

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera merupakan rusaknya jaringan yang disebabkan oleh benturan ataupun aktifitas fisik yang melebihi batas kemampuan tubuh dalam menahan beban, sehingga otot dan tulang tidak lagi dalam keadaan anatomis (Giri, 2019). Cedera menyebabkan kondisi seseorang yang mempunyai gangguan fisik seperti hilangnya sebagian atau kurang berfungsinya anggota badan sebagai akibat dari cedera yang pernah dialami. Cedera terbanyak diakibatkan oleh kecelakaan sepeda motor (72,7%), kecelakaan alat transportasi darat lain (1,2%), dan kecelakaan tidak karena kecelakaan lalu lintas (0,7%) (RISKESDAS, 2018).

Definisi cedera kepala menurut *Brain Injury association of America* adalah kerusakan pada kepala yang disebabkan oleh serangan atau benturan fisik dari luar sehingga mengurangi atau merubah kesadaran yang menimbulkan kerusakan kemampuan kognitif dan fungsi fisik (Langlois, 2006). Cedera kepala bisa disebabkan benturan yang menyebabkan terjadinya perdarahan, memar jaringan, hingga terjadinya kerusakan pada saraf (Marbun, 2020). *Chronic Subdural Hematoma* (cSDH) merupakan gangguan umum yang banyak terjadi. cSDH dengan gejala ringan tidak perlu penanganan khusus, namun pada kasus hematoma atau pendarahan yang progresif perlu dilakukan tindakan khusus (Velz *et al.*, 2019).

Istilah *cranium* digunakan untuk menyatakan tulang penyusun tengkorak kepala yang membentuk tempat (*cavum cranii*) dan melindungi otak, dengan mengecualikan tulang rahang bawah (*mandibula*) dan tulang-tulang wajah (*ossa faciei*) (Wandia, 2016). *Craniotomy* merupakan operasi pengangkatan tulang tengkorak kepala (*cranium*) yang bersifat sementara untuk melakukan prosedur *intracranial* (González dan Darder, 2016). Kondisi yang memerlukan prosedur ini diantaranya tumor otak, *aneurysms*, *arterio-venous malformations*, *subdural empyemas*, *subdural hematomas*, dan *intracerebral hematomas* (Fernández *et al.*, 2020).

Penanganan *Chronic Subdural Hematoma* dengan prosedur *craniotomy* biasanya dilakukan dengan proses pelubangan tengkorak kepala yang disebut dengan istilah *burr hole trephination* (Im *et al.*, 2014). Dalam penanganan penutupan lubang *cranial* dilakukan dengan berbagai cara. Salah satu cara tersebut adalah dengan menggunakan cangkok tulang untuk merekonstruksi lubang *cranial*. Ada dua metode utama cangkok tulang, yang pertama adalah dengan mengambil tulang *disc cortical* dari tulang kranium dalam dengan trepanasi, dan yang kedua adalah dengan mengumpulkan debu tulang selama trapanasi kranial untuk dicampur dengan lem biologi berbentuk pasta. Akan tetapi bahan tulang autologus yang terbatas mengakibatkan lapisan kranial menjadi lebih tipis setelah ditrepanasi dan meningkatkan kompleksitas operasi (Qiu *et al.*, 2015). *Burr Hole Covers* atau *Cranio Plug* merupakan *implant* penutup lubang yang biasa digunakan dalam operasi untuk penanganan *Chronic Subdural Hematoma* (cSDH), *hydrocephalus* dan *biopsy tumor* (Yang *et al.*, 2020).

Beberapa bahan sintesis digunakan sebagai material pengganti tulang seperti titanium alloys, calcium phosphate bioceramics, polyethylene, polyetheretherketone (PEEK), polymethyl methacrylate (PMMA), dan poliester bioresorbabel (Dorozhkin, 2010; Guo *et al.*, 2010; Hammouche dan Nicholas, 2012). Akan tetapi material tersebut berbeda dari jaringan tulang secara natural sehingga memunculkan reaksi yang tidak diinginkan. Implan yang ideal harus memiliki sifat biokompatibel, mudah ditangani, cepat dipasang, hemat biaya (Im *et al.*, 2014), tidak menyebabkan *foreign body reaction*, memiliki kekuatan mekanik yang baik, tahan korosi dan dapat menstimulus proses osteokonduktifitas (Rahyussalim *et al.*, 2016). Pada penelitian Qiu *et al.* (2015) dilakukan penelitian mengenai *cranio plug* berbahan dasar collagen-hidroksiapatit yang lebih *compatible* bagi tubuh, namun belum dilakukan pengujian biologis dan mekanik untuk mengetahui sifat ideal *implant*.

Kolagen berasal dari keluarga besar protein yang banyak ditemukan di alam, serta dikenal karena memberikan kekuatan mekanis pada kulit, tulang dan jaringan lainnya (Laurent *et al.*, 2006). Kolagen memiliki sifat biokimia dan biofisik yang dapat menunjang biomaterial dengan baik, di mana sifat kolagen

memiliki sifat *solubility*, kekuatan yang baik, bioaktivitas, stabil, biodegradable, dan imunogenisitas yang rendah (Patino *et al.*, 2002).

Hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2/\text{HA}$) merupakan mineral utama pada gigi dan tulang. Hidroksiapatit biasa digunakan dalam bidang orthopaedi, kraniofasial dan bedah orthognathic, pengisi defek tulang, serta menghaluskan permukaan yang irregular (Mahyudin, 2018). Keunggulan ini menunjukkan bahwa HA memiliki potensi besar dalam menjadi material dasar *implant* tulang. Hidroksiapatit berukuran nano, dapat bermanfaat sebagai *filler* pada polimer karena dapat merangsang pertumbuhan tulang dan pembentukan tulang serta meningkatkan kekuatan (Teotia, 2017).

Hidroksiapatit memiliki sifat kaku dan keras sedangkan kolagen memiliki sifat kuat tarik yang baik dan fleksibel (Siswanto *et al.*, 2020). Sehingga saat kolagen dan Hidroksiapatit digabungkan dapat memicu adhesi, pertumbuhan sel dan proliferasi sel osteosit, dengan bahan yang tentunya *biocompatibel* dan dapat terdegradasi.

Cranio plug harus memiliki sifat mekanik yang baik, seperti pada kondisi nyata *cranio plug* menerima tekanan dari kulit. Saat *cranio plug* tidak cukup kuat menahan beban maka akan menyebabkan perubahan bentuk menjadi cekung disebabkan massa yang turun, sehingga tidak dapat memenuhi fungsi estetika pada penyembuhan tulang tengkorak kepala. Hal tersebut yang mendasari dibutuhkannya bahan yang dapat menunjang sifat mekanik pada material *cranio plug*. *Crosslinker* merupakan agen yang dapat mengarahkan material untuk saling terkoneksi satu sama lain (Baharani *et al.*, 2021). Salah satu agen *crosslinker* yang biasa digunakan adalah Glutaraldehyd (GA). *Glutaraldehyde* merupakan *crosslink* yang stabil dan cukup efektif dalam menunjang fungsi mekanik jaringan kolagen (Pal *et al.*, 2013).

Rekonstruksi *burr hole* menggunakan *cranioplug* kolagen-HA yang telah diuji klinis kepada tiga pasien selama satu tahun menghasilkan hasil yang baik dimana defek tulang perlahan memudar dan tergantikan dengan sel baru, tidak ada respon inflamasi, maupun eksudasi. Hasil klinis ini menunjukkan bahwa

cranioplug kolagen-HA efektif untuk rekonstruksi *burr hole* tulang tengkorak kraniotomi (Qiu *et al.*, 2015).

Metode preparasi *cranio plug* yang lebih sederhana adalah menggunakan dua metode *molding* dan *freeze drying*. Sebelum dilakukan kedua metode tersebut, terlebih dahulu sintesis *collagen* dan *hydroxyapatite* dilakukan. Setelah itu ditambahkan *crosslinker glutaraldehyde*. Kemudian suspensi col/HA/GA yang sudah dinetralkan pH-nya, dituang ke *mold* yang memiliki bentuk yang spesifik. Tahap akhir adalah melakukan *freeze drying* (Qiu *et al.*, 2015).

Wang *et al.* (2014) melakukan penelitian mengenai sintesis kolagen hidroksiapatit dengan perbandingan 75:25 untuk *scaffold* tulang yang memiliki hasil porositas $\geq 72\%$ dan memiliki laju degradasi cukup besar. Kemudian pada penelitian Sionkowska *et al.* (2013) melakukan penelitian sintesis kolagen hidroksiapatit untuk memperbaiki tulang dengan perbandingan 50:50 dan 30:70 dengan hasil *scaffold* secara berturut turut memiliki porositas 90% dan 88% juga degradasi 50% dan 48%. Penelitian Kikuchi *et al.* (2013) menggunakan rasio kolagen dan hidroksiapatitnya yaitu 40:60 dengan hasil *scaffold* yang memiliki pori 500 μm . Rasio kolagen : hidroksiapatit pada penelitian sebelumnya menghasilkan *scaffold* yang sesuai dengan standar pertumbuhan tulang. Selain itu, semakin banyak penambahan massa hidroksiapatit dapat menurunkan porositas suatu material (Sionkowska *et al.*, 2013), sedangkan *implant* pengganti *defect* tulang memerlukan pori yang cukup untuk terjadinya proliferasi. Sehingga pada penelitian ini digunakan rasio kolagen:hidroksiapatit 75:25, 50:50, 30:70, 40:60.

Berdasarkan latar belakang tersebut diperlukan suatu biomaterial *biodegradable cranio plug* untuk menangani kasus *burr hole* pada tulang kranial akibat *Chronic Subdural Hematoma* dengan bahan Col-HA yang akan diuji secara *in vitro*. Pengujian yang dilakukan adalah uji *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) untuk analisis gugus fungsi. Uji untuk mengetahui *surface structure*, ukuran serta distribusi pori dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Uji densitas dilakukan untuk mengetahui fraksi volume material sehingga cukup untuk melakukan perkembangan dan pembelahan sel untuk menunjang pertumbuhan

tulang baru. Kemudian uji sitotoksitas untuk mengetahui keamanan material dalam tubuh dan bagaimana respon sel disekitarnya. Uji degradasi untuk mengetahui *massa* degradasi dalam kurun waktu tertentu dengan perbandingan rasio bahan yang berbeda. Pengujian *pull out* untuk mengetahui konsistensi posisi *implant* setelah diimplankan di dalam tubuh. Kemudian uji *compressive strength* dilakukan untuk mengetahui kekuatan untuk menahan gaya secara horizontal.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi komposit Col-HA terhadap sifat fisis (gugus fungsi melalui FTIR, morfologi melalui SEM, densitas) sifat mekanik (pergeseran *pull out* dan *compressive strength*) dan sifat biologi (sitotoksitas (*MTT assay*) dan laju degradasi) ?
2. Berapa rasio komposisi optimal Col-HA yang sesuai untuk pengaplikasian *Cranio plug* dalam karakter sifat fisis, mekanik dan biologi?

1.3 Batasan Masalah

1. Bahan dasar yang digunakan adalah *collagen* tipe I CV. Biochitosan, Hydroxyapatite (HA) nano partikel dari BATAN, asam asetat 2%, etanol, PBS, NaOH 1% dan *crosslinker glutaraldehyde*.
2. Design sampel karakteriasi berbentuk silindris seperti pada penelitian Kim *et al.*, 2019 dan *prototype cranio plug* tulang Col-HA dibuat berdasarkan geometri *Burr Hole* diameter 16 mm, yang terdapat pada penelitian Schantz *et al.* pada tahun 2006.
3. Sintesis *cranio plug* menggunakan metode *molding* dan *freeze drying*.
4. Pengujian yang dilakukan antara lain : gugus fungsi melalui FTIR; morfologi melalui SEM; uji densitas; uji sitotoksitas (*MTT assay*); uji degradasi; uji *pull out*; dan uji *compressive strength*.
5. Rasio Col-HA yang digunakan pada penelitian adalah 75:25, 50:50, 30:70, dan 40:60.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi komposit Col-HA terhadap sifat fisis (gugus fungsi melalui FTIR, morfologi melalui SEM, densitas) sifat mekanik

(pergeseran *pull out* dan *compressive strength*) dan sifat biologi (sitotoksitas (*MTT assay*) dan laju degradasi).

2. Mengetahui komposisi optimal Col-HA yang sesuai untuk pengaplikasian *cranio plug* dalam karakter sifat fisis, mekanik dan biologi.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi pada keilmuan tentang bahan dasar *biodegradable cranio plug* dan dapat menjadi acuan teori dalam penelitian selanjutnya terkait aplikasi material dan pengembangan untuk *cranio plug*.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan biomaterial kombinasi Col-HA sebagai *cranio plug*.