

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis membawa beragam masalah kesehatan tergantung dari tempat terjadinya lokasi, seperti pada jantung dapat menyebabkan serangan jantung, pada tungkai dapat menyebabkan penyakit arteri perifer, pada ginjal dapat menyebabkan gagal ginjal dan pada otak dapat menyebabkan stroke. Aterosklerosis merupakan penyebab banyak morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, termasuk sebagian besar infark miokard dan stroke, serta penyakit pelumpuhan arteri perifer (Libby *et al.*, 2019). Aterosklerosis berupa deposisi lemak (lipid) yang terjadi pada area tunika intima arteri dan percabangannya yang disertai dengan migrasi dan proliferasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima sehingga menyebabkan penebalan dan pembentukan lesi aterogenik atau plak (Ling *et al.*, 2021).

Berdasarkan data dari WHO, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab dari kematian 17,9 juta orang tiap tahunnya (WHO, 2021). Selain itu, 70% kematian di dunia diakibatkan oleh penyakit tidak menular dengan total kematian mencapai 56,4 Juta kematian tiap tahunnya, dengan 45% diantaranya merupakan penyakit jantung (Kemenkes, 2019). Sedangkan, menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018 prevalensi penyakit jantung di Indonesia berada pada kisaran angka 1,5% dengan provinsi yang memiliki prevalensi tertinggi penyakit jantung adalah Kalimantan Utara yakni sebesar 2.2%.

Penanganan aterosklerosis dapat dilakukan dengan teknik invasif, seperti angioplasti koroner transluminal perkutan (PTCA), atektomi, dan pemasangan *stent*. Namun, semua teknik ini dapat memicu proses yang dikenal sebagai restenosis dimana pembuluh darah menutup kembali dengan sendirinya (Yin *et al.*, 2014). Pada perlakuan pemasangan *stent*, restenosis biasanya terjadi pasca 3–6 bulan dari operasi. Oleh karena itu, saat ini sedang berkembang suatu jenis *stent* yang diberikan *coating*

obat atau biasa disebut dengan *Drug-Eluting Stent* (DES). Penggunaan DES memiliki rata-rata persentase terjadinya restenosis kurang dari 15% dan persentase perlunya operasi ulang kurang dari 6% (Kim et al., 2018). Jenis obat yang terdapat pada DES adalah *antiproliferative drugs* yang dapat menghambat jalur siklus sel untuk membatasi proliferasi dari sel T dan sel B sehingga respon sitotoksik dari tubuh terhadap *stent* dapat berkurang (Thomas & Mehra, 2014).

DES pada umumnya menggunakan polimer untuk sistem penghantaran obat yang dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu polimer biodegradabel dan nonbiodegradabel (Rykowska, 2020). *Stent* yang masih menggunakan logam dengan polimer nonbiodegradabel seperti *poly(n-butyl methyl acrylate)* (PBMA) and *poly(ethylene-co-vinyl acetate)* (PEVA) or *poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene)* (PSIBS), disebut sebagai DES generasi pertama. Dibandingkan *bare metal stent* (BMS), DES generasi pertama terbukti mengurangi kebutuhan reintervensi karena berkurangnya revaskularisasi berulang yang terjadi. Namun, ternyata DES generasi pertama menyebabkan peningkatan risiko trombosis *stent* pada fase akhir atau *late stent thrombosis* setelah implantasi *stent* (Tada et al., 2013). Oleh karena itu, terdapat banyak penelitian yang dilakukan untuk meningkatkan performa dari DES seperti penggunaan polimer biodegradabel, *polymer-free* DES, *bioresorbable vascular scaffold* (BVS), dan lain-lain. Berdasarkan beberapa jenis pengembangan DES tersebut, BVS dengan coating antiproliferative drugs memiliki keunggulan karena akan terdegradasi seutuhnya dalam tubuh. Melalui penghambatan proliferasi sel otot polos pada pembuluh darah dari penggunaan coating obat yang diberikan dan sifat biodegradabel yang dimiliki, BVS akan dapat menurunkan risiko terjadinya restenosis, menghindari penanaman implan secara permanen, serta penurunan risiko trombosis lanjut (Tyler et al., 2016). Peradangan berkelanjutan yang dikaitkan dengan adanya *foreign body reaction* di dinding pembuluh darah yang terlibat dalam patogenesis trombosis *stent* dapat dihindari dengan menggunakan *stent* yang dapat diserap. Jika *stent* menghilang, tidak akan ada kemungkinan malaposisi lanjut, salah satu faktor lain yang terlibat dalam trombosis *stent*. Selain itu pasien tidak perlu

melakukan terapi antiplatelet berkepanjangan yang dapat mengurangi risiko perdarahan, terutama pada pasien yang lebih tua (Gonzalo *et al.*, 2012).

Sebagai material dari BVS yang ideal, terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan, yaitu: (1) Sifat mekanik sebanding dengan *stent* berbahan logam; (2) Dapat terdegradasi tanpa menyebabkan kerusakan biologis akibat dari produk degradasi; (3) Fleksibilitas material yang baik untuk pengiriman *stent*; (4) Dapat digunakan sebagai penghantar obat; (5) Tidak toksik (Zhu *et al.*, 2017). Berdasarkan sifat-sifat tersebut, polimer sintetik merupakan material yang sesuai dikarenakan tidak adanya karsinogenisitas, imunogenisitas, teratogenisitas, dan toksisitas. Secara singkat, material tersebut bersifat inert, bioaktif, dan biodegradabel. Polimer yang kerap digunakan dalam fabrikasi *stent* ada beberapa seperti *polylactic acid* (PLA), *polyglycolic acid* (PGA), *polycaprolactone* (PCL), dan campurannya (Bhati *et al.*, 2020). Sejauh ini, PLA merupakan material bioresorbable yang paling umum digunakan pada aplikasi *stent* dan telah banyak digunakan untuk implan degradabel, jahitan, dan scaffold (Lou *et al.*, 2008). PLA merupakan material yang telah disetujui FDA dan memiliki sifat yang biokompatibel dan biodegradabel hidrofobik, alifatik, poliester yang memiliki sifat mekanik dan fisik yang baik (Lee *et al.*, 2019). Dengan kekuatan mekanik tinggi yang diperlukan dalam aplikasi struktural dan sifat *bioresorbable* yang dimiliki, PLA merupakan material yang menguntungkan untuk aplikasi *bioresorbable stent*.

Namun, terdapat keterbatasan aplikasi yang dimiliki oleh PLA sebagai homopolimer, seperti waktu degradasi yang cepat, keuletan yang kurang, dan interaksi biologisnya yang rendah. Salah satu cara untuk mengatasi kekurangan PLA dalam aplikasi *stent* adalah dengan mencampurkannya dengan polimer lain untuk menyesuaikan sifat mekanik dan degradasi yang dimiliki. Di sisi lain, PCL merupakan biomaterial bioresorbable yang memiliki suhu transisi gelas rendah pada -60°C dan lebih ulet daripada PLA (Quiles-Carillo *et al.*, 2018). PCL yang berupa polimer semi kristalin juga memiliki laju degradasi lebih lambat dibandingkan PLA. PCL dapat menjadi satu material yang perlu dipertimbangkan dikarenakan memiliki

fitur menarik dalam aplikasi *stent* (Visan *et al.*, 2021). Pencampuran PLA dengan PCL dianggap menghasilkan peningkatan positif dalam sifat mekanik PLA.

Terdapat berbagai metode fabrikasi yang dapat digunakan untuk pembuatan *stent*, salah satunya adalah teknologi *3D printing*. Metode ini memiliki kelebihan yang signifikan dibandingkan metode yang lebih tradisional. Oleh karena itu *3D printing* telah digunakan secara efektif untuk membuat konstruksi dengan geometri kompleks seperti implan atau bentuk sediaan oral dengan akurasi dan reproduktifitas tinggi (Ventola, 2014). Selain itu, struktur yang dicetak menyajikan sifat unik seperti pemuatan berbagai zat obat, fleksibilitas dosis, dan pelepasan terkontrol dari waktu ke waktu, sehingga cocok digunakan dalam aplikasi *bioresorbable stent*. Konstruksi model *3D printing* juga dapat memberikan evaluasi anatomi dan patologi penyakit, serta membantu pengambilan keputusan dari pemilihan perangkat dan pilihan ukuran yang tepat. Hal ini membantu dalam evaluasi pre-operasi, implantasi, dan prognosis dalam aplikasi *stent*.

Qiu *et al.* (2020), melakukan penelitian modifikasi permukaan *stent* dengan menggunakan kitosan sulfat. Kitosan merupakan polisakarida alami yang berasal dari kitin yang secara luas digunakan dalam aplikasi *drug delivery*, regenerasi jaringan, *wound healing*, koagulasi darah, dan *immunostimulation* dikarenakan sifat biokompatibilitas dan biodegradabel yang dimilikinya. Penambahan kandungan sulfur di dalam kitosan akan meningkatkan aktivitas antikoagulasi (Chen *et al.*, 2011). Kitosan sulfat atau *2-N, 6-O-sulfated CS* (26SCS) yang dicampurkan dengan polimer lain menunjukkan peningkatan sifat mekanik, adhesi sel, dan proliferasi sel. Oleh karena itu, modifikasi permukaan *stent* dengan 26SCS menunjukkan potensi besar dalam peningkatan biokompatibilitas *stent*. Namun, pada penelitian ini masih belum dilakukan variasi 26SCS, yaitu menggunakan konsentrasi 10 mg/mL atau 1% w/v. Oleh karena itu, penelitian ini masih dapat dikembangkan lagi dengan menambahkan variasi komposisi 26SCS untuk membuktikan pengaruhnya terhadap karakteristik *bioresorbable stent*. Selain itu, penggunaan material PCL membuat kekuatan mekanik dari *stent* kurang baik. Oleh karena itu, diperlukan pencampuran

dengan material lain seperti PLA yang dilakukan dalam penelitian Guerra *et al* (2018a). Dalam penelitian tersebut, dibuat *stent* dengan dua lapisan, yaitu PLA dan PCL, dengan tujuan meningkatkan sifat yang diinginkan untuk kebutuhan *bioresorbable stent*. Produk yang dihasilkan memiliki laju degradasi medium, modulus young di antara PLA dan PCL, serta ekspansi radial dan *recoil ratio* yang cukup baik. Namun, penelitian ini masih dapat dikembangkan lagi mengingat penggunaan polimer yang berisiko menyebabkan trombosis.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka diusulkan pembuatan *bioresorbable vascular scaffold* berbahan *polylactic acid* (PLA)/*polycaprolactone* (PCL) menggunakan metode *3D printing* dengan *coating* kitosan sulfat. Untuk mengetahui pengaruh komposisi kitosan terhadap *stent* yang dibuat, dilakukan variasi konsentrasi kitosan sulfat sebesar 0% w/v; 1% w/v; 2% w/v; dan 3% w/v. Hasil fabrikasi BVS menggunakan metode *3D printing* dengan variasi konsentrasi kitosan sulfat kemudian akan dikarakterisasi melalui beberapa uji *in vitro*, yaitu pengamatan *scanning electron microscopy* (SEM) untuk mengamati pengaruh dari *coating* yang diberikan pada permukaan *stent*, uji gugus fungsi menggunakan *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR), *compression test* untuk mengevaluasi sifat mekanik dari material, uji degradasi untuk mengevaluasi waktu degradasi material di dalam larutan PBS, uji *water contact angle* untuk mengevaluasi sifat hidrofobik dari material yang berhubungan dengan perlekatan sel pada material, uji sitotoksitas untuk mengevaluasi ketoksikan dari material, uji antikoagulasi untuk mengevaluasi pengaruh material terhadap pembekuan darah. Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan *bioresorbable vascular scaffold* yang ideal, yaitu bersifat biokompatibel, memiliki kekuatan yang dapat menahan beban, serta mengurangi risiko terjadinya restenosis dan trombosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana mensistesis *bioresorbable vascular scaffold* berbahan PLA/PCL dengan metode *3D printing* dan pemberian *coating* kitosan sulfat?

2. Bagaimana hasil karakterisasi *bioresorbable vascular scaffold* berbahan PLA/PCL dengan *coating* kitosan sulfat melalui uji morfologi dengan *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR), uji degradasi, uji *water contact angle*, *compression test*, uji sitotoksitas, dan uji antikoagulasi?
3. Berapa konsentrasi optimal dari variasi larutan *coating* kitosan sulfat yang menunjukkan karakteristik terbaik untuk aplikasi pada *bioresorbable vascular scaffold* berbahan PLA/PCL?

1.3 Batasan Masalah

1. *Bioresorbable vascular scaffold* berbahan dasar *polylactic acid* (PLA)/*polycaprolactone* (PCL) difabrikasi menggunakan metode *3D printing*.
2. Digunakan satu kontrol konsentrasi dan tiga variasi komposisi kitosan sulfat (0% w/v; 1% w/v; 2% w/v; dan 3% w/v) yang digunakan sebagai *coating bioresorbable stent*.
3. Tidak dilakukan variasi desain *scaffold* dan komposisi pada PLA dan PCL.
4. Karakterisasi yang dilakukan meliputi pengamatan *scanning electron microscopy* (SEM), uji *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR), uji degradasi, uji *water contact angle*, *compression test*, uji sitotoksitas, dan uji antikoagulasi.
5. Filamen PLA dan PCL didapatkan melalui Zhuhai Sunlu Industrial Co., LTD dan kitosan didapatkan melalui Himedia.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui metode sintesis *bioresorbable vascular scaffold* berbahan PLA/PCL dengan metode *3D printing* dan pemberian *coating* kitosan sulfat.
2. Mengetahui hasil karakterisasi *bioresorbable vascular scaffold* berbahan PLA/PCL dengan *coating* kitosan sulfat melalui uji *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR), pengamatan SEM, uji degradasi, uji *water contact angle*, *compression test*, uji sitotoksitas, dan uji antikoagulasi.

3. Mengetahui konsentrasi optimal dari variasi larutan *coating* kitosan sulfat yang menunjukkan karakteristik terbaik untuk aplikasi pada *bioresorbable vascular scaffold*.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat menjadi acuan teori mengenai pembuatan *bioresorbable vascular scaffold* berbahan PLA/PCL dengan metode *3D printing* dan pemberian *coating* kitosan sulfat untuk aplikasi kasus aterosklerosis.

2. Manfaat Praktis

Pembuatan *bioresorbable vascular scaffold* berbahan PLA/PCL dengan metode *3D printing* dan pemberian *coating* kitosan sulfat dapat dikembangkan untuk penanganan kasus aterosklerosis yang sesuai dengan standar aplikasi klinis.