

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Cedera pada dunia olahraga merupakan hal yang sangat umum. Menurut penelitian Louise Shaw menunjukkan bahwa kasus cedera *anterior cruciate ligament* mengalami peningkatan sebanyak 147.8% sekitar 2.74 per 100.000 orang pada periode 2005-2006, menjadi 6.79 per 100.000 orang pada periode 2014-2015 (Louis et al., 2017). Cedera *anterior cruciate ligament* (ACL) dapat terjadi dalam dunia olahraga maupun kehidupan sehari-hari. Olahraga seperti bola basket dan sepak bola menjadi cabang olahraga dengan banyaknya kasus cedera ACL terutama *grade-3 sprain* dimana keadaan ACL sudah tidak menyatu atau robek.

Salah satu penyebab terjadinya cedera *anterior cruciate ligament* (ACL) dalam olahraga adalah terjadinya perubahan arah dan gerak seseorang secara mendadak yang dapat mempengaruhi jaringan lunak seperti tendon, ligamen, otot, meniskus, pembuluh darah dan saraf begitu juga dengan jaringan keras seperti tulang, tulang rawan, serta sendi. Cedera ACL merupakan mayoritas dari semua cedera yang berhubungan dengan lutut dengan persentase sebesar 50% dari jumlah kasus cedera lutut (Gurlek et al., 2017).

Ruptur ACL merupakan suatu peristiwa dimana ligamen mengalami robekan baik secara parsial maupun total, kejadian ini sering dialami oleh individu yang sering berolahraga melalui sebuah mekanisme non-kontak dimana posisi kaki tidak menapak dengan sempurna sehingga kombinasi dari gerak adduksi pada panggul, fleksi, *valgus* lutut dan *twisting* pada tibia (Cole & Panariello, 2016). Studi di Inggris menyatakan bahwa ruptur ACL terjadi pada 3.2% untuk laki-laki dan 3.5% pada perempuan. Untuk kasus ruptur ACL biasanya akan diikuti oleh cedera lain seperti ruptur meniskus 50%, *medial collateral ligament injuries* 22% dan juga lesi *chondral* 16-46%. Beberapa gejala yang ditimbulkan oleh rupturnya ACL adalah nyeri, instabilitas, inflamasi pada lutut dan hemarthrosis (Bhar, 2005).

Anterior cruciate ligament (ACL) merupakan ligamen intra-artikular dimana berfungsi menghubungkan antara *tibia* (tungkai bawah) dengan tulang *femur* (paha). Struktur mikro ACL terdiri dari beberapa bagian yang disebut dengan *fascicles* yang dikelilingi oleh jaringan ikat yang dinamakan paratenon. Setiap *fascicles* terdiri dari 20 hingga 30 *sub-fasciculi* yang dikelilingi oleh epitenon, dan bagian *sub-fasciculi* memiliki jalur bergelombang yang terdiri dari kumpulan unit *sub-fascicular* yang dilapisi jaringan ikat dinamai endotenon. unit *sub-fascicular* terbuat dari kumpulan fibril kolagen yang terbagi menjadi 2 tipe (Duthon et al., 2005).

Fibril kolagen tipe 1 memiliki ukuran yang beragam dan menyumbang 50.3 % dari total serat kolagen yang ada, Tipe kolagen 1 ini disekresikan oleh fibroblas dan bertanggung jawab atas ketahanan terhadap tekanan tensil yang tinggi. Fibril kolagen tipe 2 merupakan fibril kolagen yang memiliki ukuran relatif beragam dari tipe 1 dengan persentase jumlah sebesar 43.7 %, Fibril ini disekresikan oleh *fibrochondroblast* yang berfungsi sebagai penjaga keteraturan struktur ligamen secara 3 dimensi. Selain fibril kolagen yang berkontribusi 94 % masih ada 6 % dari keseluruhan yang dimiliki oleh komponen kedua yaitu *extracellular matrix* (ECM) yang dibagi menjadi 4 komponen (Duthon et al., 2005).

Komponen pertama ECM adalah kolagen. Kolagen tipe 1 menjadi komponen utama dari beberapa tipe kolagen yang ada didalam ECM ACL. Kolagen tipe 1 ini berfungsi untuk memberikan kekuatan Tarik ACL. Kolagen tipe 2, 3, 4, 6 hadir dalam jumlah yang sangat kecil. Komponen yang kedua ECM adalah *glycosaminoglycans* (GAGs), ACL terdiri 60-80 % air dari berat basahnya yang berkaitan dengan sebagian jaringan ikat mengandung *proteoglycans* dan *glycosaminoglycans*. GAGs memiliki gugus hidroksil yang dapat menarik air dan bertanggung jawab atas sifat ACL yang bisa menyerap tekanan. Komponen ketiga ECM adalah *glycoconjugates* yang berperan dalam kemampuan penyembuhan dan perkembangan jaringan ACL. Komponen terakhir adalah elastin yang berfungsi untuk mengubah jarak ligamen dalam suatu gerakan (Duthon et al., 2005).

Salah satu cara untuk dapat mengobati cedera ACL ini adalah dengan melakukan operasi *Anterior Cruciate Ligament Reconstruction* (ACLR), tetapi

operasi ini memiliki beberapa kekurangan. Beberapa kekurangan ACLR adalah dikarenakan pengganti ligamen yang robek harus diambil dari tubuh pasien maupun donor yang cocok (Freeman et al., 2007). Menurut Rathbone et al. menunjukkan bahwa banyak praktisi bedah lebih memilih menggunakan implan ACL yang berbasis rekayasa jaringan, selama memenuhi kemampuan biomekanikanya. Keuntungan dalam menggunakan bahan sintetis adalah waktu pembedahan menjadi lebih singkat hingga 20 menit dikarenakan tidak adanya proses pengambilan jaringan *autogenous* (Rathbone et al., 2012).

Biomaterial yang digunakan sebagai bagian dalam rekonstruksi ACL haruslah memiliki sifat mekanik yang cukup dan juga bersifat biokompatibel. Selain hal itu salah satu aspek penting untuk implan ligamen berbasis polimer sintetis adalah sifat *biodegradable* yang mensyaratkan laju degradasi polimer harus sesuai dengan laju regenerasi jaringan ligamen yang asli (Hoyer et al., 2014). Terdapat beberapa polimer yang dapat memenuhi kriteria tersebut antara lain *polylactic acid* (PLA), *polyglycolic acid* (PGA) dan juga *polycaprolactone* (PCL). Polimer sintetis *biodegradable* harus memperhatikan beberapa hal mengenai sifat degradasinya, seperti pelarut polimer, stabilisator polimer dan potensi-potensi yang dapat menimbulkan toksisitas pada tubuh ketika polimer mengalami degradasi (Buschmann et al., 2017).

Polycaprolactone atau PCL merupakan biopolimer yang sudah sering digunakan dalam dunia medis dalam berbagai aplikasi. PCL lebih dipilih karena memiliki sifat biokompatibilitas yang baik, laju degradasi yang bagus, memiliki kekuatan mekanik yang cukup, dan memiliki elastisitas yang tinggi. PCL merupakan material semikristalin yang sering digunakan dalam aplikasi ortopedik dikarenakan memiliki sifat degradasinya sekitar 2 tahun, kekuatan mekanik yang relatif kuat dan residu penguraian polimer dapat diserap kembali oleh tubuh dan tidak berbahaya (Natalie et al., 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Natalie et al. (2015), dengan menggunakan PCL dengan berat molekul 80 kDa dan 500 kDa. Nanofiber PCL didapatkan dengan menggunakan kolektor drum dengan tegangan 20 kV dan 3450 rpm *flow rate* 2.5

ml/jam untuk PCL Mw = 80 kDa , sedangkan untuk PCL MW = 500 kDa digunakan tegangan 25 KV dan 1725 rpm *flow rate* 0,7 ml/jam.

Data yang didapatkan dari pengujian laju degradasi in-vitro menunjukkan bahwa PCL dengan berat molekul 80 kDa kehilangan massa sebesar 21,2% selama 42 hari, sedangkan PCL dengan berat molekul 500 kDa kehilangan massa sebesar 15.5%. Untuk hasil pengujian biomekanik PCL dengan berat molekul 500 kDa memiliki beban maksimum sebelum gagal sebesar (24.6±4.7 N) yaitu sekitar 2,4 kali dari PCL dengan berat molekul 80 kDa (13,6±2,4 N), dengan kekakuan fiber PCL dengan berat molekul tinggi memiliki (8,6±2,0 N/mm) dibanding PCL dengan berat molekul lebih rendah (7,1±1,8 N/mm) dimana tidak berbeda signifikan antara kedua sampel PCL dengan berat molekul yang berbeda (Natalie et al., 2015).

Dalam upaya membuat fiber yang dapat menyerupai ACL manusia asli dengan derajat kemiripan yang lebih tinggi dari metode lain maka digunakan paduan polimer PCL dengan kolagen dan elastin sebagai pengganti ECM. Penggunaan kolagen dapat menyediakan kekuatan dan sanggahan struktural untuk jaringan dan sel sekitar. Kolagen berperan sebagai pemberi sinyal untuk pertumbuhan sel endothelial yang memiliki kemampuan untuk memodifikasi respon *host*. Elastin merupakan komponen penting setelah kolagen. Elastin memberikan elastisitas dan ketangguhan. Penggunaan material berbasis kolagen telah banyak digunakan dalam beberapa aplikasi biomedis seperti *vascular graft*, sedangkan material berbasis elastin masih belum banyak dipelajari, maka dari itu dilakukan penelitian menggunakan PCL-Coll Elastin sebagai bahan utama agar dapat memberikan kontribusi pada bidang biomedis dalam material berbasis elastin dan kolagen. (Freeman *et al.*, 2007)

Seperti penelitian yang dilakukan oleh Yanet et al., (2015) dengan menggunakan bahan utama PCL yang di variasikan dengan kolagen dan elastin. Yamet memulai proses sintesis dengan proses aminolisis PCL untuk tujuan terciptanya *surface modification* pada PCL. Proses aminolisis PCL dapat diterapkan karena PCL memiliki ikatan ester. Proses aminolisis ini dapat menjadikan *nanofiber* lebih mudah bagi sel inang menempel pada *scaffold ligament*. Proses ini memerlukan beberapa pelarut seperti dioxane dan isopropanol,

setelah dilarutkan maka akan ditambahkan hexamethyldiamine (HMDA) kedalam larutan untuk dilakukan pencampuran terhadap PCL (Yanet *et al.*, 2017).

Proses yang kedua adalah denaturasi dari kolagen tipe 1, yang dilakukan dengan mencampur kolagen dengan *deionized water* dan dipanaskan selama semalaman dan setelah itu dikeringkan. Proses yang ketiga adalah pencampuran ketiga bahan menjadi satu larutan homogen untuk proses *electrospinning*. Peneliti menggunakan komposisi bahan sebesar 64:18:18 untuk PCL/Coll/elastin (Yanet *et al.*, 2017).

Hasil terbaik yang didapatkan adalah diameter fiber sampel komposisi 64:18:18 sebesar 397 ± 100 nm dan modulus elastisitas sebesar 0,8 GPa. Nilai ini masih jauh dari nilai modulus Elastisitas ACL manusia yaitu 111 ± 26 MPa. Pada penelitian ini juga masih memiliki kekurangan yaitu sifat mekanik yang belum mendekati nilai ACL manusia (Yanet *et al.*, 2017).

Pada penelitian ini digunakan polimer PCL dengan berat molekul 80 kDa PCL. Polimer dengan berat molekul rendah lebih mudah dilakukan proses *electrospinning* dibandingkan dengan berat molekul yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan pada polimer dengan berat molekul yang tinggi memiliki rantai molekul yang panjang sehingga memerlukan pelarut yang cukup kuat untuk memecah rantai. Polimer dengan berat molekul tinggi memerlukan *flow rate* yang lebih lambat sehingga dapat berpotensi untuk menimbulkan beads pada *fiber*. Selain menggunakan PCL penelitian ini juga menggunakan Kolagen dan Elastin sebagai inisiator jaringan asli ACL dapat beregenerasi dengan laju yang lebih cepat agar sesuai dengan laju degradasi PCL yang digunakan. Dengan hasil penelitian sebelumnya maka akan dilakukan variasi kolagen dengan elastin untuk memenuhi sifat mekanik yang belum tercapai pada penelitian sebelumnya.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh dari variasi polimer PCL/Coll/elastin terhadap karakteristik *scaffold* ligamen artifisial?

2. Berapakah komposisi PCL/Coll/elastin terbaik yang berpotensi sebagai *scaffold* artifisial ACL?

1.3. Batasan Masalah

1. Penelitian ini menggunakan PCL ($M_n = 80\text{kDa}$), kolagen tipe 1, dan elastin dari sigma Aldrich sebagai bahan utama.
2. Variasi komposisi bahan yang digunakan adalah PCL/Coll/elastin berturut-turut (50/40/10), (50/35/15), (50/30/20), (50/25/25) dan (50/20/30)
3. *Nanofiber* dibuat dengan teknik *electrospinning* menggunakan parameter tegangan sebesar 27 kV, *flow rate* 2.5 mL/jam, jarak ujung jarum terhadap kolektor sebesar 14 cm.
4. Jenis karakterisasi yang dilakukan antara lain adalah FTIR, SEM, uji tarik, MTT Assay, uji laju degradasi, sudut kontak, dan uji porositas.

1.4. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi komposisi PCL/kolagen/elastin terhadap karakteristik dari *scaffold* ligament artifisial.
2. Mendapatkan perbandingan komposisi PCL/kolagen/elastin yang mendekati sifat ACL manusia.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi sebagai acuan teoritis dalam sintesis ligamen ACL artifisial berbasis PCL/Coll/elastin.