
Perancah Hidrogel untuk Aplikasi Rekayasa Jaringan Tulang

Hydrogel Scaffold for Bone Tissue Engineering Application

Erlina Sih Mahanani

School of Dentistry, Faculty of Medicine and Health Science, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Corresponding : erlinasihmahanani@yahoo.co.id

Abstrak

Pendahuluan. Tulang mempunyai kemampuan untuk memperbaiki dirinya sendiri. Kasus defek tulang yang kecil dapat diperbaiki sendiri, tetapi pada *critical defect* membutuhkan campur tangan pembedahan untuk merekonstruksi jaringan tulang. Sejak akhir dekade lalu, rekayasa jaringan telah digunakan dan dikembangkan dalam kedokteran regeneratif, termasuk di dalamnya adalah regenerasi tulang. **Tujuan.** Tujuan dari artikel ini adalah untuk memberikan tinjauan secara komprehensif dari perancah hidrogel tentang kelebihanannya, osteokonduktivitas, sifat fisik, degradasi, dan juga kemampuan mengontrol pelepasan substrat akan didiskusikan dalam artikel ini. **Diskusi.** Perancah, sel, dan faktor pertumbuhan adalah tiga komponen dalam rekayasa jaringan untuk menentukan keberhasilan dari suatu rekonstruksi jaringan. Perancah hidrogel perancah yang biodegradable dan biomaterial 3 dimensi dengan kemampuan menyerap air yang banyak tetapi dapat mempertahankan stabilitas dimensinya. **Kesimpulan.** Perancah hidrogel memiliki peran yang sangat luas dalam aplikasi rekayasa jaringan tulang.

Kata kunci: hidrogel, perancah, tissue engineering, regenerasi tulang.

Abstract

Introduction. Bones have ability to repair. In case small defect, bone can be repaired by themselves, but large defect needs surgery application to reconstruct the bone tissue. Since the last decade, tissue engineering has been used and developed in regenerative medicine, including in bone regeneration. **Objective.** The aim of this article is to provide the comprehensive overview of hydrogel scaffold with their advantages, osteoconductivity, properties, degradation characteristic, furthermore the ability to control the substrate release are discussed in this review. **Discussion.** Scaffold, cells, and growth factors are three components in tissue engineering to determine the success of reconstruction. Hydrogel scaffolds are the biodegradable scaffold and three-dimensional biomaterial with ability to absorb large amounts of water meanwhile maintaining their dimensional stability. **Conclusion.** Hydrogel scaffolds have played role in wide range of bone tissue engineering application.

Keyword: hydrogel, scaffold, tissue engineering, bone regeneration

Pendahuluan

Kerusakan tulang atau defek tulang dapat diakibatkan oleh benrmacam-macam sebab, seperti trauma, penyakit degeneratif, pengangkatan tumor, dan juga kecacatan pada masa pertumbuhan atau pembentukannya. Tulang memiliki kemampuan untuk memperbaiki kerusakan oleh dirinya sendiri pada kasus-kasus defek kecil atau ringan.¹ Kerusakan tulang yang cukup besar atau melibatkan jaringan yang luas, tidak dapat sembuh sendiri tanpa adanya intervensi tindakan medis sering disebut *critical defect*. Defek ini ternyata tidak dapat diperbaiki sendiri oleh tulang. Intervensi pembedahan diperlukan untuk merekontruksi *critical defect* supaya tulang dapat berfungsi kembali.^{2,3}

Rekontruksi tulang dengan intervensi pembedahan memerlukan suatu bahan yang dapat membantu berjalannya keberhasilan rekontruksi tersebut. Teknologi rekayasa jaringan saat ini berkembang pesat untuk memfasilitasi regenerasi jaringan sesuai dengan yang diperlukan. Secara garis besar teknologi rekayasa jaringan melibatkan tiga faktor yang sangat mempengaruhi keberhasilan rekontruksi jaringan. Ketiga faktor tersebut adalah perancah, sel dan molekul signal.⁴

Hidrogel adalah salah satu perancah yang banyak digunakan dan merupakan suatu teknologi biopolimer dengan *crosslinking* fisik maupun kimiawi. Perancah hidrogel terbuat dari bahan yang sangat dekat dengan tubuh manusia, strukturnya menyerupai matriks ekstraselular. Teknologi hidrogel banyak digunakan dalam bidang kedokteran karena memiliki kemampuan menyerap air, memiliki tempat untuk suatu substrat lain dimuatkan, sehingga berfungsi

sebagai agen pembawa atau *delivery vehicle* untuk molekul bioaktif. Perancah hidrogel terbuat dari bahan hidrogel memiliki struktur 3 dimensi dan berpori sehingga dapat dilekati sel untuk pertumbuhan jaringan.⁵ Perancah hidrogel sangat sesuai untuk kebutuhan teknologi rekayasa jaringan sehingga ketiga faktor dapat dikolaborasikan dan jaringan yang dituju dapat merekonstruksi kerusakannya.^{6,7}

Artikel ini ditujukan untuk memberikan tinjauan dan ulasan terhadap kemampuan perancah hidrogel dalam memperbaiki kerusakan jaringan tulang.

Diskusi

Bidang rekayasa jaringan atau *Tissue Engineering* saat ini sedang berkembang sangat pesat dan merupakan teknologi yang berperan dalam keberhasilan rekonstruksi jaringan supaya jaringan yang rusak dapat berfungsi kembali. Keberhasilan rekayasa jaringan sangat ditentukan oleh 3 faktor yang telah banyak dikemukakan oleh peneliti-peneliti terdahulu. Ketiga faktor tersebut adalah perancah atau *scaffold*, sel (dalam hal ini *stem cell* sering digunakan), dan molekul signal seperti pada bagan di Gambar 1.^{4,8,9} Perancah merupakan bahan biomaterial yang berperan sebagai tempat, lingkungan untuk tumbuh, berkembang, dan berdiferensiasinya sel sesuai dengan target jaringan yang akan direkonstruksi. Perancah harus memiliki desain yang sesuai untuk tumbuhnya sel yang bersangkutan baik dari segi porositasnya, profil dan lamanya terdgradasi dengan sendirinya, serta kemampuannya dimuati suatu bahan yang berfungsi memberikan molekul signal untuk dimanfaatkan oleh sel yang terdapat dalam perancah maupun sel disekitarnya.^{1,10} Perancah yang ditujukan untuk merekonstruksi jaring-

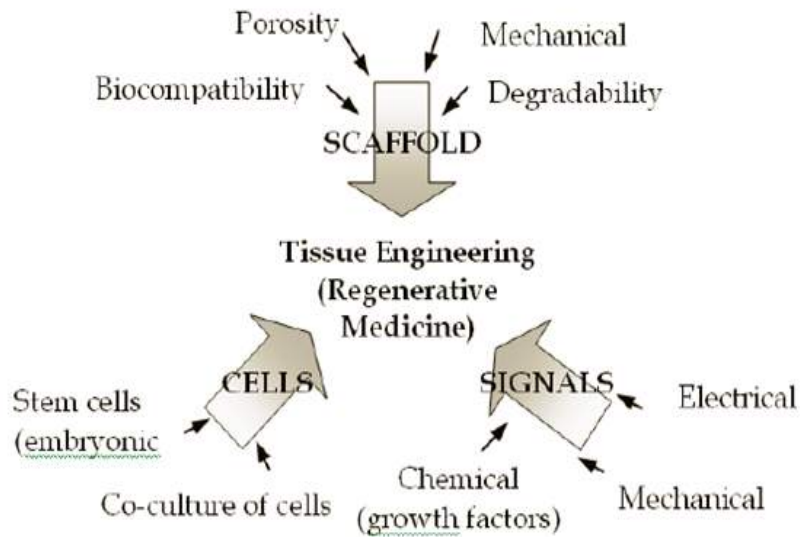
gan tulang harus memiliki porusitas yang sesuai dengan osteoblas, memiliki sifat osteokonduksi yang baik, dapat terdegradasi dalam waktu yang sesuai dengan diferensiasi sel osteoblas sampai osteoblas mampu mensekresikan matriks ekstraselularnya. Hal ini akan berhubungan dengan sifat mekanis dan kimiawi dari perancah. Selain itu perancah harus memenuhi syarat untuk memiliki sifat biokompatibilitas, dan osteoinduksi dengan dipadukan bahan maupun protein lain yang dimuatkan dalam perancah.^{1,7,11}

Sel merupakan bagian penting dalam rekonstruksi jaringan yang akan bekerja membangun jaringan yang rusak. Sel memerlukan lingkungan yang sesuai untuk hidup, berproliferasi, dan berdiferensiasi menjadi sel tulang atau osteoblas. Perancah berfungsi menyediakan lingkungan untuk sel sehingga sel menetap di tempat yang akan direkonstruksi dan menjalankan fungsinya untuk membangun jaringan tulang baru. Tanpa adanya sel osteoblas yang bekerja dengan baik maka jaringan tulang tidak akan terbentuk. Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kemampuan perancah untuk dilekati sel antara lain bentuk permukaan, kekasarannya, adesi molekul permukaan perancah, *iso electric point* bahan perancah, hidrofobisitas bahan, dan lain-lain. Faktor-faktor tersebut merupakan bahan pertimbangan untuk mendisain perancah.^{1,8,9}

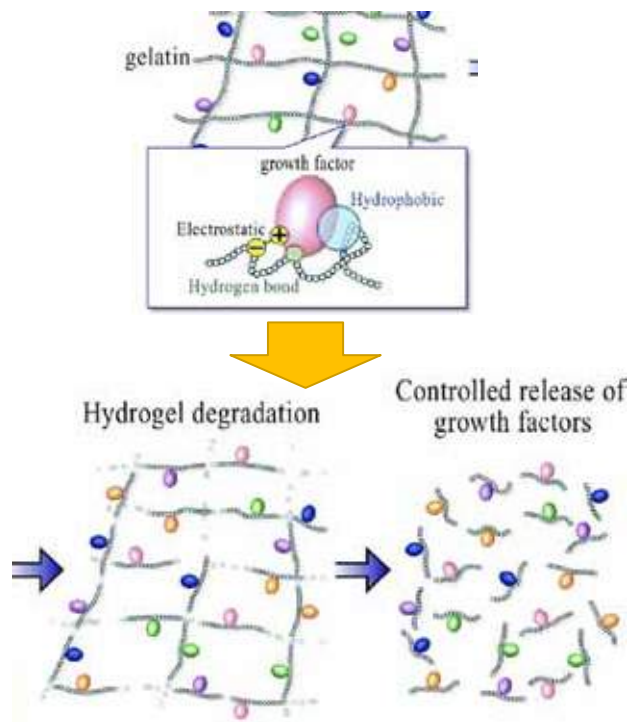
Sel yang digunakan dalam *tissue engineering* bisa berupa sel yang ditambahkan dari luar, diinkorporasikan dengan perancah, maupun mengandalkan sumber sel yang ada dalam jaringan tersebut. Sel yang sering digunakan adalah *stem cell*. Hal ini disebabkan *stem cell* atau sel punca merupakan sel yang masih asli dan belum terdefernsiasi menjadi fungsi sel yang lain. Sel punca dapat dideferensiasikan menjadi sel lain sesuai

dengan jaringan yang akan direkonstruksi. Sel punca dengan diberi stimuli dapat berdiferensiasi menjadi sel lemak, sel tulang, sel saraf, sel otot, maupun sel jantung, sehingga kemampuan berdiferensiasi dan menjadi berbagai sel dewasa inilah maka sel punca fleksibel untuk tujuan memperbaiki jaringan (Javaid, 2012).^{3,12} Berdasar sumbernya sel punca dapat berasal dari darah yang disebut *hematopoeitic stem cell*, lemak hasil *liposuction*, dari sumsum tulang (*bone marrow*), dari tali pusat. Sel punca bersumber tali pusat dapat diisolasi dari darah tali pusatnya (*umbilical cord blood*), dari *wharton jelly* maupun dari tali pusatnya.¹³

Molekul signal merupakan bagian yang tidak kalah penting, karena berperan memberi stimuli sel untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel tulang. Kandungan molekul signal diperlukan selama berlangsungnya proses rekonstruksi tulang, sehingga tidak boleh terlepas ke jaringan dengan cepat, karena akan menjadi tidak efektif dan pada saat stimuli tersebut masih diperlukan, molekul signal sudah habis terlepas. Oleh karena itu perlu desain *delivery vehicle* yang sesuai untuk melepaskan molekul signal sedikit demi sedikit sampai terbentuknya sel osteoblast yang telah mampu mensekresikan matriks tulang. *Delivery vehicle* didisain pada perancah sehingga degradasi perancah dapat sesuai dengan kecepatan yang diharapkan.^{1,4} Proses degradasi menjadi bagian terlepasnya signal molekul, semakin pelan perancah terdegradasi makin pelan pula pelepasan molekul signal ke lokasi rekonstruksi tulang. Peneliti-peneliti telah melaporkan proses pelepasan molekul signal seiring dengan terlepasnya ikatan silang (*crosslinking*) pada perancah. Skema proses pelepasan molekul signal disajikan pada Gambar 2.^{7,9,14,15}



Gambar 1. Bagan 3 komponen *tissue engineering*.⁹



Bahan molekul signal dimuatkan pada perancah dengan terjebak pada ikatan silang maupun menempel pada pori-pori perancah.

Lama terlepasnya ikatan silang pada perancah ini dapat didisain sehingga terlepasnya molekul signal dapat dikontrol juga.⁷

Kesimpulan

Berbagai sisi menunjukkan bahwa perancah hydrogel memiliki sifat fisik berpori-pori, dapat dilakukan crosslinking untuk memperkuat ikatan di dalamnya, dapat dimuati bahan yang berfungsi sebagai molekul signal, degradasi dan pelepasan molekul signal dapat dikontrol, biokompatibel, biodegradable, sehingga perancah hidrogel memiliki peran yang luas dan sesuai untuk aplikasi rekayasa jaringan untuk regenerasi jaringan tulang.

Daftar Pustaka

1. Blackwood, K.A., Bock, N., Dragvill, T.R., and Woodruff, M.A., Scaffolds for Growth Factor Delivery as Applied to Bone Tissue Engineering, *International Journal of Polymer Science Volume, 2012*, 1-25.
2. Spicer P.P., Kretlow J.D., Young S, Jansen J.A., Kasper F.K., Mikos A.G., Evaluation of bone regeneration using the rat critical size calvarial defect, *Nature Protocols* 2012; 7: 1918–1929
3. Javaid M.A., and Kaartinen M.T., Mesenchymal Stem Cell-based Bone Tissue Engineering, *International Dental Journal Of Student's Research*, Oct 2012-Jan 2013, Volume 1, Issue 3
4. Tabata ,Y., 2003, Tissue Regeneration Based on Drug Delivery Technology, *Topics in Tissue Engineering e-book, Eds. N. Ashammakhi & P. Ferretti*, 1-32.
5. Drury J.L., and Mooney D.J., Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications, *Biomaterials*; 2003; 24 (24): 4337–4351
6. Matsui M., and Tabata Y., 2012, Enhance angiogenesis by multiple release of platelet-rich plasma contents and basic fibroblast growth factor from gelatin hydrogel, *Acta Biomaterilia*, 8(5), 1792-801.
7. Kurita J, Miyamoto M, Ishii Y, Aoyama J, Takagi Y, Naito Z, Tabata Y, Ochi M, and Shimizu K, Enhanced Vascularization by Controlled Release of Platelet-Rich Plasma Impregnated in Biodegradable Gelatin Hydrogel, *Ann Thorac Surg*, 2011;92:837– 44.
8. Yang S, Leong KF, Du Z, Chua CK, The Design of Scaffolds for Use in Tissue Engineering. Part I. Traditional Factors, *Tissue Engineering*, 2001; 6(7),
9. Partap, S., Plunkett, N. A., and O'Brien F. J., (2010). *Bioreactors in Tissue Engineering*, Tissue Engineering, Daniel Eberli (Ed.), ISBN: 978-953-307-079-7, InTech, Available from:<http://www.intechopen.com/books/tissue-engineering/bioreactors-in-tissue-engineering>.
10. Saito, T., and Tabata, T., 2012, Preparation of gelatin hydrogels incorporating low-molecular-weight heparin for anti-fibrotic therapy, *Acta Biomater*.8(2):646-52.
11. Tabata, Y., 2011, Biomaterial Design of Culture Substrates for Cell Research, *Inflammation and Regeneration, Vol 31* No. 2, 137-145.
12. Lehman G, Palmero P, Vcacciotti L, Pecci R, Campagnolo L, Bedini R, Siracusa G, Bianco A, Camaioni A, Montanaro L, Design, Production And Biocompatibility Of Nanostructured Porous Hap And Si-Hap Ceramics As Three-Dimensional Scaffolds For Stem Cell Culture And Differentiation, *Ceramics-Silikaty*, 2010; 54 (2); 90-96

-
13. Saputra, V., 2006. Dasar-dasar Stem Cell dan Potensi Aplikasinya. *Cermin Dunia Kedokteran*, -(153), pp. 21-25.
 14. Sunarso, Sutarno, Tsuru K, Ana ID, and Ishikawa K, Effect Of Crosslinking To The Mechanical Property Of Apatite Gelatin Hybrid For Bone Substitution Purposes, *Indo. J. Chem.*, 2011, 11 (3), 267 – 272.
 15. Hennink WE., and VanNostrum CF, Novel crosslinking methods to design hydrogels, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012; 64: 223–236