

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Defek mandibula adalah hilangnya segmen tulang-tulang rahang bawah dengan celah 2 cm atau lebih, yang dapat menyebabkan cacat dengan atau tanpa kontinuitas. *Critical defect* tersebut tidak akan dapat sembuh sendiri, karena regenerasi tulang dalam masa hidup tidak lebih dari 10%. Defek mandibula dapat timbul dari perawatan terhadap tumor jinak, tumor ganas, trauma, infeksi, kelainan kongenital maupun akibat gangguan proses regenerasi seperti osteoporosis, nekrosis dan *atrophic non-unions*. Defek pada mandibula dapat menimbulkan deformitas, gangguan fungsi maupun estetika wajah yang menyebabkan menurunnya kualitas hidup seseorang. Hingga saat ini defek mandibula masih menjadi tantangan bagi ahli bedah mulut dan maksilofasial. (Nelms dan Palmer, 2019; Kheirallah dan Almeshaly, 2016)

Standar perawatan defek mandibula adalah bedah rekonstruksi dengan menggunakan cangkok tulang (*bone graft*), diantaranya menggunakan *autografts*, *allograft*, dan *bone substitutes* (Amirazad *et al.*, 2022). Hingga saat ini *Autograft* merupakan *gold standart* karena memiliki sifat osteogenik, osteoinduktif, dan osteokonduktif serta tidak menimbulkan respon imun (Nelms dan Palmer, 2019). Penggunaan *autograft* memiliki kekurangan yaitu terbatasnya ketersediaan jaringan autologous untuk rekonstruksi defek luas, morbiditas tinggi, serta membutuhkan waktu operasi yang panjang (Pilipchuk *et al.*, 2015). Allograf sebagai alternatif pengganti autograft tidak memiliki sifat osteogenik dan

osteointegrasi dengan *host*, sehingga tidak baik dipergunakan sebagai bahan graft pengganti jenis autograft. Selain itu allograf juga memiliki resiko penularan penyakit dan menimbulkan respon imun. Penggunaan *bone graft substitutes* yang tidak memiliki sifat osteogenik dan osteoinduktif, dapat menyebabkan pembentukan jaringan fibrosa yang mengganggu penyembuhan tulang serta menyebabkan resorpsi (Nelms dan Palmer, 2019; Kheirallah dan Almeshaly, 2016).

Adanya keterbatasan dari autogenous *bone graft* membuat perkembangan pengobatan regeneratif modern dibangun diatas desain rekayasa jaringan agar sel dan jaringan dapat menuju proses penyembuhan. (Kheirallah dan Almeshaly, 2016) Rekayasa jaringan memiliki tiga elemen kunci yang disebut dengan trias rekayasa jaringan yaitu sel, *growth factor* dan *scaffold*. Sel sebagai *building block* merupakan komponen yang bersifat osteogenik, terdapat *growth factor* seperti *Bone Morphogenetic Protein* (BMP), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor β* (TGF- β) sebagai signal biokimia yang bersifat osteoinduktif sedangkan *scaffold* adalah biomaterial berbentuk kerangka tiga dimensi yang bersifat osteokonduktif (Titsinides *et al.*, 2018; Haugen *et al.*, 2019; O'Brien, 2011).

Pada rekayasa jaringan tulang, *scaffold* memiliki peran penting dalam menyediakan lingkungan menyerupai lingkungan alami yang memberikan signal kepada sel dalam melakukan adeshi, proliferasi dan diferensiasi sehingga regenerasi tulang dapat terjadi secara natural. Saat ini terdapat berbagai biomaterial yang digunakan sebagai *scaffold* baik sintetik, anorganik maupun organik (Kheirallah dan Almeshaly, 2016). *Scaffold* yang berasal dari *bovine* atau

sapi telah banyak diteliti karena memiliki kemiripan struktur fisik dan kimiadengan tulang manusia. *Bovine scaffold* tidak menyebabkan *donor site morbidity* dan nyeri pada *host* serta memiliki sifat osteokonduktif yang baik. Sebagai bahan *scaffold*, tulang sapi mudah diperoleh, tersedia dengan jumlah yang banyak dan memiliki harga yang terjangkau. *Bovine Bone Scaffold* yang umum dan telah banyak diteliti adalah DBBM (*Deproteinized Bovine Bone Material*), dimanadiketahui memiliki kekurangan sulit mengalami degradasi. *Bovine scaffold* selanjutnya diproses dengan metode liofilisasi (*Freeze-drying*) dengan produk*scaffold* FDBB (*freeze-dried bovine bone xenograft*). *Scaffold* FDBB memiliki karakteristik dapat mempertahankan komponen inorganik dan organik sehingga memiliki sifat osteokonduksi yang baik dengan sedikit sifat osteoinduksi. Kelebihan FDBB dapat diserap tubuh secara sempurna sehingga dapat mendukung terjadinya regenerasi tulang (Bracey *et al.*, 2018).

Penelitian mengenai *scaffold* FDBB yang telah dilakukan sebelumnya, baru pada tahap penelitian binatang coba dan dilaporkan menimbulkan suatareaksi inflamasi lokal. Dengan adanya teknik deselularisasi diharapkan komponen seluler yang dapat menimbulkan respon imun dan inflamasi terhadap *scaffold* biologis dapat dihilangkan. Penelitian sebelumnya pada *scaffold bovine* yang diproses secara deselularisasi didapatkan mengandung komponen matriks ekstraseluler, yang dibuktikan dengan didapatkannya komponen kolagen tipe II didalamnya serta memiliki porositas yang saling berhubungan dalam jumlah besar sehingga memungkinkan infiltrasi dan penempelan sel. (Utomo dan Sari, 2018).

Dalam rekayasa jaringan tulang, peran penting *scaffold* sangat dipengaruhi oleh karakteristik *Scaffold*. tidak hanya mempengaruhi sifat mekanik namun juga

mempengaruhi kemampuan suatu sel untuk proliferasi pada *scaffold*, kemampuan difusi nutrisi dan produk metabolik yang pada akhirnya mempengaruhi revaskularisasi serta regenerasi tulang (Dias, 2012). Karakteristik *scaffold* dalam skala mikro dengan variabel bentuk pori, ukuran pori, distribusi pori, *surface area*, porositas dan interkoneksi telah banyak dilakukan penelitian. Penelitian tersebut belakangan ini dipertanyakan reabilitasnya karena menimbulkan kebingungan saat dihubungkan dengan fenomena transport dalam *scaffold* pada rekayasa jaringan (Pennella *et al.*, 2013). Untuk menanggulangi hal tersebut dan melihat dalam perspektif skala makro, maka disarankan untuk melakukan pengukuran pada porositas *scaffold* sebagai parameter independen untuk karakteristik suatu *scaffold* (Dias *et al.*, 2012; Pennella *et al.*, 2013).

Permeabilitas adalah parameter yang mengukur secara kuantitatif kemampuan media berpori mengalirkan cairan dan tergantung pada kombinasi porositas, ukuran pori, distribusi pori dan tortuositas. Pada rekayasa jaringan tulang diperlukan ukuran pori minimal 100 μ m untuk pertumbuhan tulang, dimana pada ukuran pori yang lebih besar berkisar antara 250-500 μ m terjadi proliferasi dan pembentukan matrik ekstraseluler yang lebih baik (Lanza *et al.*, 2021). Hingga saat ini tidak ada produk rekayasa jaringan dengan prevaskularisasi untuk suplai nutrisi, sehingga transport pada *scaffold* terbatas pada difusi pasif. Jaringan avascular memiliki keterbatasan dalam difusi dan transport nutrisi, sehingga peningkatan porositas dan permeabilitas membantu meningkatkan kemampuan difusi nutrisi untuk sel serta pembuangan produk metabolik. Peningkatan difusi memungkinkan penetrasi nutrisi yang lebih jauh sehingga memicu migrasi sel

lebih jauh dari perifer sedangkan tortuosity (*interconnected pore*) akan menambah kemampuan migrasi sel (Sell *et al.*, 2008).

Pada penelitian uji permeabilitas sebelumnya, yaitu uji permeabilitas terhadap tulang manusia, digunakan beberapa macam media cairan yaitu akuades (Syahrom *et al.*, 2015; Lipowiecki *et al.*, 2014) dan minyak (Grimm dan Williams., 1997; Kohles *et al.*, 2001) dimana memiliki viskositas yang berbeda. Viskositas berpengaruh terhadap permeabilitas. Viskositas yang tinggi dapat menghasilkan permeabilitas yang lebih tinggi. Pada penelitian ini digunakan 2 media cairan dengan viskositas yang berbeda yaitu akuades dan gliserol 30%. Gliserol 30% dapat mempengaruhi viskositas media cairan sehingga dapat berpengaruh terhadap tegangan permukaan. Hasil ini juga dapat digunakan untuk menggambarkan bagaimana variasi viskositas darah pada pasien nantinya berpengaruh terhadap permeabilitas *scaffold*. Pada penelitian permeabilitas *scaffold* yang dilakukan oleh Lipowiecki, digunakan cairan air-glicerol 30% sebagai simulasi viskositas dari cairan darah. (Lipowiecki *et al.*, 2014)

Pada penelitian sebelumnya, porositas pada *decellularized cartilage bovine scaffold* mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan *fresh bovine cartilage* (Utomo dan Sari, 2018). *Scaffold* dikatakan ideal apabila berada sesuai rentang nilai permeabilitas tulang kanselus manusia yaitu pada rentang 1.2×10^{-10} sampai dengan 539×10^{-10} dimana pada penelitian tersebut menggunakan media cairan berupa akuades. (Syahrom *et al.*, 2014; Shi *et al.*, 2021) Oleh karena itu, perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk meninjau permeabilitas dari *scaffold freeze dried bovine bone* (FDBB) dari tulang kanselus yang diproses deselularisasi (dc-FDBB) dengan kontrol positif dari *scaffold*

DBBM apakah sesuai dengan rentang nilai permeabilitas tulang kancellus pada manusia, sebagai rekayasa jaringan untuk regenerasi tulang pada defek mandibula.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah tingkat permeabilitas dc-FDBB memenuhi syarat sebagai *scaffold* rekayasa jaringan tulang.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah tingkat permeabilitas dc-FDBB memenuhi syarat sebagai *scaffold* rekayasa jaringan tulang

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui:

1. Bagaimana tingkat permeabilitas *scaffold* dc-FDBB, FDBB dan DBBM dalam media akuades dan gliserol 30%.
2. Apakah terdapat perbedaan tingkat permeabilitas antara *scaffold* dc-FDBB, FDBB dan DBBM pada media akuades.
3. Apakah terdapat perbedaan tingkat permeabilitas antara *scaffold* dc-FDBB, FDBB dan DBBM pada media gliserol 30%.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi di bidang keilmuan potensi dari *scaffold* dc-FDBB mengenai permeabilitas bahan tersebut sebagai rekayasa jaringan pada defek mandibula.

1.4.2 Manfaat Praktisi

1. Dapat digunakan sebagai salah satu rekayasa jaringan yang digunakan sebagai pilihan perawatan pada rekonstruksi defek mandibula.
2. Sebagai alternatif untuk regenerasi tulang pada defek mandibula.