

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Setiap tahunnya lebih dari 36 juta orang meninggal karena Penyakit Tidak Menular (PTM) (63% dari seluruh kematian). Secara global, PTM penyebab kematian nomor satu setiap tahunnya adalah penyakit kardiovaskular. Menurut organisasi kesehatan dunia (WHO), penyakit kardiovaskuler adalah penyakit yang disebabkan gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah. Faktor risikonya antara lain kebiasaan merokok, kurangnya aktivitas fisik, obesitas atau kelainan berat badan, penyakit diabetes, hipertensi, kolesterol, dan riwayat keluarga (Kivimaki & Kawachi, 2015). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, terjadi peningkatan penyakit jantung dan pembuluh darah setiap tahunnya. Setidaknya, 15 dari 1000 orang, atau sekitar 2.784.064 individu di Indonesia menderita penyakit kardiovaskular.

Dari banyak kasus gangguan pada jantung yang paling umum dan paling terkenal adalah penyakit jantung koroner dan stroke. *Low Density Lipoprotein* adalah lipoprotein pembawa kolesterol utama dalam plasma darah dan menyebabkan penyakit jantung koroner (Nabel, 2003). Peningkatan kolesterol dan LDL disebabkan oleh defisiensi transportasi lipoprotein yang meniadakan aktivitas pengangkut. Gangguan kardiovaskular ini berhubungan dengan plak aterosklerosis koroner. Aterosklerosis adalah suatu kondisi dimana terjadi penyempitan pembuluh darah karena adanya penumpukan lemak di arteri (plak) (Mayasari *et al*, 2019). Produksi plak pada arteri merupakan inflamasi kronis yang ditandai dengan infiltrat inflamasi, akumulasi lipid, kematian sel, dan fibrosis (Andersson *et al*, 2013).

Untuk mengatasi kasus gangguan pada jantung ini dapat dengan mengkonsumsi obat-obatan, namun pada beberapa kasus kronis dibutuhkan teknik rekayasa jaringan. Hal yang sama disebutkan oleh Shalumon *et al*. (2015) pada penelitiannya mengenai rekayasa jaringan pembuluh dengan material PLLA/Gelatin. Meningkatnya kebutuhan pengganti pembuluh darah yang optimal

secara klinis , terutama pada saluran tubular dengan ukuran diameter kecil (< 6 mm) menekan permintaan untuk bidang rekayasa jaringan.

Teknik rekayasa jaringan adalah penggabungan *scaffold*, sel, dan faktor pertumbuhan untuk meningkatkan atau menggantikan jaringan yang rusak. Sel berfungsi untuk membentuk matriks pada jaringan baru, *scaffold* berfungsi untuk menyediakan lingkungan yang sesuai bagi perlekatan sel, dan faktor pertumbuhan berfungsi sebagai fasilitas untuk regenerasi jaringan baru (Guttmacher *et al*, 2003). Aplikasi dari teknik rekayasa jaringan yang efektif dan umum untuk gangguan pada pembuluh darah seperti aterosklerosis adalah *coronary artery bypass grafting* (CABG), teknik ini menggunakan arteri autologus (Mayasari *et al*, 2019). Banyak kekurangan dari aplikasi CABG yaitu pasien kekurangan jaringan donor yang sesuai atau penyakit yang dibawa dari pembuluh darah autologus (Tara *et al*, 2014). Hampir 800.000 operasi cangkok pintas koroner dilakukan di seluruh dunia setiap tahun (Patel *et al*, 2015). Namun ketersediaan dari pembuluh darah autologus masih terbatas, sehingga dibutuhkan pengembangan cangkok pembuluh darah sintesis untuk menunjang kebutuhan pembuluh darah yang meningkat secara ekstensif (Adipurnama *et al*, 2016).

Banyak penelitian mengenai bahan alami atau bahan sintetis sebagai kandidat pembuluh darah artifisial. Bahan alami untuk menanggulangi kasus aterosklerosis dapat disintesis secara *autograft*, *allograft*, dan *xenograft*. *Autograft* adalah transplantasi jaringan yang berasal dari *host* itu sendiri. *Allograft* merupakan transplantasi jaringan yang berasal dari donor yang spesiesnya sama. *Xenograft* adalah transplantasi jaringan yang berasal dari spesies yang berbeda (Rahmawati *et al*, 2021). Pemanfaatan bahan alami memiliki banyak kelemahan antara lain pada sintesis *autograft* karakteristik dari pembuluh darah sering mengalami ketidakcocokan seperti diameter pembuluh dan ketebalan dinding. Pada *allograft*, dibutuhkan peninjauan lebih lanjut terhadap riwayat kesehatan dari pendonor agar meminimalisir penyakit dan kontak virus. *Xenograft* yang banyak digunakan berasal dari sel endotel sapi, kultur aorta babi, dan jaringan hewan lainnya, namun metode ini masih sulit dikembangkan di Indonesia karena

menyangkut kode etik dan pemahaman masyarakat yang belum sesuai dengan penelitian ini (Parija, 2002).

Penelitian menggunakan bahan sintetis seperti *Poly Ethylene Terephthalate* (PET) dan *Poly Tetra Fluoro Ethylene* (ePTFE) sudah digunakan sebagai alternatif implan, namun biaya yang dibutuhkan cukup tinggi. Meskipun sudah tersedia secara klinis, bahan tersebut hanya mampu menghasilkan arteri berdiameter besar (> 6 mm) dan tidak layak untuk cangkok arteri berdiameter kecil (< 6 mm) dikarenakan tingginya tingkat penyumbatan pada pembuluh setelah cangkok ditanamkan (Adipurnama *et al*, 2016). Bahan yang dapat digunakan sebagai alternatif lainnya berasal dari polimer, yaitu *Poly L-Lactic Acid* (PLLA).

Poly L-Lactic Acid adalah polimer sintetis sering digunakan pada rekayasa jaringan untuk penggunaan klinis manusia. Material PLLA bersifat biokompatibel dan produk degradasinya adalah senyawa dengan berat molekul rendah seperti asam laktat dan asam glikolat yang masih termasuk dalam proses metabolisme tubuh manusia (Mikos *et al*, 1994). Polimer PLLA sudah banyak digunakan dalam aplikasi bidang biomedis seperti pembuatan *scaffold* untuk regenerasi jaringan tulang, saraf, dan kulit. Tegangan permukaan pada PLLA bersifat hidrofobik terhadap sel target, sehingga dibutuhkan polimer alami sebagai komposit agar kandidat pembuluh darah artifisial bersifat biokompatibel. Penurunan pH akibat degradasi hidrolisis PLLA menyebabkan reaksi inflamasi dan alergenik (Ferdous *et al*, 2013), sehingga perlu dilakukan pelapisan kitosan terhadap permukaan PLLA untuk meningkatkan proliferasi sel dan mengurangi granuloma benda asing yang menyebabkan peradangan pada saat implan diaplikasikan.

Berdasarkan beberapa metode yang tersedia dalam penerapan rekayasa jaringan, penggabungan polimer merupakan metode paling efektif. Pencampuran polimer melibatkan polimer yang berbeda untuk mendapatkan sifat yang diinginkan pada pembuluh darah artifisial. Penggabungan polimer tersebut meliputi penggabungan polimer alami dan sintetis. Kitosan adalah polimer alami yang memiliki sifat biokompatibilitas, biodegradabilitas, dan bioabsorbabilitas

yang tinggi (Puricel *et al*, 2016). Kitosan memiliki struktur yang mirip dengan *glycosaminoglyca* (GAGs) pada permukaan sel dan matriks ekstraseluler dari mamalia (Mayasari *et al*, 2019). Kitosan dapat berfungsi sebagai *buffer* yang dapat mencegah terjadinya perubahan pH yang disebabkan degradasi hidrolisis PLLA. Pemanfaatan kitosan sebagai pelapis pada kandidat pembuluh darah yaitu untuk menunjang sitokompatibilitas, proliferasi, dan perlekatan sel.

Bahan glutaraldehid merupakan salah satu agen *cross-linked* yang berasal dari senyawa aldehid (Jayakrishnan dan Jameela, 1996). *Cross-linked* berlangsung antar dan intramolekul dengan pembentukan ikatan kovalen. Hal ini dapat terjadi dari reaksi gugus aldehida dengan gugus amino lisin atau hidroksilin. Glutaraldehid sering digunakan sebagai desinfektan yang dapat meningkatkan sifat biologis seperti anti bakterial dan mengurangi inflamasi pada kandidat pembuluh darah (Li *et al*, 2013). Glutaraldehid memiliki daya aktif yang efektif jika dibandingkan dengan senyawa aldehid lainnya dan tidak bersifat karsinogenik pada ambang batas (Widyatama, 2011)

Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan dari penelitian yang dilakukan Setiawan (2014) dengan judul “Efek Variasi *Coating* Kitosan-Glutaraldehid Terhadap Karakteristik *Hollow-Fiber Poly L-Lactic Acid* (PLLA) sebagai Kandidat Pembuluh Darah” perlu dilakukan pengkajian mengenai komposisi PLLA dan variasi konsentrasi glutaraldehid untuk menurunkan nilai kekuatan tarik dari *hollow-fiber*. Berdasarkan kebutuhan pembuluh darah artifisial, dilakukan penelitian yaitu pembuatan kandidat pembuluh darah dari *poly (L-Lactic Acid)*/kolagen dengan *coating* kitosan dan glutaraldehid. Pada penelitian ini diberikan perlakuan konsentrasi glutaraldehid yaitu 0.005 M, 0.0075 M, dan 0.01 M. Penambahan *coating* kitosan dengan variasi glutaraldehid diharapkan dapat meningkatkan sifat mekanis dan biokompatibilitas dari kandidat pembuluh darah (Widyatama, 2011).

Karakterisasi yang dilakukan untuk mengetahui sifat mekanik dan biokompatibel dari kandidat pembuluh darah adalah dengan uji FTIR, uji sudut kontak, uji morfologi, uji kuat tarik, dan uji hemolisis. Uji FTIR dilakukan untuk mengetahui ikatan yang terbentuk pada gugus fungsi dari material penyusun

pembuluh darah. Uji sudut kontak bertujuan untuk mengetahui hidrofilisitas dari permukaan kandidat pembuluh darah. Uji *Scanning Electron Microscope* bertujuan untuk mengetahui struktur morfologi dan diameter yang terbentuk. Uji kuat tarik dilakukan untuk mengetahui nilai kekuatan tarik maksimum dan modulus elastisitas dari kandidat pembuluh darah. Uji hemolisis dilakukan untuk mengetahui respon darah terhadap material kandidat pembuluh darah apakah mengalami lisis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi glutaraldehyd terhadap uji FTIR, uji sudut kontak, uji morfologi, uji kuat tarik, dan uji hemolisis *hollow-fiber PLLA coating* kitosan glutaraldehyd sebagai kandidat pembuluh darah ?
2. Berapakah penambahan glutaraldehyd yang optimal untuk mendapatkan karakteristik *hollow-fiber PLLA coating* kitosan glutaraldehyd terbaik?

1.3 Batasan Masalah

1. Material yang digunakan adalah PLLA dari *Polysitech*, kolagen tipe I, kitosan, dan glutaraldehyd dari Merck.
2. Konsentrasi PLLA (100-125 KDa) adalah 10% (w/v) dan variasi konsentrasi dari glutaraldehyd yaitu (0.005, 0.0075, dan 0.01) M
3. Karakterisasi sampel meliputi uji FTIR, uji sudut kontak, uji morfologi, uji kuat tarik, dan uji hemolisis

1.4 Tujuan Penelitian

4. Mengetahui pengaruh variasi glutaraldehyd terhadap uji FTIR, uji sudut kontak, uji morfologi, uji kuat tarik, dan uji hemolisis *hollow-fiber PLLA coating* kitosan glutaraldehyd sebagai kandidat pembuluh darah.
1. Penambahan glutaraldehyd yang optimal untuk mendapatkan karakteristik *hollow-fiber PLLA coating* kitosan glutaraldehyd terbaik.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan teori pada proses pembuatan komposit *Poly(L-Lactic Acid)* dengan *coating* kitosan dan glutaraldehyd sebagai kandidat pembuluh darah.

2. Manfaat Praktis

Hollow-fiber Poly L-Lactic Acid/kolagen *coating* kitosan glutaraldehyd ini diharapkan memiliki sifat mekanik dan biokompatibilitas yang memenuhi standar pada aplikasi dibidang medis.