

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sebagai organ tubuh yang kaku, tulang mampu menopang dan melindungi berbagai organ serta mampu memfasilitasi pergerakan (Wang and Yeung, 2017). Meskipun memiliki struktur yang kuat dan keras, tulang dapat mengalami kerusakan pada kondisi tertentu. Fraktur merupakan salah satu jenis kecacatan/kerusakan pada tulang akibat cedera traumatis yang kerap dijumpai (Triono and Murinto, 2015). Lebih dari satu juta pasien memerlukan pengisi tulang (*bonegraft*) setiap tahunnya akibat terjadinya trauma baik itu operasi rekonstruksi, operasi ortopedi maupun implantasi gigi. Dalam kurun waktu 10 tahun mendatang, diperkirakan akan ada 60 juta pasien di negara berkembang mengalami gangguan mobilitas fisik akibat patah tulang yang memerlukan *bonegraft* (Gardner *et al.*, 2006).

Teknik fiksasi yang umum digunakan untuk memperbaiki fraktur tulang antara lain menggunakan *wire*, *pin*, *bone-plate* dan *traction fixator* yang berbahan dasar logam. Bahan logam untuk fiksasi internal patah tulang telah digunakan selama lebih dari 100 tahun. Insiden malunion yang rendah, fiksasi internal yang stabil, dan tidak perlunya imobilisasi eksternal merupakan beberapa keuntungan dari penggunaan pelat logam. Terlepas dari keuntungan yang jelas, terdapat kelemahan seperti saat mengalami disolusi dalam tubuh pada tingkat yang sangat rendah, ion logam dapat mengikat protein dan berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh, menyebabkan sensitivitas logam. Percobaan yang dilakukan pada hewan coba kuda menunjukkan adanya rasa sakit terkait dengan implan setelah penyembuhan patah tulang. Rasa sakit ini diatasi dengan tindakan pengangkatan implan (Nunamaker, 2019).

Pengangkatan perangkat fiksasi pasca operasi fraktur adalah operasi umum dengan biaya besar. Fraktur dikaitkan dengan biaya tinggi yang tidak hanya terkait dengan biaya operasi dan rawat inap, tetapi juga dengan durasi ketidakmampuan individu untuk bekerja (Stull *et al.*, 2017). Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh Fenelon *et al.* (2019) menemukan bahwa 13% pasien yang menjalani operasi patah tulang di Irlandia menjalani

pelepasan perangkat keras. Alasan paling umum adalah pengangkatan terencana, perangkat keras bergejala, infeksi, adanya rasa sakit, iritasi jaringan lunak, alergi atau toksisitas logam, migrasi perangkat keras, kegagalan logam, dan adanya fraktur sekunder (Bostman *et al.*, 1996).

Bahan fiksasi bioabsorbable telah disarankan sebagai solusi untuk masalah pengangkatan perangkat keras. Implan yang bersifat biodegradable akan meniadakan kebutuhan untuk operasi pengangkatan perangkat fiksasi dan tidak akan menyebabkan efek yang tidak diinginkan setelah biodegradasi total selesai (Kallela *et al.*, 1999). Penelitian terdahulu telah melakukan studi karakterisasi bioabsorbable *screw* dengan bahan dasar PLA. Dari hasil studi tersebut diketahui bahwa desain *screw* PLA berulir dan berlubang memiliki ketahanan yang baik dengan tidak adanya kerusakan yang berarti ketika dilakukan uji *pull out* menggunakan media mirip tulang kancellous. *Poly-lactic acid* (PLA) adalah bahan biodegradable yang paling banyak digunakan dalam penelitian dan pekerjaan klinis di bidang ortopedi. Sifat fiksasinya telah terbukti memadai dan biokompatibilitas umumnya baik. Namun di sisi lain, PLA mempunyai beberapa kelemahan seperti tingginya produk berupa kristal yang dihasilkan selama proses degradasi. Monomer asam laktat yang lepas selama degradasi menyebabkan respon seluler pada area implan, yang mempermudah pelepasan mediator kimia seperti prostaglandin oleh fibroblas dan makrofag yang menyebabkan resorpsi tulang (Ma'rif *et al.*, 2013).

Dalam upaya untuk meningkatkan potensi penggantian tulang dan osteokonduktivitas, bahan fiksasi umumnya secara rutin dilapisi dengan bahan anorganik seperti ceramic (Chen *et al.*, 2019). Safana (2019) menggunakan bahan komposit BHA-GEL-ALE sebagai bahan pengisi tulang yang dibuat dalam bentuk *scaffold* untuk meningkatkan potensi penggantian tulang. Penambahan kalsium fosfat seperti hidroksiapatit (HA) atau *Bovine hidroksiapatit* (BHA) bila diterapkan dalam PLA, dapat membantu menyangga pemecahan asam PLA dan menyediakan perancah untuk pertumbuhan tulang (Johnston *et al.*, 2011). Bahan komposit yang ditambahkan pada sekrup interferensi dapat menjaga semua keuntungan dari polimer bioresorbable dan memastikan kemampuan baru seperti meningkatkan ikatan tulang ke implan, pengaturan laju degradasi, netralisasi produk degradasi berupa asam dari polimer, meningkatkan sifat mekanik, dan peningkatan bioaktivitas serta osteointegrasi (Antoniac, 2013). BHA memiliki substitusi karbonat yang dapat meningkatkan aktivitas osteoblas dan porositas yang lebih baik dibandingkan hidroksiapatit sintesis, sehingga mempunyai sifat

osteokonduktivitas yang lebih baik serta dapat berfungsi sebagai pengisi sel tulang selama proses remodeling (Budiati, et al., 2014). Terdapat suatu kelemahan dari BHA yaitu porositasnya yang besar juga diikuti oleh kerapuhan yang besar pula sehingga BHA hanya mengadsorpsi obat di permukaan dan kurang mampu mengontrol pelepasan obat. Oleh karena itu, dibutuhkan penambahan polimer berupa gelatin (GEL) yang dapat mengubah karakteristik permukaan dan meningkatkan potensi BHA sebagai tempat terdispersinya bahan aktif (Budiati, 2014). Gelatin merupakan polimer alami yang mirip dengan komponen organik tulang. Secara komposisi, gelatin hampir identik dengan kolagen. Gelatin dapat menggantikan kolagen tipe-I yang merupakan komponen penyusun utama osteoid atau *softcallus* dan memiliki sifat biodegradable, biokompatibel, serta osteoinduktif. Penambahan GEL dapat mempercepat proliferasi dan diferensiasi sel tulang sehingga proses penyembuhan tulang berlangsung lebih cepat (Narbat *et al.*, 2006). Oleh karena itu, kombinasi komposit BHA-GEL banyak dimanfaatkan untuk regenerasi tulang.

Seperti yang sudah disebutkan diatas bahwa tingginya produk berupa kristal yang dihasilkan selama proses degradasi dapat menstimulasi resorpsi yang selanjutnya dapat menyebabkan pelonggaran implan atau *implant loosening*. Dalam situasi *in vivo*, pelonggaran implan sering dikaitkan dengan osteolisis, karena partikel yang aus memodulasi respons inflamasi dari inang dan menyebabkan degradasi osseointegrasi. Upaya yang dikembangkan untuk mencegah *implant loosening* dan meningkatkan fiksasi implan, antara lain dengan dengan penerapan Bifosfonat baik secara sistemik maupun lokal dengan mengikatnya ke implan berlapis hidroksiapatit dimana Bifosfonat diketahui terikat kuat pada hidroksiapatit (Suratwala *et al.*, 2008). Bifosfonat telah terbukti mengurangi osteolisis yang diinduksi partikel dan pelonggaran implan pada model hewan dan manusia dengan mencegah osteoklastogenesis. Alendronat (ALE) merupakan obat golongan Bifosfonat generasi kedua yang memiliki afinitas pengikatan mineral yang tinggi dan potensi penghambatan menengah pada *Farnesyl Pyrophosphate Synthase* (FPPS) yang berkorelasi langsung dengan aktivitas antiresorptif. Struktur P-C-P Bifosfonat serta dua rantai samping, atom OH pada R1 dan atom N pada R2, sangat stabil dan tahan terhadap hidrolisis kimia serta enzimatis. Afinitas pengikatan mineral terutama dipengaruhi oleh rantai samping R1 dan potensi anti-resorptif terutama dipengaruhi oleh rantai samping R2 (Niu *et al.*, 2012). Rantai samping R1 dari Alendronat dapat dengan mudah berikatan dengan permukaan mineral melalui pembentukan ikatan koordinasi multidentat. Penelitian Niu *et al.* (2012) menemukan pemberian implan dengan lapisan

komposit Alendronat 100 μg - HA meningkatkan stabilitas implan secara signifikan pada setiap titik waktu ($p < 0,05$). Pada minggu ke 24 pengobatan Alendronat menghasilkan *apparent shear stiffness* yang lebih tinggi (+19%) dan *total energy absorbtion* (+13%) dibandingkan dengan pengobatan Risedronat ($p < 0,05$). Oleh karena itu, administrasi Bifosfonat lokal sebagai lapisan komposit BP-HA adalah cara terbaik untuk meningkatkan stabilitas implan dan mencegah pelonggaran aseptik. Bifosfonat memodulasi respons penyembuhan tulang pada antarmuka tulang-implan dan daerah sekitarnya. Efek menguntungkan dari penggunaan Bifosfonat lokal antara lain berkurangnya resorpsi tulang peri-implan, peningkatan kontak tulang-implan, peningkatan kekuatan mekanik dari antarmuka tulang-implan, dan peningkatan pertumbuhan tulang ke dalam (Pura, J Dennis Bobyn, *et al.*, 2016). Alendronat mempercepat laju osifikasi peri-implan dengan peningkatan massa tulang peri-implan pasca implantasi dan mengurangi jumlah dan aktivitas osteoklas selama osseointegrasi.

Disamping manfaat kombinasi BHA-GEL-ALE, terdapat suatu kelemahan yaitu kombinasi komposit tersebut mudah terdegradasi dan sulit dikontrol pelepasan kandungan aktifnya karena GEL memiliki sifat mudah larut dalam air. Untuk mengatasinya, komposit dan kandungan aktifnya perlu berikatan silang (*cross link*) dengan Glutaraldehyd (GA) yang mengubah karakteristik komposit menjadi dapat mengembang setelah menyerap cairan sekitarnya dan terdegradasi secara perlahan (Budiatin, 2014). Mekanisme ikatan silang antara GEL dan GA melibatkan reaksi antara asam amino bebas dari residu asam amino ($\alpha\text{-NH}_2$) lisin dari rantai polipeptida dengan aldehida dari glutaraldehyd. Reaksi ini dimulai dari terjadinya adisi nukleofilik dari gugus ($\alpha\text{-NH}_2$) ke gugus karbonil (C=O) dari aldehid, kemudian akan membentuk senyawa tetrahedral yang tidak stabil menjadi carbinolamine. Selanjutnya terjadi protonasi pada gugus -OH dari glutaraldehyd, dan melepaskan molekul air, sehingga hasil akhir terbentuk reaksi *Schiff's bases* (Bigi *et al.*, 2001). Pada mekanisme tersebut, cross-link dapat terbentuk menghasilkan ikatan kovalen yang kuat. Penggunaan GA juga diharapkan dapat menjembatani terbentuknya ikatan yang kuat antara ALE dan BHA-GEL.

Berdasarkan uraian di atas, pada penelitian ini dikembangkan bioabsorbable *screw* dari PLA yang diberi kombinasi komposit BHA-GEL-ALE yang ditujukan untuk fiksasi pada tulang kanselous. Antoniac (2013) menyebutkan bahwa bioabsorbable *screw* harus memberikan kekuatan yang cukup sampai jaringan di sekitarnya sembuh dan tidak boleh menimbulkan respons inflamasi, toksik atau karsinogenik dan dimetabolisme setelah

melakukan tujuan stabilitas mekanis. Oleh karena itu, untuk mengetahui efektivitas *bioscrew* PLA dengan pengisi komposit BHA-GEL-ALE terhadap pertumbuhan tulang maka akan dilakukan analisis melalui analisis radiologi dan histologi. Menurut Schindeler et al., (2008) dan Einhorn & Gerstenfeld (2015), tahap akhir dari perbaikan fraktur dapat terjadi pada hari ke 21-35, meliputi remodeling dari anyaman *hard callus* tulang menjadi konfigurasi tulang kortikal dan/atau trabekular asli. Analisis radiologi dilakukan untuk melihat derajat penutupan model fraktur, sedangkan melalui analisis histologi dengan pewarnaan *Hematoxylin & Eosin* dapat diketahui distribusi sel yang terbentuk dengan mengidentifikasi sel berdasarkan morfologinya. Adapun sel yang diidentifikasi antara lain osteoklas, osteoblas dan osteosit (Rentsch *et al.*, 2014). Model fraktur yang digunakan adalah tulang femur kelinci bagian metafisis yang dibor dengan diameter 4,2 mm dan kedalaman 9 mm. Hewan coba yang digunakan sebanyak 30 ekor yang akan dibagi ke dalam 3 kelompok dan masing-masing kelompok dibagi menjadi 2 sub-kelompok sesuai dengan hari terminasi, yaitu hari ke-28, dan 35.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efektivitas *bioscrew* PLA dengan pengisi BHA-GEL-ALE pada pertumbuhan tulang dengan analisis radiologi dan histologi?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisa efektivitas implantasi *bioscrew* berpengisi BHA-GEL-ALE terhadap pertumbuhan tulang dan sel tulang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- (1) Menganalisa efektivitas implantasi *bioscrew* berpengisi BHA-GEL-ALE terhadap pertumbuhan tulang dengan melihat derajat penutupan defek melalui analisis radiologi serta pengamatan makroskopis.
- (2) Menganalisa efektivitas implantasi *bioscrew* berpengisi BHA-GEL-ALE terhadap sel tulang melalui analisis histologi distribusi sel tulang dengan pewarnaan HE.

1.4 Manfaat

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek *bioscrew* PLA dengan pengisi BHA-GEL-ALE pada pertumbuhan tulang dan sel tulang yang dianalisis dari distribusi sel yang terbentuk melalui analisis histologi dan

derajat penutupan model fraktur dengan radiologi sinar-X, CT *scan* dan pengamatan makroskopis. Hasil penelitian ini didapatkan *bioscrew* PLA berpengisi BHA-GEL-ALE yang dapat dipertimbangkan sebagai pengganti logam untuk fiksasi fraktur.