penelitian tentang jumlah kepangan (benang) yang dilakukan Freeman 2007 untuk *scaffold*. Diketahui bahwa jumlah kepangan yang memberikan kekuatan mekanik maksimal sekitar 2-4 kepangan. ACL sintesis dengan 2 kepangan, 4 kepangan dan 6 kepangan berturut-turut memiliki nilai UTS 71 ± 7 MPa, 82 ± 2 MPa, 44 ± 4 MPa (Mardina, Z, *et al.* 2013).

Berdasarkan uraian di atas peneliti telah berhasil mengemukakan hasil penelitiannya berkaitan dengan nanofibers dan *scaffold* melalui perpaduan jenis material yang ideal digunakan sebagai rekayasa jaringan ACL. Metode *electrospining* dinilai cukup efektif dalam pembentukan *nanofiber* dengan memanfaatkan medan listrik statis bertegangan tinggi. Namun, sebagian peneliti masih belum mampu menghasilkan nanofiber dengan sifat mekanik yang optimal sesuai dengan karakteristik ACL. Terlebih ACL berfungsi untuk menstabilisasi sendi lutut serta mempunyai peran penting untuk peregangan, menciptakan pertahanan pada sendi, kinematika normal dan stabilitas. Diperlukan nilai UTS ACL sesuai ACL asli manusia yaitu $37,8 \pm 9,3$ MPa. Oleh sebab itu, *artikel review* ini akan mengulas efek variasi komposisi PLA-PCL dan/atau perpaduan material lainnya berdasarkan karakteristik uji seperti diantaranya adalah uji morfologi permukaan menggunakan SEM, uji gugus fungsi dengan FTIR, uji kuat tarik, uji degradasi dan uji sitotoksitas (MTT assay). Ulasan mengenai uji morfologi

permukaan menggunakan SEM digunakan untuk mengamati visual sampel melalui perubahan yang terjadi pada permukaan hingga struktur membran. Uji FTIR untuk mengetahui gugus fungsi apa saja yang terdapat pada suatu bahan dengan menggunakan prinsip spektroskopi. Uji kuat tarik untuk mengetahui kekuatan mekanik bahan dan sejauh mana bahan akan mengalami deformasi sebelum pada akhirnya mengalami fraktur, uji degradasi untuk mengetahui tingkat degradasi nanofiber serta uji sitotoksisitas (MTT assay) digunakan untuk mengetahui tingkat toksisitas bahan dengan mengukur viabilitas sel.

1.2. Rumusan Masalah

Dari ulasan latar belakang tersebut, maka dapat ditarik perumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik gugus fungsi, morfologi, sitotoksisitas, degradasi dan kuat tarik nanofiber PLA-PCL dan/atau perpaduan material lainnya sebagai rekayasa jaringan ACL berdasarkan hasil studi literature berupa review jurnal?
2. Berapa konsentrasi PLA-PCL dan/atau perpaduan material lainnya yang memberikan nilai optimal untuk rekayasa jaringan *scaffold* ACL berdasarkan hasil studi literature berupa review jurnal?

1.3. Batasan Masalah

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka masalah dari atrtikel *review* ini antara lain.

1. PLA-PCL sebagai material penyusun utama *scaffold* dan/atau perpaduan jenis material lainnya sebagai material pendukung
2. *Electrospinning* digunakan sebagai metode pembentukan nanofiber.
3. Karakterisasi yang diulas meliputi uji gugus fungsi dengan FTIR, uji morfologi permukaan dengan SEM, uji sitotoksisitas (MTT *assay*), uji degradasi dan uji kuat tarik (*tensile strength*).

1.4. Tujuan Artikel *review*

1. Memperoleh data melalui beberapa jurnal terindeks scopus yang telah diterbitkan oleh peneliti mengenai pengaruh variasi material PLA-PCL dan/atau jenis material lainnya sebagai rekayasa jaringan ACL ditinjau dari uji FTIR, uji SEM, uji sitotoksisitas, uji degradasi dan uji kuat tarik berdasarkan hasil studi literature berupa *review* jurnal
2. Mendapatkan konsentrasi PLA-PCL yang memberikan nilai optimal pada *nanofiber* PLA-PCL dan/atau perpaduan material lainnya yang sesuai untuk rekayasa jaringan pada *scaffold* berdasarkan hasil studi *literature* berupa *review* jurnal.

1.5. Manfaat Artikel review

1. Manfaat Teoritik

Menghasilkan acuan teori mengenai proses sintesis dan karakterisasi *nanofiber* PLA-PCL dan/atau perpaduan material lainnya sebagai sebagai rekayasa jaringan *scaffold*. Kemudian pada manfaat praktis, diharapkan dapat menyajikan ulasan mengenai *scaffold nanofiber* sebagai kandidat biomaterial variasi komposisi PLA-PCL dalam aplikasi rekayasa jaringan yang telah memenuhi standar aplikasi medis.